

La problematica relativa alla presenza di coformulanti pericolosi nei preparati antiparassitari di uso agricolo o domestico

Maristella RUBBIANI

Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - Viene descritta la problematica relativa alla presenza di coformulanti pericolosi utilizzati come solventi, adesivanti, bagnanti, tensioattivi ed altro, nei preparati antiparassitari di uso agricolo, domestico o civile. In funzione dell'uso previsto, queste tipologie di preparati contengono al loro interno notevoli quantità di coformulanti, spesso più pericolosi della sostanza attiva autorizzata. La normativa vigente non prevede, per alcuni di questi agenti, l'obbligatorietà della dichiarazione in etichetta relativamente alla identità ed alla concentrazione della sostanza utilizzata come coformulante all'interno del preparato. Talvolta, in caso di intossicazione ad esempio, risulta estremamente difficoltoso risalire alla vera causa del danno tossicologico. Anche a livello ambientale, la persistenza di alcuni preparati antiparassitari può risultare enormemente amplificata dalla presenza di coformulanti inseriti nel preparato per aumentarne la durata dell'azione efficace.

Parole chiave: coformulanti, antiparassitari, biocidi, sostanze pericolose.

Summary (*Problems related to the presence of dangerous co-formulating agents and adjuvants in plant protection products and biocides*). - Problems related to the presence of dangerous co-formulating agents and adjuvants in plant protection products and biocides are described. Usually, these kind of preparations are made including big quantities of different inerts (solvents, adhesives, wetting agents, surfactants, etc.), often more dangerous than the active ingredients. The obligatory declaration on the label about identity and concentration of some of these substances is not provided by the actual legislation. Sometimes, as in the case of accidental poisoning, the real nature of the toxicological damage is difficult to recognize. Also for the environmental compartment, the persistence of some preparation can be hugely increased by the presence of inerts added on purpose for lasting the efficacy.

Key words: co-formulating agents, inerts, adjuvants, plant protection products, biocides, dangerous substances.

Introduzione

Con il termine "ingrediente attivo" viene normalmente definito l'agente che possiede la proprietà di prevenire, distruggere, repellere o mitigare un organismo nocivo mentre con il termine "coformulante" si intende ogni altro ingrediente presente nella formulazione antiparassitaria, che non possiede nessuna di queste specifiche funzioni.

Con il termine di "adiuvante" si intende invece un preparato che non contiene sostanze attive, ma sostanze a funzioni diverse (ad es. disperdenti, bagnanti, surfactanti, ecc.), che viene addizionato al formulato antiparassitario al momento dell'uso per potenziarne le caratteristiche [1].

Alcune sostanze possono essere utilizzate come ingredienti attivi in certi prodotti specifici ma fungere da solventi, ed essere quindi considerati coformulanti in altri preparati.

Significativo ad esempio il caso dell'alcol isopropilico, contenuto in alcuni pesticidi antimicrobici come ingrediente attivo ma utilizzato come solvente in alcuni insetticidi [2].

La funzione principale di queste sostanze, solitamente utilizzate come solventi e coadiuvanti nei preparati antiparassitari di uso agricolo, domestico e civile, è essenzialmente quella di veicolare l'ingrediente attivo in un mezzo (acquoso o solvente) per permetterne il contatto con la pianta o l'insetto da combattere, aumentando così l'efficacia del preparato.

Nei preparati antiparassitari gli agenti coformulanti vengono addizionati ai principi attivi sia per solubilizzare la sostanza attiva, sia per aumentarne l'efficacia, ottimizzando il rilascio ed il trasporto verso l'organismo target od aumentando il tempo di contatto, la penetrazione, la bagnabilità e quindi, più in generale, l'assunzione da parte del bersaglio [3].

Mentre per legge solo l'ingrediente attivo deve essere specificato in etichetta con nome e percentuale in peso presente nel prodotto finito, per i coformulanti è sufficiente il nome collettivo ("coformulanti e solventi") e la percentuale cumulativa presente nel prodotto, senza l'identificazione specifica di ogni sostanza.

Sono esclusi da questa norma solo alcuni solventi, come lo xilene, per i quali sussiste l'obbligatorietà della dichiarazione del nome e della percentuale in peso.

La normativa europea

La normativa comunitaria che regola l'utilizzo delle sostanze attive antiparassitarie mediante la Direttiva EU/91/414 [4] e delle sostanze e preparati di uso biocida mediante la Direttiva EU/98/8 [5], prevede un'armonizzazione ed una implementazione a livello degli Stati membri già ampiamente sperimentata e validata.

Al momento invece, l'approccio per la definizione di normative comunitarie che consentano la regolamentazione dell'uso di coformulanti e adiuvanti è ancora in discussione, come adeguamento tecnico alla Direttiva EU/91/414.

A tutt'oggi, la suddetta Direttiva EU 91/414, concernente l'immissione sul mercato di prodotti fitosanitari, tratta solo indirettamente dei coformulanti come parte del preparato da testarsi.

In questa procedura non rientrano però i cosiddetti adiuvanti, ovvero le sostanze od i preparati da aggiungersi al momento dell'uso ad un determinato preparato per potenziarne le capacità.

L'allegato III della Direttiva EU/91/414, ovvero le richieste per la stesura del dossier da sottoporsi all'autorizzazione dell'immissione in commercio di un prodotto fitosanitario, richiede l'esecuzione di test sul prodotto finito, e prevede che "in casi individuali si renda necessaria per i coformulanti (ad es. solventi e surfactanti) la richiesta di informazioni secondo quanto previsto dall'allegato II, parte A: richiesta del dossier da sottoporsi ai fini dell'inclusione di una sostanza attiva nell'allegato I, parte A, sostanze chimiche autorizzate".

Successivi adeguamenti della Direttiva EU/91/414 prevedono inoltre la possibilità della creazione di una lista di sostanze vietate o limitate nell'impiego come coformulanti in un preparato fitosanitario, ma non sono ancora previsti i criteri per l'inclusione in queste liste.

A livello comunitario, oltre alla Direttiva EU/91/414, altre due Direttive risultano applicabili alle sostanze utilizzate come coformulanti ed ai preparati adiuvanti.

La prima è la Direttiva EU 67/548 e successivi adeguamenti [6], relativa alla classificazione, etichettatura ed imballaggio delle sostanze pericolose, siano esse, in questo caso, sostanze attive, coformulanti o sostanze adiuvanti, utilizzate nei prodotti fitosanitari od in quelli ad uso biocida.

Le proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche delle sostanze utilizzate vengono valutate per definirne le caratteristiche di pericolosità (*hazard identification*) ai fini di una corretta classificazione e di una conseguente etichettatura ed imballaggio.

Le sostanze utilizzate come coformulanti, solventi o adiuvanti che non risultano presenti nell'Inventario Europeo delle Sostanze Esistenti (EINECS) devono essere notificate, al momento dell'immissione in commercio, secondo quanto previsto dalla settima modifica al progresso tecnico della Direttiva EU/67/548 [7].

La seconda normativa in cui ricadono coformulanti e adiuvanti è la Direttiva EU/99/45 (cosiddetta "Direttiva preparati") relativa alla classificazione, etichettatura ed imballaggio dei preparati pericolosi [8], applicabile a tutti i preparati pericolosi, ma che esclude al momento i preparati fitosanitari ed i biocidi oltre ad altre categorie speciali (come ad es. i farmaci, gli additivi ed i cosmetici).

Mentre solo nel 2004 anche i preparati fitosanitari ed i biocidi ricadranno nei meccanismi previsti dalla "Direttiva preparati", gli adiuvanti composti da più di una sostanza sono già adesso coperti dalle norme dettate dalla Direttiva EU/99/45.

Pertanto, il responsabile dell'immissione in commercio del preparato adiuvante è obbligato alla valutazione delle proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche del preparato in discussione secondo quanto previsto dai criteri della Direttiva.

In analogia con quanto previsto dalla Direttiva EU/67/548 relativa alle sostanze pericolose, se l'adiuvante viene classificato "pericoloso" sarà imballato ed etichettato in accordo con le norme della "Direttiva preparati", utilizzando gli appropriati simboli, frasi di rischio e consigli di prudenza.

Al momento quindi, in assenza di legislazione comunitaria relativa alle procedure di registrazione di queste sostanze, la normativa vigente si attiene alle procedure nazionali [9].

La normativa USA

Per ciò che concerne la legislazione USA, già nel 1987 l'Environmental Protection Agency (EPA) mise a punto una strategia per la riduzione degli effetti dovuti ai coformulanti contenuti nei preparati fitosanitari, anche per la definizione di criteri che ne giustificassero la presenza e la validità.

E' stata prevista quindi dall'EPA la creazione di quattro liste di priorità di tutti i coformulanti e solventi utilizzati, in dipendenza dalla tossicità.

Nella lista 1 ("Sostanze coformulanti di rilevanza tossicologica"), erano inizialmente allocate sostanze classificate cancerogene, teratogene, mutagene, neurotossiche, capaci di produrre effetti cronici, effetti ecotossicologici o che mostrano capacità di bioaccumulo.

In generale, le sostanze elencate nella lista 1 sono state oggetto di valutazione da parte di organismi internazionali come ad esempio il National Toxicology Program (NTP) o International Agency for Research on Cancer (IARC).

Inizialmente, la prima lista 1 conteneva 40 sostanze (ad esempio benzene, formaldeide, pentaclorofenolo), che sono state progressivamente eliminate dai preparati fitosanitari e sostituite con sostanze meno pericolose (Tab. 1).

Tabella 1. - Sostanze presenti nell'iniziale lista 1 dell'Environmental Protection Agency (EPA)

Chemical Abstract Service (CAS)	Nome chimico
62-53-3	Aniline
1332-21-4	Asbestos fiber
71-43-2	Benzene
1332-21-9	1,4-Benzenediol
3068-88-0	B-Butyrolactone
7440-43-0	Cadmium compounds
75-15-0	Carbon disulfide
56-23-5	Carbon tetrachloride
108-90-7	Chlorobenzene
67-66-3	Chloroform
62-73-7	DDVP
106-46-7	p-Dichlorobenzene
117-87-7	Di-ethylhexylphthalate (DEHP)
54-14-7	1,1-Dimethylhydrazine
540-73-8	1,2-Dimethylhydrazine
534-52-1	Dinitro-o-cresol
51-26-5	Dinitrophenol
123-91-1	Dioxane
106-89-8	Epichlorhydrin
110-80-5	Ethanol, 2-ethoxy
111-15-9	Ethanol ethoxy acetate
96-45-7	Ethylene thiourea
107-06-2	Ethylene dichloride
109-86-4	Ethylene glycol monomethyl ether
140-88-5	Ethyl acrylate
77-83-8	Ethyl methyl glycidate
50-00-0	Formaldehyde
70-30-4	Hexachlorophene
110-54-3	n-Hexane
302-01-2	Hydrazine
78-59-1	Isophorone
7439-92-1	Lead Compounds
568-64-2	Malachite Green
1191-80-6	Mercury oleate
591-78-6	Methyl n-butyl ketone
74-87-3	Methyl chloride
75-09-2	Methylene chloride
79-46-9	2-Nitropropane
25154-52-3	Nonylphenol
30525-89-4	Paraformaldehyde
87-86-5	Pentachlorophenol
127-18-4	Perchloroethylene (PERC)
108-95-2	Phenol
90-43-7	o-Phenylphenol
78-87-5	Propylene dichloride (1,2-dichloropropane)
75-56-9	Propylene oxide
8003-34-5	Pyrethrins and pyrethroids
81-88-9	Rhodamine B
10588-01-9	Sodium dichromate
131-52-2	Sodium pentachloroheptate
26471-62-5	62-56-6 Thiourea
79-00-5	Toluene diisocyanate
56-35-9	1,1,2-Trichloroethane
79-01-6	Tributyl tin oxide
1330-78-5	Trichloroethylene
78-30-8	Tri-cresylphosphate (TCP)
	Tri-orthocresylphosphate (TOCP)

Tabella 2. - Sostanze presenti nell'attuale lista 1 dell'Environmental Protection Agency (EPA)

Chemical Abstract Service (CAS)	Nome chimico
117-84-0	Dioctyl phthalate
50-00-0	Formaldehyde
123-31-9	Hydroquinone
78-59-1	Isophorone
25154-52-3	Nonylphenol
108-95-2	Phenol
568-64-2	Malachite Green
81-88-9	Rhodamine B

Al momento, a livello USA vi sono circa 160 preparati che contengono ancora una delle otto sostanze rimaste elencate nella lista 1 (Tab. 2).

Per alcune di queste sostanze (diethylsilftalato, diottiladipato, isoforone, nonilfenolo, fenolo e rodamina B), le autorità USA stanno valutando le documentazioni a supporto dell'uso, con l'intenzione della progressiva eliminazione in mancanza di giustificati motivi.

Per la formaldeide si sta attendendo il Registration Eligibility Document che ne determinerà la sospensione dall'uso, e per la malachite verde si attende lo smaltimento delle scorte di formulati esistenti per la definitiva eliminazione del commercio come coformulante nei preparati fitosanitari.

La lista 2 (Tab. 3) comprende "Sostanze coformulanti da valutarsi prioritariamente", che sono generalmente correlate per struttura o classe chimica a sostanze incluse nella lista 1.

Molte delle sostanze incluse in questa lista sono state identificate e selezionate per la valutazione da parte del Toxic Substances Control Act (TSCA). Inizialmente, 64 sostanze erano elencate nelle lista 2 e presenti in oltre 9000 preparati.

Al momento, l'attività dell'EPA consiste nella rivalutazione di queste sostanze per annetterle alla lista 3 od alla lista 1.

La lista 3 include "Sostanze coformulanti di tossicità sconosciuta" e comprende sostanze che non appartengono agli altri tre gruppi.

Questa lista includeva circa 1500 sostanze coformulanti per le quali l'EPA ha messo a punto un programma di valutazione tossicologica ed ecotossicologica ai fini della riclassificazione di pericolo.

Questo programma è ormai pressoché concluso e nel 1995 circa 150 sostanze sono state riclassificate e riconosciute sicure, quindi trasferite in lista 4 così come altre 80 trasferite successivamente.

Inoltre, altre sostanze della lista 3 sono state considerate come non più utilizzate nei prodotti fitosanitari e quindi eliminate.

Nel 1989, la lista 4 è stata suddivisa in lista 4A ("Sostanze considerate sicure"), e lista 4B ("Sostanze suffi-

cientemente documentate per poter essere considerate sicure nell'utilizzo all'interno dei prodotti fitosanitari").

Quando una sostanza è elencata nella lista 4B, non vi è ulteriore necessità di azioni regolatorie nei suoi confronti.

Per tutti le nuove sostanze da immettersi in commercio la cosiddetta *inert strategy* prevista dall'EPA, prevede che il produttore presenti un minimo *data base set* basato su studi che caratterizzino la sostanza in esame da un punto di vista tossicologico, sia per la salute umana che per l'ambiente.

Il dossier da presentarsi è riferito proporzionalmente all'utilizzo finale del preparato, essendo ovviamente più esaustivo nel caso di prodotti che andranno a contatto con alimenti, come nel caso dei preparati fitosanitari.

Tra gli studi da presentarsi, dati sull'identificazione della sostanza (comprese le proprietà fisico-chimiche), descrizione dell'uso e delle proprietà della sostanza nel formulato, studi tossicologici (acuti, subacuti, cronici, mutagenesi e teratogenesi), studi e ecotossicologici (tossicità acuta su pesci, crostacei, uccelli), dati relativi al destino ambientale ed all'eventuale presenza come residuo negli alimenti trattati [10].

La problematica dei solventi nei preparati

A livello nazionale, la presenza di solventi pericolosi all'interno di preparati fitosanitari o biocidi è stata storicamente regolamentata dal DM 17/10/84 [11].

L'art. 13 del DM 28/1/1992 [12], che recepisce la Direttiva EU/88/379 [13] relativa alla classificazione ed etichettatura dei preparati pericolosi, abroga per la prima volta il DM del 1984 e prevede quindi che l'esistenza di solventi pericolosi all'interno di un qualsiasi preparato ricada nelle procedure di calcolo generali previste per la definizione della pericolosità del preparato *in toto*.

Quindi, se all'interno della composizione di un preparato fitosanitario o biocida è presente un solvente classificato come pericoloso, il preparato seguirà, per il solvente in questione, i meccanismi di classificazione previsti dalla Direttiva preparati EU/99/45, ultima versione della Direttiva EU/88/379.

Questo per ottenere una valutazione tossicologica del preparato più aggiornata rispetto agli aspetti di pericolosità dovuti alla presenza di solventi classificati all'interno della composizione.

Alla luce di questo nuovo approccio normativo, alcuni casi relativi a solventi specifici sono risultati di particolare rilievo.

In particolare, per ciò che riguarda gli insetticidi per uso domestico, di particolare rilevanza è stato il DM 27/6/1997 [14], che su parere del Consiglio Superiore di Sanità ha proposto il ritiro dal mercato di tutti i preparati contenenti più del 1% di cloruro di metilene, ritenendo che ciò rappresentasse un'elevata pericolosità di preparati proposti per un utilizzo nell'ambito domestico.

Tabella 3. - Sostanze presenti nell'attuale lista 2 dell'Environmental Protection Agency

Chemical Abstract Service (CAS)	Nome chimico
85-68-7	Butyl benzy phthalate
84-74-2	Dibutyl phthalate
84-66-2	Diethyl phthalate
131-11-3	Dimethyl phthalate
117-84-0	Diocetyl phthalate
95-49-6	2-Chlorotoluene
1319-77-3	Cresols
95-48-7	o-Cresol
106-44-5	p-Cresol
108-39-4	m-Cresol
108-94-1	Cyclohexanone
95-50-1	o-Dichlorobenzene
112-34-5	Diethylene glycol monobutyl ether (butyl carbitol)
111-90-0	Diethylene glycol mono ethyl ether (carbitol)
111-77-3	Diethylene glycol mono methyl ether (methyl carbitol)
34590-94-8	Dipropylene glycol monomethyl ether
111-76-2	2-Butoxy-1-ethanol (ethylene glycol monobutyl ether)
5131-86-8	1-Butoxy-2-propanol (1,2-propylene glycol monobutyl ether)
124-16-3	1-Butoxyethoxy-2-propanol
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol
29387-86-8	Propylene glycol monobutyl ether
25498-49-1	Tripropylene glycol monomethyl ether
577-11-7	Diocetyl sodium sulfosuccinate
141-79-7	Mesityl oxide
106-10-1	Methyl isobutyl ketone
75-52-5	Nitromethane
108-88-3	Toluene
29395-43-1	Tolyltriazole
95-14-7	1,2,3-Benzotriazole
120-32-1	2-Benzyl-4-chlorophenol
7500-3	Chloroethane
88-04-0	p-Chloro-m-xylene
97-23-4	Dichlorophene
68-12-2	Dimethyl Formamide
100-41-4	Ethyl benzene
149-30-4	Mercaptobenzothiazole
74-83-9	Methyl bromide
75-43-4	Dichloromonofluoromethane
75-45-6	Chlorodifluoromethane
75-37-6	1,1-Difluoroethane
75-68-3	1-Chloro-1,1-difluoroethane
25168-06-3	Isopropyl phenols. Petroleum hydrocarbons
1330-20-7	Xylene
100-02-7	p-Nitrophenol
106-88-7	Butylene oxide
79-24-3	Nitroethane
75-05-8	Acetonitrile
96-48-0	gamma-Butyrolactone
71-55-6	1,1,1-Trichloroethane
102-71-6	Triethanolamine
111-42-2	Diethanolamine
97-88-1	Butyl methacrylate
80-62-6	Methyl methacrylate. Xylene-range aromatic solvents
95-82-9	2,5-Dichloroaniline
95-76-1	3,4-Dichloroaniline
626-43-7	3,5-Dichloroaniline
554-00-7	2,4-Dichloroaniline
608-27-5	2,3-Dichloroaniline
608-31-1	3,3-Dichloroaniline
101-84-8	Diphenyl ether
76-13-1	Trichlorotrifluoroethane
75-69-4	Trichlorofluoroethane
75-71-8	Dichlorotetrafluoromethane
79-14-2	Dichlorotetrafluoroethane

E' stata quindi prevista una revisione e riclassificazione di tutti i preparati esistenti in commercio e contenenti cloruro di metilene come solvente, considerando, in alternativa al ritiro dal commercio, la proposta di sostituzione con solventi meno pericolosi.

Un altro caso significativo è quello della presenza di solventi petroliferi o nafta, all'interno di preparati di uso fitosanitario, domestico o civile.

La pericolosità di questa classe di composti è dovuta a diversi fattori: tra questi, la presenza di eventuali contaminanti cancerogeni che porterebbero all'applicazione della frase di rischio R45 ("può provocare il cancro") se contenuti all'interno del solvente in concentrazioni superiori a definiti valori *cut-off*.

Ad esempio, l'eventuale presenza di benzene al di sopra dello 0,1%, o quella di dimetilsolfossido in concentrazioni superiori al 3%, od ancora la presenza di 1,3-butadiene al di sopra dello 0,1%.

Un altro problema legato all'uso dei solventi petroliferi è la possibilità di provocare danni ai polmoni in caso di ingestione, come evidenziato dalla frase di rischio R65 ("può provocare danni ai polmoni in caso di ingestione") che caratterizza questa classe di composti.

Il danno polmonare si esplica a causa del meccanismo d'azione di queste sostanze che, se ingerite, possono alterare la tensione superficiale del liquido surfactante a livello degli alveoli polmonari.

La specifica frase di rischio R65 viene applicata al preparato se la concentrazione del solvente è superiore al 10% e se la tensione superficiale media del preparato a 25 °C è inferiore a 33 mN/m.

Un altro caso singolare è quello evidenziato dalla presenza di alcol isopropilico, già classificato con la frase di rischio R36 ("irritante per gli occhi") e recentemente riclassificato con l'aggiunta della frase di rischio R67 ("l'inalazione dei vapori può provocare sonnolenza e vertigini"), introdotta per la prima volta dalla Direttiva EU/98/98 [15].

La stessa Direttiva EU/98/98 ha introdotto la riclassificazione del butano, contenuto come miscele propellenti a base di propan-butano in numerosi preparati aerosol.

E' stata ora prevista l'applicazione della frase di rischio R45 ("può provocare il cancro") qualora il butano utilizzato contenga, come contaminante, concentrazioni superiori allo 0,1% di butadiene.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 21 marzo 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Tominack RL. 2000. Herbicide formulations. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(2):129-35.
2. EPA office of pesticide programs. *Other ingredients in pesticide products*. <http://www.epa.gov/opprd001/inerts/>

3. Hochberg EG. The market for agricultural pesticide Inert Ingredients and adjuvants. In: Foy CL, Pritchard DW (Ed.). *Pesticide formulations and adjuvant technology*. Boca Raton, New York: CRC Press; 1996. p. 203-8.
4. Italia. Decreto legislativo del 17 marzo 1995 n. 194. Direttiva EU/91/414 concernente l'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari. Recepimento nazionale. *Gazzetta Ufficiale* n. 122, 27 maggio 1995.
5. Italia. Decreto legislativo del 25 febbraio 2000 n. 174. Direttiva EU/98/8 concernente l'immissione sul mercato di biocidi. Recepimento nazionale *Gazzetta Ufficiale* n. 149, 28 giugno 2000.
6. Unione Europea. Direttiva EU/67/548 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 196, 16 agosto 1967.
7. Italia. Decreto legislativo del 3 febbraio 1997 n. 52. Direttiva EU/92/32 (settima modifica) concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose. Recepimento Nazionale *Gazzetta Ufficiale* n. 58, 11 marzo 1997.
8. Unione Europea. Direttiva EU/99/45 del 31 maggio 1999, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L200/1, 30 luglio 1999.
9. Johnson, EL. European directives on inert ingredients and adjuvants. In: Foy CL, Pritchard DW (Ed.). *Pesticide formulations and adjuvant technology*. Boca Raton, New York: CRC Press; 1996. p. 13-23.
10. Levine, TE. The Regulation of inert ingredients in United States. In: Foy CL, Pritchard DW (Ed.). *Pesticide formulations and adjuvant technology*. Boca Raton, New York: CRC Press; 1996. p. 1-11.
11. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 17 ottobre 1984. Classificazione, imballaggio ed etichettatura dei preparati destinati ad essere usati come solventi. *Gazzetta Ufficiale* n. 311, 12 novembre 1984.
12. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale del 28 gennaio 1992. Classificazione e disciplina dell'imballaggio e della etichettatura dei preparati pericolosi in attuazione delle direttive emanate dal Consiglio e dalla Commissione delle Comunità Europee. *Gazzetta Ufficiale* n. 46, 29 febbraio 1992.
13. Unione Europea. Direttiva EU/88/379 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L187, 16 luglio 1988.
14. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 27 giugno 1997. Revisione dei presidi medico-chirurgici contenenti cloruro di metilene. *Gazzetta Ufficiale* n. 152, 2 luglio 1997.
15. Unione Europea. Direttiva EU/98/98. 25° Adeguamento al progresso tecnico della Direttiva EU/67/548, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L355, 30 dicembre 1998.