

The point on the classification of titanium dioxide as a carcinogen

Il punto sulla classificazione del biossido di titanio in quanto sostanza cancerogena

Andrea Spinazzè^{1*}, Andrea Cattaneo¹, Domenico Maria Cavallo¹

¹ Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, via Valleggio 11 – 22100 Como

*Corresponding author: andrea.spinazze@uninsubria.it

DOI: 10.36125/ijoeHy.v13i3.452

The classification of certain forms of titanium dioxide (TiO₂) as suspected inhalation carcinogens (Carc. 2; H351(inhalation): “suspected of causing cancer (by inhalation)”) has been published in the Commission Delegated Regulation (EU) 2020/217 of 4 October 2019 (fourteenth adaptation to technical and scientific progress), which amends Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). Furthermore, with Regulation (EU) 2020/217, the provisions for the classification of mixtures and the labeling of certain mixtures containing TiO₂ with specific EUH indications of the European Union. The Regulation provided for a transitional period of eighteen months starting from 1 October 2021. However, the Court of Justice of the European Union has decided to cancel the classification of TiO₂ as a carcinogen provided for by Regulation (EU) 2020/217 (joined cases T-279/20, T-288/20 and T-283/20). In its Judgment, the Court of Justice has questioned the reliability and acceptability of the study on which the classification of the Commission was based, and decided that the classification and labeling of titanium dioxide as a carcinogen is invalid because, in a nutshell, TiO₂ cannot be considered inherently carcinogenic.

La classificazione di alcune forme di biossido di titanio (TiO₂) come sospette sostanze cancerogene per inalazione (Carc. 2; H351(inalazione): “sospettato di provocare il cancro (inalazione)”) è stata pubblicata nel Regolamento Delegato (UE) 2020/217 della Commissione del 4 ottobre 2019 (quattordicesimo adeguamento al progresso tecnico e scientifico), che modifica il regolamento (CE) n. 1272/2008 (Regolamento CLP). Con il Regolamento (UE) 2020/217, inoltre, sono state adottate disposizioni per la classificazione delle miscele e l’etichettatura di determinate miscele contenenti TiO₂ con indicazioni EUH specifiche dell’Unione Europea. Il Regolamento prevedeva un periodo transitorio di diciotto mesi a partire da 1° ottobre 2021. Tuttavia, la Corte di Giustizia dell’Unione Europea ha deciso di annullare la classificazione del TiO₂ come cancerogeno prevista dal Regolamento (UE) 2020/217 (cause riunite T-279/20, T-288/20 e T-283/20). Nella Sentenza, la Corte di Giustizia ha messo in dubbio l’attendibilità e l’accettabilità dello studio cui si basava la classificazione della Commissione e ha deliberato che la classificazione e l’etichettatura del biossido di titanio come cancerogeno non sono valide in quanto, in estrema sintesi, il TiO₂ non può essere considerato intrinsecamente cancerogeno.

Keywords: occupational exposure; CMR; occupational hygiene.

Parole chiave: esposizione occupazionale; CMR; igiene occupazionale.

Classificazione del Biossido di Titano come cancerogeno di categoria 2

Nel novembre 2015 l’Agenzia governativa francese per l’alimentazione, l’ambiente e salute e sicurezza sul lavoro (anses - agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail) ha proposto un dossier a supporto della classificazione del biossido di titanio (TiO₂; EC Number: 236-675-5; CAS Number: 13463-67-7) come cancerogeno per l’uomo (categoria 1) [ANSES, 2016]. Il dossier è stato pubblicato dall’Agenzia europea per

le sostanze chimiche (ECHA - *European Chemicals Agency*) il 31 maggio 2016 [ECHA, 2022a]. Successivamente, è stata aperta la prima consultazione pubblica per periodo di 90 giorni. Nel settembre 2016, il comitato di valutazione del rischio (RAC - *Committee for Risk Assessment*) dell'ECHA ha valutato la proposta di classificazioni armonizzate (Conformemente all'articolo 37, paragrafo 4, del regolamento CLP - (CE) n-1272/2008) [Parlamento Europeo e Consiglio, 2008] e ha risposto ai commenti ricevuti nel periodo di consultazione pubblica [RAC, 2017a]. Sulla base delle evidenze disponibili, il RAC ha assegnato al TiO_2 una classificazione di Cancerogeno di categoria 2 (sostanze di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo; H351 (inalazione): sospettato di provocare il cancro (per esposizione per via inalatoria)) [RAC, 2017b]. Come suggerisce lo stesso regolamento CLP, *"la classificazione di una sostanza nella categoria 2 si basa sui risultati di studi sull'uomo e/o su animali non sufficientemente convincenti per giustificare la classificazione nelle categorie 1A o 1B, tenendo conto della forza probante dei dati e di altre considerazioni. Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati per l'uomo o per gli animali"*. In questo senso, è interessante notare che nel parere relativo alla classificazione del TiO_2 , il RAC specifica che le evidenze disponibili non siano sufficienti a supportare la classificazione del biossido di titanio come cancerogeno di categoria 1A o 1B [RAC, 2017b]. Vengono quindi presentate alcuni elementi a supporto di questa osservazione. In particolare, le seguenti considerazioni vengono discusse:

- le evidenze disponibili mostrano che il TiO_2 non è risultato essere un cancerogeno multi-sito;
- le evidenze disponibili da test animali hanno evidenziato che il TiO_2 può essere considerato cancerogeno per i polmoni, specialmente nei ratti femmina;
- al momento della valutazione non erano disponibili studi attendibili sulla cancerogenicità in specie diverse dai ratti. In questo senso si è tenuto conto di dati di tossicità sperimentali, principalmente a dose ripetuta, che indicano una minore sensibilità di altri piccoli roditori, scimmie ed esseri umani rispetto ai ratti;
- le evidenze disponibili mostrano che la maggior parte dei tumori polmonari del ratto si è verificata in tarda età e che i tumori del polmone del ratto osservati si sono sviluppati solo in condizioni di esposizione per inalazione, associate a sovraccarico di particelle nel polmone e a un marcato carico di particelle dei macrofagi;
- è stata presunta una soglia per lo sviluppo del tumore polmonare (ritenendo che la mutagenicità nelle cellule polmonari dipenda dall'infiammazione cronica e dallo stress ossidativo);
- gli studi epidemiologici disponibili sul TiO_2 non suggeriscono in modo coerente un'associazione tra l'esposizione professionale al TiO_2 e la mortalità per cancro ai polmoni.

Sulla base delle evidenze raccolte, il RAC ha dunque valutato se le evidenze disponibili potessero soddisfare i criteri di classificazione per la categoria 2 di cancerogenicità, oppure se non fosse stato più appropriato non proporre alcuna classificazione per quanto concerne la cancerogenicità. È importante ricordare che le evidenze legate alla cancerogenicità di un agente chimico possono essere ritenute non rilevanti solo se è possibile determinare in modo definitivo che la modalità di sviluppo del tumore ipotizzata (eventualmente da test su animali) non è valida per l'essere umano. Dopo aver esaminato le condizioni sperimentali negli studi su ratti e le differenze inter-specie, il RAC riporta che:

- i dati e i modelli relativi alla dosimetria disponibili documentano un maggiore sequestro di particelle nell'interstizio polmonare umano, ma non escludono un grado significativo di ritenzione di particelle anche negli spazi alveolari umani;
- le prove presentate indicano una minore sensibilità dei primati non umani e dell'uomo all'infiammazione polmonare indotta da particelle a bassa tossicità scarsamente solubili (*PSLT - poorly soluble low toxicity particles*) (compresa l'infiammazione alveolare), ma non documentano sufficientemente una relazione quantitativa dose-risposta dell'infiammazione alveolare nell'uomo;
- non ci sono prove scientifiche convincenti per mettere in discussione la rilevanza umana degli adenocarcinomi del polmone di ratto osservati;
- gli studi epidemiologici, pur non suggerendo in maniera consistente associazioni tra esposizione professionale al TiO_2 e mortalità per cancro al polmone, non consentono di interpretarla come assenza di pericolo per l'uomo.

Sulla base di queste evidenze, il RAC ha ritenuto che non fosse ancora disponibile un percorso di esito negativo sufficientemente dettagliato e specifico per l'uomo. A parere del RAC, le prove sperimentali attualmente disponibili supportano una sensibilità umana inferiore per esposizione a TiO_2 , ma non escludono in modo definitivo un potenziale cancerogeno o un rischio per gli esseri umani. Sulla base delle linee di evidenze disponibili, il RAC ha concluso che una classificazione di cancerogenicità di categoria 2 potesse essere giustificata per il TiO_2 [RAC, 2017a]. Nel contesto della stesura della voce relativa al TiO_2 dell'allegato VI (*"voci armonizzate"*) del Regolamento CLP, il RAC ha ritenuto essenziale evidenziare alcuni aspetti peculiari, e in particolare:

- la modalità di azione per la cancerogenicità del polmone nei ratti non può essere considerata *"tossicità intrinseca"* in senso classico: le particelle depositate, ma non i soluti delle molecole di TiO_2 , possono essere ritenute responsabili della tossicità osservata. Tuttavia, questa modalità di azione determina una tossicità e una cancerogenicità rilevanti che in linea di principio meritano di essere prese in considerazione nella classificazione e nell'etichettatura. Il regolamento CLP non esclude una classificazione di pericolo per la salute innescata dalle caratteristiche chimico-fisiche di una sostanza chimica.
- In generale, la classificazione per la cancerogenicità non specifica una via di esposizione. Tuttavia, il profilo di cancerogenicità polmonare descritto per il TiO_2 è legato in modo specifico alla via di esposizione per inalazione. Attualmente non sono disponibili prove sperimentali di cancerogenicità del TiO_2 per via di esposizione orale o cutanea. La cancerogenicità polmonare del TiO_2 è associata all'inalazione di particelle di TiO_2 respirabili. Sulla base dei dati oggi disponibili, il RAC ritiene definitivamente provato che nessun'altra via di esposizione rappresenti un pericolo di cancerogenicità. Di conseguenza, il RAC propone di classificare il TiO_2 come cancerogeno di categoria 2, con l'indicazione di pericolo *"H351 (inalazione)"*.
- Il biossido di titanio testato per la cancerogenicità per inalazione comprendeva campioni di forma non fibrosa, diverse strutture cristalline e dimensioni delle particelle (comprese particelle primarie su nano- e micro-scala) e nessun trattamento superficiale (o minimi trattamenti superficiali) rilevanti dal punto di vista tossicologico. Il profilo di tossicità determinato designa il biossido di titanio testato come particella *"scarsamente solubile a bassa tossicità"*. Il profilo di tossicità del biossido di titanio fibroso (che non è stato testato negli studi considerati dal RAC) è considerato sostanzialmente diverso in termini di modalità di azione specifica e potenziale cancerogenico. Le specifiche del biossido di titanio soggetto a trattamenti superficiali risultanti in una modalità di azione che non è più definita dalla *"tossicità delle particelle granulari"* di base ma da una tossicità chimica specifica aggiuntiva, non sono coperte dal profilo di tossicità delle sostanze di biossido di titanio testate. Il profilo di cancerogenicità così osservato è specificamente correlato all'esposizione a particelle respirabili di TiO_2 con diverse strutture cristalline e diverse dimensioni delle particelle primarie, ma che non possiedono le caratteristiche morfologiche tali da essere classificate come fibre o un'ulteriore tossicità superficiale specifica a causa del rivestimento delle particelle di TiO_2 .
- Il profilo di cancerogenicità descritto per il TiO_2 non è esclusivamente caratteristico del TiO_2 , ma si applica a un gruppo di sostanze chimiche con un profilo di tossicità simile, che può essere indicato con il termine *"particelle a bassa tossicità scarsamente solubili"*; tuttavia, il parere del RAC si concentra sui dati relativi al TiO_2 e non considerano completamente i dati relativi ad altre particelle di questo tipo.

Nel gennaio 2019, è stata aperta un'ulteriore consultazione pubblica di quattro settimane nell'ambito del quattordicesimo ATP (*adaptation to technical progress*) del regolamento CLP [ECHA, 2022b]. Infine, con il Regolamento Delegato (UE) 2020/217 della Commissione del 4 ottobre 2019 [Commissione Europea, 2020], la classificazione come cancerogeno di categoria 2 del TiO_2 entra in vigore con effetto a partire dal 1 ottobre 2021 (con un periodo transitorio di 18 mesi). Tenendo conto di quanto specificato nel parere del RAC, e in particolare degli aspetti sopra riportati, il Regolamento specifica che *"la classificazione come cancerogeno per inalazione si applica unicamente alle miscele sotto forma di polveri contenenti ≥ 1 % di particelle di biossido di titanio sotto forma di, o incorporato in, particelle con diametro aerodinamico $\leq 10 \mu\text{m}$ "*. Tra le note della classificazione veniva anche riportato che, nel caso del biossido di titanio:

- *"È stato osservato che il pericolo di cancerogenicità della sostanza sorge quando il quantitativo di polveri respirabili"*

inalato è tale da compromettere in misura significativa i meccanismi polmonari di espulsione delle particelle. La presente nota mira a descrivere la particolare tossicità della sostanza e non costituisce un criterio di classificazione a norma del presente regolamento”.

- “Quando la sostanza deve essere immessa sul mercato in forma di fibre (diametro $< 3 \mu\text{m}$, lunghezza $> 5 \mu\text{m}$ e rapporto d’aspetto $\geq 3:1$) o particelle che soddisfano i criteri relativi alle fibre dell’OMS o in forma di particelle aventi una chimica della superficie modificata, le proprietà pericolose devono essere valutate a norma del titolo II del presente regolamento, per accertare se debbano essere applicate una categoria superiore (Carc. 1B o 1A) e/o vie aggiuntive di esposizione (via orale o cutanea)”.

Il regolamento prevede inoltre che, per le miscele contenenti biossido di titanio:

- l’etichetta dell’imballaggio delle miscele liquide contenenti $\geq 1 \%$ di particelle di biossido di titanio di diametro aerodinamico pari o inferiore a $10 \mu\text{m}$ deve recare la seguente indicazione: EUH211: “Attenzione! In caso di vaporizzazione possono formarsi goccioline respirabili pericolose. Non respirare i vapori o le nebbie.”
- L’etichetta dell’imballaggio delle miscele solide contenenti $\geq 1 \%$ di particelle di biossido di titanio deve recare la seguente indicazione: EUH212: “Attenzione! In caso di utilizzo possono formarsi polveri respirabili pericolose. Non respirare le polveri.”
- Inoltre, l’etichetta dell’imballaggio delle miscele liquide e solide non destinate alla vendita al pubblico e non classificate come pericolose che sono etichettate con l’indicazione EUH211 o EUH212 deve recare l’indicazione EUH210.

Come sopra descritto, il con il Regolamento (UE)2020/217 [Commissione Europea, 2020], sono state adottate disposizioni per la classificazione delle miscele e l’etichettatura di determinate miscele contenenti TiO_2 . A supporto di questo percorso, ECHA ha pubblicato nel settembre 2021 una guida alla classificazione ed etichettatura del TiO_2 [ECHA, 2021].

Sentenza di annullamento della classificazione del Biossido di Titano come cancerogeno

Una recente sentenza della Corte di Giustizia dell’Unione Europea (di seguito “il Tribunale”) [Corte di Giustizia dell’Unione Europea, 2022] ha messo in dubbio l’attendibilità e l’accettabilità dello studio su cui si basava la classificazione del TiO_2 proposta dal RAC e adottata dalla Commissione Europea. Più nel dettaglio, il primo elemento critico individuato dal Tribunale è il mancato rispetto del requisito fondamentale secondo il quale occorre basare la classificazione di una sostanza cancerogena su studi affidabili e accettabili e adeguati per valutare il potenziale cancerogeno di tale sostanza. Emerge infatti che nel valutare uno studio scientifico sul quale il RAC ha basato il suo parere di classificazione e di etichettatura (e in particolare lo studio di Heinrich et al., [Heinrich et al., 1995]), il RAC sia incorso in un errore manifesto di valutazione. Emerge infatti che lo studio di Heinrich e collaboratori era stato considerato non affidabile dal proponente della richiesta di classificazione [1], tenuto conto del fatto che tale studio era stato condotto solo su ratti femmina e aveva utilizzato una singola dose, considerata eccessiva. In questo senso quindi, la classificazione e l’etichettatura proposta sarebbe viziata dal fatto che il parere non sarebbe fondato su studi ottenuti con metodi affidabili e accettabili. Il particolare, l’errore attribuito al RAC è quello di aver valutato il livello di sovraccarico polmonare osservato nello studio di Heinrich e collaboratori, concludendo erroneamente che questo non fosse eccessivo. Tale errore sarebbe riconducibile a un errore materiale di calcolo: il RAC avrebbe preso in considerazione lo stesso valore di densità ($4,3 \text{ g/cm}^3$, corrispondente alla densità delle particelle primarie non agglomerate) mentre avrebbe dovuto prendere in considerazione la densità degli agglomerati di particelle, il cui valore indicato in studi scientifici è pari a $1,6 \text{ g/m}^3$). Considerando inoltre che gli agglomerati di particelle occupano un volume maggiore di quello delle particelle non agglomerate, il volume di sovraccarico polmonare effettivo per lo studio di Heinrich et al., sarebbe ben superiore a quello stimato dal RAC, e quindi lo studio sarebbe stato da escludere. In risposta a questa osservazione, Commissione e ECHA hanno portato ulteriori elementi a sostegno della correttezza della classificazione, che in sintesi si riferiscono a seguenti aspetti:

- il parere del RAC non è basato solo sullo studio di Heinrich, per il quale è stato notificato l'errore materiale di calcolo di cui sopra, ma anche su altri dati, su altri parametri di riferimento oltre al sovraccarico polmonare, e quindi sulla forza probante di tali dati.
- L'uso di un valore standard di densità delle particelle ($4,3 \text{ g/cm}^3$) usato dal RAC per il calcolo del sovraccarico polmonare può essere considerato corretto, considerando che nello studio di Heinrich e collaboratori non erano note la portata reale dell'agglomerato e della sedimentazione delle particelle, così come la densità delle particelle elemento che avrebbe anche consentito di evitare l'introduzione di un fattore di incertezza che avrebbe compromesso l'affidabilità tra diversi studi.

Tali argomenti sono stati ad ogni modo in buona sostanza respinti dal Tribunale, che riconosce, peraltro, un ruolo decisivo dello studio di Heinrich et al., nella decisione finale in merito alla classificazione del TiO_2 . In secondo luogo, il Tribunale constata che il processo di classificazione e l'etichettatura del TiO_2 abbia violato il criterio secondo cui la classificazione di una sostanza come cancerogena può riguardare solo una sostanza dotata della proprietà intrinseca di provocare il cancro [Parlamento Europeo e commissione, 2008]. A questo proposito, il Tribunale procede all'interpretazione della definizione di "*proprietà intrinseche*". Al riguardo precisa che, sebbene tale nozione sia assente dal Regolamento CLP, essa deve essere interpretata nel suo senso letterale, come designante le "*proprietà di una sostanza che le appartengono specificamente*", il che è conforme, in particolare, agli obiettivi e all'oggetto della classificazione e dell'etichettatura armonizzate ai sensi di tale regolamento. Inoltre, esso rileva che la classificazione e l'etichettatura contestate mirano a identificare e a rendere noto un pericolo di cancerogenicità del biossido di titanio che, nel parere del RAC, era qualificato come "*non intrinseco in senso classico*". Esso precisa che tale natura "*non intrinseca in senso classico*" deriva da diversi elementi, menzionati sia nel suddetto parere sia nel regolamento CLP. Infatti, il pericolo di cancerogenicità è stato connesso unicamente a determinate particelle di biossido di titanio respirabili presenti in un certo stato fisico, una certa forma, grandezza e quantità, e si manifesta solo in condizioni di sovraccarico polmonare e corrisponde a una "*tossicità delle particelle*", elementi che non costituiscono un pericolo intrinseco ai sensi del Regolamento CLP. Viene anche evidenziato che lo sviluppo di tumori nei polmoni dei ratti (elemento alla base del parere del RAC e della classificazione come cancerogeno di categoria 2) è un effetto che potrebbe essere comune anche ad altre polveri dello stesso tipo (come peraltro riconosciuto anche nel parere del RAC), che deriverebbe da sovraccarico polmonare eccessivo e non da un asserito potenziale cancerogeno del TiO_2 . Anche in questo caso la Commissione e il RAC hanno presentato alcune controdeduzioni, tra le quali:

- il fatto che anche il RAC menziona nel suo parere il pericolo di cancerogenicità come "*non intrinseco in senso classico*" in quanto il RAC ha concluso che "*il meccanismo di azione della cancerogenicità nei ratti non poteva essere considerato una tossicità intrinseca in senso classico*".
- La valutazione secondo la quale il pericolo di cancerogenicità di TiO_2 sarebbe connesso unicamente a determinate particelle di biossido di titanio respirabili, qualora siano presenti in un certo stato fisico, una certa forma, grandezza e quantità.
- La valutazione secondo la quale il pericolo di cancerogenicità si verificherebbe solo in condizioni di sovraccarico polmonare, vale a dire in caso di inalazione di grandi quantità di particelle, dando luogo a una sensibile riduzione dei meccanismi di espulsione delle particelle dal polmone.
- Il fatto che nel Regolamento 2020/217 la classificazione e l'etichettatura del TiO_2 sono accompagnate da note utili a evidenziare la "*particolare tossicità della sostanza*".

In conclusione del percorso, ad ogni modo, il Tribunale conclude che la Commissione è incorsa in un errore manifesto di valutazione, adottando la conclusione contenuta nel parere del RAC secondo la quale il meccanismo di azione della cancerogenicità su cui tale comitato si è basato non poteva essere considerato una tossicità intrinseca in senso classico, ma che doveva essere presa in considerazione nell'ambito della classificazione e dell'etichettatura armonizzate ai sensi del regolamento n. 1272/2008. Il Tribunale precisa che gli esempi di classificazione e di etichettatura

di altre sostanze, illustrano solo casi in cui, anche se si è tenuto conto della forma e della grandezza delle particelle, certe proprietà specifiche delle sostanze sono state tuttavia determinanti per la loro classificazione, situazione che non corrisponde al caso della valutazione condotta per TiO_2 . Viene evidenziato in particolare che, non si può ritenere che un accumulo di particelle nel polmone in quantità sufficienti a provocare una sensibile riduzione dei meccanismi di espulsione delle particelle (ed è tale riduzione a essere indispensabile per la comparsa di un'inflammation cronica, la quale a sua volta comporta gli effetti cancerogeni osservati), aspetto che è stato peraltro identificato come uno degli elementi chiave della tossicità osservata, rientri nelle proprietà intrinseche delle particelle stesse.

In conclusione, anche sulla base degli elementi qui brevemente descritti (e come espresso nel dettaglio nelle cause riunite T-279/20, T-288/20 e T-283/20)[Corte di Giustizia dell'Unione Europea, 2022], la Corte di giustizia dell'Unione Europea ha deciso di annullare la classificazione del TiO_2 come cancerogeno prevista dal Regolamento (UE) 2020/217 [Commissione Europea, 2020]. Il Tribunale ha messo in dubbio l'attendibilità e l'accettabilità dello studio su cui si basava la classificazione della Commissione e ha deliberato che la classificazione e l'etichettatura del biossido di titanio come cancerogeno non sono valide in quanto, in estrema sintesi, il TiO_2 non può essere considerato intrinsecamente cancerogeno.

Bibliografia

ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (on behalf of the French MSCA) - CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Version number: 2. ANSES, 2016

Corte di Giustizia dell'Unione Europea. 2022. Sentenza del Tribunale (Nona Sezione ampliata) del 23 novembre 2022. CWS Powder Coatings GmbH e a. contro Commissione europea. Ambiente e protezione della salute umana – Regolamento (CE) n. 1272/2008 – Classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele – Regolamento delegato (UE) 2020/217 – Classificazione del biossido di titanio in polvere contenente l'1% o più di particelle con diametro inferiore o pari a $10 \mu\text{m}$ – Criteri di classificazione di una sostanza come cancerogena – Affidabilità e accettabilità degli studi – Sostanza dotata della proprietà intrinseca di provocare il cancro – Calcolo del sovraccarico polmonare in particelle – Errori manifesti di valutazione. Cause riunite T-279/20 e T-288/20 e causa T-283/20.

Commissione Europea, 2020. Testo consolidato: Regolamento delegato (UE) 2020/217 della Commissione, del 4 ottobre 2019, che modifica, ai fini dell'adeguamento al progresso tecnico e scientifico, il regolamento (CE) n.

1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele e che rettifica lo stesso regolamento

ECHA - European Chemicals Agency. 2022a. Registry of CLH intentions until outcome. Disponibile online: <https://echa.europa.eu/it/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e18075daff> (ultimo accesso 7 Dic, 2022).

ECHA - European Chemicals Agency. 2022b. Legislazione. Disponibile online: <https://echa.europa.eu/it/regulations/clp/legislation> (ultimo accesso 7 Dic 2022).

ECHA - European Chemicals Agency. 2021. Guide on the classification and labelling of titanium dioxide. September 2021. Disponibile online: https://echa.europa.eu/documents/10162/17240/guide_cnl_titanium_dioxide_en.pdf/d00695e4-e341-0a33-b0ac-bee35cb13867?t=1630666801979 (ultimo accesso 7 Dic 2022).

Heinrich, U., Fuhst, R., Rittinghausen, S., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Koch, W., Levsen, K., 1995. Chronic Inhalation Exposure of Wistar Rats and two Different Strains of Mice to Diesel Engine Exhaust, Carbon Black, and Titanium Dioxide. *Inhal. Toxicol.*, 7, 533–556.

Parlamento Europeo e Consiglio. Regolamento (CE) n. 1272/2008. Disponibile online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/LSU/?uri=CELEX:32008R1272&qid=1457530869587> (ultimo accesso 7 Dic 2022).

RAC - Committee for Risk Assessment. 2017a. Annex 2 Response to comments document (RCOM) to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Titanium dioxide. Riferimento: CLH-O-0000001412-86-163/F

RAC - Committee for Risk Assessment RAC. 2017b. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Titanium dioxide. Riferimento: CLH-O-0000001412-86-163/F. 2017. Disponibile online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/682fac9f-5b01-86d3-2f70-3d40277a53c2> (ultimo accesso 7 Dic 2022).