

La sicurezza dei composti chimici: tipologie di riconoscimento della competenza per i Centri di saggio e i laboratori di analisi

Antonio MENDITTO e Ferdinando CHIODO

Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - L'uso delle sostanze chimiche garantisce indubbi e numerosi vantaggi che risultano irrinunciabili per la società moderna. D'altro canto, la mancanza di conoscenze valide sulle conseguenze derivanti dall'uso delle sostanze chimiche continua a destare molte preoccupazioni. Per garantire la sicurezza dei composti chimici non si può prescindere dalla valutazione dei rischi che a sua volta prevede sia una valutazione dei pericoli che una valutazione dell'esposizione. Queste due attività sono strettamente dipendenti dalla disponibilità di dati e informazioni affidabili prodotti da entità, centri di saggio, laboratori di prova e laboratori clinici la cui competenza specifica sia stata opportunamente riconosciuta. Tutto ciò trova applicazione sia nella fase precedente l'immissione in commercio delle sostanze chimiche che nella fase della loro utilizzazione, durante la quale è necessario una continua sorveglianza a livello ambientale, nel settore degli alimenti e, in alcuni casi, direttamente sull'uomo. Nel campo della sicurezza dei composti chimici oggi ci si è dotati di strumenti legislativi, normativi e procedurali che prevedono le modalità per la valutazione sia della qualità dei dati prodotti che della competenza delle entità che li producono.

Parole chiave: valutazione del rischio chimico, legislazione, armonizzazione, buona pratica di laboratorio, accreditamento.

Summary (*Chemical safety: recognition of competence for test facilities and analytical laboratories*). - The use of chemicals warrants many benefits on which modern society is entirely dependent. On the other hand, the lack of reliable information about the impact of the use of chemicals raises increasing concern. In order to guarantee the safety of chemicals it is mandatory to proceed to risk assessment, which in turn consists of hazard evaluation and exposure estimation. These activities are strictly dependent upon the availability of reliable data and information, produced by, e.g., test facilities, test laboratories and clinical laboratories, the specific competence of which has been properly recognised. All this applies in the pre-marketing phase as well as during the use of chemical substances. In this latter phase it is necessary to carry out an appropriate monitoring of environment, food and, in specific situations, human beings (biological monitoring). In the field of chemical safety, standards, legal instruments and operative instruments are nowadays available. These tools make it possible to assess both the quality of data and the competence of the entities involved in the production of the data themselves.

Key words: chemical risk assessment, legislation, harmonisation, good laboratory practice, accreditation.

Introduzione

Le sostanze chimiche garantiscono indubbi e numerosi vantaggi che risultano irrinunciabili per la società moderna. D'altro canto, alcune sostanze chimiche hanno causato danni all'ambiente e alla salute umana. Gli esempi più noti riguardano l'insorgenza di tumori polmonari e mesoteliomi della pleura in soggetti esposti ad amianto e l'aumento dei casi di leucemia in soggetti esposti a benzene. La mancanza di conoscenze valide sulle implicazioni derivanti dall'uso delle sostanze chimiche rappresenta un problema generale e il loro enorme e crescente numero impedisce che un singolo paese possa effettuare da solo la valutazione del rischio

per tutte le sostanze già presenti sul mercato e di quelle di nuova produzione. Ne deriva la necessità di una cooperazione internazionale che deve essere basata sulla condivisione di regole armonizzate sia per l'esecuzione dei saggi e delle analisi che per il riconoscimento della competenza delle entità coinvolte nella loro esecuzione. Solo in questo modo può essere garantita l'accettazione da parte della comunità internazionale dei dati e delle informazioni ottenute in ogni singolo paese ed evitata una inutile duplicazione degli sforzi.

Negli ultimi decenni è stata realizzata una rete mondiale di paesi industrializzati o in via di sviluppo e di organizzazioni internazionali che intendono promuovere la sicurezza d'uso delle sostanze chimiche.

È stato istituito l'Intergovernmental Forum on Chemical Safety (IFCS), una organizzazione il cui scopo è di coordinare le attività nazionali e internazionali, promuovere la sicurezza nel settore chimico e controllare l'attuazione del programma sulla gestione ecocompatibile delle sostanze chimiche, definito al capitolo 19 dell'Agenda 21 adottata nel 1992 dalla Conferenza dell'ONU sull'ambiente e lo sviluppo (UNCED) in occasione del vertice di Rio [1]. Le raccomandazioni dell'IFCS sono state recepite sia a livello comunitario [2] che in altri paesi. Ad esempio, gli USA hanno recentemente avviato l'High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program (CCP), nel cui ambito dovranno essere portati a termine, entro il 2004, una serie di saggi su 2800 sostanze chimiche prodotte in grandi quantità [3]. Gli studi USA verranno effettuati utilizzando una metodologia armonizzata a livello mondiale, nel quadro del programma Screening Information Data Set, dell'International Council of Chemical Associations sulle sostanze chimiche ad elevato volume di produzione coordinato dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE, OECD nell'acronimo anglosassone). Uno degli obiettivi della strategia dell'Unione Europea (UE) in tema di rischio chimico è quello di riconoscere i risultati dei saggi condotti in altri paesi. Ad esempio, i saggi tossicologici ed ecotossicologici previsti dallo HPV CCP non dovranno essere ripetuti all'interno della Comunità [4].

La valutazione del rischio chimico, che a sua volta prevede sia una valutazione dei pericoli (valutazione delle proprietà intrinseche alla sostanza in questione) che una valutazione dell'esposizione (stima della probabile esposizione connessa all'uso della sostanza), dipende dalla disponibilità di dati e informazioni affidabili prodotti da entità, centri di saggio, laboratori di prova e laboratori clinici la cui competenza specifica sia stata opportunamente riconosciuta. Il processo di valutazione e la condivisione delle informazioni devono essere attuati sia nella fase precedente l'immissione in commercio delle sostanze chimiche che nella fase successiva, quella cioè della loro utilizzazione. A livello internazionale, comunitario e nazionale, nel campo della sicurezza dei composti chimici ci si è dotati di strumenti normativi, legislativi e procedurali che prevedono le modalità per la valutazione sia della qualità dei dati prodotti che della competenza delle entità che li producono.

La sicurezza in campo chimico: nuove sostanze e sostanze esistenti

Nell'UE sono attualmente vigenti alcuni fondamentali strumenti legislativi che disciplinano il settore chimico. Il termine *sostanza chimica* comprende sia le sostanze che i preparati chimici, entrambi definiti dalla Direttiva 67/548/CEE [5]. In alcune direttive

comunitarie sono stabiliti i requisiti in materia di saggio, le misure atte a ridurre i rischi, e gli obblighi in materia di informazione al pubblico (etichettatura, schede di sicurezza, ecc.) riguardo alla sicurezza delle sostanze pericolose e dei preparati pericolosi [5, 6]. Sono state inoltre previste restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso delle sostanze e dei preparati pericolosi [7].

Di recente, la politica comunitaria per quanto riguarda il settore chimico è stata riesaminata dalla Commissione Europea (CE) ed è stata adottata una serie di decisioni volte a rendere più efficace ed efficiente l'attuale sistema di valutazione e controllo. È stata decisa l'adozione del sistema "Registration, evaluation and authorisation of chemicals" i cui requisiti, compresi quelli inerenti ai saggi, si basano sulle proprietà pericolose anche presunte, relativamente all'uso, all'esposizione ed ai volumi delle sostanze chimiche prodotte o importate [4]. Per raggiungere questi obiettivi la CE ritiene importante l'osservanza del principio di precauzione (PP) e una riveduta delle responsabilità dei produttori. Il PP, sancito dall'art. 174 del Trattato, è stato discusso in una comunicazione della CE del 2 febbraio 2000; si applica nei casi in cui, in base a una valutazione preliminare dei pericoli connessi con l'uso di una sostanza chimica, sia presumibile possano esistere potenziali effetti pericolosi per gli esseri viventi o l'ambiente inconciliabili con il livello elevato di protezione stabilito nell'UE [8]. La CE intende inoltre imporre nell'immediato futuro maggiori responsabilità alle imprese che producono, importano o utilizzano le sostanze chimiche, essendo attualmente la valutazione dei rischi compito delle sole autorità. Le sostanze chimiche industriali registrate nel mercato comunitario (circa 100 000, di cui 30 000 con una commercializzazione superiore ad una tonnellata) sono attualmente distinte in sostanze chimiche esistenti e nuove sostanze a seconda che fossero o meno presenti sul mercato nel settembre 1981 [4].

Per le nuove sostanze la Direttiva 67/548/CEE prevede che, se il loro volume di commercializzazione supera i 10 kg l'anno per fabbricante, debba essere preventivamente eseguita una serie di prove (saggi) non cliniche per valutarne i possibili rischi per la salute umana e l'ambiente [5]. Per l'immissione in commercio di quantità ancora più elevate occorre eseguire prove aggiuntive volte a valutarne gli effetti cronici e a lungo termine. Per l'esecuzione di queste prove trovano applicazione sia le linee guida dell'OECD sui principi di Buona pratica di laboratorio (BPL) che la legislazione comunitaria e nazionale che ad essi fa riferimento [9]. I principi di BPL rappresentano un complesso di regole riguardanti l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni con cui, nei Centri di saggio (CdS), sono programmati, eseguiti e controllati i saggi di laboratorio, nonché la loro registrazione e archiviazione e la stesura di una relazione. Il fine

dichiarato dei principi di BPL è quello di promuovere la qualità della sperimentazione non clinica e la produzione di dati sperimentali di qualità; si intende, in altri termini, garantire l'attendibilità e la riproducibilità dei risultati ottenuti dai CdS e promuoverne il mutuo riconoscimento a livello internazionale, contribuendo in tal modo a evitare la duplicazione degli sforzi. Le prove non cliniche sono quegli esperimenti che, effettuati ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti, sono volti a valutare la sicurezza di impiego dei prodotti chimici per gli esseri viventi e l'ambiente. Rientrano nel campo di applicazione della BPL tutte le sostanze chimiche, compresi i prodotti farmaceutici, gli antiparassitari, i prodotti cosmetici, i medicinali ad uso veterinario, gli additivi alimentari, gli additivi per mangimi e i prodotti chimici industriali [9].

Le sostanze esistenti (oltre 100 000 nel 1981, vale a dire oltre il 99% del volume complessivo di tutte le sostanze commercializzate attualmente), nonostante la carente conoscenza delle proprietà e degli usi, non sono soggette agli stessi obblighi di accertamento vigenti per le nuove sostanze. Tra tutte le sostanze esistenti, 140 sono state identificate come prioritarie e devono essere sottoposte obbligatoriamente a una valutazione globale dei rischi ad opera delle autorità degli stati membri [4].

Le regole attuali dell'UE sulla valutazione e il controllo delle sostanze chimiche esistenti è esposto principalmente nel Regolamento 793/93/CEE [10]. Viene prevista la fornitura obbligatoria, da parte del fabbricante e dell'importatore, di dati sulle sostanze commerciali prodotte o importate al di sopra di determinate quantità; i dati sono quindi utilizzati dalla CE per l'individuazione delle sostanze chimiche di cui sia ritenuta prioritaria la valutazione del rischio. La valutazione del rischio è eseguita dagli stati membri in base al Regolamento 1488/94 della Commissione [11]. Viene prevista la possibilità di richiedere ulteriori dati o l'effettuazione di prove da parte dell'industria. La valutazione deve portare a una conclusione circa l'esistenza o meno di rischi, circa l'adeguatezza o meno delle misure di controllo o circa la necessità di ulteriori dati o prove per giungere a una conclusione.

La conoscenza delle proprietà e degli usi delle sostanze esistenti è in genere carente e l'attuale processo di valutazione dei rischi viene giudicato lento e dispendioso e in grado di ostacolare un funzionamento efficace ed efficiente del sistema. Inoltre non incombono responsabilità alle imprese che producono, importano o utilizzano le sostanze, essendo la valutazione compito delle autorità. La CE propone di uniformare in un prossimo futuro la procedura di valutazione delle sostanze chimiche esistenti e nuove adottando un sistema unico, una volta introdotte gradualmente nel sistema le sostanze esistenti entro il 2012 [4]. La valutazione del rischio connesso con l'utilizzazione delle numerose sostanze esistenti richiederà un notevole impegno e le

risorse disponibili dovranno essere concentrate sulle sostanze chimiche più rilevanti in termini di quantità prodotte e/o importate.

Per quanto riguarda la fase successiva alla immissione in commercio, quella cioè della utilizzazione delle sostanze chimiche commerciali, si rende necessario una continua sorveglianza che dovrebbe essere attuata a livello ambientale, nel settore degli alimenti e, in alcuni casi, direttamente sull'uomo. Ai laboratori operanti in questo settore sono applicabili le norme relative all'accreditamento dei laboratori di prova (in particolare la norma ISO/IEC 17025:1999, adottata nell'UE come EN ISO/IEC 17025:2000 e tradotta in lingua italiana dall'Ente Nazionale Italiano di Unificazione (UNI) come UNI CEI EN ISO/IEC 17025 [12]) e le legislazioni comunitaria e nazionale che ad esse fanno riferimento. Per quanto riguarda i laboratori clinici operanti nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale e impegnati nella sorveglianza biologica, oltre alla norme sull'accreditamento dei laboratori di prova [12] e sulla certificazione del sistema qualità [13], trovano applicazione le leggi nazionali in tema di requisiti minimi (strutturali, tecnologici ed organizzativi) e di accreditamento [14-18].

Fase precedente l'immissione in commercio: la valutazione dei pericoli

I governi, le industrie, i cittadini, la società nel suo complesso, prestano una attenzione sempre maggiore alla qualità degli studi sui quali dovrà essere basata la valutazione dei pericoli connessi con l'uso delle sostanze chimiche. Di conseguenza, le normative internazionale, comunitaria e nazionale relative all'immissione in commercio dei prodotti chimici pongono l'accento sulla valutazione preventiva, ossia prima dell'immissione in commercio, del rischio tossicologico ed ecotossicologico. Requisiti essenziali per l'autorizzazione alla produzione e al commercio di una nuova sostanza chimica sono l'effettuazione e la presentazione di un insieme di prove e studi di laboratorio che il richiedente (produttore o importatore) deve sottoporre ad una autorità governativa. Gli studi devono poter consentire la valutazione dei potenziali effetti negativi a carico della salute umana e dell'ambiente, stabilendo così la sicurezza di impiego della singola sostanza o del singolo preparato e le opportune analisi dei costi e dei benefici. Per questi studi, definite prove non cliniche, trovano applicazione la linea guida dell'OECD sui principi di BPL e la legislazione comunitaria e nazionale che ad essi fanno riferimento [9].

Storicamente, i principi di BPL trovano la loro originaria formulazione negli Stati Uniti d'America sin dal 1976 [19]. Alla fine degli anni '70 l'OECD cominciò a interessarsi all'armonizzazione delle linee di condotta e degli strumenti necessari per il controllo delle sostanze

chimiche. Venne istituito un programma per la prevenzione del rischio chimico, l'OECD Chemicals Programme, facente parte dell'OECD Environmental Health and Safety Programme. I principi di BPL vennero inseriti dapprima nel più vasto contesto del *mutual acceptance of data* (MAD), le cui linee guida vennero sviluppate e quindi adottate dal Consiglio dell'OECD a partire dal 1981 [C(81)30(final)], per essere successivamente modificate nel 1998 [20].

Decisivi, per l'accettazione internazionale dei dati, sono lo scambio e la mutua accettazione dei metodi di verifica della conformità fra i paesi membri. Sono stati sviluppati, pertanto, criteri coerenti per stabilire se le prove eseguite da un determinato CdS siano in accordo con i principi di BPL; sono stati istituiti corsi di formazione sui principi stessi tenuti da ispettori dell'OECD per l'armonizzazione delle procedure di valutazione e verifica; sono stati infine elaborati da appositi gruppi di lavoro, e pubblicati nella serie monografica *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring*, alcuni documenti di consenso sull'applicazione e sull'interpretazione dei principi in specifiche aree o su specifici problemi [21]. Tutti questi documenti sono disponibili a titolo gratuito sul sito internet <http://www.oecd.org/ehs/glp.htm> e per la maggior parte di loro esiste una traduzione in lingua italiana [22-34] (Tab. 1).

La prima norma comunitaria che ha introdotto ufficialmente i principi di BPL è stata la Direttiva del Consiglio 79/831/CEE del 18 settembre 1979 [35]. Questa Direttiva, recepita in Italia dal DPR n. 927 del 24 novembre 1981, richiedeva che le prove di sicurezza sui prodotti chimici dovessero essere condotte rispettando i principi di BPL [36]. Tuttavia, è solo con la Direttiva 88/320/CEE del Consiglio del 9 giugno 1988 e con il suo primo adattamento al progresso tecnico (Direttiva 90/18/CEE del 18 dicembre 1989) che sono state gettate le basi per una applicazione generalizzata dei principi di BPL [37, 38]. I principi di BPL sono stati riveduti in accordo alle modifiche decise dall'OECD nel 1998 [9] e sono stati successivamente adottati dall'UE attraverso le Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE [39, 40].

Queste ultime direttive regolamentano esclusivamente l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni riguardanti le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche e prevedono un sistema di controllo di quei CdS che dichiarano di lavorare conformemente ai principi di BPL per l'esecuzione delle prove sui prodotti chimici. Sono gli stati membri a designare le autorità incaricate dell'ispezione dei laboratori situati sul loro territorio.

Ogni anno gli stati membri trasmettono alla CE una relazione contenente l'elenco dei CdS ispezionati, la data dell'ispezione e le conclusioni delle ispezioni. Se l'ispezione risulta positiva, lo stato membro si rende garante della conformità del CdS ai principi di BPL e la

decisione è vincolante anche per gli altri stati membri. Se uno stato ritiene che un CdS non rispetti i principi di BPL, ne informa la CE che, a sua volta, ne informa gli altri stati membri; nelle direttive è stabilita la procedura da seguire in questa situazione. Le direttive descrivono inoltre in dettaglio, in allegato, le norme concernenti il controllo di conformità ai principi di BPL perché questi siano accettati a livello internazionale. I saggi devono essere effettuati in condizioni che ne garantiscano la validità e quindi l'accettabilità. L'operato dei CdS viene giudicato imparzialmente da parte delle autorità competenti tramite l'opera di ispettori opportunamente addestrati, i quali devono verificare sul posto se le procedure applicate nel CdS, nonché i metodi di lavoro e i dati ottenuti, siano conformi ai principi di BPL. Nel corso delle verifiche ispettive vengono valutati i seguenti aspetti: 1) organizzazione del CdS e del personale, incluse le responsabilità della direzione, del direttore dello studio, del ricercatore principale e del personale; 2) programma di assicurazione della qualità incluse le responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità; 3) strutture, incluse quelle relative ai sistemi di saggio, manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento, archivi, eliminazione dei rifiuti; 4) apparecchiatura, materiali e reagenti; 5) sistemi di saggio sia chimico-fisici che biologici; 6) sostanze in esame e di riferimento inclusa la ricezione, la manipolazione, la campionatura, il deposito e la caratterizzazione; 7) procedure operative standard; 8) esecuzione degli studi incluso il programma degli studi, il contenuto del programma degli studi e l'esecuzione degli studi; 9) relazione sui risultati dello studio incluso il contenuto dei rapporti finali; 10) deposito e conservazione dei documenti e dei materiali [9].

In Italia, a parte alcuni brevi cenni ai principi di BPL contenuti in una circolare dell'allora Direzione Generale del Servizio Farmaceutico (la circolare n. 54 bis del 30 marzo 1967), bisogna arrivare al 1981, col citato DPR n. 927 del 24 novembre 1981, e successivamente al 1992, col DL.vo 27 gennaio 1992 n. 120, per vedere codificate l'adozione e l'applicazione dei principi di BPL nella normativa nazionale [36, 41]. Il Decreto ministeriale del 5 agosto 1999 [42] ha recepito per l'Italia le Direttive europee 1999/11/CE [40] e 1999/12/CE [41], che a loro volta avevano adottato le modifiche ai principi di BPL decise dall'OECD [9].

Attualmente i principi di BPL sono di competenza del Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione, Ufficio X (sito internet: <http://www.sanita.it/bpl/>), presso cui è stata istituita l'unità di monitoraggio (UM) per la BPL con Decreto del Ministro della Sanità del 10 agosto 1997. Nella normativa italiana, il rilascio delle certificazioni di conformità dei CdS avviene sulla base delle risultanze delle verifiche ispettive effettuate da ispettori o da esperti designati dalla Commissione di coordinamento tra gli uffici (CCU) a

Tabella 1. - Documenti di consenso appartenenti alla serie monografica *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring*. Questi documenti sono disponibili a titolo gratuito sul sito internet <http://www.oecd.org/ehs/glp.htm>. Per molti di questi documenti è disponibile la traduzione in lingua italiana (Serie OCSE *Principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità N. 1-10* [34])

N.	Titolo originale	Titolo in italiano [34]
1	OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)	Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE (1992)
2	Guidance for GLP monitoring authorities. Revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice (revised) (1995)	Guida per le autorità di controllo della BPL. Guide aggiornate alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio (versione aggiornata) (1995)
3	GLP Guidance for GLP monitoring authorities. Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits (revised) (1995)	Guida per le autorità di controllo della BPL. Guida aggiornata alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi (versione aggiornata) (1995)
4	GLP Consensus document. Quality assurance and GLP (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Assicurazione di qualità e BPL (1992)
5	GLP Consensus document. Compliance of laboratory suppliers with GLP principles (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Conformità dei fornitori di laboratorio ai principi di BPL (1992)
6	GLP Consensus document. The application of the GLP principles to field studies (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Applicazione dei principi di BPL agli studi sul campo (1992)
7	GLP Consensus document. The application of the GLP principles to short-term studies (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Applicazione dei principi di BPL agli studi a breve termine (1993)
8	GLP Consensus Document. The role and responsibilities of the study director in GLP studies (revised 1999)	Documento di consenso alla BPL. Compiti e responsabilità del direttore dello studio negli studi in BPL (1993)
9	Guidance for GLP monitoring authorities. Guidance for the preparation of GLP inspection reports (1995)	Guida per gli organismi di controllo della BPL. Guida per la preparazione dei rapporti delle ispezioni di BPL (1995)
10	GLP Consensus document. The application of the principles of GLP to computerised systems (1995)	Documento di consenso alla BPL. Applicazione dei principi di BPL ai sistemi informatici (1995)
11	Advisory document of the Panel on good laboratory practice. The role and responsibilities of the sponsor in the application of the principles of GLP (1998)	(non tradotta)
12	Advisory documents of the Working group on good laboratory practice. Requesting and carrying out inspections and study audits in another country (2000)	(non tradotta)
	The use of laboratory accreditation with reference to GLP compliance monitoring: position of the OECD panel on good laboratory practice (1994)	(non tradotta)

partire da un elenco nazionale istituito con decreto del Ministero della Sanità. La CCU, che è stata ricostituita con Decreto del Ministro della Sanità del 16 ottobre 1996, modificato con decreto del Ministro della Sanità del 27 novembre 1996, opera in stretto collegamento con l'UM-BPL. Secondo il DM 10 agosto 1997, l'UM-BPL: a) provvede alla ricezione delle comunicazioni e delle documentazioni di cui all'art. 3, commi 1 e 2, del

DL.vo n. 120 del 27 gennaio 1992, e ne garantisce l'istruttoria; b) predispone la documentazione relativa ai CdS da sottoporre a esame della CCU; c) provvede alle certificazioni dei CdS conformemente ai pareri espressi dalla CCU; d) dà attuazione alle disposizioni previste dall'art. 9 del DL.vo n. 120 del 27 gennaio 1992; e) agisce quale punto di contatto con le autorità dell'UE competenti per l'attuazione delle prescrizioni in materia

di principi di BPL. Secondo quanto previsto dal DL.vo 120/92 e successive modifiche, la certificazione di conformità viene attribuita al CdS a richiesta di quest'ultimo. Il CdS deve allegare alla domanda la scheda riassuntiva delle caratteristiche del CdS predisposta dalla CCU [43]. A sua volta, la CCU designa il numero di ispettori ed esperti che dovranno condurre la verifica con riferimento alla dimensione del CdS e al tipo dei saggi di cui si richiede la certificazione. La visita ispettiva viene condotta in base ad apposite linee guida emanate dalla CCU.

Il riconoscimento degli organismi o delle aziende che eseguono studi connessi con l'efficacia agronomica e con le prove finalizzate alla determinazione dell'entità dei residui (prove di campo ufficiali finalizzate alla registrazione dei prodotti fitosanitari) è effettuato dal Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, già Ministero delle Risorse Agricole, Alimentari e Forestali (Decreto interministeriale n. 37529 del 27 novembre 1996).

Fase successiva all'immissione in commercio

Per le sostanze già immesse in commercio, al fine della valutazione dei rischi per la salute umana, è necessario un esame complessivo dell'esposizione. Devono essere quindi messi in atto sia il controllo dei prodotti alimentari che il controllo ambientale con una valutazione dei livelli di contaminazione dell'aria, del suolo e delle acque. In alcuni casi si rende infine necessario effettuare il controllo personale o biologico dell'esposizione direttamente sull'uomo. Quest'ultima evenienza prevede la valutazione dei livelli dei composti chimici o dei loro metaboliti direttamente nei fluidi biologici di origine umana. Nell'ambito dell'UE è fortemente sentita la necessità di un riconoscimento formale della competenza dei laboratori preposti al controllo e di una valutazione continua delle prestazioni analitiche fornite. Tale necessità nasce fondamentalmente dall'esigenza di soddisfare la crescente richiesta di assicurazione della qualità in campo sanitario e di garantire la qualità dei prodotti nell'ottica del libero scambio delle merci. Quest'ultima esigenza vale soprattutto per i prodotti alimentari.

Per quanto riguarda il riconoscimento della competenza dei laboratori di prova preposti al controllo degli alimenti, il DL.vo 156/1997 [44], in attuazione della Direttiva 93/99/CEE [45], stabilisce che i laboratori che effettuano analisi ai fini del controllo ufficiale dei prodotti alimentari devono essere conformi ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova stabiliti dalla norma europea EN 45001 (ora sostituita dalla norma europea EN ISO/IEC 17025) e alle procedure operative standard previste nei punti 3 (programma per l'assicurazione di qualità) e 8 (metodi operativi standard) dell'allegato II al DL.vo 120/1992 [41]. L'art. 5 del DL.vo 156/1997 precisa che gli

organismi responsabili della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale devono soddisfare i relativi criteri generali stabiliti nella norma europea EN 45003 (tradotta in italiano dall'UNI e pubblicata come norma UNI CEI EN 45003 [46]), mentre i criteri generali da adottare per la valutazione dei laboratori di prova, riferiti a singole prove o a gruppi di prove, sono esposti nella norma europea EN 45002 (tradotta in italiano dall'UNI e pubblicata come norma UNI CEI EN 45002 [47]). Il Ministero della Sanità con decreto del 12 maggio 1999 ha designato l'Istituto Superiore di Sanità quale organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori, accreditati e non accreditati da altri enti, preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari [48]. Prima della emanazione del DL.vo 156/97, lo strumento normativo su cui in Europa si basava l'accreditamento su base volontaria o di eccellenza di tutti i laboratori di prova era costituito dalle norme della famiglia EN 45000. L'inserimento della EN 45001 nel DL.vo 156/97 ha reso la norma stessa cogente per i laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari [44].

Per accreditamento di un laboratorio di prova, cioè di un laboratorio che esegue delle prove, si intende il *procedimento con cui un organismo riconosciuto attesta formalmente la competenza di un organismo o persona a svolgere funzioni specifiche* [49]. Deve essere posto in evidenza che esiste una differenza tra accreditamento e certificazione. Infatti, per certificazione si intende la *procedura con cui una terza parte dà assicurazione scritta che un prodotto, processo o servizio, è conforme a requisiti specificati* [49]. La pubblicazione della norma internazionale ISO/IEC 17025 riveste una particolare importanza in quanto essa ha, di fatto, armonizzato i criteri per l'accreditamento dei laboratori di prova a livello mondiale [12]. Essa ha sostituito sia la norma EN 45001 (norma precedentemente adottata nell'UE) che la ISO/IEC Guide 25 che aveva trovato ampia applicazione nei paesi industrializzati extraeuropei. In aggiunta, i laboratori accreditati in base alla norma ISO/IEC 17025 non dovranno più sottoporre a certificazione il proprio sistema di qualità: nella norma ISO/IEC 17025 sono previsti, oltre ai requisiti tecnici, anche altri requisiti generali (Tab. 2) che incorporano i requisiti previsti delle norme della famiglia ISO 9000, in particolare dalla norma ISO 9001:1994 (Sistemi qualità. Modello per l'assicurazione della qualità nella progettazione, sviluppo, fabbricazione, installazione ed assistenza). Peraltro, bisogna ricordare che la norma ISO 9001:1994 è stata di recente sostituita dalla norma ISO 9001:2000 [13]. Oltre all'accreditamento dei laboratori, è di notevole importanza verificare la competenza effettiva dei laboratori. Ad esempio, secondo una recente Decisione della CE (98/179/CE) i laboratori preposti al controllo ufficiale dei residui negli animali vivi e nei prodotti di origine animale, devono dimostrare la loro competenza attraverso una partecipazione regolare e con

Tabella 2. - Requisiti gestionali e tecnici previsti dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025

4.	Requisiti gestionali
4.1	Organizzazione
4.2	Sistema qualità
4.3	Controllo della documentazione
4.4	Riesame delle richieste, delle offerte e dei contratti
4.5	Subappalto delle prove e delle tarature
4.6	Approvvigionamento di servizi e di forniture
4.7	Servizi al cliente
4.8	Reclami
4.9	Controllo delle attività di prova e/o taratura non conformi
4.10	Azioni correttive
4.11	Azioni preventive
4.12	Controllo delle registrazioni
4.13	Verifiche ispettive interne
4.14	Riesami da parte della direzione
5.	Requisiti tecnici
5.1	Generalità
5.2	Personale
5.3	Luogo di lavoro e condizioni ambientali
5.4	Metodi di prova e di taratura e validazione dei metodi
5.5	Apparecchiature
5.6	Riferibilità delle misure
5.7	Campionamento
5.8	Manipolazione degli oggetti da provare e tarare
5.9	Assicurazione della qualità dei risultati di prova e di taratura
5.10	Presentazione dei risultati

buoni risultati a programmi di valutazione esterna di qualità organizzati o riconosciuti da laboratori di riferimento comunitari o nazionali [50].

Anche i laboratori preposti alla sorveglianza ambientale, quali i laboratori operanti nell'ambito delle agenzie regionali per la protezione ambientale, e alla sorveglianza nei luoghi di lavoro, quali i laboratori operanti nell'ambito dei dipartimenti per la prevenzione, operano o dovranno operare conformemente alle norme sull'accreditamento dei laboratori di prova. Per quanto riguarda i laboratori clinici, coinvolti nella sorveglianza biologica (e quindi nell'esame di campioni biologici di origine umana), essi potrebbero essere considerati dei laboratori clinici specializzati ai quali sono applicabili sia le leggi vigenti in tema di accreditamento, sia le norme volontarie sull'accreditamento e la certificazione del sistema qualità. Nella maggior parte dei paesi europei il sistema di accreditamento dei laboratori clinici è (o sarà) basato sulla norma EN 45001 (di recente sostituita dalla EN ISO/IEC 17025 [12]), sulle norme della famiglia ISO 9000 riguardanti la certificazione del sistema qualità (ISO 9001:2000 [13]) e su una norma specifica per i laboratori clinici, la ISO 15189, dal titolo "Quality management in the medical laboratory" elaborata dal Comitato tecnico TC 212/WG1 dell'ISO e nata dall'esigenza di una adeguata traduzione dei requisiti normativi in tema di accreditamento al contesto del laboratorio clinico.

In Italia i laboratori clinici (servizi di medicina di laboratorio) coinvolti nella sorveglianza biologica, per poter essere chiamati ad operare nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, devono essere in possesso dei requisiti minimi previsti dal DPR del 14 gennaio 1997 ed essere accreditati [14-16, 18]. L'accreditamento viene rilasciato dagli organismi regionali sulla base di requisiti ulteriori e differenti dai requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi necessari per l'autorizzazione all'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private [16]. Condizione essenziale affinché sia avviato il processo di accreditamento di una struttura è che sia verificata la rispondenza dell'attività rispetto al fabbisogno definito dalla programmazione regionale, ovvero si garantisca un'utile competizione tra le strutture. Affinché siano create le condizioni per garantire un livello predefinito di qualità, ogni regione definisce i requisiti sulla base dei quali valutare i soggetti richiedenti secondo criteri uniformi indicati a livello nazionale. È l'adesione ai requisiti previsti a rendere idoneo il richiedente ad essere accreditato.

La realizzazione di un sistema di qualità, in accordo a quanto stabilito dalle norme internazionali in tema di accreditamento e certificazione, può garantire ai laboratori clinici il livello di qualità necessario per poter essere accreditati in base agli indirizzi nazionali e secondo le regole e le procedure stabilite dai competenti organismi regionali. Anche per i laboratori clinici coinvolti nella sorveglianza biologica è di notevole importanza verificare la competenza effettiva dei laboratori. Il DPR del 14 gennaio 1997 prevede che tutti i servizi di medicina di laboratorio debbano svolgere programmi di controllo interno di qualità e partecipare a programmi di valutazione esterna di qualità promossi dalle regioni o, in assenza di questi, a programmi validati a livello nazionale o internazionale [16]. In Italia molti laboratori partecipano al programma di valutazione esterna di qualità organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità (Progetto METOS) per la determinazione di elementi in traccia e metaboliti di composti organici nei fluidi biologici [51, 52].

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 13 novembre 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nation. *Report of the United Nations Conference on Environment and Development*. Rio de Janeiro, 3-14 June 1992. New York: UN; 1993.
2. Commissione delle Comunità Europee. *Libro bianco sulla responsabilità per danni all'ambiente*. Bruxelles: CCE; 2000. (COM(2000)66 definitivo).
3. Rosenkranz HS, Cunningham AR. Chemical categories for health hazard identification: a feasibility study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;33(3):313-8.

4. Commissione delle Comunità Europee. *Libro bianco. Strategia per una politica futura in materia di sostanze chimiche*. Bruxelles: CCE; 2001. (COM(2001)88 definitivo).
5. Consiglio della Comunità Economica Europea. Direttiva 67/548/CEE del Consiglio del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* 196, 16/8/1967.
6. Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione Europea. Direttiva 1999/45/CEE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 maggio 1999, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 200, 30/7/1999.
7. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 76/769/CEE del Consiglio del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 262, 27/09/1976.
8. Commissione delle Comunità Europee. *Comunicazione della Commissione sul principio di precauzione*. Bruxelles: CCE; 2000. (COM(2000)1 final).
9. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
10. Consiglio delle Comunità Europee. Regolamento CEE n. 793/93 del Consiglio del 23 marzo 1993, relativo alla valutazione e al controllo dei rischi presentati dalle sostanze esistenti. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 84, 05/04/1993.
11. Commissione delle Comunità Europee. Regolamento n. 1488/94 della Commissione CE del 28 giugno 1994, che stabilisce i principi per la valutazione dei rischi per l'uomo e per l'ambiente delle sostanze esistenti, a norma del regolamento CEE n. 793/93 del Consiglio (testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 161, 29/06/1994.
12. UNI CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione (UNI), Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI); 2000.
13. UNI EN ISO 9001. *Sistemi di gestione per la qualità. Requisiti*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.
14. Italia. Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. *Gazzetta Ufficiale* n. 137 (Suppl. n. 305), 30 dicembre 1992.
15. Italia. Decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517. Modificazioni al Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. *Gazzetta Ufficiale* n. 293 (Suppl. n. 113), 15 dicembre 1993.
16. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica del 14 gennaio 1997, n. 37. Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. *Gazzetta Ufficiale* n. 42 (Suppl. n. 137), 20 febbraio 1997.
17. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica del 23 luglio 1998. Approvazione del Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000. *Gazzetta Ufficiale* (Suppl. n. 201) 288, 10 dicembre 1998.
18. Italia. Decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229. Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419. *Gazzetta Ufficiale* n. 165 (Suppl. n. 132/L), 16 luglio 1999.
19. United States of America, Food and Drug Administration. Non-clinical laboratory studies. Good laboratory practice regulations. *US Federal Register* 1976;41(225):51206-26.
20. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Council decision mending Annex II to the Council decision concerning the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals*. [C(81)30(FINAL)]. C(97)186/FINAL, 23 January 1998. Paris: OECD; 1998.
21. Turnheim D. The OECD policy for the implementation of the principles of good laboratory practice. *Ann Ist Super Sanità* 1994; 30(4):395-400.
22. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 2 (revised), OCDE/GD(95)66).
23. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 3 (revised), OECD/GD(95)67).
24. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on quality assurance*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 4, ENV/JM/MONO(99)20).
25. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on compliance of laboratory suppliers with GLP principles*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 5 (revised), ENV/JM/MONO(99)21).
26. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice. Consensus document on the application of the GLP Principles to field studies*. Paris: OECD; 1992. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 2 (revised), ENV/MC/CHEM(92)22).
27. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on the application of the GLP principles to short-term studies*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 7 (revised), ENV/JM/MONO(99)23).
28. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on the role and responsibilities of the study director in GLP studies*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 8 (revised), ENV/JM/MONO(99)24).
29. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Guidance for the preparation of GLP inspection reports*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 9, OECD/GD(95)114).
30. Organisation for Economic Co-operation and Development. *GLP Consensus document on the application of the Principles of GLP to computerised systems*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 10, OECD/GD(95)115).

31. Organisation for Economic Co-operation and Development. *The role and responsibilities of the sponsor in the application of the Principles of GLP*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 11, ENV/MC/CHEM(98)16).
32. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Requesting and carrying out inspections and study audits in another country*. Paris: OECD; 2000. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 12, ENV/JM/MONO(2000)3).
33. Organisation for Economic Co-operation and Development. *The use of laboratory accreditation with reference to GLP compliance monitoring*. Paris: OECD; 1994, p. 1.
34. Serie OCSE sui Principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità. N. 1-10. Edizione italiana (a cura di S. Caroli) pubblicata per conto della Organisation for Economic Co-operation and Development. *Ann Ist Super Sanità* 1997;33(1):1-175.
35. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 79/831/CEE del Consiglio del 18 settembre 1979, recante sesta modifica della Direttiva 67/548/CEE, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 259, 15/10/1979.
36. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 24 novembre 1981, n. 927. Recepimento della Direttiva del Consiglio delle Comunità europee n. 79/831/CEE del 18 settembre 1979, recante la sesta modifica della Direttiva n. 67/548/CEE relativa alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura delle sostanze e dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale* n. 50, 20 febbraio 1982.
37. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 88/320/CEE del Consiglio del 9 giugno 1988, concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 145, 11/06/1988.
38. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 90/18/CEE della Commissione del 18 dicembre 1989, che adatta al progresso tecnico l'allegato della Direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 11, 13/01/1990.
39. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 1999/11/CE della Commissione dell'8 marzo 1999, che adegua al progresso tecnico i principi di buona pratica di laboratorio di cui alla Direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. (Testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 77, 23/3/1999.
40. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 1999/12/CE della Commissione dell'8 marzo 1999, che adegua al progresso tecnico per la seconda volta l'allegato della Direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL). (Testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 77, 23/3/1999.
41. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle Direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
42. Italia. Decreto 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE, *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.
43. Italia. Comunicato Ministero della Sanità. Scheda riassuntiva delle caratteristiche del centro di saggio ai fini della certificazione di conformità secondo quanto stabilito dal Decreto legislativo n. 120 del 27 gennaio 1992 (Recepimento delle direttive del Consiglio della CEE n. 88/320 e r. 90/18 in materia di ispezione e verifica della buona pratica di laboratorio). *Gazzetta Ufficiale* n. 98, 28 aprile 2000.
44. Italia. Decreto legislativo 26 maggio 1997, n. 156. Attuazione della Direttiva 93/99/CEE concernente misure supplementari in merito al controllo dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 136 (Suppl. n. 118/L), 13 giugno 1997.
45. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 93/99/CEE del Consiglio del 29 ottobre 1993, riguardante misure supplementari in merito al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 290, 24/11/1993.
46. UNI CEI EN 45003. *Sistema di accreditamento dei laboratori di prova e taratura. Prescrizioni generali per la gestione e il riconoscimento*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1996.
47. UNI CEI EN 45002. *Criteri generali per la valutazione dei laboratori di prova*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1990.
48. Italia. Ministero della Sanità. Decreto del 12 maggio 1999. Designazione dell'organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 117, 21 maggio 1999.
49. UNI CEI EN 45020. *Normazione ed attività connesse, Vocabolario generale*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1998.
50. Commissione delle Comunità Europee. Decisione della Commissione (98/179/CE) del 23 febbraio 1998 recante modalità d'applicazione per il prelievo ufficiale di campioni al fine della sorveglianza su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei prodotti di origine animale (Testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 065, 05/03/1998.
51. Menditto A, Patriarca M, Chiodo F, Morisi G. The Italian External Quality Assessment Scheme for trace element analysis in body fluids. *Ann Ist Super Sanità* 1996;32(2):261-70.
52. Menditto A, Palleschi S, Minoprio A, Rossi B, Calibotti A, Chiodo F, Patriarca M. Quality assurance in biological monitoring of environmental exposure to pollutants: from reference materials to external quality assessment schemes. *Microchem J* 2000;67:313-31.