

SENATO DELLA REPUBBLICA

IV LEGISLATURA

(N. 53-A)

RELAZIONE DELLA II^a COMMISSIONE PERMANENTE

(IGIENE E SANITA')

(RELATORE SAMEK LODOVICI)

SUL

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori **AUDISIO, TERRACINI, SECCHIA, ROASIO, BOCCASSI,
MARCHISIO e VACCHETTA**

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 26 GIUGNO 1963

Comunicata alla Presidenza il 12 marzo 1965

Divieto della produzione, commercio ed uso di anticrittogamici a base di
ditiocarbammati

ONOREVOLI SENATORI. — Nella seduta del 21 febbraio 1964 della 11^a Commissione io svolsi la mia relazione come appresso: « Il disegno di legge n. 53, su cui ho l'onore di riferirvi, si ispira a quelle nobili preoccupazioni di salvaguardia della salute umana, che le crescenti noxe che la insidiano, dovute al progresso, ma purtroppo anche agli esperimenti delle nuove armi, rendono tanto vive e dove-rose; preoccupazioni che indussero anche chi vi parla ad invocare il 13 aprile 1962, dinanzi al Senato, la sospensione degli esperimenti nucleari da chiunque fatti e, in questa stessa 11^a Commissione, a formulare con altri colleghi, nella terza legislatura proprio in argomento di antiparassitari — considerato che non è oggi possibile farne a meno nell'agricoltura — voti ed ordini del giorno, sia perchè l'industria ne studi e produca di meno tossici, sia perchè vengano istruiti accuratamente coloro che li usano, nonchè gli stessi sanitari, per una diagnosi tempestiva e la cura efficace dei colpiti da intossicazioni acute che, nel caso degli insetticidi di sintesi organo fosforici, come è noto, sono spesso gravi e mortali.

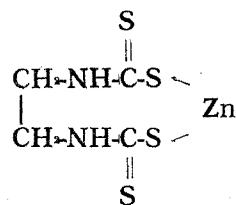
Il disegno di legge n. 53 si riferisce specificatamente alle sostanze chimiche a base di ditiocarbammati impiegate in agricoltura come anticrittogamici e ne chiede il divieto di produzione, di commercio e di uso affermando che esse sono dotate di una tossicità capace di dare nell'uomo sia avvelenamenti acuti, sia di esercitare una azione mutagena e cancerogena per tossicità cronica, nonchè notevoli alterazioni cutanee come piaghe od ulcerazioni, per contatto prolungato con la sostanza tossica e sensibilizzazione.

È evidente che la nostra Commissione è chiamata a pronunciarsi sulla pericolosità dei ditiocarbammati per l'uomo e che se questa fosse confermata e nella misura prospettata dalla relazione che accompagna il disegno di legge, non potrebbe che associarsi alla richiesta sanzione.

Il vostro relatore ha cercato pertanto di informarsi, di sentire esperti, nonchè di raccogliere direttamente elementi di giudizio sia in testi che nella letteratura mondiale.

Da questo studio ho appreso quanto segue:

I *ditiocarbammati* sono sostanze chimiche che contengono il gruppo caratteristico = N-C (=S)-S-. Un loro derivato, largamente impiegato come anticrittogamico, o fungicida, è l'Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco che è il prodotto più usato in Italia. Ha la seguente formula di costituzione:



È messo in commercio con i nomi di « Aspor » dalla Montecatini, di « Dithane » dalla Rohm Heas, di « Parzate » dalla Du Pont, eccetera. Il nome comune più noto nel mondo è Zineb.

Questo prodotto (Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco) dà in agricoltura risultati pari o superiori alla classica miscela Bordolese, costituita da solfato di rame e latte di calce, nella lotta contro le peronosporacee della vite, della patata, del pomodoro, del tabacco, delle piante ornamentali; nelle alternariosi, antracnosi, nebbia del sedano, marciumi dei semenzai, eccetera.

La quantità totale prodotta in Italia si aggira sui quintali 300.000, di cui quintali 250.000 circa prodotti dalla sola Montecatini.

Quintali 100.000 rappresentano il consumo interno, quintali 200.000 vengono invece esportati in tutto il mondo: Argentina, Francia, Sud Africa, Paesi dell'Europa orientale. Nel 1963, ad esempio, dal 1° gennaio al 30 novembre sono stati esportati in Romania quintali 1.700 di « Aspor » e in Bulgaria quintali 16.000; in Jugoslavia, Russia ed Ungheria rispettivamente quintali 8.000 per ciascuno dei primi due Paesi e quintali 2.000 per il terzo come « Tiezene », in Polonia e in Albania sono stati esportati rispettivamente quintali 500 e 1.700 di « Zineb » tecnico ed in Albania anche quintali 500 di « Tiezene ». Ne-

gli U.S.A. nel 1962, la quantità di fungicidi organici messi in vendita per l'impiego in agricoltura, per la massima parte costituiti da ditiocarbammati, ha raggiunto i 36 milioni di libbre.

Questo larghissimo impiego in tutto il mondo, nei Paesi aventi agricoltura progredita, sembra significativo e depone già di per sé per una scarsa pericolosità dell'Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco.

Dalle indagini trattatistiche e nella letteratura che ho potuto consultare risulta effettivamente che l'Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco è fra i derivati meno tossici dell'acido ditiocarbammico e praticamente il suo uso non comporta pericoli per l'uomo. Ma ecco alcune citazioni.

Secondo le ricerche fondamentali di R. B. Smith e coll. (*Toxicologic studies on Zinc and Disodium Etylene-bis-Dithiocarbamates* — *J. Pharmacology*, 109, 159 [1953]), la concentrazione di Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco (Zn EBDC) necessaria per provocare sui ratti bianchi, sia maschi che femmine, blandi ed incostanti fenomeni di intossicazione è di gr. 5,2/kg. di peso corporeo. Perciò, in senso generico si afferma che la DL_{50} dello zineb è superiore a gr. 5/kg.

Gli autori hanno constatato che sono necessarie diete giornaliere contenenti 10.000 p.p.m. di Zn EBDC per produrre un'azione gozzigena nei ratti; che questa azione manca, anche con dosi elevate nella dieta per un periodo di un anno, nel cane; che non risultano relazioni tra Zn EBDC e l'insorgere di tumori nei ratti alimentati con diete contenenti questa sostanza.

Questa bassa tossicità, e la pratica assenza di rischio nell'uso dello Zineb per l'uomo sono stati *fondamentalmente confermati*: dall'*Handbook of Toxicity della American Academy of Science*, vol. V (1959), voce « Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco »; dalla « *Guide to the Chemicals used in Crop Protection* » III ed. (Oct. 1957) a cura di Hubert Martin per il Canada Department of Agriculture (preparati: « Ferbam », « Zineb », « Ziram »: per lo Zineb DL_{50} su ratto superiore a 5,2 gr./kg.); da E. F. Edson in « *The Pharmaceutical Journal* del 15 ottobre 1960 « Fungicides »: da M. Ciresa e F. Gabl della Clinica Medica dell'Università

di Innsbruck, nelle recentissime « *Mitteilungen der Oesterreichischen Sanitaetsverwaltung* » del 16 novembre 1963 (a pag. 275 si legge « Zineb: è praticamente non velenoso »); ed infine dal Manuale del Council of Europe (Partial Agreement of 16th November 1959) « *Agricultural Pesticides* » — Strasbourg, (1962), nel quale, oltre ad una ulteriore conferma della DL_{50} orale acuta sul ratto (maggiore di 5 gr./kg), si mette in rilievo l'assenza di azione sui vari apparati organici e in particolare l'assenza di attività oncogena e mutagena, restando solamente un effetto gozzigeno a seguito di somministrazione per lunghi periodi.

Conclusioni favorevoli in merito alla tossicità dell'Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco si trovano anche in opere generali sugli antiparassitari (ad es. E. R. de Ong — *Chemistry and uses of Pesticides* — New York (1956) pagina 210 scrive: « La tossicità orale per i mammiferi è molto bassa; può causare irritazioni del naso, della gola e della pelle ma non comunemente »); in repertori tossicologici (cfr. ad esempio M. N. Glesson e coll. — *Clinical Toxicology of Commercial products* — Baltimore 1957) in documentazioni sui residui dell'Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco negli alimenti (v. S. W. Souci e E. Mergenthalor-Fremdstoffe in *Lebensmitteln* — Munchen 1958), che confermano la DL_{50} orale acuta sul ratto già determinata dal Smith e Coll. e indicano il valore del massimo residuo ammesso concordemente dalla F.D.A. in U.S.A. e dalla U.E.O. in Europa, e cioè 7 mgr./kg.

Una rapida consultazione del fascicolo « *Toxic Chemicals in Agriculture and Food Storage* », pubblicato in Inghilterra dal Ministero dell'agricoltura pesca e alimentazione, ha permesso inoltre di rilevare che i ditiocarbammati impiegati a scopo anticrittogamico sono « approvati » ufficialmente e che nessuno di essi appartiene al gruppo delle sostanze considerate tossiche dalle norme inglesi (*Agriculture Poisonous Substances Act.*, 1952); i ditiocarbammati, ed in generale lo Zineb, sono espressamente indicati (a pag. 4) come gli agenti specifici impiegati, insieme al solfato di rame, per la lotta contro la peronospora della patata, malattia di grande importanza per l'agricoltura inglese.

Dei nostri autori ricordo il Salvaneschi, dell'Istituto di farmacologia dell'Università di Milano (*Gazzetta medica italiana* CXVII-1958). Egli si è occupato innanzitutto di controllare la tossicità acuta dello Zineb sul topo bianco, portando un'ulteriore conferma ai valori stabiliti da R. B. Smith per la tossicità dello Zineb (DL_{50} superiore a gr. 5/kg.) e contemporaneamente ha stabilito che la sua formulazione non ne aumenta la pericolosità per l'uomo.

In secondo luogo è passato ad esperienze di tossicità sub-acuta sul ratto e sul cane, concludendo ancora per la bassa tossicità dello Zineb per somministrazione prolungata e per la pratica analogia di comportamento fra l'uso del fungicida puro e quello della sua preparazione commerciale.

Inoltre, per quanto riguarda « la valutazione del potere irritante sia dello Zineb che del formulato preso in esame » il Salvaneschi scrive che: « l'unico fatto evidenziatosi è stata una modica irritazione cutanea al termine del trattamento prolungato, eguale per tutte le dosi, più evidente negli animali trattati con impasto acquoso che con le sostanze tal quali. Questa irritazione è però rapidamente regredita in seguito alla asportazione dei prodotti dalla cute, nel periodo intervallare tra l'applicazione ripetuta e la dose presupposta scatenante e non è ricomparsa dopo quest'ultima ».

L'autore conclude che, in base alle sue ricerche, lo Zineb ed il relativo formulato sarebbero da considerarsi, sotto l'aspetto della tossicologia acuta e sub-acuta, di scarso rilievo.

R. Ciferri, in un « Commento ad una proposta di legge contro i tiocarbammati », comparsa nel n. 58 (1961) del *Notiziario delle malattie delle piante*, afferma che i ditiocarbammati non sono per l'uomo più tossici dei sali di rame tradizionalmente impiegati nella lotta contro le malattie delle piante (1). La tossicità dei ditiocarbammati

(1) Secondo l'*Hand-book of Toxicology della Nat. Accad. of Science*, vol. I (1955), la DL_{50} orale acuta sul ratto del solfato di rame ammonta a mgr. 300/kg.

è poco superiore a quello dello zolfo, cioè sono tra i prodotti meno tossici usati in fitoiatria.

Anche per Trabucchi, direttore dell'Istituto di Farmacologia di Milano « *Appunti sulle Attività biologiche di una famiglia di anticrittogamici acuprici: i ditiocarbammati* », nel n. 43 del *Notiziario delle malattie delle piante* (1958) i ditiocarbammati sono ben tollerati dagli organismi superiori, il che unito alla loro grande tossicità per alcuni funghi ne giustifica il larghissimo impiego come anticrittogamici, del tutto sicuro, secondo l'autore, da pericoli.

Il Trabucchi considerato il potere di chelare i metalli, posseduto dai ditiocarbammati, di inattivarne quelle funzioni da cui possono dipendere meccanismi necessari per lo svolgersi di determinati processi enzimatici, prospetta anche l'ipotesi (lavori di Garattini e Leonardi) che i ditiocarbammati possano avere in futuro utile applicazione in medicina terapeutica ed anche un potere di protezione nei riguardi dell'effetto lesivo delle radiazioni ionizzanti.

Importante è sottolineare, come ho già ricordato, che la Food and Drug Administration U.S.A. ha stabilito che la quantità residua di Zineb sulle parti edibili delle colture alimentari può raggiungere ma non superare 7 p.p.m. (uguale a 7 mgr/Kg. di prodotto).

In proposito, rilevo che secondo Krister (*Agricultural Chemicals* 7,46 [1952]) e Kampmeier (*Agricultural Chemicals* 9 [4] 49 [1954]) le colture trattate con ditiocarbammati contengono, subito dopo il trattamento, una quantità residua di questo anticrittogamico inferiore a 5 p.p.m. (cioè inferiore a 5 mgr/Kg di prodotto agrario) nel 77 per cento dei casi. Occorre tener presente, inoltre, che questi valori di residui si riducono rapidamente per azione degli agenti atmosferici. All'epoca del raccolto, secondo quanto Kampmeier riferisce da diverse fonti, i residui dello Zineb determinati su varie colture si aggirano attorno a un p.p.m., con valori frequentemente inferiori e con un valore massimo, citato, di 2,1 p.p.m.

Infine, Lowen (*Anal. Chem.* 23, 1846 [1951]) fa una dettagliata esposizione di

risultati ottenuti nella determinazione dei residui di ditiocarbammati sulle colture alimentari: dall'esame dei numerosi risultati tabulari risulta che i residui di Zineb nelle colture trattate sono sempre inferiori a 7 p.p.m., anche nel giorno stesso del trattamento e diminuiscono molto rapidamente: in 7-8 giorni, si raggiungono valori di residui inferiori a 1 p.p.m.

Acquisite queste cognizioni, ho ritenuto doveroso esaminare con la necessaria obiettività i *rilievi* principali, basandosi sui quali la relazione, in contrasto con quanto precede, afferma l'alta tossicità dell'Etilenbis-ditiocarbammato di zinco che è il prodotto — ripeto — più usato in Italia e a quanto risulta tra i meno tossici tra i ditiocarbammati:

a) in Italia, nei primi 8 mesi del 1961, secondo il Telegiornale della Sera del 14 settembre 1961, in occasione del Convegno dell'E.N.P.I. alla Fiera del Levante di Bari, si sarebbero verificati ben 300.000 casi di infortuni a seguito dell'impiego agricolo di anticrittogamici non specificati. Mentre questa cifra è tale, per la sua entità, da meritare una conferma e una maggiore specificazione, che manca nella relazione, è fortemente legittimo il dubbio che, con la parola anticrittogamici usata come sinonimo di antiparassitari, il Telegiornale abbia indicato eventualmente gli insetticidi, ai quali, come è noto — e se ne è occupata anche la nostra 11^a Commissione — sono da attribuire gli incidenti più gravi avvenuti in questi ultimi anni;

b) l'episodio di intossicazione collettiva verificatosi l'11 settembre 1961, a Terracina, in occasione della I Mostra nazionale dell'uva da tavola, in cui 100 persone rimasero avvelenate al banchetto delle Autorità, è indubbiamente grave. Ma l'interpretazione di una tossicità da ditiocarbammati residui nell'uva obiettivamente non sembra che possa resistere ad una critica scientifica anche elementare. A parte l'improbabilità che i ditiocarbammati agiscano combinandosi con le proteine (di cui l'uva è anche molto povera), perchè non sono solubili nei liquidi biologici, è da tener presente una conside-

razione fondamentale derivante direttamente dalle ripetute, confermate conoscenze tossicologiche: anche se l'uva di Terracina avesse contenuto 10 p.p.m. di Zineb e se ne fossero mangiati 2 Kg. a testa (!) la quantità di Zineb ingerita sarebbe stata di appena 20 mgr., e poichè la DL₅₀ dello Zineb è superiore a gr. 5/Kg. peso corporeo, ne consegue che un uomo del peso medio di Kg. 70 avrebbe dovuto ingerire più di gr. 350 di Zineb per aversi manifestazioni tossiche, con casi letali nel 50 per cento dei soggetti.

La dose di 20 mgr. di Zineb residuo, corrispondente a 2 Kg. di uva (!) rappresenta una quantità enormemente inferiore (oltre 17.000 volte circa) a quella necessaria per dare le manifestazioni tossiche della DL₅₀.

Sembra quindi assolutamente legittima la ricerca di un'altra spiegazione del grave episodio di intossicazione.

L'affermazione del professor Di Mattei, Direttore dell'Istituto di farmacologia della Università di Roma (discorso tenuto alle Giornate Fitopatologiche di Bologna del 18-19 dicembre 1963), che si trattò senza ombra di dubbio di intossicazione da cibi gustati, probabilmente pesce, ma sicuramente non di intossicazione da anticrittogamici, appare la spiegazione più attendibile; specialmente conoscendo i gravissimi quadri provocati da enterotossine, da stafilococco e da salmonelle per alimenti inquinati, non infrequenti, specie nella calda stagione;

c) quanto ad un'azione mutagena, cioè sulla frequenza delle mutazioni genetiche umane, dei ditiocarbammati, devo confessare che non mi è riuscito di trovare nella letteratura scientifica alcun dato probante riferibile all'Etilen-bis-ditiocarbammato di zinco e neppure agli altri ditiocarbammati. In merito, non sembra esatta neppure la citazione dell'autorevole professor H. J. Muller, in quanto non risulta, per dichiarazioni sue, che egli abbia condotto sperimentazioni sull'attitudine di prodotti chimici a provocare mutazioni genetiche; d'altronde ciò concorda con le affermazioni del Consiglio d'Europa;

d) scientificamente inammissibile, secondo gli esperti, e del valore del professore D'Ambrosio, già Direttore del Reparto chi-

mico provinciale, è anche la spiegazione contenuta nella relazione, che i ditiocarbammati sarebbero più tossici per la sostituzione nella loro molecola organica dell'ossigeno con lo zolfo.

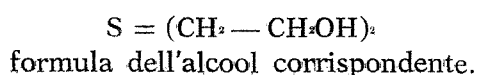
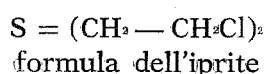
Questo elemento, secondo la relazione, avrebbe proprietà tossiche già allo stato elementare. Affermazione che in verità anche ad un medico come il vostro relatore appare notevolmente in contrasto con tutto quello che sappiamo, almeno sino ad oggi, sull'alta dignità biologica dello zolfo « che è uno degli elementi essenziali della materia vivente, perchè entra non solo nella sua costituzione, bensì anche nella sua disintegrazione e nella ricostituzione », come scrive il Campanacci (Simposio sugli additivi alimentari - Clinica Europea - atti - maggio 1962) ed è comprovato anche dal larghissimo impiego che se ne fa, con un numero infinito di medicinali, nella terapia umana (nelle bronchiti croniche, psoriasi, acne, psicosi, malattie del collagene, eccetera).

e) nella relazione sembrano adombrati anche dei rapporti fra i ditiocarbammati e l'iprite, il terribile gas tristemente noto, usato dai tedeschi nella guerra 1915-18.

Nella formula dei ditiocarbammati, come dell'iprite, vi è lo zolfo in combinazione organica, ma è evidente che il raffronto non ha consistenza scientifica.

I solfuri o tioesteri, della formula generale R-S-R non esercitano alcuna azione tossica sopra l'organismo umano, come è noto, ma acquistano una certa tossicità ed in alcuni casi potere vescicatorio, quando uno o due atomi di idrogeno sono sostituiti con alogeni.

È il caso dell'iprite (solfuro di etile biclorurato) che deve appunto la sua terribile azione vescicatoria, tossica, necrotizzante, alla presenza nella sua formula degli alogeni; mentre l'alcool corrispondente non è tossico ed è privo di azione vescicatoria:



Ben lontane da queste sono le formule dei ditiocarbammati!

f) fatto sicuramente evidenziato nell'impiego dello Zineb è l'esistenza di un *potere irritante della cute*, in realtà modesto. Si tratta di dermatosi che nell'uomo, anche nel caso di sperimentazioni molto severe (Salvaneschi), si determinano in una misura non superiore a quella osservata nell'uso di numerosissime altre sostanze, e per la cui comparsa gioca notevolmente anche il fattore della sensibilità individuale.

In realtà, l'azione irritante dello Zineb sulla cute sembra assai meno preoccupante del rilevantissimo numero di dermatosi che si verificano, ad esempio, fra le massaie che adoperano i detersivi sintetici (D'Ambrosio).

In conclusione, in base alle consultazioni fatte personalmente ho tratto il convincimento che la preoccupazione di danni acuti o remoti per la salute umana, che ha portato i proponenti a proporre il disegno di legge, mi sembra, non trovi conferma per lo meno, allo stato attuale, nè nella dottrina, nè nell'esperienza ».

Nel corso della discussione, ad eliminare qualsiasi perplessità che potesse ancora sussistere nonostante l'ampia e autorevole documentazione fornita, d'accordo col rappresentante del Governo, proposi io stesso — e la Commissione aderì — che fosse sentito il parere del Consiglio superiore di sanità che, redatto in data 20 aprile 1964, pervenne successivamente alla Commissione.

Tale parere, che nelle sue conclusioni conforta sostanzialmente il giudizio da me formulato, viene riportato in allegato alla presente relazione.

Essendo frattanto trascorso un notevole periodo di tempo dallo svolgimento della relazione sopra citata e dal parere del Consiglio superiore di sanità, si convenne, nella seduta del 14 ottobre 1964, di aggiornare con nuovi dati, da desumere dalla recentissima letteratura scientifica in materia, la relazione iniziale.

Ho potuto quindi fornire nella seduta del 10 febbraio 1965 altri elementi, *tutti di fonte governativa*, che confermano ulteriormente

in modo indubbio le conclusioni di cui sopra, e più precisamente:

Nel « *Der Pflanzenarzt, herausgegeben von der Bundesanstalt für Pflanzenschutz in Wien* » (Chefredakteur Hofrat Prof. dr. Dipl. Ing. F. Beran), volume 17, fascicolo 1 (febbraio 1964), pubblicazione ufficiale austriaca che riporta i nomi delle formulazioni antiparassitarie autorizzate a tutto il 1964, al capitolo 2) Mittel gegen pilzliche Krankheitserreger, paragrafo 2, 1) Syntetische Fungizide, pag. 21, vengono elencate numerose formulazioni a base di ditiocarbammati, senza che siano poste limitazioni o riserve al loro impiego.

Lo « *Speciale preparater anerkundte af statens Forsgsvirksomhed i plantekultur til bekaempelse af Plantesyg — domme og ksaededyr — Gyldig for Aret 1964* », pubblicazione ufficiale danese, elenca pure a pagine 888, 890, numerose formulazioni dei ditiocarbammati.

Il *Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis 1964* (pubblicato nel giugno 1964), repertorio ufficiale dei pesticidi controllati ed omologati nella Germania federale, elenca numerose formulazioni contenenti come sostanze attive i ditiocarbammati, oggetto della presente relazione, indicandone i campi di impiego e le dosi che corrispondono a quelli prescritti per l'Italia. Risulta, inoltre, dalla pubblicazione che tali sostanze non sono considerate tossiche, in quanto non sono classificate in nessuno dei tre gruppi nei quali vengono raggruppati nella Germania federale i prodotti tossici; infine, l'intervallo di tempo tra l'ultimo trattamento delle colture e il raccolto è fissato in tre-sette giorni (a seconda del tipo di coltura), durata nettamente inferiore rispetto a quelle prescritte per la maggior parte degli altri pesticidi.

Anche la pubblicazione della Repubblica democratica tedesca *Pflanzenschutz und*

Schädlingsbekämpfungsmittel elenca alcuni ditiocarbammati, indicando espressamente che « non sono velenosi per gli uomini e gli animali domestici », con la sola riserva del pollame per il caso dello Ziram.

Il *Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis 1964*, pubblicazione ufficiale della Confederazione elvetica, fornisce analoghe indicazioni. In particolare, essa dà una conferma evidente della mancanza di pericolosità dei ditiocarbammati stessi, in quanto esclusi (« frei ») dalla classificazione tossicologica, mentre i fungicidi cuprici sono considerati più tossici e così anche le formulazioni miste (classe VI).

Uno specifico giudizio sulle caratteristiche di non pericolosità dei ditiocarbammati viene fornito da una pubblicazione ufficiale dell'U.S. Department of Health, Education and Welfare - *Public Tealt Service* « *Clinical Hendbook en Economic Pisons* » (1963) autorevole anche per il nome dell'autore, W. J. Hayes, noto esperto in materia. Dopo avere elencato la DL50 determinata in laboratorio sui ratti, l'autore aggiunge: « L'esatto dosaggio necessario per produrre l'avvelenamento dell'uomo non è noto per nessuno di questi composti. La maggior parte degli applicatori ha considerato i ditiocarbammati innocui e li ha impiegati partendo da questa ipotesi, senza subire inconvenienti più seri di modeste dermatiti, faringiti, bronchiti e congiuntiviti a seguito di esposizioni assai severe. Vi sono buone indicazioni che una gran parte dell'azione irritante primaria delle formulazioni di questi composti possa essere dovuta al veicolo oltre che all'ingrediente attivo ».

Anche quest'ultima recentissima documentazione non fa dunque che confermare le conclusioni alle quali ero pervenuto a suo tempo.

SAMEK LODOVICI, relatore

ALLEGATO

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE XXXI

ADUNANZA GENERALE

Seduta del 29 aprile 1964

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'

Visto il disegno di legge, n. 53-Senato di iniziativa dei senatori Audisio ed altri, concernente il divieto della produzione, commercio ed uso di anticrittogamici a base di ditiocarbammati;

Udita la Commissione relatrice (professori Bergami e Caponi; relatore, Bergami);

Esaminati gli atti;

Premesso:

che ovviamente il Consiglio deve limitare il suo esame esclusivamente alle motivazioni tecniche del provvedimento proposto, motivazioni che sono ampiamente illustrate nella relazione degli onorevoli proponenti.

La prima affermazione è che « studiosi e scienziati hanno constatato che nell'organismo umano ed animale vi è il cumulo della aumentata radioattività dovuta allo scoppio delle bombe atomiche e di *carbammati ingeriti con i prodotti alimentari* ».

Di fronte ad una così recisa affermazione che contrasta con le conoscenze scientifiche correnti, i relatori hanno inteso il dovere di cercare di documentarsi nel modo più ampio e completo, arrivando alla conclusione che « non si è in grado di identificare nessuno studioso o scienziato che abbia affermato e dimostrato effetti additivi tra l'eventuale ingestione di carbammati in genere e la radioattività comunque acquisita da organismi viventi ».

La possibilità che determinate molecole organiche possano, in determinate condizioni sperimentali, esercitare un'azione mutagena, è un fatto scientificamente associato che peraltro non autorizza a generalizzare,

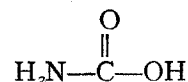
nè ipotizzando senz'altro effetti mutageni sulla razza umana, nè attribuendo azione mutagena a intere classi di individui chimici.

A nessuno verrà infatti in mente, per il solo fatto che si possa con la colchicina, alcaloide naturale estratto dal crocus, provocare in laboratorio e in particolari condizioni azioni mutagene, data la sua capacità di arrestare la divisione cellulare in metafase, di vietarne l'uso nell'uomo a scopo terapeutico, come si fa da molti decenni, negli attacchi di gotta, nè si pensa di proibire l'uso del caffè dopo la dimostrazione di una possibile azione mutagena della caffeina, e di estendere l'accusa ad altre purine come la teobromina del cacao e la teina del the.

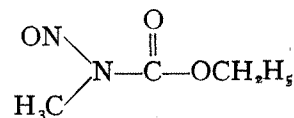
Sta il fatto che l'elenco delle sostanze dotate di azione antimittotica o comunque mutagena, è un preciso elenco positivo, che enumera ben determinate entità chimiche e non intere classi di sostanze.

Prendendo in esame le sostanze classificabili come carbammati non si hanno elementi per affermare che « i carbammati » in genere sono dotati di azione mutagena.

In realtà di sostanze classificabili dal punto di vista chimico come carbammati, aventi cioè il gruppo



si siano effettivamente dimostrate di azione mutagena, la letteratura scientifica elenca soltanto l'uretano e specialmente alcuni suoi derivati, l'« N-nitroso-N-metil-uretano » con formula di struttura



studiato recentemente da Kilman (Exp. Cell. Res. 20, p. 657, 1960) e da Zetterberg (Exp. Cell. Res. 20, p. 659, 1960).

Tutti gli altri composti organici, aventi il gruppo caratteristico dei carbammati sinora sperimentati, non risulta abbiano mai dimostrato azione mutagena o antimittotica, e non v'è pertanto alcun fondamento scientifico nell'affermazione generalizzata che i carbammati sono dotati di azione mutagena.

Una seconda motivazione della relazione dice che « è ormai scientificamente provato che gli anticrittogamici a base di ditiocarbammati sono tra gli agenti chimici che alterano la frequenza delle mutazioni umane e sono agenti cancerogeni ».

Queste due gravi affermazioni, *azione mutagena esercitata sull'uomo dei ditiocarbammati e azione cancerogena*, non sono suffragate da citazione alcuna, ed invano i relatori hanno cercato nella letteratura scientifica il minimo accenno a conforto di queste asserzioni.

Prescindendo dal fatto che, in decenni di larghissimo uso agricolo di tonnellate di questi anticrittogamici, non sono stati segnalati, per quanto è a conoscenza dei relatori, nè effetti mutageni nè effetti cancerogeni, va notato che in accurati studi tossicologici compiuti su più usati ditiocarbammati, viene chiaramente affermato che non v'è alcun segno di azione cancerogena, pur avendo somministrato il prodotto in esame per lunghi periodi e precisamente sino a due anni (Blackwell, Smith ed altri, J. Pharm. Exp. Ter. 109, 159, 1957).

Del tutto inaccettabile, da un rigoroso punto di vista scientifico, è poi la tesi, che risulta sostenuta dal chimico di Cuneo dottor Americo Mosca (noto come inventore della poltiglia cuneese, anticrittogamico a base di alluminio, da lui brevettata in vari Paesi), che lo zolfo in combinazione con le sostanze organiche conferisca a queste la proprietà di essere facilmente assorbite dalle proteine vegetali ed animali, e che su questo concetto sia stato a suo tempo realizzato l'iprite (solfuro di stile biclorurato), il gas usato nella prima guerra mondiale.

Secondo il dottor Mosca le proprietà aggressive dell'iprite sarebbero legate alla presenza nella molecola dello zolfo bivalente mentre è ben noto che l'azione aggressiva e quella mutagena sono legate all'azione alchilante e si esplica anche in assenza

di zolfo, come nella triazina e nell'analogo dell'iprite, tris (beta-cloroetil) amina e il suo derivato metilato noto come HN2, preparato come gas per uso bellico e poi usato in terapia antitumorale proprio per la sua azione analoga a quella dei raggi X.

È del tutto ingiustificato attribuire allo zolfo l'azione aggressiva dell'iprite e dei suoi analoghi quando è scientificamente assodato che queste sostanze agiscono come agenti alchilanti reagendo con i gruppi fosfati primari del DNA, producendo mutazioni in *Neurospora* e in *Drosophila*, inibendo la proliferazione cellulare specie nelle cellule in accrescimento e causando anomalie nucleari e cromosomiali (Vedi monografia su *Comparative Clinical and Biological effects of alkylating agent* negli *Annali della New York Academy of Science*, vol. 68, pag. 657 a 1266 del 1958).

Del tutto arbitraria e senza fondamento scientifico è pertanto la terza motivazione che afferma che « la tossicità o velenosità dei ditiocarbammati è dovuta al fatto che nella loro molecola i quattro atomi dello zolfo sono allo stato bivalente e i prodotti di decomposizione non hanno attività anticrittogamica, mentre sono dannosi perchè lo zolfo è sempre bivalente in combinazione con sostanze organiche ».

Non si comprende altresì su quale documentazione sia basata la successiva motivazione che accomunando all'iprite i ditiocarbammati, li definisce « agenti cancerogeni » ed asserisce che i soggetti che ne siano venuti a contatto « vengono sottoposti ad una tremenda mutazione genetica ».

Ma sfrondando il problema da ogni eccessivo e scientificamente ingiustificato allarmismo, quale è la realtà obiettivamente documentabile?

Gli anticrittogamici o fungicidi a base di ditiocarbammati sinora realizzati sono i seguenti:

LEGISLATURA IV - 1963-65 — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Formula chimica	Nomi commerciali del prodotto	Tossicità orale (LD 50) in mg x kg peso
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHC}-\text{S}^- \text{NH}_4^+ \\ \\ \text{CH}_2\text{CHC}-\text{S}^- \text{NH}_4^+ \\ \\ \text{S} \end{array}$	AMOBAN	dato non disponibile
diammonium ethylembisthiocarbamate		
$\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{S}^- \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{S}^- \\ \\ \text{S} \end{array} \right] \text{Na}^+ \text{Na}^+$	NABAM Dithane D14 Dithane A40 Parzate	395
disodiummethylenebisdithiocarbammate		
$\text{CH}_3-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	VAPAM VPM Dupont	820
sodium-N-methyldithiocarbamate		
$\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \diagdown \text{N}-\text{C}-\text{S}^- \\ / \text{CH}_3 \end{array} \right]_2 \text{Zn}^{++}$	ZIRAM Zerlate Zirbek Pennsalt	1.400
Zinc dimethyldithiocarbamate		
$\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{S}^- \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{S}^- \\ \\ \text{S} \end{array} \right] \text{Zn}^{++}$	ZINEB Dithane Z-78 Parzate C	5.200
Zinc ethylenebis-dithiocarbamate		

LEGISLATURA IV - 1963-65 — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Formula chimica	Nomi commerciali del prodotto	Tossicità orale (LD 50) in mg x kg peso
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} - \overset{\text{S}}{\parallel} \text{C} - \text{S} \right]_3 \text{Fe}^{+++}$	FERBAM Fermate Ferbek	17.000
ferric dimethyldithiocarbamate		

Nota del relatore:

- AMOBAN = Etilen-bis, ditiocarbammato di ammonio
 NABAM = Etilen-bis, ditiocarbammato di sodio
 VAPAM = Metiltiocarbammato di sodio
 ZIRAM = Dimetiltiocarbammato di zinco
 ZINEB = Etilen-bis, ditiocarbammato di zinco
 FERBAM = Dimetiltiocarbammato ferrico

Come appare dalle cifre riportanti la tossicità, determinata secondo il metodo internazionalmente adottato, la dose tossica per il 50 per cento degli animali va da 395 mg. per Kg. di peso corporeo del Nabam ai 17.000 mg. per Kg. di peso corporeo del Ferbam. Il prodotto di più larga diffusione, lo Zineb, ha una DL 50 di oltre 5.200 mg. per chilo di peso corporeo.

Per avere un punto di confronto si rilevi che il carbonato basico di rame ha una DL 50 di 159 mg. per chilo (coniglio).

Ci troviamo pertanto di fronte a prodotti di tossicità molto scarsa e che nelle prove tossicologiche anche di lunga durata sono risultati perfettamente accettabili, dando come unica possibile reazione per effetto di dosi prolungate una azione inibente sulla tiroide, analoga a quella esercitata dal tiouracile e similari.

Anche Paesi nei quali l'uso dei pesticidi è severissimamente controllato, come Israele, ammettono senza restrizioni l'uso dello Zineb come anticrittogamico.

Non vi sono segnalazioni di casi di avvelenamento o di reazioni cutanee gravi o irreversibili ed è evidente che i 300.000 casi citati nella relazione come dovuti all'uso di anticrittogamici agricoli, secondo una trasmissione del *Telegiornale* del 14 settembre 1961 in occasione della Fiera del Levante di Bari, si riferiscono agli infortuni agricoli complessivi di ogni tipo, compresi quelli, per fortuna non numerosi, da avvelenamento da esteri fosforici, tipo Parathion (insetticidi e non anticrittogamici).

Per quanto tutti questi dati e principalmente la considerazione del largo plurienale uso mondiale dei tiocarbammati, con assenza di segnalazioni di casi di intossicazione umana, portino a considerare scientificamente ingiustificato il provvedimento proposto, i relatori sono d'opinione che non convenga sottovalutare le possibilità di eventuali azioni nocive, per quanto limitate, derivanti dalla eventuale decomposizione dei ditiocarbammati in particolari condizioni.

Ricordano a questo riguardo le interessanti osservazioni di Fontana e Lorenzini dell'Istituto di chimica agraria dell'Università cattolica del Sacro Cuore di Milano, sulla possibile liberazione di solfuro di carbonio da sali dell'acido ditiocarbamico in condizioni analoghe a quelle realizzatesi durante la vinificazione di uve contenenti residui di etilenbisditiocarbammato di zinco e di etilenbisditiocarbammato di sodio, solfuro di carbonio peraltro facilmente eliminabile con trattamento con bentonite, e ritengono che sarebbe certamente interessante che questi studi fossero completati ed ampliati, determinando le dosi massime residue ammissibili, e l'eventuale azione della etilenticurea che si suppone sia contemporaneamente liberata.

Per quanto riguarda l'aspetto fitoterapeutico degli anticrittogamici a base di ditiocarbammato, da esperienze effettuate dagli organi tecnici del Ministero dell'agricoltura e delle foreste nell'ultimo decennio, è risultato che l'efficacia di detti prodotti non è inferiore a quella della poltiglia Bordolese.

In alcuni casi l'uso dei ditiocarbammati è indispensabile in quanto determinati funghi (*Peronospora Tabacina*) sono insensibili all'azione dei prodotti rameici. Ciò ha avuto conferma nell'annata agraria 1960 in cui l'intera superficie coltivata a tabacco è stata quasi distrutta da una forte infezione di *Peronospora Tabacina* nonostante i trattamenti con anticrittogamici a base di rame; nel 1961, invece, l'impiego dei ditiocarbammati ed in particolare dell'etilen-bis-ditiocarbammato di zinco ha contenuto validamente l'infezione peronosporica.

Oltre all'azione anticrittogamica, i ditiocarbammati si sono dimostrati dei buoni stimolanti della vegetazione della pianta con conseguente aumento della produzione.

Il fatto che l'impiego degli anticrittogamici in questione sia sempre più diffuso sia in Italia che all'estero, sta a dimostrare la loro rispondenza nella lotta contro numerosi parassiti crittogamici delle piante.

In linea di massima i ditiocarbammati usati nelle quantità prescritte non hanno prodotto effetti fitotossici.

Ciò premesso e considerato, il Consiglio

ESPRIME PARERE

che i ditiocarbammati, così come sono attualmente usati a scopo anticrittogamico, non possano esercitare azione mutagenica o cancerogena nè possano dare origine ad intossicazioni di frequenza e gravità tale da consigliare il divieto di fabbricazione e di

uso, anche in considerazione del largo uso che ne viene fatto, da molti anni, in tutti i Paesi e della loro efficacia.

Il Presidente della Sezione

F.to C. FRUGONI

Il Segretario

Ispettore generale medico

F.to T. PATRISSI

Per c.c.

Il Segretario

DISEGNO DI LEGGE**Art. 1.**

Sono vietati: la produzione, il commercio e l'uso di anticrittogamici a base di ditio-carbammati.

Art. 2.

Tutti i decreti concessivi di registrazione nell'elenco dei presidi medico-chirurgici dei prodotti di cui all'articolo 1, emessi prima dell'entrata in vigore della presente legge, sono revocati.

Art. 3.

I prodotti anticrittogamici a base di ditio-carbammati, che si trovassero in commercio alla data di entrata in vigore della presente legge, dovranno essere ritirati — entro i 30 giorni da tale data — a cura delle ditte produttrici e resi innocui.

Art. 4.

Chiunque contravvenga al divieto di cui all'articolo 1 è punito, se il fatto non costituisce più grave reato, con la multa da lire 5 milioni a lire 50 milioni.

Chiunque non ottemperi alle prescrizioni di cui all'articolo 3 è punito con la multa da lire 1 milione a lire 20 milioni.

La condanna pronunciata per i reati previsti nei precedenti commi comporta il ritiro della licenza di esercizio dell'attività industriale e commerciale.