



## ***Industria e ambiente: il caso Seveso***

di Benito Leoci, Giorgio Nebbia e Luigi Notarnicola

*Quella mattina dell'estate 1976, quando dall'Icmesa di Meda uscì una "nuvola" di polveri contenenti "la diossina", ha segnato uno spartiacque nei rapporti fra industria e ambiente. Da allora "Seveso", il nome della cittadina vicino Meda, su cui ricadde gran parte della diossina dell'Icmesa, e "diossina", sono diventati simboli di fabbriche esposte a rischi di gravi incidenti e di "chimica del male". A dire la verità la diossina era intorno a noi, nelle società moderne, da almeno dieci anni; l'articolo che segue, pubblicato nel 1977, ricostruisce l'intreccio fra l'incidente di Seveso, l'impiego di erbicidi contaminati da diossina nella guerra del Vietnam, cominciata alcuni anni prima e lo scandalo dell'esaclorofene, un altro derivato del triclorofenolo, la sostanza da cui si era formata e si forma la diossina.*

(g.n.)

### ***Premessa***

Sabato 10 luglio 1976, ore 12,40, zona di Seveso a 20 km da Milano: dalla valvola di sicurezza degli impianti della ICMESA<sup>1-6</sup>, che producevano 2,4,5-triclorofenolo, sfugge una densa nube di fumo che, ben presto, spostata dal leggero vento di sudest, si dirige verso i centri abitati di Seveso e Cesano Maderno. Qui si posa e il fenomeno, inosservato ai più, cessa. Nessuno si allarma, l'episodio appare irrilevante; gli stessi tecnici dell'ICMESA, che dovrebbero conoscere a fondo il ciclo produttivo dell'azienda, non sembrano eccessivamente preoccupati e si limitano, solo due giorni dopo, a denunciare l'incidente all'Ufficiale Sanitario di Seveso<sup>7</sup> e a sconsigliare agli abitanti della zona il consumo dei prodotti orticoli. La attività non viene sospesa e si continua a lavorare per tutta la settimana.

La nube sprigionatasi dagli impianti, depositatasi dopo poco tempo sul suolo delle zone vicine, poteva essere costituita da triclorofenolo, glicole etilenico, soda caustica e tetraclorobenzene. Il triclorofenolo si ottiene infatti saponificando con soda caustica il tetraclorobenzene.

Nei primi giorni successivi all'incidente nessuno, apparentemente, sembra ricordarsi della "diossina", un pericolosissimo e noto coprodotto che sempre accompagna queste reazioni<sup>8</sup>.

Il 14 luglio però nascono i primi sospetti e dei campioni della sostanza, che ormai si era posata sul suolo, vengono inviati a Zurigo nei laboratori della Givaudan Dobendorf. La risposta giunge il 22 luglio: la sostanza è composta in buona parte da 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD), impropriamente chiamata "diossina"<sup>9</sup>.

Si fanno dei calcoli e si stabilisce che una quantità compresa fra 2 e 4 kg di "diossina" potrebbe essere sfuggita dagli impianti: una quantità enorme in grado di danneggiare, contrariamente alla versione fornita dalla Givaudan, milioni di persone.

Nel frattempo conigli, polli, cani, gatti e altri animali di piccole dimensioni cominciano a morire. 35 persone, in prevalenza bambini, vengono ricoverati con segni di avvelenamento (ustioni cutanee, nausea, vomito, disturbi intestinali, ecc.). Si diffonde



immediatamente il panico e la zona viene evacuata ed isolata. Si teme il peggio in quanto gli effetti della “diossina” sull’uomo non sono ancora abbastanza noti. Essa potrebbe causare, forse anche dopo anni, danni irreparabili ai reni, al fegato, forse malformazioni dei feti e persino la morte.

Cominciano i primi dubbi e le prime perplessità. Come mai la nube tossica era composta anche da “diossina”? È la prima volta che si verificava un simile incidente di lavorazione? Le risposte non tardano a giungere e appaiono subito sulla stampa. Se, durante il processo di fabbricazione del 2,4,5-triclorofenolo, la temperatura di reazione supera i 230°C, si forma “diossina” in quantità notevoli.

L’incidente verificatosi presso l’ICMESA, non è il primo. La cronaca ne registra altri. Il più documentato è quello verificatosi a Bolsover, nel Derbyshire in Inghilterra, il 23 aprile 1968, nello stabilimento della Coalite & Chemical Products Co.<sup>2,10-12</sup>. Mentre in un impianto pilota si produceva 2,4,5-triclorofenolo, improvvisamente, si verificò un aumento della temperatura nel reattore che provocò un’esplosione e la morte del chimico che controllava il processo.

Qualche giorno dopo, alcuni operai manifestarono i caratteristici sintomi dell’intossicazione da “diossina” (in particolare cloracne), altri si ammalarono 6 mesi dopo l’incidente. 2 casi di cloracne si manifestarono dopo 3 anni. In totale 79 operai subirono danni più o meno gravi<sup>10,13</sup>.

Sugli incidenti verificatisi prima di quello della Coalite in impianti simili in altri paesi, le notizie sono meno chiare. Il nome degli stabilimenti spesso viene ommesso e ciò forse per motivi commerciali<sup>14</sup>)<sup>15-16</sup>. Sembra tuttavia che nel 1949 negli Stati Uniti alcuni operai addetti alla produzione di 2,4,5-T in uno stabilimento di pesticidi della Monsanto siano stati colpiti da cloracne<sup>11</sup>; e che nel 1963 un quantitativo di “diossina” compreso fra 30 e 200 g sia fuoriuscito accidentalmente dal reattore dopo un’esplosione nello stabilimento della Philips Duphar ad Amsterdam<sup>10</sup>. 20 operai che si trovavano nella zona contaminata mostrarono subito segni di cloracne. Altre nove persone, fra le diciotto scelte per bonificare lo stabilimento insieme ad un tecnico inviato per ispezionare e accertare i danni, furono successivamente colpite da cloracne in forma grave. Quattro operai morirono dopo due anni, anche se non è stato accertato definitivamente che la causa della loro morte sia da attribuire alla “diossina”<sup>2-10</sup>. L’impianto è stato demolito dopo dieci anni dall’incidente e i residui cementati sono stati affondati nell’Oceano Atlantico vicino alle Azzorre<sup>2</sup>.

Nella Germania Occidentale sembra siano avvenuti tre incidenti simili, di cui uno certamente nello stabilimento della BASF a Ludwigshaven nel 1953<sup>10</sup>. In tutti i casi gli operai colpiti mostrarono segni di cloracne e disturbi psicopatologici. Nel 1964 un altro incidente, di cui non si hanno notizie precise, pare sia avvenuto negli Stati Uniti presso lo stabilimento della Dow a Midland nel Michigan. Subito dopo la modifica di un impianto usato per la produzione del 2,4,5-T, 60 operai furono intossicati e mostrarono segni di cloracne<sup>8,11,17</sup>.

Casi di avvelenamento da “diossina” si sono avuti anche in Cecoslovacchia. Non si tratta però di incidenti, ma di avvelenamento sistematico di operai in una fabbrica di diserbanti. La “diossina” formatasi come coprodotto indesiderato in quantità eccessiva durante il trattamento del tetraclorobenzene per ottenere il triclorofenolo, colpì 80 operai addetti, dei quali ben 76 si ammalarono mostrando segni di cloracne, porfiria



cutanea tarda, disfunzioni nel metabolismo dei grassi, dei carboidrati e delle proteine, lesioni epatiche e altre alterazioni. Due ammalati morirono entro due anni di carcinoma ai bronchi (all'età di 49 e 59 anni) e un altro morì per avvelenamento acuto<sup>18</sup>.

Attualmente non vi sono più dubbi che il processo per la produzione del triclorofenolo è estremamente pericoloso. Non per nulla dopo l'incidente dell'ICMESA numerosi impianti simili che operavano in altri paesi hanno sospeso la produzione, in attesa di notizie più precise sulle cause che hanno provocato l'aumento della temperatura e la conseguente deviazione del processo con produzione di notevoli quantità di "diossina". A questo punto è lecito porsi alcune domande. A che serve il triclorofenolo per la cui produzione si corrono tanti rischi?

Esso viene utilizzato quasi esclusivamente per la produzione di due prodotti commerciali largamente usati e, come vedremo fra breve, tristemente noti: l'esaclorofene, un potente battericida, e il 2,4,5-T, un efficace erbicida.

### ***Il 2,4,5-triclorofenolo***

Il 2,4,5-triclorofenolo<sup>19</sup> si prepara industrialmente facendo reagire, a pressione atmosferica o sotto pressione e a temperatura fra 160 e 200°C, l'1,2,4,5-tetraclorobenzene<sup>20</sup> con idrato sodico in presenza di glicole etilenico, alcol metilico, o di altri solventi. Acidificando poi il triclorofenato sodico risultante dall'idrolisi alcalina del tetraclorobenzene, si ottiene triclorofenolo che viene poi estratto con solventi dalla massa di reazione.

La resa del processo dipende dai rapporti molari dei reagenti e dei solventi e dalle condizioni operative; le diverse varianti del ciclo di produzione sono state descritte in numerose pubblicazioni<sup>21</sup> e coperte da brevetti<sup>22-36</sup>.

L'idrolisi dell'1,2,4,5-tetraclorobenzene, peraltro, non è la sola via per ottenere il 2,4,5-triclorofenolo; in letteratura sono indicati diversi metodi di preparazione che partono da altre materie prime, ma che hanno scarso interesse pratico.

### ***L'esaclorofene***

L'esaclorofene<sup>37</sup> si prepara industrialmente facendo reagire 2,4,5-triclorofenolo e paraformaldeide in presenza di un acido (acido solforico concentrato, fosforico, fluoridrico, ecc.): le varianti del processo produttivo sono state descritte in pubblicazioni e brevetti<sup>38-50</sup>. L'esaclorofene mostra un'efficace azione antibatterica (specie contro lo *Staphylococcus aureus*) e perciò il suo uso è stato proposto nella preparazione dei saponi, dentifrici, cosmetici, ecc. Venne prodotto industrialmente e lanciato sul mercato mondiale dalla società svizzera Givaudan (allora L. Givaudan Cie S.A.) che fin dal 1942 brevettò l'aggiunta dell'esaclorofene ai prodotti cosmetici<sup>51</sup>. Il prodotto, peraltro, fin dai primi studi, si dimostrò molto tossico<sup>52-53</sup>.

La Givaudan usò molte cautele nel commercializzare il prodotto e per circa due decenni, contravvenendo ai suoi interessi commerciali, si dimostrò molto prudente cedendo l'esaclorofene solo a quelle ditte "fedeli" che le assicuravano una certa garanzia dal punto di vista sanitario<sup>54</sup>. L'esaclorofene poteva essere usato con una certa tranquillità solo a basse concentrazioni e per uso esterno, per esempio per la produzione



di saponi antisettici; non fu consentito invece il suo uso per preparare soluzioni per colluttori o per disinfettare le ferite. Queste cautele, se da una parte non portarono ad un aumento delle vendite del prodotto, dall'altra risparmiarono alla società svizzera una lunga serie di inconvenienti che, come vedremo, invece sorsero dopo il 1965 quando il brevetto decadde<sup>54</sup>.

Negli Stati Uniti infatti, il controllo dell'esaclorofene passò alla FDA (Food and Drug Administration) che non impose alcuna restrizione<sup>55</sup>. L'aggiunta ai diversi preparati venne lasciata alla libera iniziativa degli industriali; in pochi anni l'esaclorofene diventò il normale additivo di circa 400 prodotti (saponi, deodoranti, cosmetici, paste dentifriche), alcuni dei quali sono stati descritti in pubblicazioni<sup>56-61</sup>; altri invece sono stati coperti con brevetti non solo negli Stati Uniti, ma anche in altri paesi<sup>62-74</sup>. L'esaclorofene ha trovato, per esempio, largo impiego nella formulazione dei deodoranti vaginali, largamente usati negli Stati Uniti, un impiego peraltro inutile perché l'esaclorofene non ha mai avuto alcun effetto sui principali batteri responsabili di tali odori<sup>54</sup>. Tuttavia tale iniziativa, sostenuta da un'efficace campagna pubblicitaria basata sulla fobia dei consumatori verso gli odori sgradevoli, fruttò nel solo 1971 ai suoi disinvolti promotori, circa 53 milioni di dollari.

L'esaclorofene, essendo una molecola poco degradabile come il DDT e molti altri pesticidi clorurati, diventò ben presto un normale componente del corpo umano: nel sangue di alcuni individui raggiunse il livello di 0,001 ppm. Le segnalazioni sulla tossicità del prodotto non potevano tardare a lungo. Nel 1961 in Francia era stato notato<sup>75</sup> che dosi di esaclorofene comprese fra 60 e 100 mg/kg di peso corporeo erano in grado di uccidere le pecore quando il prodotto veniva somministrato per via orale per combattere le infestazioni di *Fasciola gigantica*. Nello stesso anno era stato notato che l'esaclorofene era in grado di provocare cloracne (più tardi questo disturbo fu attribuito alla "diossina", un contaminante presente nel triclorofenolo). Nel 1967 veniva reso noto<sup>76</sup> che dosi di 75 mg/kg di peso corporeo provocavano gravi disturbi nei ratti (artrosi dell'epitelio seminifero). Nel 1968 un certo Larson del Shrine Burn Institute di Galveston rendeva noti i gravi danni, per esempio lo stato di coma, osservati in pazienti ustionati trattati con soluzioni di esaclorofene. Veniva anche notato che il prodotto poteva penetrare nel corpo non solo attraverso le ferite, ma anche attraverso la pelle e ciò grazie ad una particolare affinità tra l'esaclorofene e i polipeptidi<sup>77-78</sup>.

Nel 1969 la FDA fu finalmente costretta a muoversi<sup>54</sup>: doveva rispondere ad un quesito circa la possibilità di trattare la frutta e altri alimenti con soluzioni di esaclorofene allo scopo di prevenire o eliminare le muffe. Le prove furono condotte da Kimbrough e Gaines<sup>79</sup> della divisione di tossicologia della FDA a Cambridge (Georgia) e i risultati non lasciarono dubbi: dosi di 25 mg/kg di peso corporeo di esaclorofene fornite ogni giorno attraverso la dieta ai topi avevano provocato, nel giro di due settimane, paralisi con lesioni al cervello. Altri due studiosi, Curley e Hawk della stessa divisione di tossicologia della FDA, notarono poi che nel sangue dei topi alimentati con diete contenenti 100 ppm di esaclorofene, il prodotto era presente in media nella concentrazione di 1,2 ppm. Aumentando la concentrazione del prodotto nella dieta, aumentava anche il contenuto nel sangue. Gli studiosi misurarono allora il contenuto del composto nel sangue di dodici individui consumatori di prodotti contenenti esaclorofene. Il livello riscontrato oscillava da 0,005 a 0,09 ppm. Gli stessi autori



effettuarono delle misure sul sangue dei neonati ricoverati in un ospedale e lavati con soluzioni contenenti il 3 % di esaclorofene. Il livello riscontrato fu in media pari a 0,11 ppm. In un neonato che era stato lavato cinque volte fu riscontrato il livello di 0,65 ppm (dose quasi uguale alla metà di quella riscontrata nei ratti colpiti da lesioni al cervello).

Occorre ricordare che a quel tempo le soluzioni di esaclorofene erano normalmente usate negli ospedali per lavare i neonati, per prevenire le infezioni da stafilococchi. I risultati di questi studi furono comunicati all'ufficio di Washington della FDA in forma preliminare nel luglio del 1969 ed in forma definitiva nell'aprile del 1970. Un anno dopo, aprile del 1971, un commentatore ufficiale della FDA annunciava pressappoco che non c'erano sufficienti informazioni per stabilire un piano d'azione<sup>54</sup>!

Nel frattempo però altri studi e altri risultati vennero alla luce. Nel sangue di alcune persone che usavano soluzione al 3% di esaclorofene (pHisohex) – è ancora il rapporto di Wade<sup>54</sup> che riferisce – vennero riscontrati livelli del tossico compresi fra 0,1 e 0,38 ppm (questo stesso prodotto è regolarmente in commercio attualmente (1976) in Italia!).

Un altro grave pericolo inoltre minacciava ventiquattro milioni di americane che usavano i deodoranti vaginali sotto forma di sprays. Il residuo sulla pelle di questi aerosol, dopo l'evaporazione della parte volatile, conteneva un'alta concentrazione di esaclorofene (al 98,5 %) anche se la soluzione di partenza contenuta nelle bombolette aveva una concentrazione dello 0,24%.

La FDA di fronte a queste notizie mostrò una grande lentezza a prendere decisioni. La pubblicazione dei risultati di Kimbrough e Gaines fu autorizzata solo sette mesi dopo il loro arrivo negli uffici di Washington; tali risultati apparvero nella rivista *Archives of Environmental Health* in agosto del 1971<sup>79</sup>. Destino peggiore subirono Curley e Hawk che avevano chiesto senza successo l'autorizzazione a pubblicare i loro dati nel mese di giugno del 1970. Nel gennaio del 1971 però la divisione di tossicologia di Atlanta della FDA fu trasferita ad un nuovo ente appena nato: l'Environmental Protection Agency, e i due ricercatori poterono così finalmente rendere noti i loro studi ad un convegno dell'American Chemical Society nel marzo del 1971.

I fatti ormai non potevano essere più ignorati: nel dicembre del 1971<sup>80</sup>, la FDA vietava l'uso dell'esaclorofene nei prodotti da aggiungere nei bagni dei bambini e dettava norme restrittive circa l'impiego nei deodoranti e negli sprays vaginali.

Dette misure, stranamente, non furono accolte con molto favore dall'American Academy of Pediatrics<sup>81</sup>, né dal Committee on Safety of Medicines, secondo i quali non c'erano sicure prove della pericolosità dell'esaclorofene per gli adulti e per i bambini.

Tali "prove" non si fecero attendere a lungo: nel mese di agosto del 1972 in Francia ben quarantuno neonati persero la vita dopo essere stati trattati con talco "Talc Morhange", prodotto da una fabbrica francese di cosmetici, la "Setico". Si scoprì che il talco, forse per un errore di dosaggio durante la confezione, conteneva una dose troppo alta di esaclorofene, il 6% anziché il 3%. Ben seimila barattoli già posti in commercio furono precipitosamente ritirati. Nel 1973 ricercatori<sup>82</sup> dell'Università di Washington, studiando i risultati delle autopsie condotte su quattro bambini morti, scoprirono la relazione fra l'esaclorofene e alcune lesioni al cervello. Due bambini erano morti nel giro di quarantaquattro ore dopo aver ingerito accidentalmente una soluzione al 3 % di esaclorofene; gli altri due ricoverati per ustioni, erano morti rispettivamente dopo



ventidue e dopo ventotto giorni; le ustioni, completamente guarite, erano state lavate diverse volte al giorno con soluzioni di esaclorofene.

Le proprietà tossicologiche della sostanza sono state oggetto di molti studi<sup>83-100</sup>. In seguito all'approfondimento delle conoscenze della tossicità dell'esaclorofene in molti paesi si sono avute delle restrizioni nel suo uso. Nel Regno Unito, per es., i prodotti contenenti meno dello 0,1 % di esaclorofene possono essere venduti liberamente; soluzioni contenenti fra 0,1 e 0,75% della sostanza possono essere vendute solo in farmacia. Farmaci con concentrazioni superiori possono essere preparati solo su prescrizione medica. In Italia, invece, con il D.M. 8/1/1973 (G.U. n. 38 del 10/2/73) l'esaclorofene è stato incluso nell'elenco dei presidi medico-chirurgici: è permesso pertanto il suo impiego per la fabbricazione di prodotti non farmaceutici di uso personale a qualunque tipo appartengano.

Questa strana situazione non richiede commenti, ma suggerisce soltanto la necessità di un movimento dei consumatori che porti alla limitazione e al divieto dell'uso dell'esaclorofene nei prodotti in libero commercio.

### *Il 2,4,5-T*

Il 2,4,5-T (acido 2,4,5-triclorofenossiacetico) è l'altro importante derivato del 2,4,5-triclorofenolo, con una storia contorta ed istruttiva.

Esso si prepara industrialmente facendo reagire il 2,4,5-triclorofenolo con l'acido monocloroacetico in soluzione acquosa di idrato sodico<sup>101</sup>. Le varianti del ciclo produttivo sono state descritte in pubblicazioni e brevetti<sup>102-107</sup> (facendo reagire il 2,4,5-triclorofenolo con acido monocloropropionico si ottiene il 2,4,5-TP, acido triclorofenossipropionico, pure usato come erbicida). Hamner e Tukey<sup>108</sup> furono fra i primi a sostenere che il 2,4,5-T era un erbicida più efficace del 2,4,5'-D (acido 2,4-diclorofenossiacetico).

Sviluppato originariamente nei laboratori militari inglesi e americani, il 2,4,5-T ha avuto il dubbio onore di essere stato il primo erbicida ad essere impiegato per scopi bellici (dalle forze armate inglesi in Malesia agli inizi del 1950). L'impiego massiccio in operazioni militari fu però effettuato dalle forze armate statunitensi che, a partire dal 1962, cominciarono ad usarlo in quantità sempre crescenti nel Vietnam e nei paesi vicini per distruggere la vegetazione che proteggeva i partigiani Vietcong, e parte dei raccolti che alimentavano le popolazioni che favorivano il Vietcong.

Nel 1962 erano stati trattati circa settemila ettari di foreste, nel 1967 ben seicentomila ettari! Il consumo da parte dell'aviazione americana fu tale che nel 1967 il Dipartimento della Difesa acquistò in blocco tutta la produzione degli Stati Uniti (circa ventimila tonnellate). Alla fine del programma di defoliazione, si è stimato che oltre due milioni di ettari di foreste siano stati irrorati con erbicidi – una superficie pari a quasi il 12% dell'intero Sud Vietnam – con un consumo complessivo di circa sessantamila tonnellate di erbicidi<sup>17</sup>.

La defoliazione è stata diretta prevalentemente contro foreste e boscaglie e anche contro le colture e le zone montagnose: sono state particolarmente colpite le zone lungo le strade, i fiumi, intorno agli insediamenti militari, lungo il confine con il Laos e la Cambogia e anche alcune zone a nord e a nord-est di Saigon, ove si trovavano foreste



che fornivano il legname piú pregiato del paese. Dal punto di vista ecologico e umano l'azione è stata del tutto vana: i combattenti sfuggivano lo stesso alla ricerca aerea e trovavano sempre modo di nutrirsi. I vecchi e i bambini furono le principali vittime della mancanza di cibo e di questa guerra chimica.

Nel Vietnam il 2,4,5-T non è stato però il solo erbicida utilizzato né è stato mai usato da solo. Le forze armate operanti avevano infatti a disposizione quattro sostanze irrorabili note con i nomi convenzionali di *Agente Arancione*, *Agente Porpora*, *Agente Bianco* e *Agente Blu*<sup>109</sup>.

Nell'“Agente blu” era presente acido cacodilico, una sostanza così tossica che in agricoltura può essere usato solo a certe concentrazioni; nel Vietnam invece venne usato in concentrazioni 7 volte maggiori di quelle permesse dal Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti.

Orians e Pfeiffer<sup>109</sup> riferiscono anche che nel caso dell'“Agente arancione”, nel Vietnam vennero usate concentrazioni circa 15 volte superiori (30 kg/ha) al livello consentito negli Stati Uniti<sup>109</sup>.

Se però l'uso degli erbicidi nel Vietnam ha provocato danni immensi ed incalcolabili che forse non potranno piú essere riparati, esso ha almeno avuto il vantaggio di svegliare la pubblica opinione sulla pericolosità del loro impiego.

I dubbi che i composti fenossi-clorurati, come appunto il 2,4-D e il 2,4,5-T, avessero effetti biologici anche sugli animali e quindi sugli uomini, oltre che sulle piante, furono risolti nel 1966 da alcuni ricercatori dei Bionetics Research Laboratories di Bethesda nel Maryland che lavorarono dal 1965 al 1968 per conto del National Cancer Institute (NCI)<sup>17</sup>. Questi ricercatori esaminarono un gran numero di composti, fra cui anche il 2,4-D ed il 2,4,5-T, allo scopo di trovare eventuali proprietà cancerogene e teratogene.

I primi risultati delle prove, che avevano confermato gli effetti teratogeni di alcuni insetticidi e dei due erbicidi, furono trasmessi nel settembre del 1966 al NCI che a sua volta trasmise i dati all'FDA solo nell'ottobre del 1968 (forse perché nel frattempo presso i Bionetics Research Laboratories le ricerche proseguivano). Il 29 ottobre del 1969, tre anni dopo i risultati delle prime ricerche, Lee DuBridge, consigliere scientifico del Presidente Nixon, pubblicava un laconico comunicato<sup>17</sup>, in cui affermava che, a seguito dei risultati di prove condotte su topi, era necessario intraprendere delle azioni coordinate per limitare d'uso del 2,4,5-T e del 2,4-D, entrambi usati sia per scopi civili in agricoltura, sia per scopi militari nel Vietnam. Era, evidentemente, un tentativo per minimizzare il valore dei risultati. Sei settimane piú tardi un giornalista, tentando di avere una copia del rapporto del Bionetics, si scontrò nel rifiuto di alcuni rappresentanti ufficiali del laboratorio: i dati che appartenevano al NCI non potevano essere divulgati senza un'apposita autorizzazione!

La serie degli avvenimenti fu complicata nello stesso periodo da una pubblicazione della Dow Chemical Company, uno dei maggiori fabbricanti di erbicidi, in cui si affermava che i campioni di 2,4,5-T usati dai Bionetics Research Laboratories erano probabilmente contaminati da un composto organico noto come “diossina”: era quest'ultimo composto, e non l'erbicida, il responsabile degli effetti riscontrati. Era ingiusto pertanto proibire l'uso dell'erbicida, ma si doveva solo prescrivere una minore concentrazione dell'agente inquinante.



Fu deciso allora di ripetere le analisi con campioni quasi puri di 2,4,5-T e le prove furono affidate a ricercatori di tre diverse organizzazioni e precisamente la Food and Drug Administration, il National Institute of Environmental Health Sciences e la stessa Dow Chemical Company<sup>110</sup>. I risultati di queste nuove analisi e ulteriori ricerche<sup>111</sup> confermarono i dati dei Bionetics Research Laboratories circa la tossicità del 2,4,5-T.

Le decisioni comunque non potevano più essere differite. Il 14 aprile del 1970 i Dipartimenti dell'Agricoltura, dell'Interno e della Sanità degli Stati Uniti annunciavano l'immediata "sospensione" delle "registrazioni" delle formulazioni liquide dei 2,4,5-T per l'uso vicino ai centri abitati, in avvallamenti o su laghi stagni. Le "registrazioni" per le formulazioni non liquide del 2,4,5-T usate vicino ai centri abitati e sui raccolti venivano "cancellate". Occorre spiegare la differenza fra i termini "cancellazione" "sospensione" che spesso si ritrovano nella terminologia usata dal governo degli Stati Uniti. La "sospensione" dell'uso "registrato" di un dato prodotto significa semplicemente che quel prodotto non può più essere trasportato fra gli stati e con ciò si interrompono di fatto i rifornimenti. Con la "cancellazione" invece si concedono ai produttori 30 giorni di tempo prima che il trasporto fra gli stati venga proibito: contro la "cancellazione" è ammesso ricorso<sup>112</sup>.

Il processo che segue consente spesso lunghi ritardi nell'applicazione definitiva della cancellazione e i produttori possono così continuare a vendere il loro prodotto. Ciò accadde puntualmente nel caso del 2,4,5-T poiché la Dow, l'Amchen e l'Hercules si appellarono subito contro il provvedimento di cancellazione. D'altronde, anche se la cancellazione diventa efficace, non è detto che il prodotto debba scomparire dalla circolazione. Nessuna legge prevede infatti il ritiro delle scorte dai magazzini di vendita e nessuna legge vieta ai consumatori di comprare ed usare il prodotto. L'unica conseguenza è che gli ispettori del Dipartimento dell'Agricoltura possono sequestrare il materiale non registrato, eventualità abbastanza improbabile perché negli Stati Uniti i venditori di erbicidi sono numerosi, mentre gli ispettori federali sono scarsi.

In ogni caso il 90 % circa del 2,4,5-T negli USA era utilizzato in zone lontane da aree urbane e lungo le strade. Le restrizioni perciò non toccavano (e non toccano) questi usi.

Per quanto riguarda invece gli usi bellici, la conseguenza più importante ed immediata fu la decisione del Dipartimento della Difesa, adottata anch'essa il 15 aprile 1970, di sospendere l'uso del 2,4,5-T nel Vietnam<sup>112-114</sup>. I due provvedimenti, come si nota, non consideravano affatto il 2,4-D che poteva essere ancora utilizzato e ciò sollevò immediatamente delle critiche<sup>112</sup>.

Successivamente a questi avvenimenti l'attenzione di molti ricercatori si concentrò sullo studio degli effetti del 2,4,5-T e della "diossina" sugli animali e sull'uomo. Della "diossina" vedremo fra breve. Per il 2,4,5-T invece possiamo dire che non vi sono ancora risultati certi sugli effetti teratogeni sebbene si ammetta una sua generica tossicità<sup>115-124</sup>.

In Italia con D.M. 11/8/1970 si vietava l'impiego in agricoltura del 2,4,5-T e del 2,4,5-TP (acido 2,4,5-triclorofenossipropionico). Però è abbastanza curioso il fatto che l'elenco dei presidi sanitari autorizzati, pubblicato pochi mesi dopo (D.M. 28/12/1970; G.U. n. 89 del 9/4/1971) comprendeva numerosi prodotti contenenti i due composti.



L'errore, stranamente, veniva notato molto tempo dopo e corretto con un apposito decreto solo nel 1975 (D.M. 25/3/1975; G.U. n. 109 del 24/4/1975).

### **La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD)**

La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina, tristemente nota con il nome di “diossina”, ha fatto la sua comparsa in diverse occasioni nel dopoguerra: in Olanda, in Germania, in Cecoslovacchia, in Inghilterra, nel Vietnam, negli Stati Uniti e per ultimo in Italia. Alcuni degli effetti dei composti clorurati degli idrocarburi aromatici sull'uomo erano noti fin dalla fine dell'Ottocento: già nel 1899 un medico tedesco, G. Herxheimer, aveva descritto la comparsa di alterazioni sulla pelle di operai addetti alla produzione di cloro con elettrodi di carbone ricoperti di catrame<sup>8</sup> e queste osservazioni furono confermate quattro anni più tardi da Lehmann<sup>6</sup>.

La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina<sup>125</sup> è il derivato clorurato della dibenzo-p-diossina, un composto descritto da Tornita dell'Università di Kyoto sin dal 1932<sup>126</sup>. Lo stesso Tornita nel 1959 riportava un metodo per la preparazione in laboratorio del TCDD<sup>127</sup> che consisteva nel clorurare con cloro secco gassoso la dibenzo-p-diossina ottenuta partendo da fenolo, idrossido di potassio e alcool metilico in presenza di catalizzatori a base di rame.

Un'altra via per ottenere il TCDD è quella per degradazione termica del 2,4,5-triclorofenato di sodio, descritta nel 1971 da Milnes<sup>128</sup>, sulla base di ricerche condotte per spiegare la presenza di TCDD dopo il ricordato incidente verificatosi nel 1968 in un impianto della Coalite Company. In tali ricerche fu osservato che durante la reazione esotermica fra 1,2,3,4-tetraclorobenzolo, idrato sodico e glicole etilenico, insieme al 2,4,5-triclorofenolo si forma “diossina” in quantità non più trascurabili quando la temperatura supera i 200°C.

Il TCDD, la cui struttura è stata studiata a fondo<sup>129-130</sup>, pare che si formi anche per pirolisi durante la trasformazione del 2,4,5-triclorofenolo in esaclorofene o in acido 2,4,5-triclorofenossiacetico<sup>131-133</sup>.

La presenza di diossine è stata riscontrata in certi grassi animali<sup>133</sup> ed è ragionevole pensare che possano essersi formate durante il trattamento termico dei grassi in cui erano presenti clorofenoli usati come erbicidi e assorbiti dagli animali attraverso le catene alimentari<sup>134-135</sup>.

È stato anche suggerito che la “diossina” possa formarsi nel corso di incendi di foreste trattate con erbicidi o durante la combustione della legna per usi domestici. Sarebbe appunto quest'ultima la via attraverso cui si sarebbe formata la “diossina” che ha colpito nel Vietnam<sup>136</sup> vasti strati della popolazione femminile<sup>137</sup>.

Il TCDD è un prodotto altamente tossico e molto persistente: il valore di LD<sub>50</sub> (la dose che uccide entro quattordici giorni il 50 % degli animali da laboratorio trattati), quando viene addizionata agli alimenti, è, per i porcellini d'India, di 0,5 - 1,0 mg/kg di peso corporeo<sup>138</sup>. Altre ricerche condotte su ratti e altri animali hanno confermato tale livello di pericolosità (139-159). Il TCDD è due volte più tossico della stricnina.

L'effetto più vistoso della contaminazione da “diossina” sulle parti esterne delle persone è costituito dalla cloracne, di cui abbiamo già parlato a proposito degli incidenti capitati ai lavoratori impiegati nella produzione del 2,4,5-triclorofenolo. Dosi di appena



20 µg applicate sulla pelle sono sufficienti a provocare cloracne. Il TCDD è un prodotto pericoloso anche perché è il più potente agente teratogeno che si conosca.

Numerose ricerche<sup>160-167</sup> hanno dimostrato che nei ratti, i principali danni biologici sono rappresentati da emorragie intestinali, lesioni al palato e lesioni ai reni. Sotto questo aspetto si sono rivelate pericolose dosi di appena 1-10 µg/kg di peso corporeo. Se si considera che nei ratti, nel caso della talidomide, si sono dimostrate pericolose dosi di 50 mg/Kg di peso corporeo, si deduce che il TCDD è 5000 volte più pericoloso della stessa talidomide. Non va dimenticato che nel caso della talidomide le persone si sono dimostrate 100 volte più sensibili dei ratti.

L'elenco però non termina qui. Il TCDD si è dimostrato in grado di provocare danni al materiale genetico<sup>168-169</sup> e ha mostrato anche azione cancerogena. Il sospetto sembra avvalorato dai risultati ottenuti da alcuni ricercatori<sup>170</sup>.

La potenziale pericolosità del TCDD viene notevolmente accresciuta dal fatto che la molecola si presenta molto stabile una volta immessa nell'ambiente. La luce del sole, come anche le radiazioni ultraviolette emesse da lampade, si sono finora rivelati come gli unici agenti in grado di provocarne la decomposizione. Poiché era stata messa in evidenza<sup>171-172</sup> la trasformazione fotochimica dei composti clorurati del benzene (il cloro viene sostituito dall'idrogeno nell'anello benzenico, in presenza di solventi organici), alcuni ricercatori<sup>173-174</sup> hanno condotto prove simili sul TCDD. I risultati hanno mostrato che il TCDD si decompone facilmente sotto l'azione della luce del sole o della luce artificiale in presenza di un donatore organico di atomi di idrogeno (come per es. solventi organici, oli, cere, ecc.). La fotodecomposizione è trascurabile nel caso in cui il TCDD si trovi in sospensione acquosa o in suolo secco o umido.

Anche alcuni microrganismi sembrano possedere una certa capacità di degradare il TCDD. Almeno queste sono le indicazioni di alcuni studi condotti recentemente<sup>175</sup> e la battaglia contro la diossina, iniziata dai ricercatori per bonificare il terreno e le case di Seveso a partire dalla seconda metà del 1976, fornirà certamente nuove informazioni importanti sulla reagibilità di questa sostanza.

## **Conclusioni**

I fatti fin qui esposti pongono una serie di interrogativi a cui è necessario rispondere con estrema urgenza. La nube tossica alla "diossina" ha riproposto, accanto a molti altri problemi socio-sanitari, temi più e più volte dibattuti. L'episodio di Seveso è in definitiva l'ultimo anello<sup>176</sup> di una lunga serie di avvenimenti che sono la logica conseguenza di un modello di sviluppo che ha sempre anteposto gli interessi privati a quelli collettivi, chiaramente individuati nella salvaguardia del territorio, dell'ambiente e della salute pubblica. Gli abitanti di Seveso oggi, quelli di un'altra parte d'Italia domani, sono esposti a pericoli gravissimi non perché la scienza e la tecnica fatalmente e casualmente comportano pericoli, ma semplicemente perché nell'attuale società capitalistica esse non hanno più come scopo il miglioramento delle condizioni di vita dell'uomo.

L'importante ora è che il sistema continui a produrre profitti e perchè ciò avvenga è necessario produrre sempre più merci anche se inutili o addirittura dannose con cicli produttivi che non sono i più sicuri, ma semplicemente quelli più "economici"



possibili, in fabbriche installate non in zone sicure, ma solo nei luoghi più convenienti. Ciò avviene a causa dell'esistenza e del persistere di strutture pubbliche inadeguate, incapaci di svolgere "anche in piccola misura la vigilanza necessaria e di leggi che lasciano macroscopiche scappatoie o perché volutamente lacunose o perché vecchie ed inadeguate e superate".

Un solo esempio: il cardine della legislazione sanitaria, il Testo Unico, come è ben noto, risale al 1934 (D.M. 27 luglio 1934 n. 1265). Al capo II, intitolato "*Delle lavorazioni insalubri*" si legge testualmente: "Art. 216. Le manifatture o fabbriche che producono vapori, gas o altre esalazioni insalubri o che possono riuscire in altro modo pericolose alla salute degli abitanti sono indicate in un elenco diviso in due classi. La prima classe comprende quelle che devono essere isolate nelle campagne e tenute lontane dalle abitazioni; la seconda quelle che esigono speciali cautele per l'incolumità del vicinato". Più avanti, al 5° comma, lo stesso articolo continua: "Un'industria o manifattura la quale sia iscritta nella prima classe, può essere permessa nell'abitato, quante volte l'industriale che l'esercita provi che, per l'introduzione di nuovi metodi e speciali cautele, il suo esercizio non reca nocimento alla salute del vicinato".

Quando si va ad esaminare l'elenco delle industrie insalubri assegnate alla I o alla II classe, pur aggiornato nel 1977<sup>177</sup>, si notano alcune strane incongruenze. L'allevamento di animali, per esempio, o l'allevamento di larve o altre esche per la pesca, viene considerata un'industria di I classe, alla pari dell'ICMESA insomma, mentre fra le industrie di II classe troviamo quelle per la produzione dell'alluminio, delle fibre sintetiche, dell'idrogeno, ecc. Non c'è bisogno di fare altri commenti e si comprende perché uno stabilimento come l'ICMESA, in cui si effettuano lavorazioni tanto pericolose, sia potuto sorgere in un'area densamente popolata alle porte di Milano.

Non si può e non si deve perdere altro tempo. Bisogna subito fare un inventario dei cicli produttivi in funzione nel territorio e dei processi attuati, con una valutazione critica dell'effetto sull'ambiente, sugli insediamenti urbani, agricoli, industriali e sui rifiuti che producono. È un lavoro enorme che richiederà la collaborazione di tutti e, soprattutto, in prima fila, dei merceologi che, a ben guardare, sono forse gli unici ad avere le conoscenze e le competenze necessarie.

Il caso della "diossina" di Seveso suggerisce infine altre considerazioni. La prima è di carattere pedagogico e si riferisce al fatto che di problemi seri molti parlano con enorme leggerezza e disinformazione; si tratta spesso di persone anche colte che, in buona fede, naufragano davanti alla formula chimica e al problema merceologico. Basta leggere i giornali dei mesi di luglio e agosto 1976 per rendersi conto della grande ignoranza merceologica di numerosi responsabili della informazione dell'opinione pubblica. La scuola ovviamente è la sede principale in cui deve avvenire tale informazione ed educazione.

Nell'imminente ed attesa riforma della scuola media superiore, vorremmo che non si dimenticasse che l'educazione di base deve includere delle conoscenze tecnico-scientifiche in grado di comprendere la società tecnologica in atto. Fra tali conoscenze quelle chimiche e merceologiche dovrebbero avere un ruolo importante e primario, anche a livello di linguaggio.



## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> L'ICMESA aveva una capacità produttiva di alcune migliaia di t/anno di vari prodotti chimici organici, fra cui il 2,4,5-triclorofenolo. Quest'ultimo era esportato per essere trasformato probabilmente in esaclorofene<sup>2-3</sup>. L'ICMESA, industria chimica di origine napoletana (Industrie Chimiche Meridionali Società Anonima), dopo essere stata trasferita a Meda, è stata assorbita nel 1969 dalla Givaudan diventando Industrie Chimiche Meda Società Anonima. Nel 1965 la Givaudan (e con essa il controllo azionario dell'ICMESA) viene acquistata a sua volta dalla multinazionale Hoffman-La Roche<sup>4-5</sup>.

<sup>2</sup> L. R. Rebecca, *Italy seeks answers following toxic release*, in "Chemical and Engineering News", 1976, vol. 54, n. 35, pp. 27-28, 33, 35.

<sup>3</sup> Gruppo P.I.A., B. Mazza e V. Scatturin, *ICMESA: come e perché*, in "Sapere", 1976, vol. 79, n. 796, pp. 10-36 (L'intero numero di novembre-dicembre 1976 della rivista "Sapere" è dedicato all'incidente dell'ICMESA).

<sup>4</sup> E. De Rosa, *Il caso ICMESA*, in "Le Scienze", 1976, vol. 17, n. 98, pp. 4-5.

<sup>5</sup> B. Commoner e V. Bettini, *Ecologia e lotte sociali*, Feltrinelli, Milano, 1976.

<sup>6</sup> G. Cerruti, S. Zedda, L. Conti, C. Cederna, V. Bettini, C. Risè, E. Tabacco, E. Elena, M. Capanna, M. Fumagalli e G. Pecorella, *ICMESA, una rapina di salute e di territorio*, Mazzotti Editore, Milano, 1976.

<sup>7</sup> Il tenore della lettera è il seguente<sup>4</sup>: «Sabato 10 luglio si è verificato all'interno dello stabilimento un incidente. La fabbrica era ferma per la normale giornata di sosta del sabato. Le cause dell'incidente sono tutt'ora all'esame ed al vaglio. Per ora possiamo supporre che la dinamica dei fatti sia avvenuta per una inspiegabile reazione chimica esotermica in un reattore lasciato in fase di raffreddamento. Nel settore si trovavano le materie seguenti: tetraclorobenzolo, etilenglicole e soda caustica che portano alla formazione di triclorofenolo grezzo. Alla fine del normale orario di lavoro (ore 6,00 del sabato) il reattore è stato lasciato fermo senza agitazione e riscaldamento come di consueto contenente il prodotto grezzo. Non sappiamo cosa possa essere successo fino alle 12,40 momento in cui si è rotto il disco di sicurezza lasciando fuoriuscire una nube di vapori che, dopo aver investito le piante all'interno del nostro stabilimento, si è diretta verso Sud-Est, spinta dal vento e dissolvendosi nel giro di breve tempo. Non essendo in grado di valutare le sostanze trascinate da questi vapori e il loro esatto effetto, abbiamo provveduto ad intervenire presso i vicini per impedire il consumo di eventuali prodotti dell'orto, sapendo che il prodotto finito viene impiegato anche in sostanze erbicide».

<sup>8</sup> G. W. Gribble, *TCDD a deadly molecule*, in "Chemistry", 1974, vol. 47, n. 2, pp. 15-18.

<sup>9</sup> Il comunicato che giunse da Ginevra tentò comunque di minimizzare l'accaduto: «...dall'ICMESA è uscita tetraclorodibenzo-p-diossina, un veleno che si forma soltanto ad altissime temperature, quelle che si sviluppano nel corso di una esplosione. Ha proprietà tossiche superiori a quelle del triclorofenolo ma solo se ingerita. Se viene solo a contatto con la pelle provoca lesioni simili alle ustioni solari».<sup>4</sup>

<sup>10</sup> L. McGinty, *The graveyard on Milan's doorstep*, in "New Scientist", 1976, vol. 71, n. 1014, pp. 383-385.

<sup>11</sup> *Seveso – the accident that should never have happened*, in "New Scientist", 1976, vol. 71, n. 1012, p. 267.

<sup>12</sup> *Environmental cancers: humans as the experimental model?*, in "Environmental Science & Technology", 1976, vol. 10, n. 13 pp. 1190-1195.



<sup>13</sup> G. May, *Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin*, in “British Journal of Industrial Medicine”, 1973, vol. 30, n. 3, pp. 276-283.

<sup>14</sup> H. Bauer, K. H. Schulz e U. Spiegelberg, *Occupational intoxications in manufacturing chlorophenol compounds*, in “Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene”, 1961, vol. 18, pp. 538-555.

<sup>15</sup> J. Kimming e K. H. Schulz, *Chloracne from chlorinated aromatic cyclic ether*, in “Dermatologica”, 1971, vol. 115, pp. 540-546.

<sup>16</sup> A. P. Poland, D. Smith, G. Metter, P. Possick, *Health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid) plant*, in “Archives of Environmental Health”, 1971, vol. 22, pp. 316-327.

<sup>17</sup> T. Whiteside, *Defoliation*, Ballantine Books, New York, 1970.

<sup>18</sup> L. Jirasek, L. Kalensky, K. Kubec, J. Pazderova, E. Lukas, *Chlorakne, Porphyria cutanea tarda und andere intoxicationen durch Herbizide*, in “Der Hautarzt”, 1976, vol. 27, pp. 328-333.

<sup>19</sup> Il 2,4,5-triclorofenolo, solido di colore bianco cristallino con punto di fusione di 66,7°C si comporta come un acido debole monobasico. La sua costante di dissociazione è la più bassa fra tutti gli isomeri ( $K_a = 180 \times 10^{-10}$ ) in soluzione acquosa.

<sup>20</sup> Il metodo di preparazione industriale dell'1,2,4,5-tetraclorobenzene generalmente seguito consiste nel far reagire, in presenza di catalizzatori, benzolo e cloro.

<sup>21</sup> L. A. Triyanov, S. M. Shein e V. A. Ignatov, *The preparation of 2,4,5-triclorophenol by the saponification of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in a methanol medium*, “Khimichna Promislovist”, 1961, pp. 213-214; in “Chemical Abstracts”, 1961, vol. 55, p. 21022c.

<sup>22</sup> E. J. Nikawitz e W. S. Gump (alla Givaudan Corp.), *2,4,5-Trichlorophenol*, Brevetto USA 2.509.245, 1950.

<sup>23</sup> Givaudan Corp., *2,4,5-Trichlorophenol*, Brevetto inglese 672.499, 1952.

<sup>24</sup> A. H. Widiger Jr., M. L. Aaron, G. F. Dugan (alla Dow Chemical Co.), *Trichlorophenols from tetrachlorobenzenes*, Brevetto USA 2.799.713, 1957; *Hydrolysis of di- and trichlorobenzenes*, Brevetto USA 2.799.714, 1957.

<sup>25</sup> A. H. Widiger Jr. e R. D. Holmes (alla Dow Chemical Co.), *Trichlorophenols*, Brevetto Francese 1.416.958, 1965.

<sup>26</sup> A. H. Widiger Jr. (alla Dow Chemical Co.), *Trichlorophenol mixtures rich in the 2,4,5-isomer*, Brevetto Inglese 788.141, 1957.

<sup>27</sup> A. Galat (alla Ringwood Chemical Co.), *Polyhalophenols*, Brevetto USA 2.803.670, 1957.

<sup>28</sup> L. A. Troyanov e W. A. Ignatov, *2,4,5-Trichlorophenol*, Brevetto USSR 133.895; in “Chemical Abstracts”, 1961, vol. 55, p. 15420a.

<sup>29</sup> S. M. Shein, V. A. Ignatov, *2,4,5-Trichlorophenol*, Brevetto USSR 168.306, 1965; in “Chemical Abstracts”, 1965, vol. 62, p. 16127.

<sup>30</sup> Coalite and Chemical Products Ltd., *Trihalophenols*, Brevetto Olandese 6.507.264, 1965.

<sup>31</sup> E. A. Fike e W. H. Seaton (alla Monsanto Chemical Co.), *Trichlorophenols*, Brevetto USA 3.055.950,



1962.

<sup>32</sup> C. H. Carr e J. E. Beanblossom (alla Hooker Chemical Corp.), *2,4,5-Trichlorophenol*, Brevetto Inglese 1.124.128, 1968.

<sup>33</sup> C. H. Carr e J. E. Beanblossom (alla Hooker Chemical Corp.), *Continuous caustic hydrolysis of tetrachlorobenzenes to polychlorophenols*, Brevetto USA 3.347.937, 1967.

<sup>34</sup> Y. Mogi, J. Nakamura e T. Takeuchi (alla Kanto Denka Kogyo Co. Ltd.), Brevetto Giapponese 19.533, 1972; in "Chemical Abstracts", 1972, vol. 77, p. 61545t.

<sup>35</sup> E. B. Michaels e J. W. Lee, *Polyhalophenols*, Brevetto Inglese 1.266.318, 1972.

<sup>36</sup> Centerchem Inc., *2,4,5-Trichlorophenol production*, Brevetto Francese 2.097.495, 1972; in "Chemical Abstracts", 19782, vol. 77, p. 126219m.

<sup>37</sup> L'esaclorofene, cioè il bis (3,5,6-tricloro-2-idrossifenil) metano è un solido cristallino, di colore bianco, inodore ed insapore, con punto di fusione compreso fra 163 e 165°C.

<sup>38</sup> W. S. Gump (alla Burton T. Bush, Inc.), *2,2'-Dihydroxy (3,5,6,3',5',6'hexachlorodiphenyl) methane*, Brevetto USA 2.250.480, 1941.

<sup>39</sup> M. Luthy e W. S. Gump (alla Burton T. Bush, Inc.), *Bis (3,5,6-trichloro-2-Hydroxyphenyl) methane*, Brevetto USA 2.435.593, 1948.

<sup>40</sup> W. Daniewski e T. Strojny, *Condensation of trichlorophenol with formalin and a by-product of the synthesis of hexachlorophene*, in "Tluszcz i Srodki Piorace", 1960, vol. 4, pp. 379-381; in "Chemical Abstracts", 1963, vol. 59, p. 7507f.

<sup>41</sup> H. E. Tiefenthal, E. Jurgermann, E. J. Miller Jr., J. J. Callahan (alla Armour and Co.), *Halogen derivatives of bis (2-hydroxyphenyl) methane*, Brevetto Francese 1.495.281, 1967.

<sup>42</sup> J. W. Drew e W. E. Rosen, *Preparation of Bis (3,5,6-trichloro-2-hydroxyphenyl) methane*, Brevetto USA 3.408.408, 1968.

<sup>43</sup> V. E. Limanov e Ya. I. Koryavov, *Hexachlorophene*, Brevetto USSR 213.780, 1968; in "Chemical Abstracts", 1968, vol. 69, p. 67093a; Brevetto USSR 259.855, 1969; in "Chemical Abstracts", 1970, vol. 73, p. 14449x.

<sup>44</sup> S. Shore, M. T. Muzyczko, A. J. Martin (alla Richardson Co.), *Bis (3,5,6-trichloro-2-hydroxyphenyl) methane*, Brevetto USA 3.426.081, 1969.

<sup>45</sup> E. B. Michaels, *Germicidal hexachlorophene from condensation of 2,4,5-trichlorophenol*, Brevetto Inglese 1.201.545, 1970.

<sup>46</sup> J. Stanek, V. Racek, J. Tyrpekl, R. Zajic, *Hexachlorophene*, Brevetto Cecoslovacco 135.067, 1970; in "Chemical Abstracts", 1971, vol. 74, p. 141.229w.

<sup>47</sup> T. F. Cleary (alla Centerchem Inc.), *Hexachlorophene*, Brevetto Tedesco 2.050.991, 23 settembre 1971.

<sup>48</sup> W. J. Greco (alla Tenneco Chemicals Inc.), *Bis (3,5,6-trichloro-2hydroxyphenyl) methane*, Brevetto Tedesco 2.121.446, 1972.

<sup>49</sup> G. Endrody, G. Botoli, F. Havelka, I. Horvat, M. Grosz, T. Gedeon, *Hexachlorophene*, Brevetto



Ungherese 6.968, 1973; in “Chemical Abstracts”, 1974, vol. 80, p. 95483y.

<sup>50</sup> E. B. Michaels e J. W. Lee, *Hexachlorophene*, Brevetto Inglese 1.310.569, 1973.

<sup>51</sup> L. Givaudan & Cie., *Antiseptic soap*, Brevetto Svizzero 223.543, 1942.

<sup>52</sup> W. J. Fahlberg, J. C. Swan, C. V. Seastone, *Studies on the retention of hexachlorophene (G-11) in human skin*, in “Journal of Bacteriology”, 1948, vol. 56, pp. 323-328.

<sup>53</sup> H. J. Florestano, *Tuberculocidal activity and toxicity of some diphenylmethane derivatives*, in “Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics”, 1949, vol. 96, pp. 238-249.

<sup>54</sup> L'intera storia di questa contestata impresa commerciale è raccontata in: N. Wade, *Hexachlorophene: FDA temporizes on brain damaging chemical*, in “Science”, 1971, vol. 174, pp. 805-807.

<sup>55</sup> Il comportamento della Food and Drug Administration – FDA - non deve sorprendere. Già in passato la FDA – Ente governativo preposto negli Stati Uniti al controllo degli alimenti, dei medicinali, dei cosmetici e dei pesticidi – aveva preso decisioni alquanto discutibili per le quali è stato oggetto di quattordici inchieste condotte da comitati cittadini, da gruppi di lavoro ministeriali, ecc., come è riportato in G. Nebbia (a cura di), *Gruppo Ralph Nader, Il cibo che uccide*, Bompiani Editore, Milano 1974.

<sup>56</sup> M. M. Maglio, *Antiseptic soaps*, in “Soap and Sanitary Chemicals”, 1948, vol. 24, n. 12, pp. 44-45, 157, 159.

<sup>57</sup> E. Jungermann e J. Brown, *Antibacterial soaps and antibiotica: a comparison of potency*, in “Detergent Specialities”, 1969, vol. 6, pp. 18-20, 96.

<sup>58</sup> J. W. Gibson, *Comparative antibacterial activity of hexachlorophene in different formulations used for skin disinfection*, in “Journal of Clinical Pathology”, 1969, vol. 22, pp. 90-98.

<sup>59</sup> N. M. Molnar, *Antimicrobial action of soap germicide mixtures on skin*, in “Journal of the Society of Cosmetic Chemists”, 1969, vol. 20, pp. 103-108.

<sup>60</sup> H. P. Fiedler, *Deodorant soaps and their antimicrobial additives*, in “Tenside”, 1970, vol. 7, n. 2, pp. 89-90.

<sup>61</sup> H. A. Lilly e E. J. L. Lowbury, *Disinfection on the skin with detergent preparations of Irgasan DP 300 and other antiseptics*, in “British Medical Journal”, 1974, vol. 4, pp. 372-374.

<sup>62</sup> E. T. Hinkel Jr. (alla Sherling Drug Inc.), *Personal cleansing composition*, Brevetto USA 3.355.387, 1967.

<sup>63</sup> Unilever N. V., *Plastic particles impregnated with hexachlorophene for toothpaste*, Brevetto Francese 1.504.155, 1967, in “Chemical Abstracts”, 1969, vol. 70, p. 22922z.

<sup>64</sup> F. H. Buch Jr., *Deodorants and germicides for toilets and urinals*, Brevetto USA 3.378.495, 1968.

<sup>65</sup> J. H. Markgraf e H. Quinn (alla Procter and Gamble Co.), *Antibacterial composition*, Brevetto USA 3.485.919, 1969.

<sup>66</sup> C. J. Malmer e F. O. Grassl, *Hand-cleaning composition*, Brevetto USA 3.477.951, 1969.

<sup>67</sup> R. W. Casely e D. R. Noel (alla Armour and Co.), *Synergistic antiseptic cleaning compositions from halogenated bisphenols and polyhalogenated salicylanilide*, Brevetto USA 3.445.397, 1969.



- <sup>68</sup> S. Leigh (alla Richardson-Merrel Ltd.), *Pharmaceutical application sticks*, Brevetto Inglese 1.185.173, 1970.
- <sup>69</sup> K. R. Payne e B. R. Young (alla Coalite and Chemical Products Ltd.), *Bactericidal detergent*, Brevetto Inglese 1.226.338, 1971.
- <sup>70</sup> J. Bazan, *Heavy-duty multi-purpose cleaner*, Brevetto USA 3.817.875, 1974.
- <sup>71</sup> W. Vernon (alla Becham Inc.), *Deodorant sprays for female hygiene*, Brevetto Tedesco 2.304.156, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 81, p. 126688w.
- <sup>72</sup> J. Kato, *Toilet deodorant disinfectant*, Brevetto Giapponese 20.337, 1974, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 81, p. 54479d.
- <sup>73</sup> J. Kato, *Transparent toilet deodorant disinfectant solutions*, Brevetto Giapponese 42.827, 1974, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 81, p. 54480x.
- <sup>74</sup> B. Dinerstein, *Composition for soothing, cooling, and refreshing tired feet*, Brevetto USA 3.859.432, 1975.
- <sup>75</sup> J. Guilhon e M. Graber, *Fasciolidal properties of hexachlorodihydroxydiphenylmethane and its toxicity with regard to sheep*, in "Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France", 1961, vol. 34, pp. 119-124.
- <sup>76</sup> E. Thorpe, *Some pathological effects of hexachlorophene in the rat*, in "Journal of Comparative Pathology", 1967, vol. 77, n. 2, pp. 137-142.
- <sup>77</sup> A. M. Michaud, P. Buri, A. Mirimanoff, *Residual action of hexachlorophene. II. Hexachlorophene retention by various skin powders and collagen fibers*, in "Pharmaceutica Acta Helvetiae", 1968, vol. 43, n. 10, pp. 644-652.
- <sup>78</sup> A. M. Michaud, P. Buri, A. Mirimanoff, *Residual action of hexachlorophene. III. Complemental study and discussion of the method*, in "Pharmaceutica Acta Helvetiae", 1968, vol. 43, n. 12, pp. 810-816.
- <sup>79</sup> R. D. Kimbrough e T. B. Gaines, *Hexachlorophene effects on the rat brain study of high doses by light and electron microscopy*, in "Archives of Environmental Health", 1971, vol. 23, n. 2, pp. 114-118.
- <sup>80</sup> *Warning crimps sales*, in "Chemical Week", 1971, vol. 109, n. 24, p. 22.
- <sup>81</sup> *Hexachlorophene need*, in "Chemical Week", 1972, vol. 110, n. 6, p. 12.
- <sup>82</sup> V. J. M. Di Maio, F. G. Mullick, L. D. Henry, *Hexachlorophene poisoning*, in "Journal of Forensic Sciences", 1973, vol. 18, n. 4, pp. 303-308.
- <sup>83</sup> V. Mitin, M. Delak, M. Tranger, *Resorption, distribution, and elimination of hexachlorophene-14C in some species of mammals*, in "Veterinarski Archiv", 1969, vol. 39, n. 11-12, pp. 318-325; in "Chemical Abstracts", 1970, vol. 73, p. 96226 j.
- <sup>84</sup> A. Curley, R. E. Hawk, R. D. Kimbrough, G. Nathenson, L. Finberg, *Dermal absorption of hexachlorophene in infants*, in "Lancet", 1971, vol. 2, n. 7719, pp. 296-297.
- <sup>85</sup> R. D. Kimbrough, *Review of toxicity of hexachlorophene*, in "Archives of Environmental Health", 1971, vol. 23, n. 2, pp. 119-122.



- <sup>86</sup> V. Udall, *Drug-induced blindness in some experimental animals and its relevance to toxicology*, in "Proceedings of the Royal Society of Medicine", 1972, vol. 65, n. 2, pp. 197-199.
- <sup>87</sup> V. F. Smolen e R. I. Popust, *Interaction of hexachlorophene with human epidermis. II. Comparison of kinetic and equilibrium in vivo results obtained by direct and bioelectrometric methods*, in "Journal of Pharmaceutical Sciences", 1972, vol. 61, n. 7, pp. 1102-1106.
- <sup>88</sup> C. Wallenborg, *Hexachlorophene. Health risks or ideal disinfectant*, in "Svensk Farmaceutisk Tidskrift", 1972, vol. 76, 31-34, in "Chemical Abstracts", 1972, vol. 76, p. 131395z.
- <sup>89</sup> R. A. Khanbegyan e E. V. Shakhnazaryan, *Morphological changes in the organs of rabbits under the toxic effect of hexachlorophene*, in "Materialy Nauchnoi Konferentsii, Vses. Obshest. Gelmintol", 1973, pp. 252-258, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 81, p. 164339z.
- <sup>90</sup> R. D. Kimbrough, *Review of the toxicity of hexachlorophene, including its neurotoxicity*, in "Journal of Clinical Pharmacology", 1973, vol. 13, n. 11-12, pp. 439-444.
- <sup>91</sup> R. M. Shuman, R. W. Leech, E. C. Alvord Jr., *Neurotoxicity of hexachlorophene in the human. I. Clinicopathologic study of 248 children*, in "Pediatrics", 1974, vol. 54, n. 6, pp. 689-695.
- <sup>92</sup> W. A. Gillespie, B. D. Corner, D. Burman, V. G. Alder, *Absorption of hexachlorophene from dusting powder on newborn infants' skin*, in "Journal of Hygiene", 1974, vol. 73, n. 2, pp. 311-315.
- <sup>93</sup> D. Pleasure, J. Towfighi, D. Silberg, H. Parris, *Pathogenesis of hexachlorophene neuropathy. In vivo and in vitro studies*, in "Neurology", 1974, vol. 24, n. 11, pp. 1068-1075.
- <sup>94</sup> C. A. Kimmel, W. Moore Jr., D. K. Hysell, J. F. Stara, *Teratogenicity of hexachlorophene in rats. Comparison of uptake following various routes of administration*, in "Archives of Environmental Health", 1974, vol. 28, n. 1, pp. 43-48.
- <sup>95</sup> F. Morikawa, T. Kopbayshi, Y. Nakayana, Y. Yokoyama, N. Fukuda, S. Katoh, T. Nagura, *Problems on the appraisal of the skin safety of hexachlorophene*, in "Journal of the Society of Cosmetic Chemists", 1974, vol. 25, n. 3, pp. 113-130, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 81, p. 164126u.
- <sup>96</sup> R. Gharib, *Hexachlorophene toxicity*, in "Pahlavi Medical Journal", 1974, vol. 5, n. 1, pp. 100-107, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 81, p. 58042d.
- <sup>97</sup> T. R. Corner, *Hemolysis by hexachlorophene*, in "Chemical Biological Interactions", 1974, vol. 8, n. 2, pp. 107-111.
- <sup>98</sup> A. G. Ulsamer, P. D. Yoder, R. D. Kimbrough, F. N. Marzulli, *Effects of hexachlorophene on developing rats. Toxicity, tissue concentrations, and biochemistry*, in "Food and Cosmetic Toxicology", 1975, vol. 13, n. 1, pp. 69-80.
- <sup>99</sup> D. W. C. Brown e A. G. Ulsamer, *Percutaneous penetration of hexachlorophene as related to receptor solutions*, in "Food and Cosmetics Toxicology", 1975, vol. 13, n. 1, pp. 81-86.
- <sup>100</sup> F. Stenback, *Hexachlorophene in mite. Effects after long-term percutaneous applications*, in "Archives of Environmental Health", 1975, vol. 30, n. 1, pp. 32-35.
- <sup>101</sup> Si presenta come un solido cristallino, con punto di fusione di 157-158°C. È insolubile in acqua, solubile in alcole e in benzene.
- <sup>102</sup> H. M. Day e M. H. Bradley (alla American Cyanamid Co.), *Treating salts of phenols with halo-*



*alkanoic acids*, Brevetto USA 2.541.003, 1951.

<sup>103</sup> United States Rubber Co., *Polychlorophenoxyalkanecarboxylic acids*, Brevetto Inglese 651.670, 1951.

<sup>104</sup> A. Galat, *The preparation of 2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid (2, 4,5-T)*, in "The Journal of the American Chemical Society", 1952, vol. 74, pp. 3890-3891.

<sup>105</sup> K. W. Richardson (alla Columbia-Southern Chemical Corp.), *Phenoxy acetic acids*, Brevetto USA 2.723.993, 1955.

<sup>106</sup> H. O. Huisman e A. Amit, *A new synthesis of (2,4,5-trichlorophenoxy)acetic acid (2,4,5-T)*, in "Recueil des travaux chimiques", 1955, vol. 74, pp. 155-160, in "Chemical Abstracts", 1956, vol. 50, p. 1969c.

<sup>107</sup> E. F. Orwoll (alla Food Machinery and Chemical Corp.), *2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid*, Brevetto USA 2.717.907, 1955.

<sup>108</sup> L. Hamner e H. B. Tukey, *The herbicidal action of 2,4-dichlorophenoxyacetic and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on bindweed*, in "Science", 1944, vol. 100, pp. 154-155.

<sup>109</sup> L'agente arancione era costituito da una miscela al 50% di estere n-butilico del 2,4-D e di etere n-butilico del 2,4,5-T. L'agente porpora conteneva oltre all'estere n-butilico del 2,4-D (50%) e all'estere n-butilico del 2,4,5-T (30%), anche il 20% dell'estere isobutilico del 2,4,5-T. L'agente bianco era composto invece da un sale del 2,4-D (sale di triisopropanolamina) e da Picloram, uno dei più persistenti erbicidi noti. L'agente blu era invece composto da una soluzione acquosa di cacodilato di sodio e acido cacodilico libero. Quest'ultimo è stato usato principalmente per distruggere le coltivazioni di riso; da G. H. Orians e E. W. Pfeiffer, *Ecological effects of the war in Vietnam*, in "Science", 1970, vol. 168, pp. 544-554; traduzione in italiano in "Acqua e Aria", 1970, vol. 3, n. 13, pp. 31-41.

<sup>110</sup> S. S. Epstein, *A family likeness*, in "Environment", 1970, vol. 12, n. 6, pp. 16-25.

<sup>111</sup> K. D. Courtney, D. W. Gaylor, M. D. Hogan, H. L. Falk, R. R. Bates, I. Mitchell, *Teratogenic evaluation of 2,4,5-T*, in "Science", 1970, vol. 168, pp. 864-866.

<sup>112</sup> *Slow response*, in "Environment", 1970, vol. 12, n. 6, pp. 22-23.

<sup>113</sup> N. Gruchow, *Curbs on 2,4,5-T use imposed*, in "Science", 1970, vol. 168, p. 453.

<sup>114</sup> Il provvedimento non tardò a far sentire i suoi effetti anche da noi: nel 1971 la produzione di trichlorofenolo presso l'ICMESA fu sospesa e fu ripresa nel 1975.

<sup>115</sup> *Creating up after scarceness*, in "Nature", 1970, vol. 226, pp. 392-393.

<sup>116</sup> *Pull up more weeds*, in "Nature", 1970, vol. 226, pp. 229-230.

<sup>117</sup> *2,4,5-T Report attacked*, in "Nature", 1971, vol. 232, p. 218.

<sup>118</sup> *Conflicting philosophies over 2,4,5-T*, in "Nature". 1971, vol. 231, pp. 483-485.

<sup>119</sup> T. D. Sterling, *Difficulty of evaluating the toxicity and teratogenicity of 2,4,5-T from existing animal experiments*, in "Science", 1971, vol. 174, pp. 1358-1359.

<sup>120</sup> J. L. Emersola, D. J. Thompson, R. J. Streibing, C. G. Gerbig, V. B. Robinson, *Teratogenic studies on 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the rat and rabbit*, in "Food and Cosmetics Toxicology", 1971, vol.



9, n. 3, pp. 395-404.

<sup>121</sup> D. E. Clark e J. S. Palmer, *Residual aspects of 2,4,5-T and an ester in sheep and cattle with observations on concomitant toxicological effects*, in "Journal of Agricultural and Food Chemistry", 1971, vol. 19, pp. 761-764.

<sup>122</sup> E. LeRoy Bjerke, J. L. Herma, P. W. Miller, J. H. Wetters, *Residue study of phenoxy herbicides in milk and cream*, in "Journal of Agricultural and Food Chemistry", 1972, vol. 20, pp. 963-967.

<sup>123</sup> K. S. Khera e W. P. McKinley, *Pre-and postnatal studies on 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and their derivatives in rats*, in "Toxicology and Applied Pharmacology", 1972, vol. 22, n. 1, pp. 14-28.

<sup>124</sup> L. Yu Sokolik, *Effect of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and its butyl ester on rats embryogenesis*, in "Bulletin Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny", 1973, vol. 76, n. 7, pp. 90-93, in "Chemical Abstracts", 1974, vol. 80, p. 23299v.

<sup>125</sup> Il 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD) è un solido bianco con punto di fusione di 303-305°C. È un composto solubile; non reagisce con acidi forti ed è inerte verso la maggior parte dei reagenti.

<sup>126</sup> M. Tomita, *Synthesis of diphenylene dioxide*, in "Journal of the Pharmaceutical Society of Japan", 1932, vol. 52, pp. 429-432.

<sup>127</sup> M. Tomita, S. Ueda, M. Narisada, *Dibenzo-p-dioxin (diphenylene dioxide) derivatives. XXVII. Synthesis of polyhalodibenzo-p-dioxin*, in "Yakugaku Zasshi", 1959, vol. 79, pp. 186-192.

<sup>128</sup> M. H. Milnes, *Formation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin by thermal decomposition of sodium 2,4,5-trichlorophenolate*, in "Nature", 1971, vol. 232, pp. 395-396.

<sup>129</sup> F. P. Boer, F. P. Van Remoortere, W. W. Muelder, *The preparation and structure of 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxin and 2,7-dichloro-p-dioxin*, in "The Journal of the American Chemical Society", 1972, vol. 94, pp. 1006-1007.

<sup>130</sup> F. P. Boer, F. P. Van Remoortere, P. P. North, M. A. Neuman, *Crystal and molecular structure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, in "Acta Crystallographica", 1972, vol. B28, n. 4, pp. 1023-1029.

<sup>131</sup> N. P. Buu-Hoi, G. Saint-Ruf, P. Bigot, M. Mancane, *Preparation, properties, and identification of dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodi-benzo-p-dioxin) in the pyrolyzates of defoliant based on 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and its esters and uncontaminated plants*, in "Comptes Rendus de l'Académie des Sciences", Ser. D, 1971, vol. 273, n. 7, pp. 708-711; in "Chemical Abstracts", 1972, vol. 76, p. 10799a.

<sup>132</sup> H. G. Langer, T. P. Brady, P. R. Briggs, *Formation of dibenzodioxin and other condensation products from chlorinated phenols and derivatives*, in "Environmental Health Perspectives", 1973, vol. 5, pp. 3-7.

<sup>133</sup> G. R. Higgingsbotham, A. Huang, D. Direstone, J. Verret, J. Ress, A. D. Campbell, *Chemical and toxicological evaluation of isolated and synthetic chloroderivatives of dibenzo-p-dioxin*, in "Nature" 1968, vol. 220, pp. 702-703.

<sup>134</sup> P. C. Kearney, E. A. Woolson, A. R. Isensee, C. S. Helling, *Tetrachlorodibenzodioxin in the environment. Sources, fate, and decontamination*, in "Environmental Health Perspectives", 1973, vol. 5, pp. 273-277.

<sup>135</sup> Nel 1957 negli Stati Uniti morirono misteriosamente milioni di polli allevati in batteria. Qualche tempo più tardi venne identificato nei grassi dei mangimi forniti ai polli un "chick edema factor" o



“hydropericardium factor” che potrebbe essere una diossina clorurata diversa dal TCDD.

<sup>136</sup> D. Shapley, *Herbicides: AAAS finds dioxin in vietnamese fish*, in “Science”, 1973, vol. 180, pp. 285-286.

<sup>137</sup> H. A. Rose e S. P. R. Rose, *Chemical spraying as reported by refugees from South Vietnam*, in “Science”, 1972, vol. 177, pp. 710-712.

<sup>138</sup> *Report of the Advisory Committee on 2,4,5-T to the Administrator of the Environmental Protection Agency*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., May 1971.

<sup>139</sup> D. Firestone, D. F. Flick, J. R. R. Res, G. R. Higginbotham, *Distribution of chick edema factors in chick tissues*, in “Journal of the Association of Official Analytical Chemists”, 1971, vol. 54, n. 6, pp. 1293-1298.

<sup>140</sup> H. M. Cunningham e D. T. Williams, *Effect of tetrachlorodibenzo-p-dioxin on growth rate and the synthesis of lipids and proteins in rats*, in “Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology”, 1972, vol. 7, n. 1, pp. 45-51.

<sup>141</sup> N. P. Buu-Hoi, Pham-Huu-Chang, G. Sesque, M. C. Azum-Gelade, G. Saint-Ruf, *Enzymic functions as targets of the toxicity of dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin)*, in “Naturwissenschaften”, 1972, p. 59.

<sup>142</sup> J. G. Zinkl, J. G. Vos, J. A. Moore e B. N. Gupta, *Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 111-118.

<sup>143</sup> J. B. Weissberg e J. G. Zinkl, *Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin upon hemostasis and hematologic function in the rat*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 119-123.

<sup>144</sup> R. A. Miller, L. A. Norris, C. L. Hawkes, *Toxicity of 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in aquatic organism*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 177-186.

<sup>145</sup> D. Norback e J. R. Allen, *Biological responses of the nonhuman primate, chicken, and rat to chlorinated dibenzo-p-dioxin ingestion*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 233-240.

<sup>146</sup> G. W. Lucier, O. S. McDaniel, G. E. R. Hook, B. A. Fowler, B. R. Sonawane, E. Faeder, *TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) induced changes in rat liver microsomal enzymes*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 199-209.

<sup>147</sup> J. B. Greig e F. De Matteis, *Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on drug metabolism and hepatic microsome of rats and mice*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 211-219.

<sup>148</sup> J. S. Woods, *Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on mammalian hepatic S-aminolevulinic acid synthetase*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 221-225.

<sup>149</sup> S. W. Hawang, *Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the biliary excretion of indocyanine green in rat*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 227-231.

<sup>150</sup> J. G. Vos, J. A. Moore, J. G. Zinkl, *Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 149-162.

<sup>151</sup> B. A. Schwetz, J. M. Norris, G. L. Sparschu, V. K. Rowe, P. J. Gehring, J. L. Emerson, C. G. Gerbig,



*Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 87-99.

<sup>152</sup> M. W. Harris, J. A. Moore, J. G. Vos, B. N. Gupta, *General biological effects of TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) in laboratory animals*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 101-109.

<sup>153</sup> B. N. Gupta, J. G. Vos, J. A. Moore, J. G. Zinkl, B. C. Bullock, *Pathologic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 125-140.

<sup>154</sup> W. N. Piper, G. Q. Rose, P. J. Gehring, *Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 241-244.

<sup>155</sup> A. Poland e E. Glover, *Mechanism of toxicity of the chlorinated dibenzo-p-dioxins*, in “Environmental Health Perspectives”, 1973, vol. 5, pp. 245-251.

<sup>156</sup> L. A. Norris e R. A. Miller, *Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in gruppies (Poecilia reticulatus)*, in “Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology”, 1974, vol. 12, n. 1, pp. 76-80.

<sup>157</sup> J. B. Grieg, D. M. Taylor, J. D. Jones, *Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on stimulated DNA synthesis in the liver and kidney of the rat*, in “Chemical Biological Interactions”, 1974, vol. 8, n. 1, pp. 31-39.

<sup>158</sup> J. G. Vos, J. A. Moore, J. G. Zinkl, *Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C 57 B1/6 mice*, in “Toxicology and Applied Pharmacology”, 1974, vol. 29, n. 2, pp. 229-241.

<sup>159</sup> R. Truhaut, Pham-Huu-Chang, G. Van Haverbeck, M. C. Azungelade, G. Saint-Ruf e L. Lareng, *Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Structural, ultrastructural, and enzymological study of the liver*, in “Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences”, Ser. D, 1974, vol. 279, n. 18, pp. 1565-1569, in “Chemical Abstracts”, 1975, vol. 82, p. 81376v.

<sup>160</sup> G. L. Sparschu, F. L. Dunn, R. W. Lisowe, V. K. Rowe, *Effects of high levels of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on fetal development in the rat*, in “Food and Cosmetics Toxicology”, 1971, vol. 9, n. 4, pp. 527-530.

<sup>161</sup> R. Roll, *Teratogenic effect of 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid) in mice*, in “Food and Cosmetics Toxicology”, 1971, vol. 9, n. 5, pp. 671-676.

<sup>162</sup> D. K. Courtney e J. A. Moore, *Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, in “Toxicology and Applied Pharmacology”, 1971, vol. 20, n. 3, pp. 396-403.

<sup>163</sup> T. F. X. Collins, C. H. Williams, G. C. Gray, *Teratogenic studies with 2,4,5-T e 2,4-D in the hamster*, in “Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology”, 1971, vol. 6, n. 6, pp. 559-567.

<sup>164</sup> G. L. Sparscu, F. L. Dunn, V. K. Rowe, *Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat*, in “Food and Cosmetics Toxicology”, 1971, vol. 9, n. 3, pp. 405-412.

<sup>165</sup> D. Neubert e I. Dillmann, *Embryotoxic effects in mice treated with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, in “Naunyn-Schmiedebergs Archiv fur Pharmacologie”, 1972,



vol. 272, n. 3, pp. 243-264; in "Chemical Abstracts", 1972, vol. 77, p. 29944m.

<sup>166</sup> D. Neubert, P. Zens, A. Rothenwallner, H. J. Merker, *Survey of the embryotoxic effects of TCDD in mammalian species*, in "Environmental Health Perspectives", 1973, vol. 5, pp. 67-79.

<sup>167</sup> J. A. Moore, B. N. Gupta, J. G. Zinkl, J. G. Vos, *Postnatal effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)*, in "Environmental Health Perspectives", 1973, vol. 5, pp. 81-85.

<sup>168</sup> J. P. Seiler, *A survey on the mutagenicity of various pesticides*, in "Experientia", 1973, vol. 29, n. 5, pp. 622-623.

<sup>169</sup> A. P. Poland, E. Glover, J. R. Robinson, D. W. Nebert, *Genetic expression of aryl hydrocarbon hydroxylase activity. Induction of monooxygenase activities and cytochrome P<sub>450</sub> formation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mice genetically non-responsive to other aromatic hydrocarbons*, in "The Journal of Biological Chemistry", 1974, vol. 249, n. 17, pp. 5599-5606.

<sup>170</sup> N. P. Buu-Hoi, Hien-Do-Phuoc, G. Saint-Ruf, J. Servoine-Sidoine, *Cancerometric properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, in "Comptes Rendus de l'Academie des Sciences", Ser. D., 1971, vol. 272, n. 10, pp. 1447-1450.

<sup>171</sup> D. G. Cosby, *Experimental approaches to pesticide photodecomposition*, in "Residue Reviews", 1969, vol. 25, pp. 1-12.

<sup>172</sup> J. R. Plimmer e B. E. Hummer, *Photolysis of ambient (3-amino-2,5dichlorobenzoic acid) and its methyl ester*, in "Journal of Agricultural and Food Chemistry", 1969, vol. 17, pp. 83-85.

<sup>173</sup> D. G. Crosby, A. S. Wong, J. R. Plimmer, E. A. Woolson, *Photodecomposition of chlorinated dibenzo-p-dioxin*, in "Science", 1971, vol. 173, pp. 748-749.

<sup>174</sup> H. Miyata, *Polychlorodibenzo-p-dioxin and related compounds*, in "Journal of Food Hygienic Society of Japan", 1974, vol. 15, n. 3, pp. 135-146.

<sup>175</sup> F. Matsumura e H. J. Benezet, *Bioaccumulation and microbial degradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, in "Environmental Health Perspectives", 1973, vol. 5, pp. 253-258.

<sup>176</sup> Sfortunatamente il caso di Seveso non è l'ultimo, perché è stato seguito da quello di Manfredonia nel settembre 1976.

<sup>177</sup> Decreto Ministeriale 23 dicembre 1976, *Elenco delle industrie insalubri di cui all'art. 216 del Testo Unico delle leggi sanitarie*, in "Gazzetta Ufficiale", n. 9 del 12 gennaio 1977, pp. 225-231.