

BIOSSIDO DI TITANIO: APPLICAZIONI E POTENZIALI EFFETTI DANNOSI SULLA SALUTE

INTRODUZIONE

Il biossido di titanio (TiO_2) è un composto inorganico che ha assunto un ruolo centrale in numerosi ambiti industriali, scientifici e tecnologici grazie a una combinazione di elevata stabilità chimica, buone prestazioni

funzionali e ampia versatilità applicativa. Si presenta come una polvere bianca molto fine, insolubile in acqua, non infiammabile e caratterizzata da un elevato indice di rifrazione, proprietà che lo rendono il pigmento bianco più utilizzato a livello globale in diversi ambiti. Il TiO_2 esiste principalmente in tre forme cristalline naturali: l'*anatasio*, il *rutilo* e la *brookite*; tra queste, il rutilo e l'anatasio sono quelle di maggiore interesse applicativo. Il rutilo trova il maggiore impiego come pigmento per la sua elevata stabilità chimica, resistenza agli agenti atmosferici e potere coprente, mentre l'anatasio è caratterizzato da una maggiore attività fotocatalitica, associata a una più efficiente separazione delle cariche elettroniche in seguito a irraggiamento ultravioletto. A partire dal 2024, la produzione globale di TiO_2 è stimata circa 10 milioni di tonnellate annue, con Cina e Stati Uniti tra i maggiori produttori.

Nel 2020, a seguito della richiesta dell'Agenzia nazionale francese per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e del lavoro (Anses-Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) presentata all'European Chemical Agency (Echa) di modificare il Regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele pericolose (CLP-Classification, Labelling and Packaging), la Commissione europea, sulla base del parere del Comitato per la valutazione dei rischi (RAC), ha adottato il Regolamento delegato (UE) 2020/217 (14° ATP del CLP) che inseriva il TiO_2 sotto forma di polvere contenente l'1% o più di particelle con diametro aerodinamico pari o inferiore a 10 μm nell'Allegato VI del Regolamento CLP classificandolo come sostanza sospettata di provocare il cancro per inalazione (cancerogeno di categoria 2, indicazione di pericolo H351). Di conseguenza, era previsto che le aziende produttrici etichettassero adeguatamente i prodotti contenenti TiO_2 potenzialmente inalabile. La classificazione è entrata in vigore il 1° ottobre 2021, ma numerose aziende del settore hanno impugnato il provvedimento, sostenendo che la valutazione scientifica alla base della classificazione presentava criticità nei criteri di analisi e nell'interpretazione dei dati disponibili. Nel 2022, il Tribunale dell'Unione europea, rilevando errori nella valutazione delle prove scientifiche, ha accolto i ricorsi e annullato la classificazione (Sentenza del Tribunale (Grande Sezione) del 23 novembre

2022, *CWS Powder Coatings e a. contro Commissione*, cause riunite T-279/20, T-283/20 e T-288/20). Tuttavia, nel febbraio 2023, sia la Francia sia la Commissione europea hanno presentato appello, mantenendo temporaneamente in vigore la classificazione in via cautelativa. Il 1° agosto 2025, la Corte di giustizia dell'Ue ha respinto gli appelli della Commissione europea e della Francia, confermando la sentenza del Tribunale del 2022 e annullando definitivamente la classificazione armonizzata del TiO_2 come "Carc. 2 – sospettato di provocare il cancro per inalazione".

METODI DI PRODUZIONE

Il mercato del TiO_2 è in costante crescita; di conseguenza, anche la sua produzione rappresenta un settore occupazionale in espansione, con un incremento dell'esposizione professionale che può riguardare i lavoratori che ne utilizzano le varie formulazioni in settori produttivi diversi e quelli coinvolti nella sua diretta produzione. Le modalità di produzione del TiO_2 prevedono la purificazione di minerali dalla presenza di impurità metalliche prevalentemente costituite da ferro, come nel caso dell'*ilmenite* (FeTiO_3), e in minor misura da altri elementi metallici, attraverso l'impiego dei processi al solfato e al cloruro. Esistono inoltre processi produttivi specifici per la frazione nanometrica del TiO_2 , generalmente distinti in approcci *top-down* e *bottom-up*. Questi processi consentono di ottenere nanoparticelle (NP) con elevata superficie specifica ed energia superficiale, con un conseguente incremento della reattività chimica e dell'attività catalitica. Tali proprietà ne ampliano le potenziali applicazioni ma possono anche determinare un comportamento biologico differente rispetto alle particelle di dimensioni micrometriche. La Figura 1 riporta i principali metodi di produzione del TiO_2 .

APPLICAZIONI

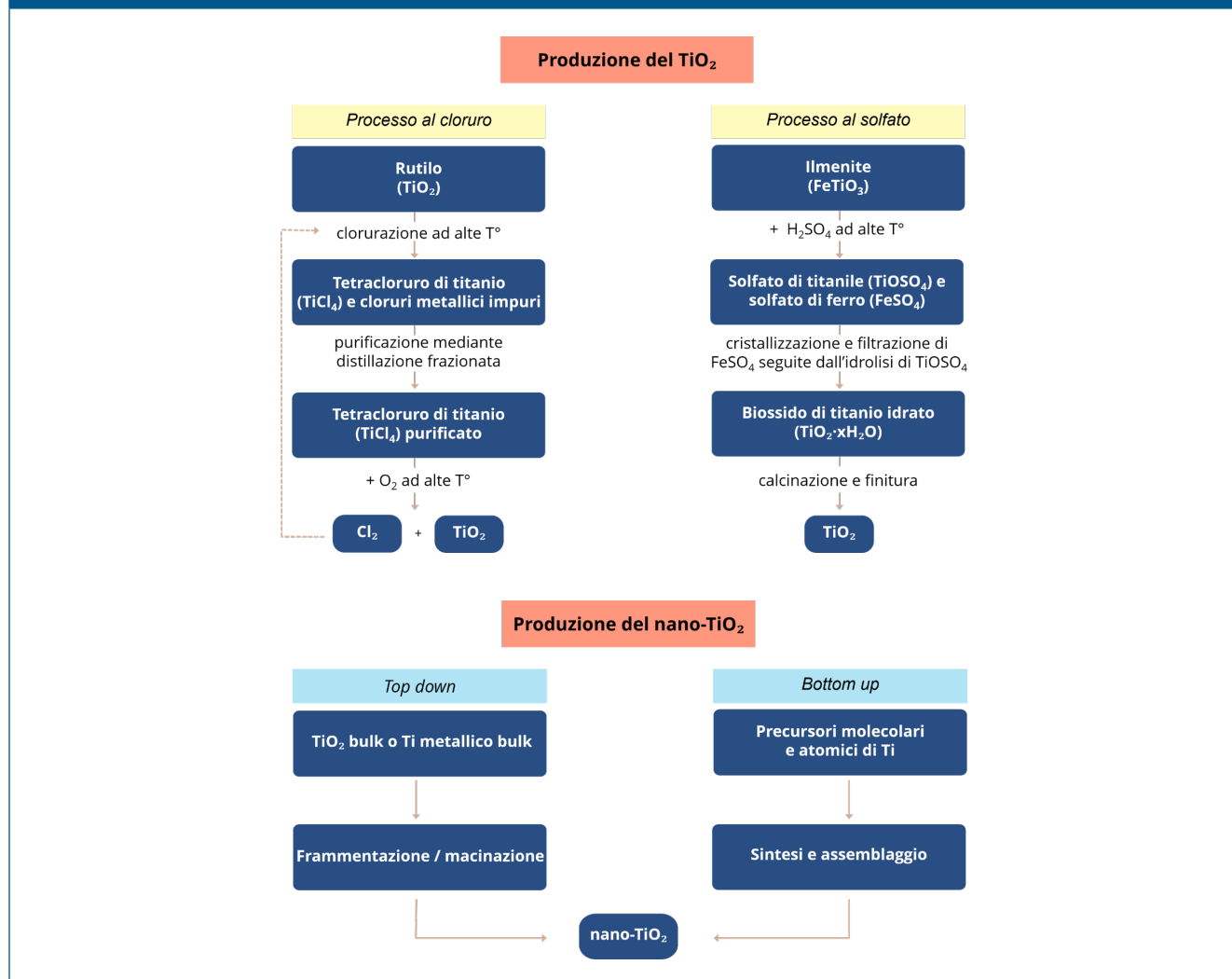
Secondo stime del 2019 il TiO_2 di grado pigmentario (con particelle di dimensioni micrometriche) rappresenta il 98% della produzione e degli impieghi del TiO_2 , mentre quello di dimensioni nanometriche costituisce meno del 2% della produzione totale. L'uso crescente del TiO_2 solleva preoccupazioni riguardo al potenziale impatto sull'ambiente e sulla salute umana. L'esposizione alle particelle di TiO_2 è inevitabile, poiché esse sono presenti in numerosi prodotti di consumo quotidiano. Una particolare attenzione spetta al TiO_2 di dimensioni micrometriche utilizzato nel settore alimentare come pigmento (noto con la sigla E 171), per conferire un colore bianco brillante ai prodotti e migliorarne la consistenza. A seguito del parere scientifico dell'Efsa (European Food Safety Authority), il Regolamento (UE) 2022/63 della Commissione europea dal 2022, ne ha vietato l'uso come additivo alimentare applicando il principio di

precauzione a causa della possibile genotossicità e del potenziale accumulo nell'organismo, pur in assenza di evidenze certe. Nella maggior parte dei Paesi extra Ue, il TiO_2 è tuttora autorizzato come additivo alimentare, mentre nell'Ue il suo impiego rimane consentito esclusi-

vamente per usi non alimentari. Le microparticelle sono tuttora utilizzate in prodotti quali plastiche, inchiostri, dentifrici, vernici, creme solari e cosmetici. In Figura 2 sono riportate le principali caratteristiche e applicazioni del micro- e nano- TiO_2 .

Figura 1

Processi di produzione del TiO_2



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

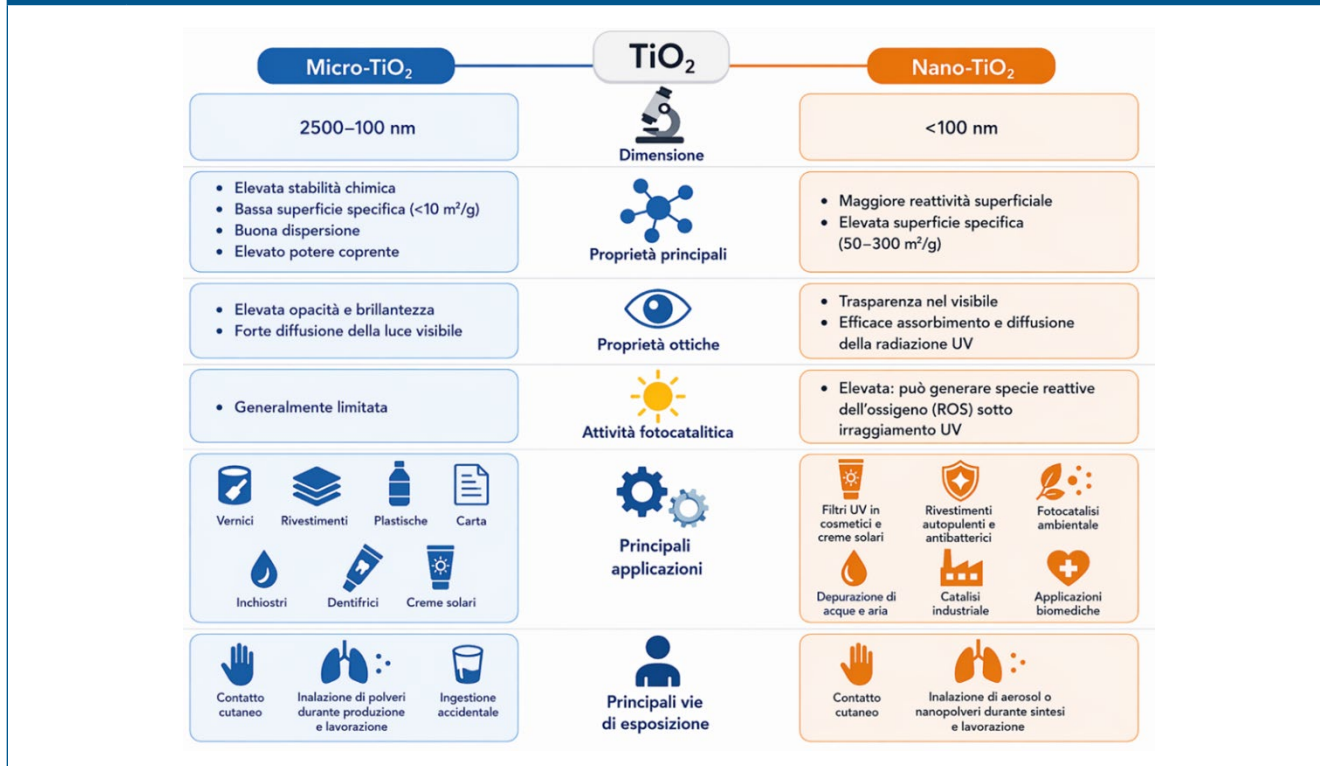
ESPOSIZIONE AMBIENTALE E OCCUPAZIONALE

Vista la loro presenza ubiquitaria, l'esposizione umana alle particelle di TiO_2 può seguire diverse vie: ingestione, contatto dermico e inalazione (Figura 2). L'ingestione rappresenta una via di esposizione rilevante poiché il TiO_2 è stato utilizzato per decenni come additivo alimentare e come eccipiente in numerosi farmaci. Un'ulteriore via di esposizione alle particelle di TiO_2 è rappresentata dal contatto cutaneo, attraverso l'uso di cosmetici contenenti il TiO_2 , comprese le creme solari. L'impiego del TiO_2 nei prodotti cosmetici è regolamentato nell'Ue dal Regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici, il composto è autorizzato come colorante nell'Allegato IV e come filtro UV nell'Allegato VI. L'utilizzo del TiO_2 in forma nano come filtro UV nelle creme solari, è autorizzato con specifiche restrizioni, permettendone l'impiego fino a una concentrazione massima del 25%.

In ambito occupazionale, la principale via di esposizione è rappresentata dall'inalazione di polveri fini e

ultrafini generate durante le fasi di produzione, manipolazione e lavorazione e, in particolare, la frazione nanometrica è quella maggiormente studiata dal punto di vista tossicologico. Alla luce delle attuali conoscenze e delle recenti evoluzioni normative in ambito lavorativo, permane la necessità di un approccio cautelativo; la prevenzione dell'esposizione al TiO_2 deve quindi basarsi su strategie integrative che favoriscano misure tecniche e organizzative, quali la ventilazione localizzata, il confinamento dei processi polverosi, l'automazione e un'adeguata gestione della pulizia degli ambienti. Quando tali misure non risultano sufficienti, è necessario il ricorso a dispositivi di protezione individuale adeguati, come respiratori dotati di filtri ad alta efficienza. Inoltre, il monitoraggio periodico delle polveri aerodisperse e la formazione continua dei lavoratori su manipolazione, pulizia e stoccaggio di tali materiali rappresentano elementi essenziali per garantire una corretta gestione del rischio.

Figura 2



(Illustrazione realizzata con strumenti di IA generativa)

EFFETTI SULLA SALUTE

Gli studi disponibili sugli effetti dell'esposizione a TiO₂ mostrano risultati eterogenei e, in alcuni casi, tra loro discordanti. Dal punto di vista tossicologico, evidenze sperimentali indicano che la tossicità del TiO₂, in forma micro- e nanometrica, è influenzata dalle proprietà chimiche di superficie, tra cui la reattività, i gruppi funzionali esposti e la capacità di generare specie reattive dell'ossigeno (ROS) (inducendo stress ossidativo, danno cellulare e risposta infiammatoria), oltre che da fattori quali dimensione, forma e struttura cristallina. Diversi studi mostrano che le NP di TiO₂ possono indurre una citotossicità maggiore rispetto al pigmento di TiO₂ micrometrico, probabilmente a causa della maggiore area superficiale specifica e della più elevata attività fotocatalitica. Inoltre, tendono ad aggregarsi nei fluidi biologici e nelle matrici ambientali, a interagire più facilmente con le cellule, in cui possono essere internalizzate e, in alcuni casi, attraversare barriere biologiche, con una biodistribuzione che dipende fortemente da dimensione, forma e struttura cristallina. Nel quadro della valutazione tossicologica del rischio, per il TiO₂ in forma micrometrica le principali evidenze sull'uomo derivano da studi epidemiologici occupazionali condotti su lavoratori impiegati nelle fasi di macinazione e confezionamento negli impianti di produzione del biossido di titanio e mostrano risultati contrastanti. Alcuni studi statunitensi non hanno evidenziato incrementi significativi della mortalità per tumore polmonare o per altre cause, nonostante livelli elevati di esposizione. Nell'analisi di una vasta coorte europea (Finlandia, Francia, Germania, Italia, Norvegia e Regno Unito), è stato osservato un aumento significa-

tivo dell'incidenza di tumore del polmone rispetto alla popolazione generale.

Tuttavia, in assenza di una chiara relazione dose-risposta tra esposizione e rischio di sviluppare un tumore, gli autori concludono che non vi siano evidenze sufficienti per attribuire all'esposizione occupazionale alla polvere di TiO₂ un effetto cancerogeno a livello polmonare. La rianalisi dei dati relativi alla coorte francese, sebbene con una limitata potenza statistica e con il fumo come fattore confondente, e successivamente dei dati relativi alla coorte europea (con esclusione di Germania e Norvegia), considerando il bias *healthy worker survivor effect* (HWSE), ha riscontrato un'associazione positiva tra esposizione a TiO₂ e mortalità per tumore del polmone, soprattutto a livelli di esposizione più elevati. L'HWSE è un bias degli studi occupazionali che potrebbe causare una sottostima del rischio reale dell'esposizione. Sono stati descritti anche effetti non neoplastici, quali una riduzione della funzionalità polmonare e alterazioni pressorie nei lavoratori esposti a polvere di TiO₂. Le evidenze epidemiologiche sugli effetti cancerogeni dell'esposizione occupazionale a TiO₂ non sono concordi suggerendo la necessità di ulteriori studi per una più completa definizione del rischio.

Studi condotti in vitro hanno evidenziato potenziali effetti epigenetici e genotossici del TiO₂, soprattutto nella forma nanometrica, suggerendo che l'esposizione possa innescare processi di stress ossidativo e infiammazione, quali possibili meccanismi d'azione rilevanti anche per l'uomo. Al contrario, pochi studi sono stati condotti in vitro per una valutazione tossicologica del TiO₂ di dimensione micrometrica e delle miscele di particelle di diverse taglia e forma.

Uno studio condotto su ratti ha evidenziato per le NP di TiO_2 effetti neurotossici e sistemici, come disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo e alterazioni comportamentali dopo esposizione orale prolungata, suggerendo potenziali effetti avversi sul sistema nervoso.

Altri studi in vivo hanno mostrato che il TiO_2 può esercitare effetti tossici sull'apparato riproduttivo, sul fegato e sull'intestino. Per quanto riguarda la biodistribuzione, le NP di TiO_2 , dopo essere state assorbite dal tratto gastrointestinale, possono accumularsi in organi come fegato, reni, milza e persino cervello. Le particelle più piccole tendono a diffondersi maggiormente, anche se nei modelli animali non sembrano provocare una tossicità evidente: questo rende la biodistribuzione un elemento chiave per capire i potenziali rischi.

CONCLUSIONI

In conclusione, il TiO_2 è un materiale strategico per l'industria moderna e per il progresso tecnologico grazie alle sue proprietà uniche e alla vasta gamma di applicazioni. Gli studi epidemiologici sull'uomo non forniscono una risposta definitiva sulla cancerogenicità del TiO_2 , in quanto presentano limiti metodologici importanti: fattori come il fumo o l'HWSE, dove il campionamen-

to non è rappresentativo della popolazione, possono nascondere eventuali rischi reali rendendo difficile l'interpretazione dei risultati. Inoltre, la grande variabilità tra le particelle, in termini di dimensione, struttura cristallina e modalità di esposizione, limita ulteriormente la comparabilità dei risultati tra i diversi studi.

La letteratura scientifica suggerisce potenziali rischi soprattutto dovuti alle NP dove i meccanismi di tossicità più frequentemente descritti includono la produzione di ROS, l'attivazione di vie infiammatorie e il danno cellulare, suggerendo la possibilità di effetti biologici sistemici. Dopo anni di contenziosi e revisioni, la classificazione iniziale è stata oggetto di riesame e successivamente superata da un aggiornamento normativo che ha escluso il TiO_2 dall'elenco delle sostanze sospettate di provocare il cancro per inalazione.

Tuttavia, la combinazione di risultati contrastanti negli studi epidemiologici, insieme a evidenze ancora parziali derivanti da studi in vitro e in vivo, evidenzia la necessità di ulteriori approfondimenti, in particolare per chiarire i valori soglia (non esiste infatti un VLEP specifico nazionale), le relazioni dose risposta, i meccanismi molecolari coinvolti e gli effetti a lungo termine dell'esposizione.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 10/12/2025 C/2025/6670

Avviso relativo alla classificazione armonizzata del biossido di titanio come sostanza cancerogena di categoria 2 per inalazione a norma del Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (C/2025/6670). Annullamento classificazione armonizzata come sostanza cancerogena di categoria 2 per inalazione del biossido di titanio in polvere contenente l'1% o più di particelle con diametro aerodinamico pari o inferiore a 10 μm .

Regolamento (UE) 2022/63 del 14 gennaio 2022

Modifica gli Allegati II e III del Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'additivo alimentare biossido di titanio (E 171).

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Contatti: c.ursini@inail.it, d.cavallo@inail.it

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Ayorinde T, Sayes CM. An updated review of industrially relevant titanium dioxide and its environmental health effects. *Journal of Hazardous Materials Letters*. 2023;4:100085.

Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW et al. Mortality Among Workers Employed in the Titanium Dioxide Production Industry in Europe. *Cancer Causes & Control*. 2004;15(7):697-706.

Guseva Canu I, Gaillen-Guedy A, Wild P et al. Lung cancer mortality in the French cohort of titanium dioxide workers: some aetiological insights. *Occupational and Environmental Medicine*. 2020;77(11):795-7.

Guseva Canu I, Gaillen-Guedy A, Antilla A et al. Lung cancer mortality in the European cohort of titanium dioxide workers: a reanalysis of the exposure-response relationship. *Occupational and Environmental Medicine*. 2022;79(9):637-40.

PAROLE CHIAVE

Micro- TiO_2 e nano- TiO_2 , Esposizione occupazionale, Popolazione generale, Effetti sulla salute