



Consorzio
Mario Negri Sud



Microinquinanti: Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)

Dr.ssa Luana Dragani
Sig. Marcello Desiderio



Consorzio
Mario Negri Sud



Cosa sono?

Gli **Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)** costituiscono una vasta classe di composti organici contenenti due o più anelli aromatici uniti tra loro (condensati) in un'unica struttura piana. Sono costituiti solo da atomi di carbonio e idrogeno (IPA non sostituiti e loro derivati alchilici)

Il termine più generale di **Composti Policiclici Aromatici** include invece anche derivati funzionali degli IPA, quali i nitro-IPA e gli analoghi eterociclici.

Possono formarsi in numero di alcune centinaia.

Durante la loro formazione, e quindi nelle matrici alle quali l'uomo è esposto (comparti ambientali e alimenti), gli IPA sono sempre presenti in miscele complesse come classe di composti.



Consorzio
Mario Negri Sud



IPA prioritari secondo US-EPA (I)

L'agenzia americana EPA (Environmental Protection Agency) ha individuato 16 Idrocarburi Policiclici Aromatici come Inquinanti Prioritari (Priority PAH Pollutants):



Naftalene
 $C_{10}H_8$



Acenaftilene
 $C_{12}H_8$



Acenaftene
 $C_{12}H_{10}$



Fluorene
 $C_{13}H_{10}$



Fenantrene
 $C_{14}H_{10}$



Antracene
 $C_{14}H_{10}$



Pirene
 $C_{16}H_{10}$



Fluorantene
 $C_{16}H_{10}$



IPA prioritari secondo US-EPA (II)

L'agenzia americana EPA (Environmental Protection Agency) ha individuato 16 Idrocarburi Policiclici Aromatici come Inquinanti Prioritari (Priority PAH Pollutants):



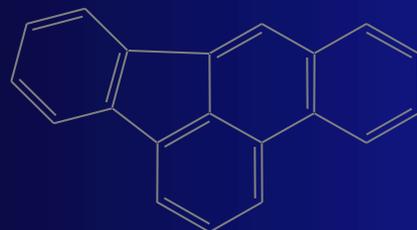
Benzo[*a*]antracene
 $C_{18}H_{12}$



Crisene
 $C_{18}H_{12}$



Benzo[*a*]pirene
 $C_{20}H_{12}$



Benzo[*b*]fluorantene
 $C_{20}H_{12}$



Benzo[*k*]fluorantene
 $C_{20}H_{12}$



Consorzio
Mario Negri Sud



IPA prioritari secondo US-EPA (III)

L'agenzia americana EPA (Environmental Protection Agency) ha individuato 16 Idrocarburi Policiclici Aromatici come Inquinanti Prioritari (Priority PAH Pollutants):



Benzo[*g,h,i*]perilene
 $C_{22}H_{12}$



Indeno[1,2,3-*cd*]pirene
 $C_{22}H_{12}$



dibenzo[*a,h*]antracene
 $C_{22}H_{14}$



IPA prioritari secondo FAO/OMS (Raccomandazione EU 256/2005)

IPA riconosciuti come cancerogeni per i quali si richiede un ulteriore esame dei relativi tenori in talune derrate alimentari:

Benzo[*a*]antracene
Benzo[*b*]fluorantene
Benzo[*j*]fluorantene
Benzo[*k*]fluorantene
Benzo[*g,h,i*]perilene
Benzo[*a*]pirene
Crisene
Ciclopenta[*c,d*]pirene
Dibenzo[*a,h*]antracene
Dibenzo[*a,e*]pirene
Dibenzo[*a,h*]pirene
Dibenzo[*a,i*]pirene
Dibenzo[*a,l*]pirene
Indeno[1,2,3-*c,d*]pirene
5-metilcrisene



Consorzio
Mario Negri Sud

Principali fonti di IPA nell'ambiente



Le fonti di IPA nell'ambiente possono essere sia antropiche sia naturali. La maggior parte degli IPA presenti nell'ambiente proviene da fonti antropiche.

Si formano durante la combustione incompleta o la pirolisi di materiale organico, del tipo carbone, legno, prodotti petroliferi, rifiuti. La loro formazione è principalmente associata alle seguenti sorgenti:

- processi industriali (soprattutto produzione alluminio, ferro, acciaio, fonderie, ecc.)
- lavorazione carbone e petrolio
- impianti di generazione di energia elettrica
- inceneritori
- riscaldamento domestico (soprattutto a legna e carbone)
- emissioni da veicoli a motore
- impiego di asfalti
- sversamenti (accidentali e non) di petroliere in mare
- fumo di tabacco
- cottura di alimenti su fiamma
- incendi di foreste/boschi (*fonte naturale*)
- eruzioni vulcaniche (*fonte naturale*)



Consorzio
Mario Negri Sud

Principali fonti di IPA negli alimenti



Alimenti non trasformati

Presenza dovuta essenzialmente a contaminazione ambientale, attraverso:

- deposizione di particolato atmosferico (su vegetali, es. grano, frutta, verdura)
- assorbimento da suolo contaminato (es. per le patate)
- assorbimento da acque (dolci o marine) contaminate (fauna ittica, es. mitili, pesci, crostacei)

Alimenti trasformati o lavorati

Presenza dovuta a:

- trattamenti termici (soprattutto cottura alla griglia, arrosto, al forno, frittura)
- Processi di lavorazione, del tipo:
 - essiccazione attraverso fumi di combustione (es. per oli vegetali)
 - processi di affumicatura con metodi tradizionali



Consorzio
Mario Negri Sud



Proprietà chimico-fisiche degli IPA

- solidi a temperatura ambiente, con punti di fusione ed ebollizione elevati
- poco solubili o del tutto insolubili in acqua → solubilità inversamente proporzionale al peso molecolare
- molto lipofili (elevata capacità di accumulo nei tessuti adiposi degli organismi viventi)
- gli IPA costituiti da più di 4 anelli condensati si trovano nei comparti ambientali prevalentemente legati a materiale particellare

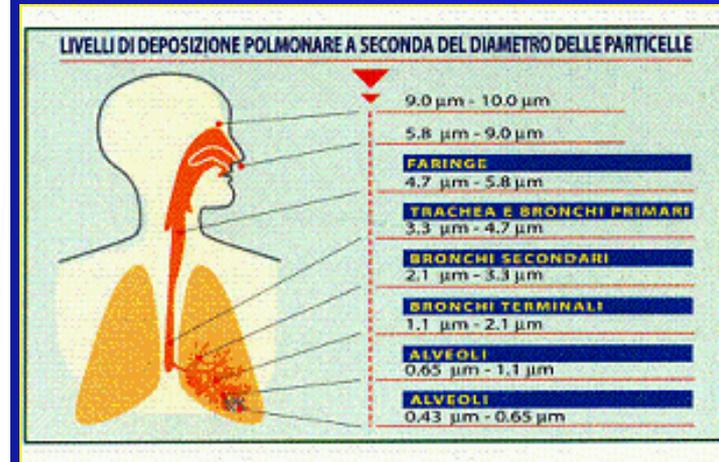
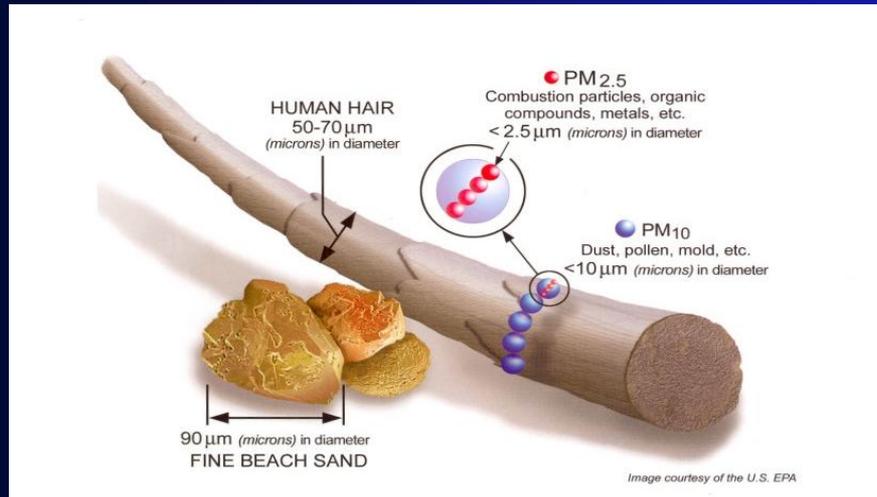


IPA in atmosfera

Il particolato atmosferico è costituito da centinaia di specie chimiche diverse ad esso legate. Tra queste gli IPA, che in ambiente urbano sono principalmente (ca. 80%) legati al traffico veicolare.

Nei processi di combustione vengono inizialmente generati in fase gas, per poi essere adsorbiti sul particolato atmosferico in seguito al raffreddamento delle emissioni.

Gli IPA con più di 5 anelli, tra i quali quelli maggiormente tossici (es. benzo[*a*]pirene), sono presenti quasi esclusivamente adsorbiti alle particelle fini, che per le loro dimensioni possono penetrare in profondità nell'apparato respiratorio, trasportando le sostanze tossiche nel particolato.





IPA nelle acque

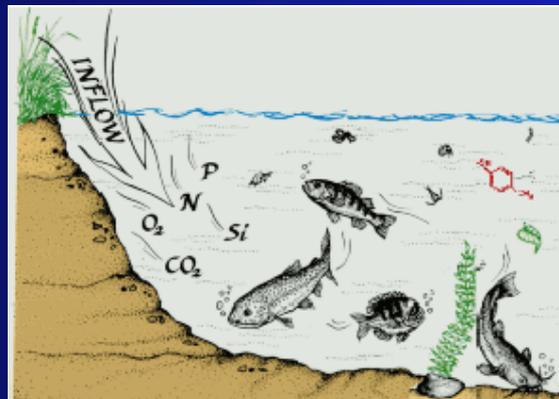
Presenti nelle acque in seguito a:

- produzione di creosoto usato come conservante del legno
- fuoriuscita di petrolio dalle petroliere, raffinerie, siti di trivellazione del petrolio in mare

In acqua potabile, livelli di IPA trascurabili (pochi ng/l)

Una volta immessi in atmosfera, gli IPA adsorbiti sul particolato possono precipitare al suolo o su un bacino acquifero o in mare in seguito a precipitazioni, ed altri agenti atmosferici, mentre gli IPA in fase gas si ripartiscono tra le fasi aria e acqua.

Entrati nel comparto acqua, gli IPA si disperdono in base alla loro solubilità in acqua. I composti meno solubili si ritroveranno prevalentemente associati alle particelle sospese in acqua e verranno inglobati nei sedimenti, e da questi poi rilasciati ed assorbiti dagli organismi acquatici.





Tossicità degli IPA (I)



Essendo altamente lipofilici, gli IPA sono rapidamente assorbiti attraverso il tratto gastro-intestinale e l'epitelio polmonare, distribuendosi in vari tessuti/organi (soprattutto in quelli più ricchi di grassi).

Gli IPA hanno breve emivita (giorni). Vengono metabolizzati in diversi organi e tessuti (polmoni, fegato, colon, esofago, placenta, ecc.) per essere poi escreti soprattutto attraverso urine e feci.

Gli IPA di per sé non sono cancerogeni, ma lo sono alcuni intermedi che si formano quando l'organismo li metabolizza → conversione in composti più polari → più idrosolubili → più facilmente escreti.

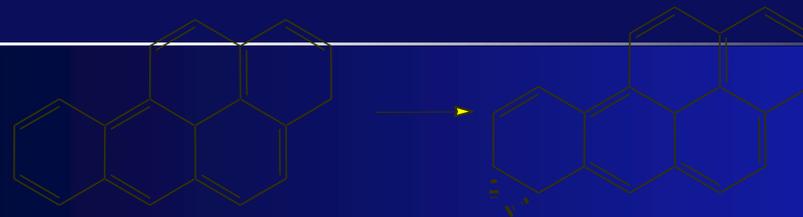
Questi intermedi hanno la capacità di interagire con macromolecole biologiche, compreso il DNA.

Gli IPA a 4-6 anelli sono potenzialmente più cancerogeni degli IPA a 2,3 o 7 anelli.

Il benzo[*a*]pirene, riconosciuto quale potente cancerogeno, è il rappresentante di questa classe di composti più studiato per quanto riguarda il loro metabolismo.



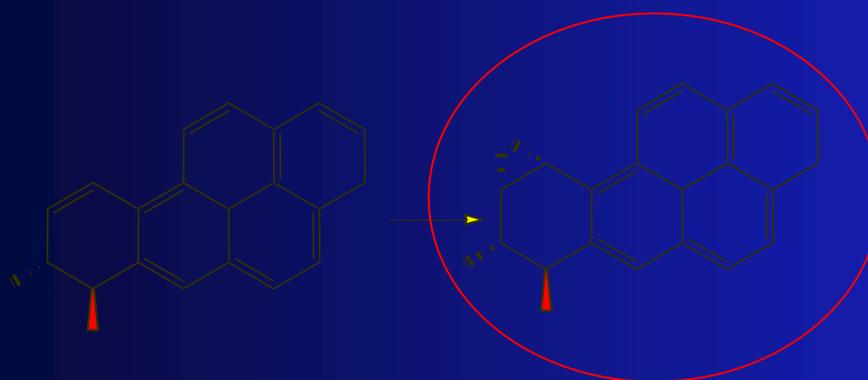
Metabolismo del Benzo[*a*]pirene



Benzo[*a*]piren-7,8-epossido



Benzo[*a*]piren-7,8-diolo



Benzo[*a*]piren-7,8-diolo-9,10-epossido

questo composto si ritiene essere quello effettivamente cancerogeno → si lega al DNA → mutazioni → maggiore probabilità di cancerogenesi



Tossicità degli IPA (II)

Numerosi IPA , così come miscele complesse e prodotti di combustione contenenti IPA, sono risultati cancerogeni in animali da laboratorio e genotossici *in vitro* e *in vivo*.

Commissioni e Agenzie scientifiche internazionali (IARC, IPCS-WHO, EU SCF) forniscono classificazioni di queste sostanze in base a valutazioni sulla cancerogenicità delle stesse.

Le osservazioni sugli animali da laboratorio possono essere estese all'uomo, grazie alle informazioni che si hanno sul meccanismo di cancerogenesi degli IPA, per il quale è noto l'importante ruolo delle alterazioni genetiche.

In generale, per gli IPA come composti singoli o in miscele complesse, le valutazioni di cancerogenicità si sovrappongono a quelle di genotossicità, evidenziando l'associazione tra danni al DNA con induzione di mutazioni e cancerogenesi



SCF: Scientific Committee on Food
Opinion on the risks to human health of PAHs in food (December 4, 2002)

IPCS: International Programme on Chemical Safety
Programma collaborativo internazionale delle Nazioni Unite, OMS, ILO (International Labour Organisation)

IARC: International Agency for Research on Cancer
Valutazione di cancerogenicità da studi epidemiologici e dati ottenuti da animali da laboratorio (classificazione in 5 gruppi)

Dir. 67/548/CEE in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose e successive modifiche

Tabella 2. Valutazioni di genotossicità e cancerogenicità su IPA di interesse prioritario

IPA	(Numero CAS)	Genotossicità (SCF, 2002)	Cancerogenesi		
			IPCS, 1998*	IARC, 1987 ^b	CE, 2001 ^c
Acenaftene	(83-32-9)	dati inadeguati	evidenza equivoca		
Acenaftilene	(208-96-8)	dati inadeguati	dati inadeguati		
Antantrene	(191-26-4)	evidenza limitata	positivo		
Antracene	(120-12-7)	non genotossico	negativo		
Benz[a]antracene	(56-55-3)	genotossico	positivo	2A	cat. 2
Benzo[c]fenantrene	(195-19-7)	evidenza limitata	positivo ?	3	
Benzo[b]fluorantene	(205-99-2)	genotossico	positivo	2B	cat. 2
Benzo[j]fluorantene	(205-82-3)	genotossico	positivo	2B	cat. 2
Benzo[k]fluorantene	(207-08-9)	genotossico	positivo	2B	cat. 2
Benzo[ghi]fluorantene	(203-12-3)	evidenza limitata	negativo ?		
Benzo[a]fluorene	(238-84-6)	probabilmente non genotossico	evidenza equivoca		
Benzo[b]fluorene	(243-17-4)	dati inadeguati	evidenza equivoca		
Benzo[ghi]perilene	(191-24-2)	genotossico	negativo ?	3	
Benzo[a]pirene	(50-32-8)	genotossico	positivo	2A	cat. 2
Benzo[e]pirene	(192-97-2)	evidenza equivoca	evidenza equivoca		
Ciclopenta[cd]pirene	(27208-37-3)	genotossico	positivo	3	
Coronene	(191-07-1)	dati inadeguati	evidenza equivoca		
Crisene	(218-01-9)	genotossico	positivo	3	cat. 2
Dibenz[a,h]antracene	(53-70-3)	genotossico	positivo	2A	cat. 2
Dibenzo[a,e]pirene	(192-65-4)	genotossico	positivo	2B	
Dibenzo[a,h]pirene	(189-64-0)	genotossico	positivo	2B	
Dibenzo[a,i]pirene	(189-55-9)	genotossico	positivo	2B	
Dibenzo[a,l]pirene	(191-30-0)	genotossico	positivo	2B	
Fenantrene	(85-01-8)	evidenza equivoca	evidenza equivoca		
Fluorantene	(206-44-0)	evidenza equivoca	positivo ?		
Fluorene	(86-73-7)	dati inadeguati	negativo		
Indeno[1,2,3-cd]pirene	(193-39-5)	genotossico	positivo	2B	
5-Metilcrisene	(3697-24-3)	genotossico	positivo	2B	
1-Metilfenantrene	(832-69-9)	evidenza limitata	negativo ?		
Naftalene	(91-20-3)	probabilmente non genotossico	evidenza equivoca		
Perilene	(198-55-0)	evidenza limitata	negativo ?	3	
Pirene	(129-00-0)	non genotossico	evidenza equivoca		
Trifenilene	(217-59-4)	evidenza limitata	negativo ?	3	

* Dal Corrigendum allegato al rif. citato.

^b Valutazione globale di cancerogenicità per l'uomo. 2A: probabilmente cancerogeno; 2B: possibilmente cancerogeno; 3: non classificabile.

^c Cat. 2: sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Questa Direttiva europea è stata recepita nell'ordinamento nazionale (Italia, 2002).



Consorzio
Mario Negri Sud



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH and CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL
Directorate C - Scientific Opinions
C2 - Management of scientific committees; scientific co-operation and networks



Scientific Committee on Food

SCF/CS/CNTM/PAH/29 Final

4 December 2002

Opinion of the
Scientific Committee on Food
on the risks to human health of
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
in food

(expressed on 4 December 2002)



**Per i non fumatori, gli
alimenti rappresentano la
fonte più importante di
esposizione agli IPA!**

**Per i fumatori, fumo e
alimentazione contribuiscono
in maniera comparabile.**

**Stima dell'assunzione media giornaliera da diverse fonti per
un adulto non fumatore**

Table 2.3.4 Estimate of the mean daily intake by different routes
for an adult non-smoker (ng/person)

PAH	Food ^a	Drinking water ^b	Air ^c
Anthracene	<30-640		20
Phenanthrene	<330-4510		400
Fluoranthene	600-1660	2-200	100
Pyrene	600-1090	0.2-200	100
Benz[a]anthracene	<20-410	0.2-10	20
Chrysene	200-1530	200 ^d	20
Benzo[b]fluoranthene	5-360	0.1-2	20
Benzo[j]fluoranthene	<30	0.02-0.2	
Benzo[k]fluoranthene	40-140	0.02-2	20
Benzo[b+j+k]fluoranthene	<70-1100		60
Benzo[a]pyrene (BaP)	50-290	0.2-2	20
Benzo[e]pyrene	200		20
Benzo[ghi]perylene	120-360	0.2-2	20
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	<20-460	0.2-2	20
Dibenz[a,h]anthracene	<10-80		2

^a Range of mean values (from table 2.3.1).

^b Range from the orders of magnitude of concentration (see the Annex, table 1.3.7), assuming ingestion of 2 L/day.

^c From the order of magnitude of concentration (see the Annex, table 1.3.7), assuming a ventilation rate of 20 m³/day. Occupational exposure is excluded.

^d CHR + TRI.



Consorzio
Mario Negri Sud



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH and CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL
Directorate C - Scientific Opinions
C2 - Management of scientific committees; scientific co-operation and networks

Scientific Committee on Food

SCF/CS/CNTM/PAH/29 Final

4 December 2002

**Opinion of the
Scientific Committee on Food
on the risks to human health of
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
in food**

(expressed on 4 December 2002)

- 15 IPA su 33 considerati in questo documento hanno mostrato evidenze di mutagenicità/genotossicità e chiari effetti di cancerogenesi in animali da laboratorio → **IPA potenzialmente genotossici e cancerogeni per l'uomo**
- **Alimentazione: fonte principale di esposizione per i non fumatori** → apporto stimato dalla dieta (dati EU): 6-8 ng/kg peso corporeo/giorno per i 15 IPA con evidenze genotossiche e cancerogene
- **il benzo(a)pirene può essere utilizzato come marker della presenza ed effetti degli IPA cancerogeni negli alimenti.** Viene comunque confermata la necessità di analizzare l'intero profilo di IPA negli alimenti sottoposti ad analisi



La legislazione sugli IPA negli alimenti

Provvedimenti normativi dell'Unione Europea che concorrono a disciplinare la presenza di IPA nei prodotti alimentari:

- **Regolamento CE n. 208/2005** che modifica, per quanto riguarda gli IPA, il **Regolamento CE n. 466/2001** (*che definisce i tenori massimi di taluni contaminanti presenti nelle derrate alimentari*)



- **Regolamento CE n. 1881/2006** *che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari*
- **Direttiva 2005/10/CE** *recante definizione dei metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale del tenore di benzo(a)pirene nelle derrate alimentari*
- **Raccomandazione** della Commissione **256/2005** *su ulteriori ricerche da realizzare relativamente al tenore di Idrocarburi Policiclici Aromatici in taluni prodotti alimentari*



Regolamento CE n. 1881/2006



Nel definire i tenori massimi ammessi negli alimenti, la Commissione Europea ha considerato i seguenti punti:

- ✓ il Comitato Scientifico dell'Alimentazione Umana (SCF) nel parere del 4/12/2002 ha concluso che vari IPA sono agenti cancerogeni genotossici;
- ✓ secondo l'SCF, il benzo(a)pirene può essere utilizzato come marcatore della presenza ed effetto di una serie di IPA cancerogeni negli alimenti (dei quali definisce l'elenco secondo le valutazioni FAO/OMS del 2005, Racc. 256/2005). Stabilisce inoltre che sarebbe opportuno in futuro valutare l'opportunità di mantenere il benzo(a)pirene come marcatore;
- ✓ poiché oltre all'inquinamento ambientale, i processi di affumicatura e quelli di riscaldamento/essiccazione che comportano un contatto diretto alimento-prodotto di combustione sono potenziali fonti di contaminazione da IPA, è necessario fissare tenori massimi di benzo(a)pirene per gli alimenti sottoposti a questi processi e per quelli che possono presentare elevati livelli in seguito a contaminazione ambientale (pesce e prodotti pesca, a causa ad es. di fuoriuscita di petrolio dalle navi)
- ✓ da una raccolta dati effettuata su 13 stati membri UE nel 2004 sulla presenza di IPA negli alimenti, sono stati riscontrati tenori elevati nella frutta secca, nell'olio di sansa di oliva, nel pesce affumicato, nell'olio di vinacciolo, nei prodotti a base di carni affumicate, nei molluschi freschi, nelle spezie/salse e nei condimenti;
- ✓ alla luce delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, entro il 1 aprile 2007 vanno riesaminati i tenori massimi per gli IPA, rendendosi opportuno stabilire un tenore massimo di IPA nel burro di cacao.



Tenori massimi di IPA - Reg. CE n. 1881/2006

Parte 6: Idrocarburi policiclici aromatici

Prodotti alimentari		Tenori massimi (µg/kg di peso fresco)
6.1	Benzo(a)pirene ⁽³⁵⁾	
6.1.1	Oli e grassi (escluso il burro di cacao) destinati al consumo umano diretto o all'impiego quali ingredienti di prodotti alimentari	2,0
6.1.2	Carni affumicate e prodotti a base di carni affumicate	5,0
6.1.3	Muscolo di pesce affumicato e prodotti della pesca affumicati ⁽²⁴⁾ ⁽³⁶⁾ , esclusi i molluschi bivalvi. Il tenore massimo si applica ai crostacei affumicati, escluse le carni scure del granchio e quelle della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae</i> e <i>Palinuridae</i>).	5,0
6.1.4	Muscolo di pesce ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ non affumicato	2,0
6.1.5	Crostacei e cefalopodi non affumicati ⁽²⁶⁾ . Il tenore massimo si applica ai crostacei, escluse le carni scure del granchio e quelle della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae</i> e <i>Palinuridae</i>).	5,0
6.1.6	Molluschi bivalvi ⁽²⁶⁾	10,0
6.1.7	Alimenti a base di cereali e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini ⁽³⁾ ⁽²⁹⁾	1,0
6.1.8	Alimenti per lattanti e alimenti di proseguimento, compresi il latte per lattanti e il latte di proseguimento ⁽⁸⁾ ⁽²⁹⁾	1,0
6.1.9	Alimenti dietetici a fini medici speciali ⁽⁹⁾ ⁽²⁹⁾ destinati specificatamente ai lattanti	1,0



Determinazione di IPA



Campionamento e conservazione campioni



Estrazione IPA dalla matrice

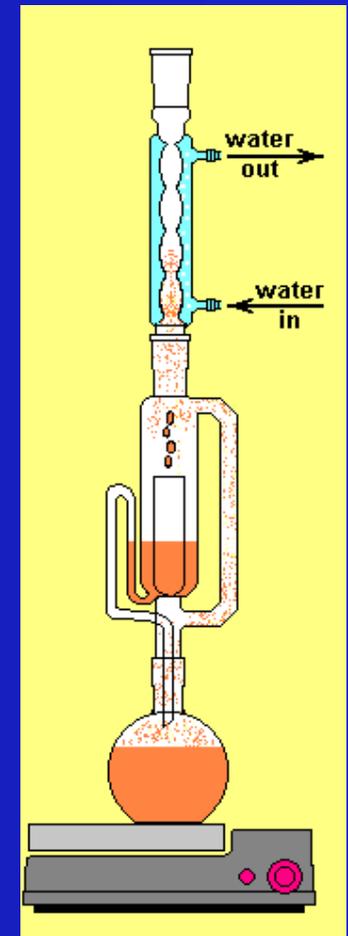


Purificazione dell'estratto dagli interferenti



Analisi qualitativa/quantitativa

- molto utilizzata la tecnica GC-MS
- utilizzata anche la cromatografia liquida con rivelazione UV, fluorimetrica o MS



Estrattore Soxhlet



Consorzio
Mario Negri Sud



Microinquinanti:

**Diossine/Furani/Policlorobifenili
(PCDD/PCDF/PCB)**



Top of the POPs

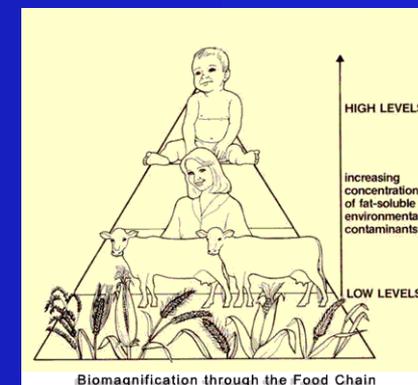
Persistent Organic Pollutants (POP) - Inquinanti Organici Persistenti

Sono composti organici:

- di tossicità comprovata
- persistono lungamente nell'ambiente (lenta degradazione chimica e biologica)
- diffondono anche in regioni molto lontane da quelle in cui sono stati utilizzati (*long-range transport*)



- molto poco solubili in acqua → tendono a concentrarsi nei tessuti adiposi degli esseri viventi (*bioaccumulo-biomagnificazione*)





La "SPORCA DOZZINA" (Dirty Dozen)

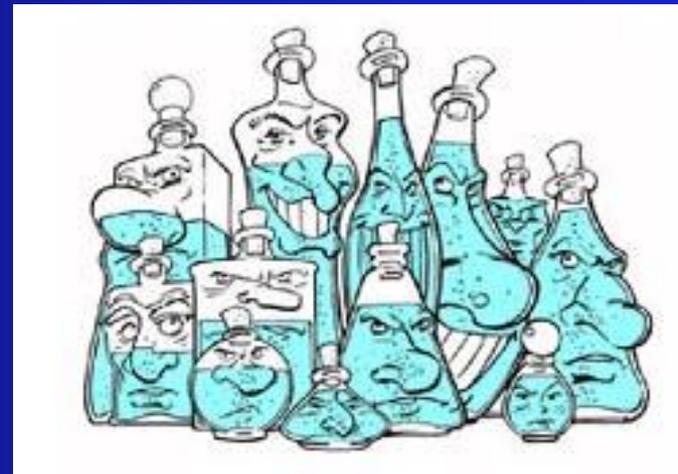


Convenzione di Stoccolma - maggio 2001

- **accordo internazionale in vigore dal 17 maggio 2004** che, sulla base del principio di precauzione, prevede che ogni parte contraente elabori un piano di azione mirato a intraprendere attività di ricerca e monitoraggio relativamente ad una serie di sostanze chimiche pericolose individuate come POP ed alla riduzione o eliminazione di emissioni dovute alla loro produzione e uso, intenzionale e non.
- **individua una prima lista di 12 sostanze o classi di sostanze tossiche prioritarie** (di cui è prevista la graduale eliminazione).
- **150 paesi hanno già aderito**, tra cui gli Stati membri dell'Unione Europea.

12 Persistent Organic Pollutants (POP):

- Aldrin
- Clordano
- DDT
- Dieldrin
- Endrin
- Eptacloro
- Esaclorobenzene
- Mirex
- Toxafene
- Policlorobifenili (PCB)
- Policlorodibenzodiossine (PCDD)
- Policlorodibenzofurani (PCDF)





Consorzio
Mario Negri Sud

Contaminazioni e incidenti rilevanti legati alle diossine



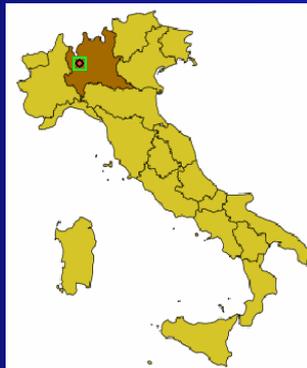
- **Virginia, USA (1949)** esposizione professionale e contaminazione ambientale da erbicida 2,4,5-T in impianto della Monsanto
- **Midland, USA (anni '60)** esposizione professionale e contaminazione ambientale in seguito a produzione di "Agent Orange" (miscela di 2,4-D e 2,4,5-T) in impianto della Dow Chemical
- **VIETNAM (1963-1975)** erbicida "Agent Orange", contenente elevati livelli di diossine come contaminanti (ca. 10 ppm), usato in modo massiccio (stimati 72 milioni di litri) per defoliare le boscaglie durante la guerra
- **Bolsover, INGHILTERRA (1968)** latte di mucca contaminato dalle emissioni di inceneritore di rifiuti chimici
- **Times Beach, USA (1971)** estesa contaminazione del suolo della città con successiva bonifica
- **Seveso, ITALIA (1976)** rilascio nell'ambiente di una massiccia quantità di diossina (ordine di kg) in seguito a incidente in azienda chimica (Icmesa) per la produzione di intermedi chimici
- **FRANCIA (1998)** latte e derivati contaminati da residui dovuti ad inceneritori di rifiuti urbani
- **BELGIO (1999)** pollame e uova contaminati da residui presenti nei mangimi



Consorzio
Mario Negri Sud



L'incidente di Seveso



10 luglio 1976
ore 12:37





Consorzio
Mario Negri Sud



1999: il caso dei "polli alla diossina" in Belgio

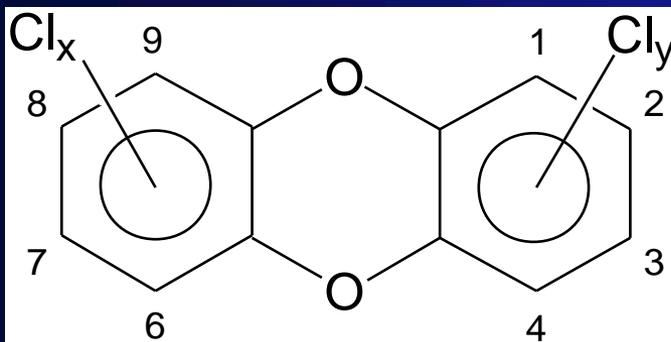


Massiccia contaminazione da diossine di allevamenti di pollame e di prodotti di "seconda linea" (es. uova)

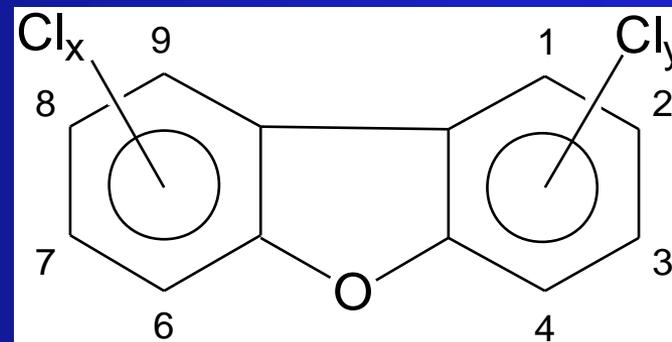
Test analitici dimostrarono elevati livelli di diossine negli alimenti degli animali e nel grasso dei polli.

Contaminazione provocata dai mangimi destinati agli allevamenti di pollame, prodotti a partire da grassi animali e vegetali riciclati e da olio e scarti di macelleria e di mattatoio a loro volta molto probabilmente contaminati da residui di oli minerali lubrificanti per motori e da grassi riciclati e rifiuti.

DIOSSINE e FURANI: cosa sono? (I)



Policlorodibenzodiossine (PCDD)



Policlorodibenzofurani (PCDF)

diossine → usato per riferirsi ad una classe di inquinanti organoclorurati costituita da 75 congeneri (sostanze differenti per numero e posizione degli atomi di cloro che sostituiscono le posizioni 1-4 e 6-9 della dibenzo-*p*-diossina)

furani → usato per riferirsi ad una classe di inquinanti organoclorurati costituita da 135 congeneri (sostanze differenti per numero e posizione degli atomi di cloro che sostituiscono le posizioni 1-4 e 6-9 del dibenzo-furano)



Il termine generico "diossine" viene molto spesso utilizzato per indicare tutti i 210 composti delle due classi (PCDD e PCDF).

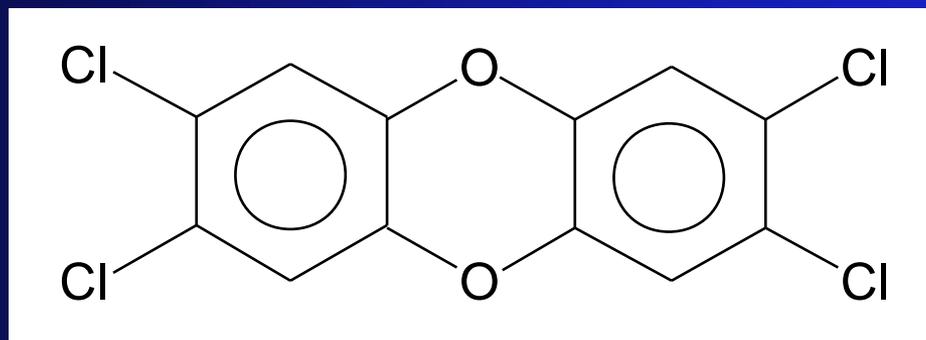


DIOSSINE e FURANI: cosa sono? (II)

I congeneri di diossine e furani differiscono tra loro per diffusione nell'ambiente e per tossicità:

- la tossicità di questi composti dipende dal numero e dalla posizione degli atomi di cloro sugli anelli benzenici
- **7 PCDD e 10 PCDF sono particolarmente rilevanti dal punto di vista tossicologico, tra questi i più tossici sono quelli sostituiti nelle posizioni 2,3,7,8**

→ Il termine "diossina" viene correntemente usato per indicare la 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-*p*-diossina (TCDD), congenere maggiormente tossico.



2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-*p*-diossina (TCDD)



Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: caratteristiche chimico-fisiche

- semivolatili
- termostabili
- resistenti a degradazione chimica e biologica
- bassa solubilità in acqua ed elevata lipofilità
- si legano alla frazione organica del suolo
- seppur scarsamente idrosolubili, in acqua diffondono adsorbite sulle particelle in sospensione

Essendo **presenti in modo ubiquitario nell'ambiente** (long-range transport), persistenti e liposolubili diossine e furani tendono ad accumularsi negli organismi viventi (tessuti e organi) → **bioaccumulo**

Salendo nella catena alimentare, la concentrazione di tali sostanze può aumentare esponendo a maggiori rischi il vertice della catena → **biomagnificazione**



Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: fonti di immissione nell'ambiente

Vari processi industriali possono causare contaminazione ambientale da diossine e furani:

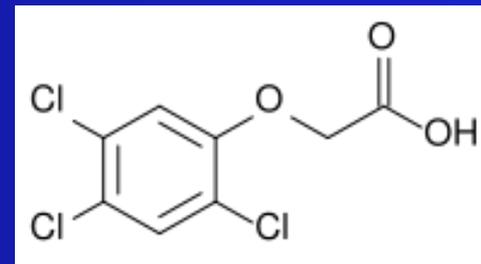
- produzione di erbicidi, soprattutto acidi clorofenossi acetici e propionici (es. 2,4,5-T)
- sbiancamento della pasta di legno con cloro per la produzione di carta

oltre a:

- combustione di legni trattati con policlorofenoli
- combustione di materiale organico in presenza di cloro
- combustione di composti organici e polimeri clorurati (es. PVC) a temperature non abbastanza elevate da consentire una combustione completa



- ✓ Contaminanti di erbicidi
- ✓ Scarichi di cartiere
- ✓ Inceneritori



acido 2,4,5-triclorofenossiacetico (2,4,5-T)



Consorzio
Mario Negri Sud



Fattore di Tossicità Equivalente (TEF)

Poiché questi composti non si ritrovano mai come composti singoli, ma in miscele complesse di numerosi congeneri e poiché non tutti i congeneri hanno la stessa tossicità, è stato introdotto il concetto di **Fattore di Tossicità Equivalente (TEF)** per esprimere la tossicità dei singoli congeneri.

Il TEF si basa sul fatto che tutte le diossine e i furani esplicano il proprio meccanismo di tossicità nello stesso modo (attivazione recettore Ah), producendo così effetti simili. L'assegnazione del TEF ad un dato congenere è effettuata confrontando l'affinità di legame di quel congenere con il recettore Ah rispetto a quella del congenere più tossico (TCDD), al quale viene assegnato TEF=1.

Tossicità Equivalente (TEQ)

Per esprimere la concentrazione complessiva di diossine e furani in una matrice si utilizza il concetto di **Tossicità Equivalente (TEQ) o Tossicità Equivalente di TCDD** che facilita la valutazione del rischio riportando ad un unico valore la tossicità di miscele complesse di diossine e furani:

$$TEQ = \sum_{i=1}^n (C_i \cdot TEF_i)$$



Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: TEF

		<i>uomo/mammiferi</i>			<i>pesci</i>	<i>uccelli</i>
		I-TEF ⁽¹⁾ (1989)	WHO-TEF (1998)	WHO-TEF (2005)	WHO-TEF (1998)	WHO-TEF (1998)
diossine	2378TCDD	1	1	1	1	1
	12378PeCDD	0.5	1	1	1	1
	123478HxCDD	0.1	0.1	0.1	0.5	0.05
	123678HxCDD	0.1	0.1	0.1	0.01	0.01
	123789HxCDD	0.1	0.1	0.1	0.01	0.1
	1234678HpCDD	0.01	0.01	0.01	0.001	0.001
	OCDD	0.001	0.0001	0.0003	0.0001	0.0001
furani	2378TCDF	0.1	0.1	0.1	0.05	1
	12378PeCDF	0.05	0.05	0.03	0.05	0.1
	23478PeCDF	0.5	0.5	0.3	0.5	1
	123478HxCDF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	123678HxCDF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	123789HxCDF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	234678HxCDF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	1234678HpCDF	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	1234789HpCDF	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	OCDF	0.001	0.0001	0.0003	0.0001	0.0001

(T=tetra, Pe=penta, Hx=hexa, Hp=hepta, O=octa)

⁽¹⁾ International TEF: NATO/CCMS



Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: ingresso nella catena alimentare

Catena alimentare terrestre

Principalmente attraverso la deposizione atmosferica (secca e umida) sull'apparato fogliare delle piante successivamente ingerite dagli animali, ed in parte sul terreno. Una volta ingeriti, gli animali erbivori accumulano queste sostanze nei grassi delle loro carni e del latte da loro prodotto → contaminazione particolarmente importante per zone interessate da emissioni industriali.

Catena alimentare acquatica

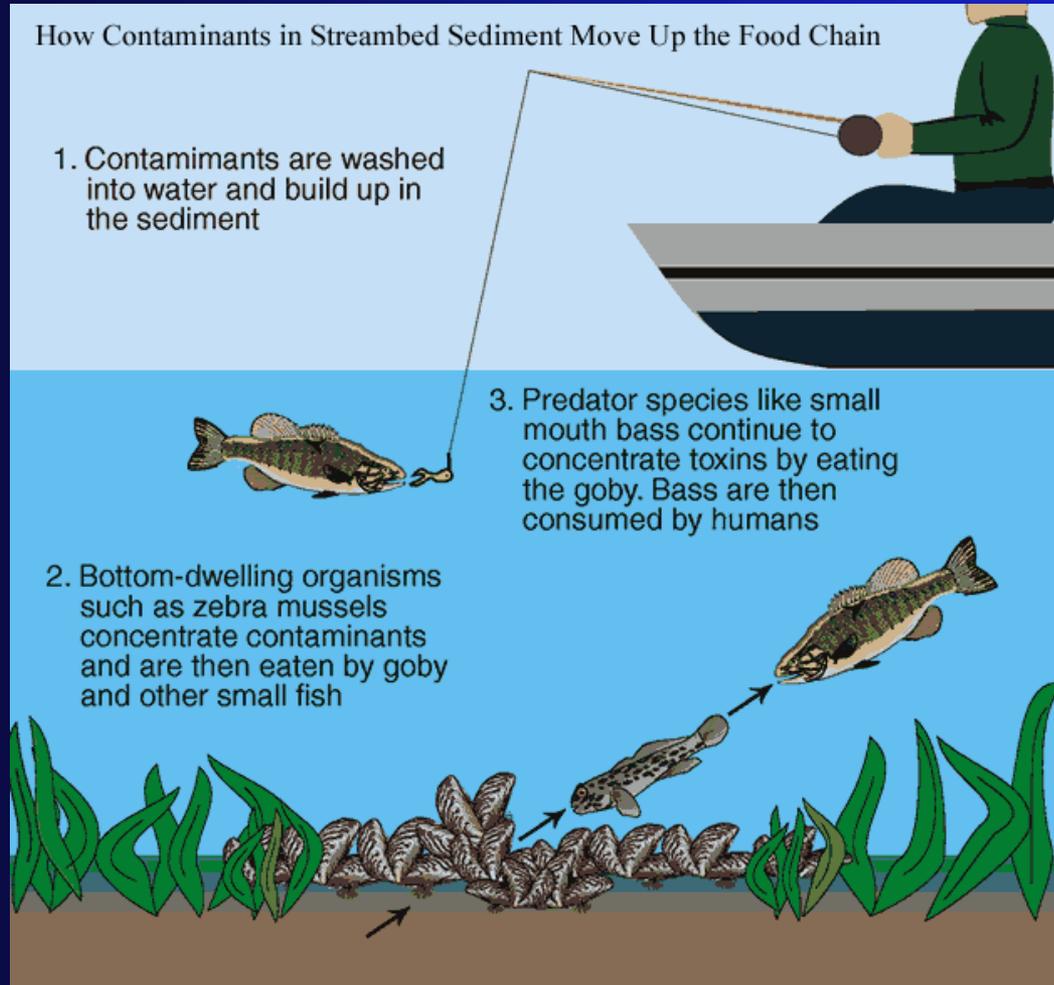
Principalmente attraverso le deposizioni atmosferiche (seche ed umide), il dilavamento di suoli contaminati, scarichi di reflui industriali ed altro) che entrano nell'ambiente acquatico.

La loro scarsa idrosolubilità le fa adsorbire ai sedimenti per poi essere assunti dagli organismi acquatici che li bioaccumulano, aumentandone la concentrazione lungo la catena alimentare.

Il grado di bioaccumulo di diossine e furani dipende fortemente dal contenuto in grasso dell'organismo che li concentra. A parità di concentrazione, più a lungo vive l'organismo più è elevato l'accumulo nel tessuto adiposo.



DIOSSINE e FURANI: ingresso nella catena alimentare





Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: vie di esposizione per l'uomo

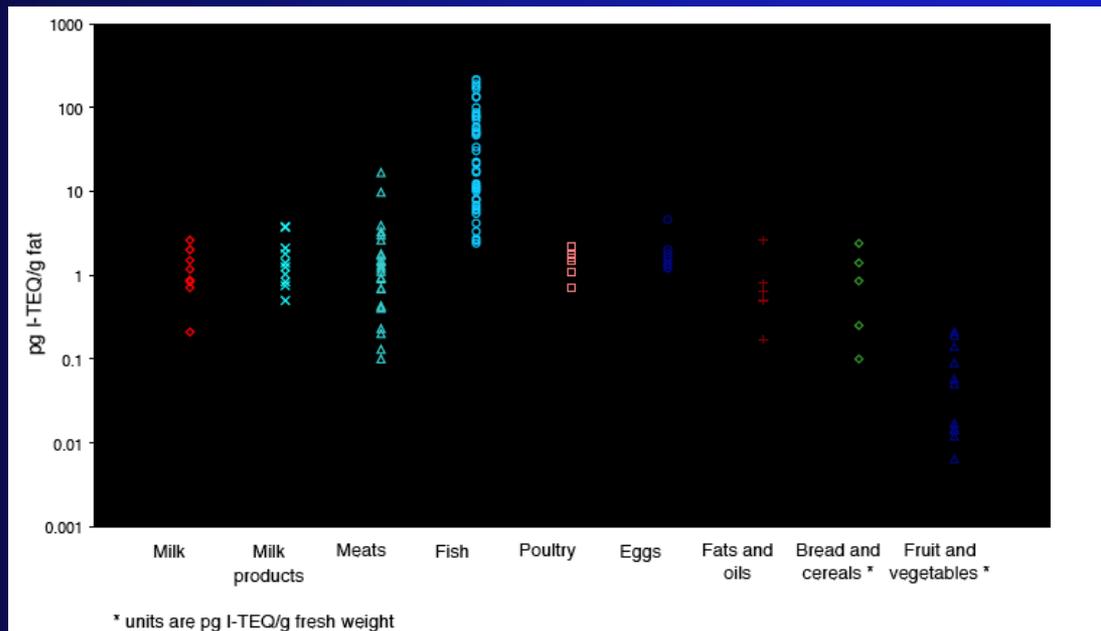
Tre principali vie:

- ✓ **accidentale**
- ✓ **occupazionale** (relativo a gruppi ristretti di persone esposte per professione)
- ✓ **ambientale** (prevalentemente attraverso l'assunzione di cibo contaminato)

**Oltre il 90% dell'esposizione umana alle diossine è riconducibile agli alimenti!
Gli alimenti di origine animale contribuiscono di norma all'80% circa dell'esposizione complessiva!**

Livelli di diossine negli alimenti

(da "Compilation of EU Dioxin Exposure and Health Data - Task 4: Human Exposure", ottobre 1999)





Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: effetti tossici sull'uomo

Cloracne: prima manifestazione clinica correlata storicamente all'esposizione a diossine (1897) → eruzioni cutanee con manifestazioni protratte nei casi gravi per molti anni.

Alterazioni a carico del sistema immunitario anche a dosi molto basse.

Azione delle diossine particolarmente dannosa durante lo sviluppo fetale con alterazioni a lungo termine (sullo sviluppo del sistema nervoso, equilibrio ormonale della tiroide).

"Interferenti Endocrini": alterazioni a livello del sistema endocrino (produzione, rilascio, trasporto, metabolismo, azione, eliminazione di ormoni naturali responsabili dell'omeostasi e della regolazione dei processi riproduttivi).



1997: TCDD classificata da IARC nel gruppo 1 dei cancerogeni certi per l'uomo



PCB: cosa sono?

Policlorobifenili (PCB)

- Composti aromatici biciclici con vario grado di clorurazione
- In dipendenza del numero e della posizione degli atomi di cloro si possono ottenere 209 congeneri → “**PCB1-209**”
- Commercialmente si trovano in miscele di congeneri, che in genere sono liquidi oleosi:
 - chimicamente inerti (resistenti ad acidi, alcali, fotostabili, non ossidabili);
 - non infiammabili (con Cl>4);
 - insolubili in acqua (molto lipofili, solubili in olio e solventi organici);
 - con bassa tensione di vapore (evaporano a T>800 °C, decomponendosi oltre i 1000 °C)



PCB: impieghi e fonti di contaminazione (I)

- Sintetizzati all'inizio del XX secolo e prodotti commercialmente dagli anni '30, attualmente ne è vietato il commercio e l'uso a causa della loro riconosciuta tossicità e notevole capacità di bioaccumulo.
- Loro impieghi principali:

Sistemi chiusi	Olio	Per trasformatori: centrali termoelettriche, navi, industrie, edifici, treni, metropolitane, tram, generatori, televisori, ecc.
		Per condensatori: centrali, industrie, forni elettrici, navi, motori, lampade a mercurio e fluorescenti, apparecchi telegrafici, lavatrici, frigoriferi, condizionatori d'aria, televisori, elaboratori elettronici, ecc.
	Altri usi	Cavi elettrici, trivelle, ecc.
Sistemi aperti	Conduttore di calore	Apparecchi per riscaldamento e raffreddamento
	Olio lubrificante	Apparecchiature operanti ad alta temperatura, alta pressione, sott'acqua, pompe ad olio, compressori
	Elasticizzante	Colle, vernici, grassi sintetici, asfalto, inchiostri per stampe
	Elasticizzante ed isolante	Guaine per conduttori di elettricità, nastri isolanti, altri usi in campo elettrotecnico
	Elasticizzante ed antinfiammante	Fibre sintetiche, plastiche, gomme.
	Carte	Carte autocopianti, carte carbone, carte per fotocopie
	Altri	Tinture per carte, tessuti, vernici per metalli, additivi per anticrittogamici, coloranti per vetro e ceramiche, antipolvere, antiossidanti per fusibili, additivi per petrolio, additivi per fertilizzanti

principali fonti di
contaminazione ambientale



perdite, incendi,
scarichi illeciti e
smaltimento
inadeguato

discariche, migrazione
di particelle ed
emissione in atmosfera
a seguito di
evaporazione



Consorzio
Mario Negri Sud



PCB: impieghi e fonti di contaminazione (II)

Altre fonti di contaminazione: incenerimento rifiuti, concimazione terreni con fanghi provenienti da acque di scarico depurate, combustione di oli usati, sedimenti marini e fluviali contaminati.



A differenza di diossine e furani, i PCB sono sostanze chimiche prodotte deliberatamente in processi industriali.

Anche se non più prodotti in molti paesi, a causa dello stoccaggio di PCB già prodotti e non utilizzati o ancora presenti in apparecchiature elettriche, plastiche ecc. o delle quantità notevoli riversate nell'ambiente nel corso della produzione e smaltimento di apparecchiature, **questi composti rappresentano un'importante classe di inquinanti clorurati, anche per la loro elevata stabilità e capacità di bioaccumulo.**



PCB diossina-simile (dioxin-like)

12 dei 209 congeneri, che hanno struttura coplanare, presentano caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche paragonabili a quelle di diossine e furani → **PCB diossina-simile (dl-PCB)**

Per questi 12 dl-PCB, gli effetti sulla salute umana e gli organismi viventi in generale sono analoghi a quelli delle diossine, e per loro sono stabiliti dei Fattori di Tossicità Equivalente (TEF).

	<i>uomo/mammiferi</i>			<i>pesci</i>	<i>uccelli</i>
	I-TEF (1989)	WHO-TEF (1998)	WHO-TEF (2005)	WHO-TEF (1998)	WHO-TEF (1998)
<i>non-orto sostituiti</i>					
33'44'tetraCB (77)	0.0005	0.0001	0.0001	0.0001	0.05
344'5tetraCB (81)	-	0.0001	0.0003	0.0005	0.1
33'44'5pen taCB (126)	0.1	0.1	0.1	0.005	0.1
33'44'55'hexaCB (169)	0.01	0.01	0.03	0.00005	0.001
<i>mono-orto sostituiti</i>					
233'44'pen taCB (105)	0.0001	0.0001	0.00003	0.000005	0.0001
2344'5penta CB (114)	0.0005	0.0005	0.00003	0.000005	0.0001
23'44'5pen taCB (118)	0.0001	0.0001	0.00003	0.000005	0.00001
2'344'5pen taCB (123)	0.0001	0.0001	0.00003	0.000005	0.00001
233'44'5he xaCB (156)	0.0005	0.0005	0.00003	0.000005	0.0001
233'44'5'hexaCB (157)	0.0005	0.0005	0.00003	0.000005	0.0001
23'44'55'hexaCB (167)	0.00001	0.00001	0.00003	0.000005	0.00001
233'44'55'hep taCB (189)	0.0001	0.0001	0.00003	0.000005	0.00001



Consorzio
Mario Negri Sud



Assunzione di diossine, furani e PCB dalla dieta

Mol. Nutr. Food Res. 2006, 50, 915–921 DOI 10.1002/mnfr.200500212

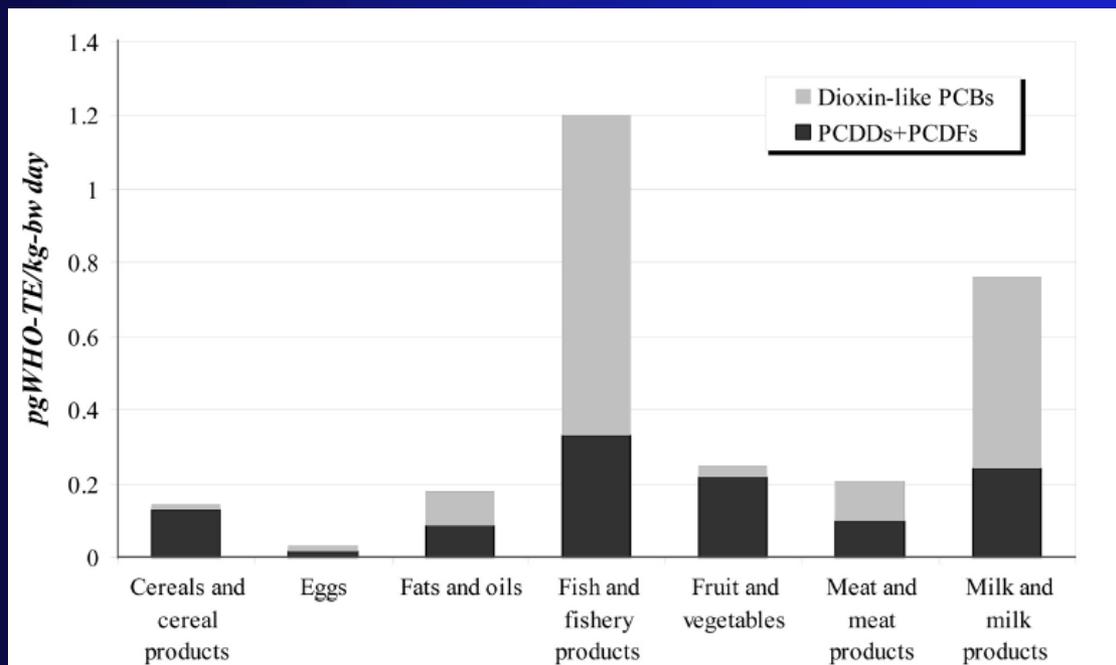
Current dietary exposure to polychlorodibenzo-*p*-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy

Elena Fattore¹, Roberto Fanelli¹, Aida Turrini² and Alessandro di Domenico³

¹ Department of Environmental Health Sciences, “Mario Negri” Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy

² Italian National Institute of Research on Food and Nutrition, Rome, Italy

³ Department of the Environment and Primary Prevention, Italian National Institute for Health, Rome, Italy



Stima dell'assunzione media dalla dieta di PCDD/PCDF e PCB diossina-simile (pg WHO-TEQ/kg BW/giorno) per la popolazione generale italiana

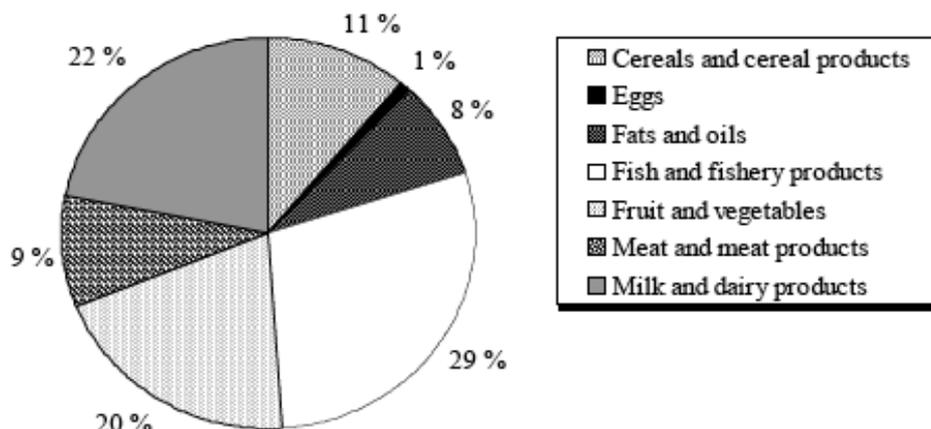


Consorzio
Mario Negri Sud

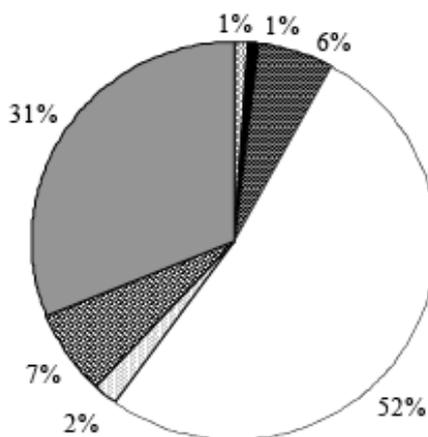


Assunzione di diossine, furani e PCB dalla dieta

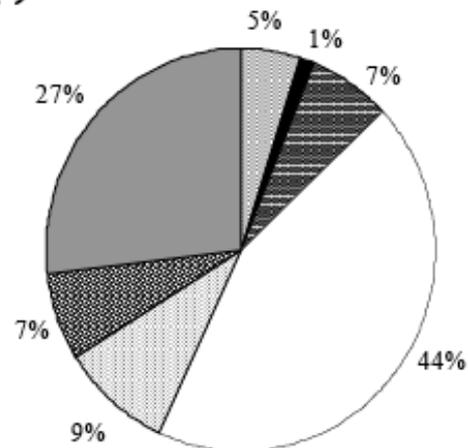
(a)



(b)



(c)



Mol. Nutr. Food Res. 2006, 50, 915–921 DOI 10.1002/mnfr.200500212

Current dietary exposure to polychlorodibenzo-*p*-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy

Elena Fattore¹, Roberto Fanelli¹, Aida Turrini² and Alessandro di Domenico³

¹ Department of Environmental Health Sciences, "Mario Negri" Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy

² Italian National Institute of Research on Food and Nutrition, Rome, Italy

³ Department of the Environment and Primary Prevention, Italian National Institute for Health, Rome, Italy

Stima dei contributi relativi dei vari alimenti all'assunzione totale dalla dieta (pg WHO-TEQ/kg BW/giorno) di PCDD/PCDF (a), PCB diossina-simile (b) e TEQ totale (c) per la popolazione generale italiana



Consorzio
Mario Negri Sud



DIOSSINE e FURANI: assunzioni tollerate dalla dieta

Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/WHO)

1991 - Dose Tollerabile Giornaliera di PCDD/F+dl-PCB (Tolerable Daily Intake, TDI):

10 pg TEQ/kg BW



2000 - stabiliti due nuovi valori:

1 pg TEQ/kg BW (valore obiettivo)

4 pg TEQ/kg BW (valore massimo)

Comitato Scientifico dell'Alimentazione Umana dell'UE (SCF)

2001 - Dose Tollerabile Settimanale di PCDD/F+dl-PCB (Tolerable Weekly Intake, TWI):

14 pg OMS-TEQ/kg BW → 2 pg OMS-TEQ/kg BW/giorno

Per un uomo di 70 kg di peso corporeo la dose ammessa di diossine, secondo l'UE, è di 140 picogrammi (TEQ) al giorno!

(1 pg=10⁻¹² g, un miliardesimo di milligrammo)



**Stime di esposizione (Report SCOOP della Commissione Europea del 2000*)
indicano che una percentuale consistente della popolazione comunitaria assume
con l'alimentazione una dose di diossine e di dl-PCB superiore alla TWI stabilita!**

** "Assessment of dietary intake of dioxins and related PCBs by the population of EU Member States"*

BW: Body Weight (peso corporeo)

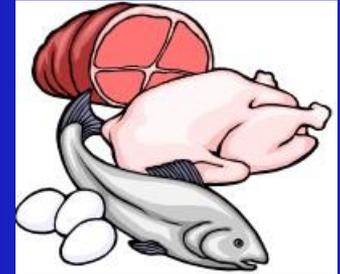


Consorzio
Mario Negri Sud



La Normativa comunitaria su Diossine, Furani e PCB negli alimenti

- **Regolamento (CE) n. 1881/2006** del 19 dicembre 2006 *che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari*
- **Regolamento (CE) n. 1883/2006** del 19 dicembre 2006 *che stabilisce i metodi di campionamento e d'analisi per il controllo ufficiale dei livelli di diossine e di PCB diossina-simili in alcuni prodotti alimentari*
- **Raccomandazione della Commissione 2006/88/EC** del 6 febbraio 2006 *relativa alla riduzione della presenza di diossine, furani e PCB nei mangimi e negli alimenti (notificata con n. C(2006) 235)*
- **Raccomandazione della Commissione 2006/794/EC** del 16 novembre 2006 *sul monitoraggio dei livelli di base di diossine, PCB diossina-simili e PCB non diossina-simili nelle derrate alimentari (notificata con n. C(2006) 5425)*





Consorzio
Mario Negri Sud



Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari

Parte 5: Diossine e PCB⁽³¹⁾

Prodotti alimentari		Tenori massimi	
		Somma di diossine (OMS-PCDD/F-TEQ) ⁽³²⁾	Somma di diossine e PCB diossina-simili (OMS-PCDD/F-PCB-TEQ) ⁽³²⁾
5.1	Carni e prodotti a base di carne (escluse le frattaglie commestibili) dei seguenti animali ⁽⁶⁾		
	— bovini e ovini	3,0 pg/g grasso ⁽³³⁾	4,5 pg/g grasso ⁽³³⁾
	— pollame	2,0 pg/g grasso ⁽³³⁾	4,0 pg/g grasso ⁽³³⁾
	— suini	1,0 pg/g grasso ⁽³³⁾	1,5 pg/g grasso ⁽³³⁾
5.2	Fegato degli animali terrestri di cui al punto 5.1 ⁽⁶⁾ e relativi prodotti derivati	6,0 pg/g grasso ⁽³³⁾	12,0 pg/g grasso ⁽³³⁾
5.3	Muscolo di pesce e prodotti della pesca e loro derivati, esclusa l'anguilla ⁽²⁵⁾ ⁽³⁴⁾ . Il tenore massimo si applica ai crostacei, escluse le carni scure del granchio e quelle della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae</i> e <i>Palinuridae</i>).	4,0 pg/g peso fresco	8,0 pg/g peso fresco
5.4	Muscolo di anguilla (<i>Anguilla anguilla</i>) e prodotti derivati	4,0 pg/g peso fresco	12,0 pg/g peso fresco
5.5	Latte crudo ⁽⁶⁾ e prodotti lattiero-caseari ⁽⁶⁾ , compreso il grasso del burro	3,0 pg/g grasso ⁽³³⁾	6,0 pg/g grasso ⁽³³⁾





Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari

(continua)



		Parte 5: Diossine e PCB ⁽³¹⁾	
Prodotti alimentari		Tenori massimi	
		Somma di diossine (OMS-PCDD/F-TEQ) ⁽³²⁾	Somma di diossine e PCB diossina-simili (OMS-PCDD/F-PCB-TEQ) ⁽³²⁾
5.6	Uova di gallina e ovoprodotti ⁽⁶⁾	3,0 pg/g grasso ⁽³³⁾	6,0 pg/g grasso ⁽³³⁾
5.7	Grasso dei seguenti animali:		
	— bovini e ovini	3,0 pg/g grasso	4,5 pg/g grasso
	— pollame	2,0 pg/g grasso	4,0 pg/g grasso
	— suini	1,0 pg/g grasso	1,5 pg/g grasso
5.8	Miscele di grassi animali	2,0 pg/g grasso	3,0 pg/g grasso
5.9	Oli e grassi vegetali	0,75 pg/g grasso	1,5 pg/g grasso
5.10	Oli di organismi marini (olio estratto dal corpo del pesce, dal suo fegato e oli di altri organismi marini destinati al consumo umano)	2,0 pg/g grasso	10,0 pg/g grasso



Consorzio
Mario Negri Sud



Trend temporali dei livelli di diossine/furani e PCB

da "Comunicazione della Commissione al Consiglio, al Parlamento Europeo e al Comitato Economico e Sociale Europeo relativa all'attuazione della strategia comunitaria sulle diossine, i furani, e i bifenili policlorurati (COM(2001)593) - 2^a relazione consuntiva {SEC(2007)955}" (10 luglio 2007):

"Negli ultimi vent'anni è stata conseguita una riduzione generalizzata dei livelli di diossine, furani e PCB nell'ambiente e nel corpo umano, in particolare grazie al controllo delle emissioni industriali, come quelle provenienti dall'incenerimento dei rifiuti.

Tuttavia, data la persistenza di tali sostanze, **è opportuno continuare ad adoperarsi per la riduzione delle emissioni antropogeniche nell'ambiente, con l'obiettivo di diminuirne la quantità in maniera continuativa e, se possibile, eliminarle definitivamente. Occorre altresì ridurre ulteriormente le concentrazioni nei mangimi e negli alimenti, in modo da limitare l'esposizione umana."**



Determinazione di diossine/furani e PCB negli alimenti (I)

(Regolamento (CE) n. 1883/2006 del 19 dicembre 2006)

Determinazioni complesse, in quanto:

- numero molto elevato di congeneri (> 400) da separare e identificare, al fine di quantificare i congeneri target
- elevata sensibilità e bassi limiti di rilevabilità richiesti, data l'estrema tossicità di alcuni di questi composti (ordine del pg TEQ per PCDD e PCDF e dei PCB diossina-simili, e del ng TEQ per gli altri PCB)
- elevata selettività (specificità) necessaria: occorre distinguere PCDD, PCDF e dl-PCB da moltissimi altri composti (interferenti di matrice coestratti) presenti in concentrazione molto superiore a quella degli analiti da rilevare, così come è necessario distinguere tra i vari congeneri (tra i 17 PCDD/F più tossici e i 12 dl-PCB e tutti gli altri)

Il Reg. 1883/2006 distingue tra **metodi di screening** (biotest e GC/MS) e **metodi di conferma** (HRGC/HRMS):

I metodi di screening consentono di rilevare la presenza di PCDD/F e PCB ai livelli di interesse vagliando una elevata quantità di campioni al fine di individuare le possibili positività. I campioni risultanti positivi dal metodo di screening devono poi essere convalidati con metodo di conferma.



Consorzio
Mario Negri Sud

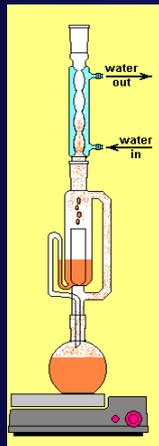


Determinazione di diossine/furani e PCB negli alimenti (II)

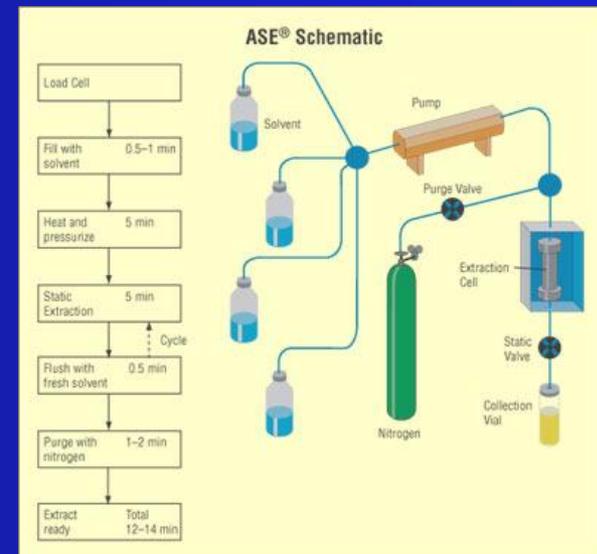
(Regolamento (CE) n. 1883/2006 del 19 dicembre 2006)

Preparazione del campione (Estrazione)

Soxhlet



ASE (Accelerated Solvent Extraction)





Determinazione di diossine/furani e PCB negli alimenti (III)

(Regolamento (CE) n. 1883/2006 del 19 dicembre 2006)

Preparazione del campione (Purificazione)

su colonna impaccata con fasi del tipo silice, allumina, Florisil
(procedimento manuale o automatizzato)

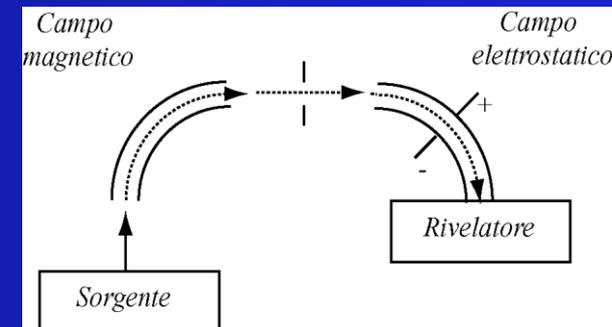
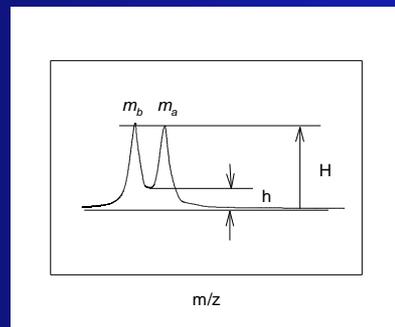
Analisi del campione estratto

High Resolution GC/High Resolution MS (HRGC/HRMS)

- La Risoluzione (R) di uno spettrometro a doppia focalizzazione può raggiungere valori molto elevati.

$$R = \frac{m_a}{m_a - m_b}$$

- Apparecchiature molto complesse e costose, che non vengono utilizzate per analisi di routine.



Spettrometro di massa ad alta risoluzione (HRMS)



Consorzio
Mario Negri Sud



Microinquinanti: **metalli pesanti**



METALLI PESANTI: cosa sono?

Una serie di elementi appartenenti in gran parte al gruppo degli **Elementi di Transizione** della Tavola Periodica, oltre ad alcuni metalloidi come Arsenico (As), Antimonio (Sb), Bismuto (Bi) che posseggono proprietà chimico-fisiche molto simili, ed in particolare:

densità particolarmente alta, rispetto agli altri metalli (> 5,0 g/cm³)

Alcuni metalli pesanti sono essenziali per l'organismo in dosi minime ma diventano dannosi a dosi più elevate (es. Fe, Cu, Zn, Co, Se, Mn ecc.), mentre altri sono tossici già a basse concentrazioni (es. Pb, Hg, Cd, As).

Sono componenti naturali della crosta terrestre, ma a concentrazioni < 0,1%. Vengono per questo definiti "elementi in traccia".

group	13-18																	
1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Ia	IIa	IIIa**	IVa	Va	VIa	VIIa	VIIIa	VIIIb	IXa	Xa	XIb	IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIIIb	
1	H											B	C	N	O	F	He	
2	Li	Be										Al	Si	P	S	Cl	Ar	
3	Na	Mg	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****
			58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71		
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
			90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103		
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

* Numbering system recommended by the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)
 ** Previous IUPAC numbering system
 *** Numbering system recommended by the Chemical Abstracts Service
 **** For the names of elements 104-112, see table.

© 2000 Encyclopædia Britannica, Inc.

Densità di alcuni importanti metalli pesanti e di altri metalli

Elemento	Densità (g/cm ³)
Mercurio (Hg)	13,5
Piombo (Pb)	11,4
Cadmio (Cd)	8,7
Stagno (Sn)	7,3
Cromo (Cr)	7,2
Arsenico (As)	5,8
Alluminio (Al)	2,7
Magnesio (Mg)	1,7

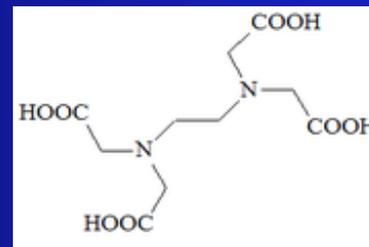


METALLI PESANTI: proprietà

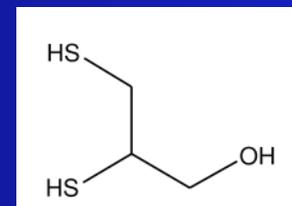
- si comportano generalmente come cationi (ioni carichi positivamente), forma nella quale sono particolarmente pericolosi
- presentano numerosi stati di ossidazione a seconda del pH
- forte tendenza a formare complessi
- in forma inorganica o legati a molecole organiche **residuano e si concentrano lungo la catena alimentare** → **bioaccumulo**
- **la loro tossicità è legata alla notevole affinità che questi metalli nella loro forma cationica hanno per lo zolfo**: reagiscono con i gruppi sulfidrilici (—SH) delle proteine (in particolare enzimi cellulari) dando origine a complessi che **impediscono il normale funzionamento degli enzimi che controllano la velocità delle reazioni metaboliche**



Questa tendenza a formare complessi, dovuta a forte affinità del metallo per lo zolfo ma anche per l'azoto, è alla base della **terapia chelante** utilizzata per curare i casi di avvelenamento da metalli pesanti (es. di chelanti utilizzati: EDTA, dimercaprolo o BAL, deferoxamina, acido dimercaptosuccinico)



**EDTA - Acido
Etilendiamminotetraacetico**



**Dimercaprolo (2,3-
dimercaptopropanolo,
noto anche come BAL:
British Anti-Lewisite)**



Consorzio
Mario Negri Sud



METALLI PESANTI: fonti di immissione nell'ambiente

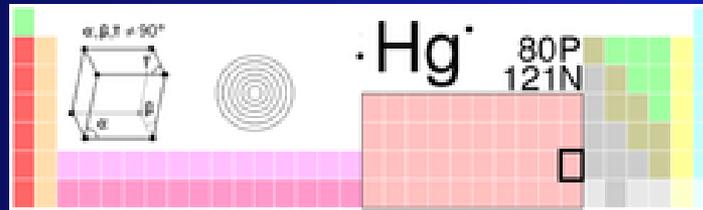
- **uso di carburanti** per: produzione di energia elettrica, riscaldamento domestico, autotrazione → fumi → trasporto in atmosfera in seguito ad adsorbimento su materiale particolato
- **processi industriali**, del tipo: estrazione di metalli e successive loro fusione e lavorazione → fumi/polveri, rifiuti liquidi (acque utilizzate nei cicli produttivi)
- **produzione ed utilizzo di fitofarmaci**
- **rifiuti urbani**



Consorzio
Mario Negri Sud



Il Mercurio



- Unico metallo allo stato liquido a temp. ambiente.
- Come liquido di elevata densità e con ottime proprietà di conducibilità elettrica trova molte applicazioni in campo chimico, elettrico ed elettronico. Usato nei termometri, barometri, sfigmomanometri, pompe a diffusione, elettrodi, pile ed in campo medico sotto forma di amalgama per le cure odontoiatriche.
- Il mercurio elementare ed i suoi sali inorganici solubili sono tossici, ma lo sono soprattutto i suoi derivati organici, quali dimetilmercurio ($\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$) e in particolare metilmercurio (CH_3Hg^+), che ha una notevole capacità di bioaccumulo negli organismi viventi.



Il 95% del mercurio a cui l'uomo è esposto proviene dall'ingestione di prodotti ittici!



Consorzio
Mario Negri Sud

La contaminazione da mercurio nella baia di Minamata (Giappone)



Tra il 1932 e il 1968 nell'isola meridionale di Kyushu in Giappone l'industria chimica Chisso Corporation, operante nel campo petrolchimico e della produzione di materie plastiche, riversò **circa 27 tonnellate di mercurio** (utilizzato come catalizzatore nella produzione di acetaldeide) nelle acque della Baia di Minamata, provocando avvelenamento di pesci e quindi della popolazione locale la cui dieta era essenzialmente costituita dal pescato della baia.

A seguito di questa estesa contaminazione, più di 900 persone morirono e migliaia di altre hanno riportato in modo più o meno grave i danni permanenti dell'avvelenamento da mercurio.



Nel 1956 viene diagnosticato il primo caso di "malattia di Minamata".

Malattia di Minamata

Patologia del Sistema Nervoso Centrale e Periferico dovuta a intossicazione da mercurio, caratterizzata da parestesie agli arti, atassia, disorientamento, diminuzione della vista e dell'udito, fino a coma e morte. Latenza di settimane o mesi tra l'esposizione al metilmercurio e la comparsa della malattia.

Nel 1968 il governo giapponese riconosce ufficialmente la correlazione tra malattia di Minamata e gli scarichi di mercurio dell'azienda chimica Chisso.

Nel 2004 la Corte Suprema giapponese ha giudicato colpevoli del disastro ambientale gli enti locali e il governo, costringendoli a risarcire le parti lese del disastro.

Il triangolo industriale siracusano e il polo di Gela in Sicilia



Consorzio Mario Negri Sud

La Repubblica - sabato 11 novembre 2006

SABATO 11 NOVEMBRE 2006 CRONACA LA REPUBBLICA 29

Petrolchimico, la rivolta di Gela

“Troppi morti e bimbi malformati”

L'Eni sotto inchiesta per pesce al mercurio e acqua al benzene

Deposita in procura una perizia allarmante sull'aumento di tumori. Il sindaco: “La città ha diritto a un risarcimento”

DAL NOSTRO INVIATO ALESSANDRIA ZINZI

GELA — L'impianto “assassino” è chiuso ormai da dieci anni ma i suoi operai continuano a morire costretti dai veleni. L'ultimo, Francesco Esposito Paternò, aveva solo 57 anni, una moglie e tre figli. Come lui se ne sono andati in 9 negli ultimi 5 anni molti altri combattono una battaglia con poche speranze. «Mi guardi, ho solo 50 anni ma sono un ruderale, le mie ossa non hanno più consistenza, i miei denti cadono uno dietro l'altro e il mio sistema nervoso non funziona più», dice con un filo di voce un altro degli ex operai del Clorosoda.

A Gela, le donne piangono padri, mariti, fratelli avvelenati dai fumi del petrolchimico ma adesso piangono anche i loro bambini malformati. Uno su sei di quelli nati negli ultimi 10 anni, più del doppio della media nazionale. Ed è brivido è la percentuale dei neonati microcefali, 10 volte di più che nel resto del paese. Si ritrovano tutti insieme per la prima volta oggi nel lo studio di Antonio Rinciani, il pediatra che ha scoto di farsi vessillo della battaglia loro e delle altre centinaia di bambini malformati le cui famiglie non sono ancora uscite allo scoperto. Per trovare, se non giustizia, almeno un risarcimento danni.

La percentuale dei neonati microcefali è dieci volte maggiore della media nazionale

520
I BAMBINI
Su 13.000 bimbi nati dal '91 al 2002, 520 hanno malformazioni importanti. Uno su 6, più del doppio della media nazionale

9
I MORITI
Nove operai dell'impianto Clorosoda, chiuso da 10 anni, sono morti di tumore negli ultimi 5 anni. Una vertenza sono annamati

7.000
I DIPENDENTI
Sono stati almeno settemila i dipendenti dell'Eni che si sono succeduti negli impianti che hanno fortemente inquinato la catena alimentare

100
LE FAMIGLIE
Un centinaio le famiglie riunite in comitati per costituire parte civile in un eventuale processo a carico dei vertici dell'Eni

L'IMPIANTO DEI VELENI
Chiuso ormai da dieci anni, il petrolchimico di Gela continua a fare paura. Il sospetto è che sia responsabile dell'inquinamento di acqua e città

Le spaventose cifre della perizia depositata agli atti dell'inchiesta che mira a stabilire le connessioni tra le decine di morti sospette, le centinaia di malformazioni, l'inquinamento ambientale e l'attività del petrolchimico hanno portato allo scoperto una realtà che a Celaturo si è stato indotto da meno di un anno e che non esiste neanche un ambulatorio oncologico. Il lavoro del sostituto procuratore Alessandro Saterio è ormai alle ultime battute e se, come tutto lascia pensare, l'indagine si concluderà con una richiesta di rinvio a giudizio per i dirigenti dell'Eni, sono già decine le famiglie gelati che hanno dato mandato ai loro avvocati di costituirsi parte civile per nati che vanno dalle lesioni all'omicidio colposo.

Chi grida allo scandalo di una città ammorzata dai veleni, con il mare al mercurio, l'acqua al benzene e i prodotti della terra agli oli combustibili, a Gela rischia pure la pelle. Gli ambientalisti non piacciono affatto alle ditte in odore di mafia che ingrossano con l'indotto del petrolchimico. Sarà per questo che a Saverio Di Biasi, presidente dell'associazione “Ata nuova” con il viale di denunciare le drammatiche condizioni di vita della città, hanno bruciato per due volte la macchina nel giro di pochi mesi. L'ultima è andata a fuoco qualche notte fa sotto casa sua poche settimane dopo essere stata danneggiata a colpi di picconate.

Il sindaco di Gela Rosario Crocetta chiede l'immediata bonifica dei siti e la riduzione delle sostanze nocive emesse dalla centrale termoelettrica. Il suo è un atto d'accusa ma allo stesso tempo un appello disperato: «Richiamo ognuno alle proprie responsabilità. Qui ci vuole un'immediata bonifica dei siti. È incredibile che in una città con un polo industriale di questa portata non esista un centro di prevenzione per le malattie del lavoro, un presidio oncologico, un centro per le malattie genetiche. Il sistema della Regione è colpevole, ma anche quello dell'Eni al quale chiediamo la riduzione dell'emissione delle sostanze nocive utilizzando nella centrale termoelettrica il metano al posto del petrolio. La città ha diritto a un risarcimento ma soprattutto deve pensare al futuro».

Incrociati i conditi di uno studio Crisistituto superiore di sanità, i risultati della perizia disposta dalla procura di Gela disegnano uno scenario devastante con una catena alimentare pregiudicata irrimediabilmente e conseguenze che la popolazione sarà costretta a scontare per anni e anni: pesce al mercurio, acqua al benzene, frutta e verdura agli oli combustibili. Per trarre le conclusioni e delineare le responsabilità penali il sostituto procuratore Saterio aspetta un ultimo dato: «Stiamo verificando scientificamente la presenza di benzene e idrocarburi provenienti dagli scarichi del petrolchimico nei sedimenti marini e nel pescato. Se così fosse sarebbe provato il nesso causale tra l'attività dello stabilimento e l'inquinamento della catena alimentare che, secondo gli studi, sta alla base di malattie tumorali e malformazioni».

Decine di famiglie hanno dato mandato ai loro avvocati di costituirsi parte civile

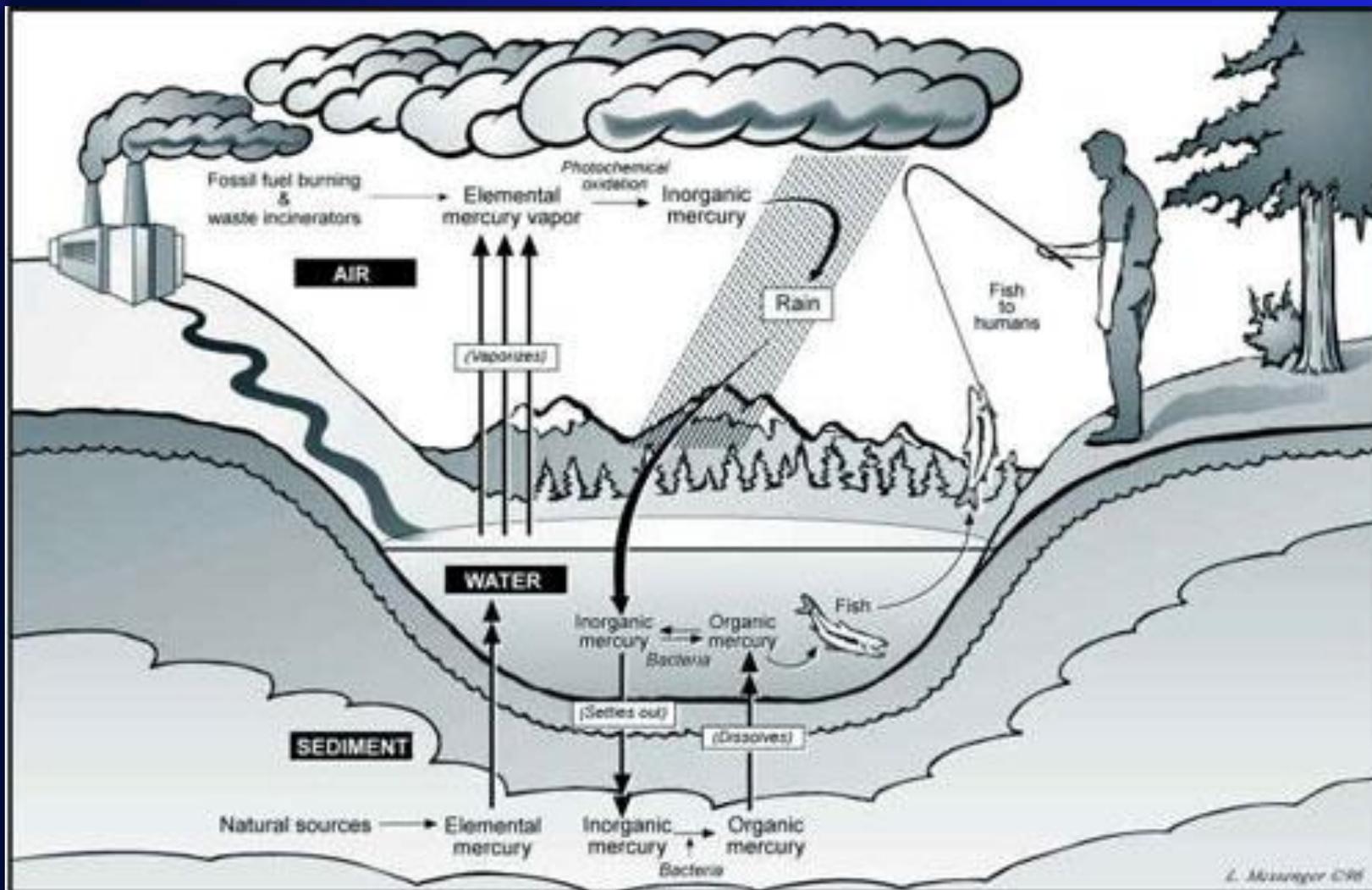


Aree dichiarate nel 1990 “ad elevato rischio di crisi ambientale”

Mercurio utilizzato fino a una quindicina di anni fa per separare il cloro dal sodio nell'impianto “cloro-soda” Enichem.

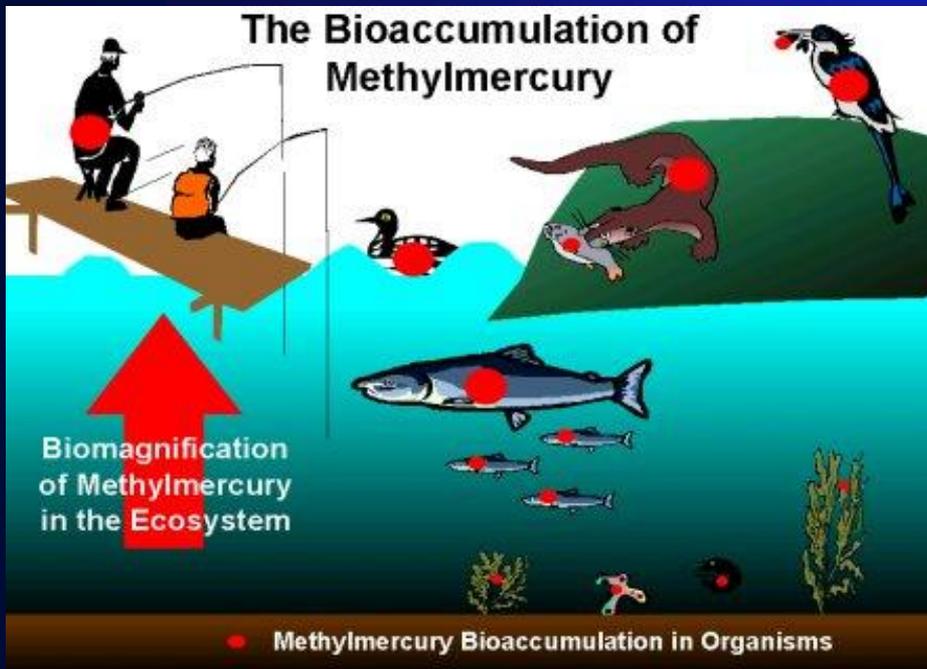


Il mercurio nell'ambiente (I)





Il mercurio nell'ambiente (II)

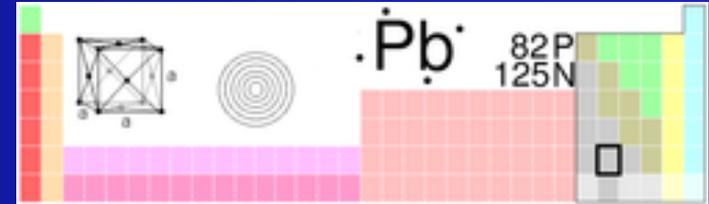




Consorzio
Mario Negri Sud



Il Piombo (I)

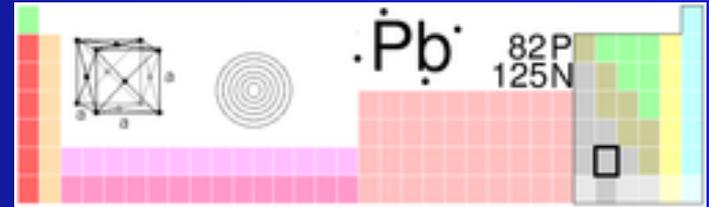


- Metallo tenero, malleabile e duttile.
- Trova applicazioni in notevoli quantità per la produzione di batterie, ma anche come rivestimento di cavi elettrici, tubi e serbatoi e negli apparecchi per i raggi X. Molte leghe contenenti piombo sono utilizzate nella saldatura e per gli ingranaggi. Inoltre molti composti di piombo sono utilizzati per vernici e pigmenti e per le munizioni.

Era utilizzato (uso ora non più consentito in UE) come additivo antidetonante per le benzine sotto forma di Pb-tetraetile.



Il Piombo (II)



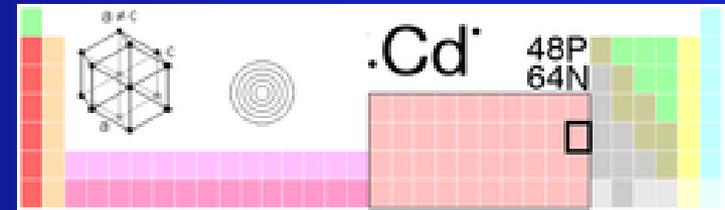
- Il Piombo (metallico ed i suoi composti) per ingestione è molto tossico per l'organismo ed è causa di una forma di avvelenamento detta saturnismo (sintomi: anemia, aumento pressione sanguigna, debolezza, coliche e spesso paralisi degli arti a livello di polsi e caviglie). Il saturnismo è per lo più confinato a casi di esposizione professionale.
- L'uomo, non professionalmente esposto, può introdurre piombo nell'organismo principalmente attraverso l'alimentazione e l'aria.

Una volta assorbito, il piombo entra in circolo legato (90-95%) ai globuli rossi, distribuendosi nei tessuti, soprattutto fegato, reni, cervello e accumulandosi nelle ossa dove, analogamente al cadmio, le decalcifica (concentrazione che aumenta con l'età).

- I segni dell'intossicazione si cominciano a manifestare quando i livelli nel sangue sono maggiori di 50 µg/dl.
- Il piombo è prevalentemente presente negli alimenti di origine animale e vegetale conservati in scatole in banda stagnata saldate con lega Stagno-Piombo, nei molluschi, nel latte e derivati.



Il Cadmio (I)



- Si ottiene prevalentemente come sottoprodotto della raffinazione di minerali di zinco, al quale si trova associato.
- Utilizzato nella "cadmiatura" (deposito su superfici metalliche a scopo protettivo), nella produzione di batterie nichel/cadmio. I suoi sali trovano uso in campo fotografico, nella produzione di vernici, vetri, porcellane, ecc.

Il suo impiego è in aumento!

Fonti di contaminazione ambientale e alimentare:

- ✓ scarichi industriali
- ✓ fonderie (attraverso i fumi può contaminare le coltivazioni)
- ✓ fertilizzanti fosforati (che contengono Cd)
- ✓ contenitori di ceramica destinati a contenere alimenti



Il Cadmio (II)



- **La tossicità del Cadmio è legata alla sua somiglianza chimica con lo zinco** (stesso gruppo) che è un micronutriente essenziale. Il cadmio e tutti i suoi composti sono molto tossici. E' molto persistente.

L'uomo è esposto al cadmio soprattutto attraverso gli alimenti, l'acqua e il fumo di tabacco.

L'assorbimento intestinale è tuttavia basso (4-7%) anche se questo può aumentare in carenza di calcio.



I fumatori assumono cadmio dalle sigarette: fumare un pacchetto di 20 sigarette corrisponde ad inalare ca. 2-4 µg di Cd!

- Ha azione nefrotossica. Legato alle metallothioneine (complessi proteici presenti in molti organi con un elevato numero di gruppi —SH) si accumula nei reni, danneggiando la loro funzione filtrante. Si localizza anche nel fegato e a dosi più elevate interferisce con il metabolismo del calcio e del fosforo con conseguente decalcificazione delle ossa.
- E' un mutageno.



Consorzio
Mario Negri Sud



La Normativa comunitaria sui metalli pesanti negli alimenti



- **Regolamento (CE) n. 1881/2006** del 19 dicembre 2006 *che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari*
- **Regolamento (CE) n. 333/2007** del 28 marzo 2007 *relativo ai metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di piombo, cadmio, mercurio, stagno inorganico, 3-MCPD e benzo(a)pirene nei prodotti alimentari*



Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari



Parte 3: Metalli

Prodotti alimentari ⁽¹⁾		Tenori massimi (mg/kg di peso fresco)
3.1	Piombo	
3.1.1	Latte crudo ⁽⁶⁾ , latte trattato termicamente e latte destinato alla fabbricazione di prodotti a base di latte	0,020
3.1.2	Alimenti per lattanti e alimenti di proseguimento ⁽⁴⁾ ⁽⁸⁾	0,020
3.1.3	Carni (escluse le frattaglie) di bovini, ovini, suini e pollame ⁽⁶⁾	0,10
3.1.4	Frattaglie di bovini, ovini, suini e pollame ⁽⁶⁾	0,50
3.1.5	Muscolo di pesce ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾	0,30
3.1.6	Crostacei, ad eccezione delle carni scure del granchio, della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae</i> e <i>Palinuridae</i>) ⁽²⁴⁾	0,50
3.1.7	Molluschi bivalvi ⁽²⁶⁾	1,5
3.1.8	Cefalopodi (senza visceri) ⁽²⁶⁾	1,0
3.1.9	Cereali, legumi e leguminose	0,20
3.1.10	Ortaggi, esclusi quelli del genere Brassica, ortaggi a foglia, erbe aromatiche e funghi ⁽²⁷⁾ . Nel caso delle patate, il tenore massimo si applica alle patate sbucciate.	0,10





Consorzio
Mario Negri Sud



Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari

(continua - **3.1 Piombo**)



Prodotti alimentari (*)		Tenori massimi (mg/kg di peso fresco)
3.1.11	Ortaggi del genere Brassica, ortaggi a foglia e funghi coltivati ⁽²⁷⁾	0,30
3.1.12	Frutta, escluse le bacche e la piccola frutta ⁽²⁷⁾	0,10
3.1.13	Bacche e piccola frutta ⁽²⁷⁾	0,20
3.1.14	Oli e grassi, compreso il grasso del latte	0,10
3.1.15	Succhi di frutta, succhi di frutta concentrati ricostituiti e nettari di frutta ⁽¹⁴⁾	0,050
3.1.16	Vini (compreso il vino spumante, esclusi i vini liquorosi), sidro, sidro di pere e vini di frutta ⁽¹¹⁾	0,20 ⁽²⁸⁾
3.1.17	Vini aromatizzati, bevande aromatizzate a base di vino e cocktail aromatizzati di prodotti vitivinicoli ⁽¹³⁾	0,20 ⁽²⁸⁾



Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari

Parte 3: Metalli		
	Prodotti alimentari ⁽¹⁾	Tenori massimi (mg/kg di peso fresco)
3.2	Cadmio	
3.2.1	Carni (escluse le frattaglie) di bovini, ovini, suini e pollame ⁽⁹⁾	0,050
3.2.2	Carne di cavallo, escluse le frattaglie ⁽⁶⁾	0,20
3.2.3	Fegato di bovini, ovini, suini, pollame e cavallo ⁽⁹⁾	0,50
3.2.4	Rene di bovini, ovini, suini, pollame e cavallo ⁽⁶⁾	1,0
3.2.5	Muscolo di pesce ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ , escluse le specie elencate ai punti 3.2.6 e 3.2.7	0,050
3.2.6	Muscolo dei seguenti pesci ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ : acciuca (<i>Engraulis species</i>) palamita (<i>Sarda sarda</i>) sarago fasciato comune (<i>Diplodus vulgaris</i>) anguilla (<i>Anguilla anguilla</i>) cefalo (<i>Mugil labrosus labrosus</i>) suro o sugarello (<i>Trachurus species</i>) luvaro o pesce imperatore (<i>Lutjanus imperialis</i>) sardina (<i>Sardina pilchardus</i>) sardine del genere <i>Sardinops</i> (<i>Sardinops species</i>) tonno e tonnetto (<i>Thunnus species</i> , <i>Euthynnus species</i> , <i>Katsuwonus pelamis</i>) sogliola cuneata (<i>Dicologlossa cuneata</i>)	0,10





Consorzio
Mario Negri Sud

Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari



(continua - **3.2 Cadmio**)

	Prodotti alimentari ⁽¹⁾	Tenori massimi (mg/kg di peso fresco)
3.2.7	Muscolo di pesce spada (<i>Xiphias gladius</i>) ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾	0,30
3.2.8	Crostacei, ad eccezione delle carni scure del granchio, della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae</i> e <i>Palinuridae</i>) ⁽²⁶⁾	0,50
3.2.9	Molluschi bivalvi ⁽²⁶⁾	1,0
3.2.10	Cefalopodi (senza visceri) ⁽²⁶⁾	1,0
3.2.11	Cereali, esclusi crusca, germe, grano e riso	0,10
3.2.12	Crusca, germe, grano e riso	0,20
3.2.13	Semi di soia	0,20
3.2.14	Ortaggi e frutta, esclusi ortaggi a foglia, erbe aromatiche, funghi, ortaggi a stelo, pinoli, ortaggi a radice e patate ⁽²⁷⁾	0,050
3.2.15	Ortaggi a foglia, erbe aromatiche, funghi coltivati e sedano rapa ⁽²⁷⁾	0,20
3.2.16	Ortaggi a stelo, ortaggi a radice e patate, escluso il sedano rapa ⁽²⁷⁾ . Nel caso delle patate il tenore massimo si applica alle patate sbucciate.	0,10



Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari



Prodotti alimentari (*)		Tenori massimi (mg/kg di peso fresco)
3.3	Mercurio	
3.3.1	Prodotti della pesca ⁽²⁶⁾ e muscolo di pesce ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ , escluse le specie elencate al punto 3.3.2. Il tenore massimo si applica ai crostacei, escluse le carni scure del granchio e quelle della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae</i> e <i>Palinuridae</i>).	0,50
3.3.2	Muscolo dei seguenti pesci ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ : rana pescatrice (<i>Lophius species</i>) pesce lupo (<i>Anarhichas lupus</i>) palamita (<i>Sarda sarda</i>) anguilla (<i>Anguilla species</i>) pesce specchio (<i>Hoplostethus species</i>) pesce topo (<i>Coryphaenoides rupestris</i>) ippoglossso (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>) marlin (<i>Makaira species</i>) rombo del genere <i>Lepidorhombus</i> (<i>Lepidorhombus species</i>) triglia (<i>Mullus species</i>) luccio (<i>Esox lucius</i>) palamita bianca (<i>Orcynopsis unicolor</i>) cappellano (<i>Trisopterus minutus</i>) squalo portoghese (<i>Centroscyllium coelelepis</i>) razze (<i>Raja species</i>) scorfano del genere <i>Sebastes</i> (<i>Sebastes marinus</i> , <i>S. mentella</i> , <i>S. viviparus</i>) pesce vela del Pacifico (<i>Istiophonus platyptenus</i>) pesce sciabola (<i>Lepidopus caudatus</i> , <i>Aphanopus carbo</i>) pagello (<i>Pagellus species</i>) squali (tutte le specie) tirsite (<i>Lepidocybium flavobrunneum</i> , <i>Ruvettus pretiosus</i> , <i>Gempylus serpens</i>) storione (<i>Acipenser species</i>) pesce spada (<i>Xiphias gladius</i>) tonno e tonnetto (<i>Thunnus species</i> , <i>Euthynnus species</i> , <i>Katsuwonus pelamis</i>)	1,0





Consorzio
Mario Negri Sud



Microinquinanti: **FITOFARMACI**



Consorzio
Mario Negri Sud



PESTICIDA: dall'inglese "pesticide" → termine generico per designare sostanza finalizzata a prevenire, controllare, respingere o distruggere gli organismi viventi (animali o vegetali, microrganismi) non desiderati che arrecano danno all'uomo (e agli animali)



ANTIPARASSITARIO



**FITOFARMACO
PRODOTTO FITOSANITARIO**



AGROFARMACO





Consorzio
Mario Negri Sud

Definizioni - art. 2 DPR 23/04/2001 n. 290 **(Regolamento di semplificazione dei procedimenti di autorizzazione alla produzione, immissione in commercio e vendita di prodotti fitosanitari e relativi coadiuvanti)**



PRODOTTO FITOSANITARIO

Sostanze attive e preparati contenenti una o più sostanze attive, preparati nella forma in cui sono forniti all'utilizzatore e destinati a:

- proteggere i vegetali o i prodotti vegetali da tutti gli organismi nocivi, o a prevenirne gli effetti
- favorire o regolare i processi vitali dei vegetali, con esclusione dei fertilizzanti
- conservare i prodotti vegetali, con esclusione dei conservanti disciplinati da particolari disposizioni
- eliminare le piante indesiderate
- eliminare parti di vegetali, frenare o evitare un loro indesiderato accrescimento

Sono compresi anche i prodotti volti a proteggere le piante ornamentali, fiori da balcone, da appartamento, giardino domestico.

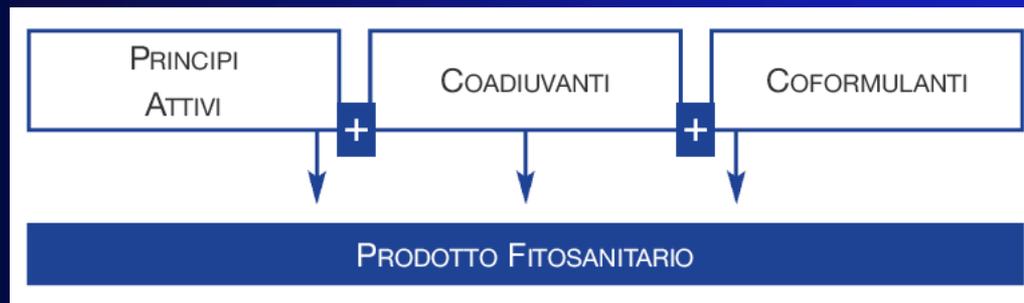
RESIDUO (di Prodotto Fitosanitario)

Una o più sostanze, inclusi loro metaboliti e prodotti derivanti dalla degradazione o dalla reazione, presenti in o su vegetali o prodotti di origine vegetale o prodotti animali destinati al consumo, o presenti altrove nell'ambiente, e costituenti residui dell'impiego di un prodotto fitosanitario



Definizioni

Un prodotto fitosanitario è composto normalmente da tre elementi:



Principio attivo o sostanza attiva:

Frazione più importante del prodotto, che esplica l'azione sugli organismi nocivi o sui vegetali o prodotti vegetali

Coadiuvante:

Influisce positivamente sull'efficacia del prodotto e ne migliora la distribuzione. Si tratta di solventi, emulsionanti, bagnanti, adesivanti, antischiumogeni, antievaporanti.

Coformulante:

Riduce la concentrazione di sostanza attiva. Si tratta di sostanze inerti e diluenti.



Consorzio
Mario Negri Sud



Le 4 generazioni di insetticidi

1^a generazione

Prodotti impiegati prima dell'arrivo dei prodotti di sintesi e del DDT (verso la fine dell'800 e fino a prima della seconda guerra mondiale).

Soprattutto sostanze di origine vegetale (nicotina, piretro) e composti inorganici (solfato di rame, zolfo, composti dell'arsenico, del mercurio).

Azione aspecifica: disgregano l'epitelio intestinale ed impediscono gli scambi gassosi per copertura di corpo e trachea.

2^a generazione

A partire dagli anni '40 i prodotti organici di sintesi (DDT primo fra tutti), molto più efficaci, affiancano e sostituiscono in gran parte quelli di 1^a generazione.

Soprattutto cloroderivati, fosfoderivati e carbammati (CO con un gruppo amminico).
Azione mirata dell'insetticida, spesso esplicata per inibizione di enzimi particolari.

3^a generazione

Nati da un nuovo approccio che va affermandosi negli anni '60 basato sullo studio della fisiologia degli insetti → alterazione del ciclo di produzione di ormoni della metamorfosi.

Comprendono essenzialmente regolatori di crescita dell'insetto, sostanze ad azione analoga a quella di ormoni naturalmente presenti negli insetti.

4^a generazione

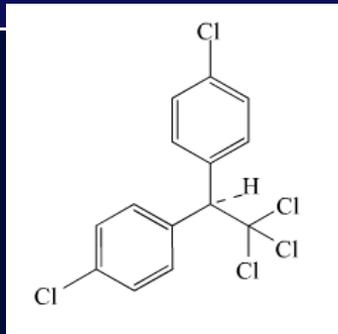
Prodotti che esplicano un'azione antiormonale (regolatori e inibitori di crescita).



Consorzio
Mario Negri Sud



Diclorodifeniltricloroetano (DDT)



- può essere considerato il primo insetticida moderno, ed è senz'altro il più noto
- "nasce" nel 1874 quando il chimico tedesco O. Zeidler lo sintetizzò per la prima volta
- risale agli anni '30 la scoperta della sua potente attività insetticida (chimico svizzero P.H. Müller - Geigy Pharmaceutical)
- nel 1940 fu brevettato e nel 1941 iniziò la commercializzazione di prodotti che lo contenevano



Insetticida "miracoloso" - si presentava:

fortemente e rapidamente tossico per la maggior parte degli insetti
non tossico per le piante e gli animali a sangue caldo
chimicamente stabile, così da avere il tempo di esplicare l'azione insetticida
facile da produrre ed economico

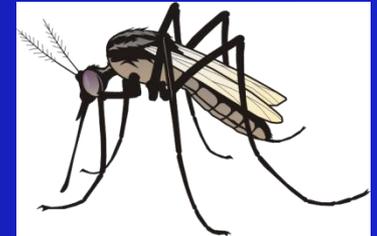


Consorzio
Mario Negri Sud



Diclorodifeniltricloroetano (DDT)

Fu scelto come prodotto per combattere la zanzara responsabile della diffusione della malaria (ampiamente utilizzato durante la seconda guerra mondiale su civili e militari e per proteggere le coltivazioni), in quanto a fronte della sua spiccata attività insetticida fu ritenuto innocuo per l'uomo (bassa tossicità acuta)



La WHO (World Health Organization, OMS) ha stimato che nei primi otto anni di utilizzo il DDT abbia evitato almeno 100 milioni di casi di malaria e 5 milioni di decessi



Nei primi anni '50 cominciano ad aversi le prime evidenze sulla sua persistenza e mobilità con risultante bioaccumulo nei tessuti adiposi e nel latte materno e conseguenti squilibri apportati alle specie dell'ecosistema in seguito al suo massiccio utilizzo



Diclorodifeniltricloroetano (DDT)

Nel 1962 le problematiche ambientali legate al DDT ed ai composti di sintesi in generale raggiunsero l'attenzione del grande pubblico grazie al libro "La primavera silenziosa" (Silent Spring) della biologa americana R. Carson



in un decennio mutò l'atteggiamento verso questo composto, e:

- nel 1972 il DDT viene messo al bando negli USA
- nel 1978 una direttiva europea proibisce la commercializzazione e l'uso in agricoltura di prodotti contenenti DDT ed altri insetticidi organoclorurati

Scenario attuale:

la malaria uccide più di un milione di persone all'anno. Nell'Africa subsahariana muore di malaria un bambino ogni 30 secondi (1° Rapporto Mondiale sulla Malaria del 2005 - UNICEF e OMS)



La Convenzione di Stoccolma consente che il DDT continui ad essere prodotto ed usato per il controllo dei vettori di malattie (malaria soprattutto) sotto specifiche raccomandazioni dell'OMS.



Accanto agli effetti positivi che il massiccio impiego di fitofarmaci (soprattutto di 2^a generazione) ha determinato (incidenza malaria, miglioramento rese produzioni agricole, con conseguente aumento delle disponibilità alimentari), la loro immissione ha portato:

- ✓ inquinamento dei comparti ambientali con alterazione degli equilibri ecologici
- ✓ problemi igienico-sanitari legati alla loro tossicità acuta e/o cronica per l'uomo

Tossicità acuta: manifestazioni di tossicità entro breve tempo dall'esposizione (Dose Letale 50 su animali da esperimento, LD₅₀ ↓ tossicità ↑)

Tossicità cronica: manifestazioni di tossicità che si manifestano gradualmente nel tempo in seguito ad assunzione/esposizione protratta a lungo in dosi minime (danni agli organi, difetti di riproduzione, cancerogenesi, teratogenesi)



DGA (Dose Giornaliera Ammessa) o ADI:

quantità di una sostanza, espressa in mg/kg di peso corporeo, che può essere ingerita giornalmente per tutta la vita senza riportare danni (valutazione sulla base di dati tossicologici su animali da esperimento)

es. DGA lindano (insetticida) = 0.01 → un uomo di 70 kg può ingerire 0.7 mg al giorno di questa sostanza senza pericolo



Consorzio
Mario Negri Sud



NOEL (No Observed Effect Level):

la più alta dose di una sostanza che non provoca effetti tossici nelle specie animali più sensibili in seguito a trattamento cronico con quella sostanza

LMR (Limite Massimo di Residuo):

quantità massima di una sostanza, espressa in mg/kg (ppm), consentita in un alimento → limite stabilito per legge

Gli alimenti che in seguito a controlli risultano contenere concentrazioni di residui superiori ai limiti per essi fissati non possono essere commercializzati!

Tempo di carenza o Intervallo di sicurezza:

Intervallo di tempo, normalmente espresso in giorni, che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento ed la raccolta del prodotto, e per le derrate immagazzinate tra l'ultimo trattamento e la loro commercializzazione



Consorzio
Mario Negri Sud



Intossicazioni acute:

- accidentali
- riguardano soprattutto coloro che per professione manipolano queste sostanze



Intossicazioni croniche:

- conseguenti alla presenza di residui negli alimenti e nelle acque
- riguarda l'intera popolazione



L'alimentazione è la fonte principale di esposizione nell'uomo non esposto per professione



Contaminazioni alimentari da residui di fitofarmaci

- prodotti di origine vegetale sia per trattamento diretto sia perché coltivati in terreni o irrorati con acque in cui sono presenti residui da trattamenti precedenti
- prodotti di origine animale contaminati in modo indiretto:
 - ✓ carni, latte, uova di animali che si sono o sono stati alimentati con foraggi o mangimi trattati
 - ✓ pesci, molluschi che vivono in acque nelle quali finiscono i fitofarmaci dopo dilavamento dei terreni da parte di piogge e acque di irrigazione
 - ✓ acque di uso alimentare, da corpo idrico superficiale o da falda non molto profonda → *i processi di potabilizzazione possono abbattere la carica microbica, ma non possono eliminare del tutto la contaminazione chimica*



Consorzio
Mario Negri Sud



Normativa sui prodotti fitosanitari

La legislazione italiana regola:

- **la contaminazione alimentare e ambientale conseguente al loro utilizzo**

Numerosi Decreti Ministeriali (Ministero Salute), in recepimento di Direttive Comunitarie, hanno riportato e aggiornato negli anni i Limiti Massimi di Residui (LMR) fitosanitari e gli Intervalli di Sicurezza consentiti sia in prodotti di origine vegetale sia in quelli di origine animale, tenendo conto delle indicazioni comunitarie relative alla presenza simultanea di residui di più principi attivi.

- **la produzione, il commercio, la vendita e l'impiego dei "presidi sanitari"**

D.Lgs 194/95 definizioni, autorizzazione, controllo ufficiale, sanzioni

DPR 290/01 produzione, commercio e vendita (abroga il DPR 1255/68)

Sistema armonizzato a cui i paesi dell'UE devono uniformarsi per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei principi attivi mediante l'iscrizione nella **lista positiva comunitaria**.

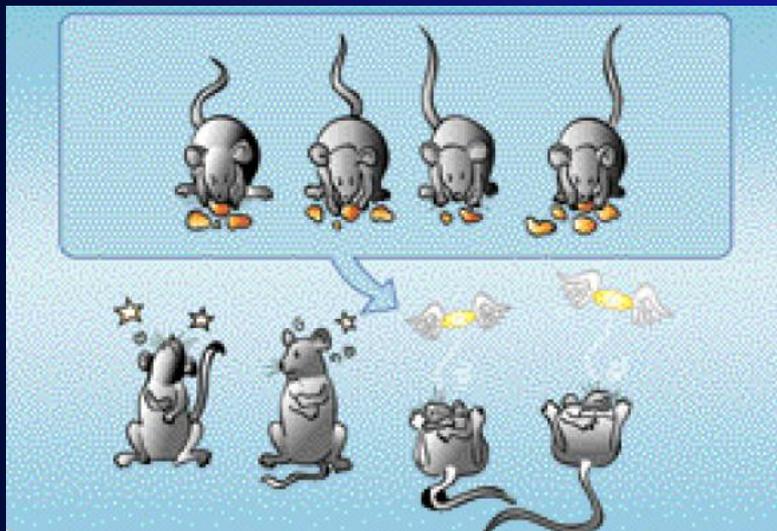




Tossicità e classi di pericolosità

In base alla loro pericolosità per l'uomo e per gli animali a sangue caldo i prodotti fitosanitari vengono distinti in cinque classi.

La classificazione tossicologica di un prodotto fitosanitario si basa sulla tossicità acuta dello stesso nei confronti degli animali a sangue caldo ed è misurata dalla Dose Letale 50 (LD₅₀, mg/kg) e dalla Concentrazione Letale 50 (CL₅₀, mg/l).



Nuova classificazione	Simbolo	Vecchia classificazione
Molto tossico (T+)		I Classe
Tossico (T)		I Classe
Nocivo (Xn)		II Classe
Irritante (Xi)		III Classe IV Classe
Non classificato	"Attenzione manipolare con prudenza"	III Classe IV Classe



Tossicità e classi di pericolosità

A seconda del DL_{50} e CL_{50} è possibile stabilire una classificazione di tossicità.

Le prove vengono ripetute, per via orale/cutanea o per inalazione per ogni prodotto commerciale, anche se con lo stesso principio attivo, poiché nel formulato può variare la % di principio attivo e possono variare i coformulati

classificazione	Solidi	Solidi	Liquidi	Liquidi	Gassosi
	DL50 in mg/Kg	DL50 in mg/Kg	DL50 in mg/Kg	DL50 in mg/Kg	CL50 in mg/l
	orale	cutanea	Orale	cutanea	Inalatoria
Molto tossici	< 5	< 10	< 25	< 50	< 0,5
Tossici	5 -50	10 -100	25-200	50-400	0,5-2
Nocivi	50 -500	100 -1000	200-2000	400-4000	2-20



Classificazione dei fitofarmaci in base all'azione svolta

- ✓ **antiparassitari** (agiscono per contatto, inalazione, ingestione)
 - insetticidi (combattono gli insetti dannosi, es. mosche, tignole, afidi, cocciniglie, ecc.)
 - acaricidi (impiegati contro gli acari, es. ragnetto rosso, giallo, ecc.)
 - fungicidi o anticrittogamici (impiegati contro funghi o crittogame, es. peronospera, oidio, botrite, ecc.)
 - nematocidi (impiegati per combattere i nematodi, es. "patatedda" delle ortive)
 - molluschicidi o limacidi (utilizzati per la lotta contro le chiocchie (con guscio) e limacce (senza guscio))
 - rodenticidi (impiegati per la lotta contro i roditori (topi, ratti))

✓ **diserbanti o erbicidi**

Eliminano le erbe infestanti e possono essere ad azione totale o selettiva, cioè possono distruggere tutte le piante o impediscono la crescita solo di alcune



Classificazione dei fitofarmaci in base all'azione svolta



✓ **fitoregolatori o fitormoni**

Prodotti di sintesi, non nutritivi, che influiscono (promuovendo o inibendo) sui processi fisiologici delle piante (azione antigermogliativa, allegante, diradante)

✓ **fisiofarmaci**

Prodotti in grado di prevenire o curare le fisiopatie delle piante (disinfettanti, cicatrizzanti, antiruggine, integratori della nutrizione vegetale, ecc.)

✓ **repellenti**

Prodotti che per le loro caratteristiche (odore, colore, sapore) sono in grado di tenere lontani i parassiti da piante da proteggere



Classificazione dei fitofarmaci in base alla natura chimica



✓ **prodotti inorganici**

composti del rame, dello zolfo e derivati, clorati, fosfoderivati

✓ **prodotti organici**

- naturali (nicotina, piretro, ecc.)
- di sintesi:
 - composti clororganici (o organoclorurati)
 - composti fosfororganici (o organofosforati)
 - composti azotorganici
 - composti azoto-solforganici
 - derivati di idrocarburi



Come agiscono i fitofarmaci

In relazione al rapporto che si stabilisce tra pianta e prodotto, si possono classificare in:

✓ **di copertura**

il prodotto si deposita sulla superficie del vegetale, ma non penetra al suo interno

✓ **citotropici**

il prodotto penetra superficialmente nei tessuti vegetali con cui entra a contatto

✓ **translaminari**

il prodotto penetra più profondamente nei tessuti e nelle foglie, riuscendo a raggiungere la lamina fogliare opposta a quella di penetrazione

✓ **sistemici**

il prodotto viene assorbito dalla pianta e si muove attraverso il suo sistema linfatico ascendente e/o discendente



Come agiscono i fitofarmaci

Diversa può essere la modalità di azione.

✓ **fungicidi**

- **preventiva**: prevengono l'attacco fungino impedendo la germinazione di spore (tipico dei prodotti di copertura)
- **curativa**: combatte la malattia durante il periodo di incubazione (primi giorni), arrestandone il processo di sviluppo ed evitando la comparsa dei primi sintomi
- **eradicante**: può bloccare la malattia fungina anche in uno stadio avanzato (il prodotto deve penetrare a sufficienza nella pianta)

Interferiscono nei processi vitali per lo sviluppo del parassita (sulla respirazione, sull'attività enzimatica, a livello della struttura delle cellule e della sintesi delle proteine)



Come agiscono i fitofarmaci

✓ insetticidi, acaricidi, molluschicidi, rodenticidi

- **azione per contatto:** sia diretto sui parassiti al momento del trattamento, sia indiretto per contatto tra la superficie vegetale trattata ed il parassita (relativamente selettivi nei confronti di organismi utili)
- **azione per ingestione:** il parassita muore per ingestione di parti del vegetale trattato (nella maggior parte dei casi, selettivi nei confronti di organismi utili)
- **azione per asfissia:** il parassita muore perché assume attraverso il suo sistema respiratorio una sufficiente quantità di fitofarmaco allo stato gassoso (non selettivi nei confronti di organismi utili)

Insetticidi e acaricidi possono agire in diversi modi nei confronti dei parassiti:

- azione caustica e asfittica (es. occlusione delle aperture tracheali)
- azione neurotossica
- azione ormonale (induzione di infecondità nelle femmine e sterilità nei maschi, interferenze sulla metamorfosi e sullo sviluppo, inibizione sintesi della chitina)
- azione di inibizione della nutrizione
- azione repellente
- induzione di malattie



Come agiscono i fitofarmaci

✓ **diserbanti**

- **di contatto**: agiscono prevalentemente disseccando le parti verdi delle piante infestanti trattate lasciando inalterato l'apparato radicale (utile nel diserbo delle infestanti annuali)
- **di traslocazione o sistemici**: svolgono la loro azione all'interno della pianta entrando attraverso le foglie o le radici nel circolo linfatico. Consente di eliminare anche l'apparato radicale.
- **residuali o antigerminello**: vengono applicati al terreno (di solito pre-semina) e persistono sullo strato superficiale per un tempo più o meno lungo. L'azione viene svolta per assorbimento del principio attivo da parte dei semi in germinazione o dalle radici delle piante.



Composti clororganici

Primi composti di sintesi utilizzati come fitofarmaci

Presenza di più atomi di cloro legati ad anelli carboniosi

Azione insetticida per contatto e per ingestione

Media o bassa tossicità acuta nei confronti dell'uomo e dei vertebrati

Notevole tossicità cronica, conseguente a:

- forte stabilità → non decompongono per via di agenti atmosferici e microbiologici, permanendo nell'ambiente a lungo
- liposolubilità → si accumulano nei tessuti adiposi degli esseri viventi (adipe, fegato, cervello, ecc.) e si concentrano nella catena alimentare (bioaccumulo/biomagnificazione)

Interferiscono con le funzioni enzimatiche cellulari → degradazione degli ormoni steroidei con ripercussioni sulla funzione riproduttiva (EDC; Endocrine Disrupter Chemicals)

Dagli anni '70 moltissimi di loro sono stati banditi o comunque se ne è fortemente limitato l'utilizzo.



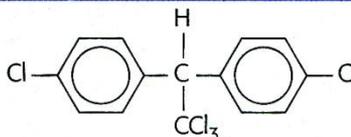
Composti clororganici

Difeniletani (es. DDT, Methoxychlor)

Cicloesani (es. HCH, Lindane)

Cicloeptani (es. Endosulfan)

difeniletani

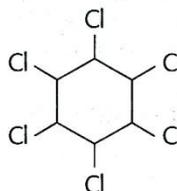


diclorodifeniltricloroetano (DDT)

insetticida polivalente
ad azione
neurotossica
DL₅₀ = 113-118

vietato l'impiego
in agricoltura
(DM 11/10/78)

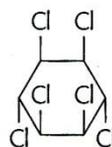
cicloesani



esaclorocicloesano (HCH)

insetticida costituito da
una miscela di isomeri
DL₅₀ = dipende dalla
proporzione degli iso-
meri

vietato l'impiego in
agricoltura
(DM 14/8/74) e
l'uso domestico
(DM 9/11/74)



lindano o γ -HCH

isomero dell'esacloroci-
cloesano - insetticida
DL₅₀ = 88- 125
intervallo di sicurezza
= non richiesto

Il DM 17/7/75 ne limita
l'impiego a:
- disinfestazione ce-
reali immagazzinati e
concia sementi;
- disinfestazione terreni
destinati alla barbabieto-
la da zucchero



Composti fosfororganici

Hanno sostituito quelli clororganici.

Azione prevalentemente insetticida, nematocida e acaricida

Molti di essi sono ad azione sistemica.

Rispetto ai clororganici, hanno elevata tossicità acuta ma molto più bassa tossicità cronica

Vengono degradati rapidamente dalla flora microbica e non permangono a lungo nell'ambiente

Alcuni composti possono però accrescere la loro tossicità in seguito ad ossidazione metabolica (es. parathion → paraoxon, malathion → malaixon)



Composti fosfororganici

Fosfati (es. Dichlorvos, Chlorfenvinphos, Phosphamidon)

Tiolofofosfati (es. Omethoate)

Tionofosfati (es. Parathion, methyl-Parathion, Fenthion, Chlorpyrifos, Fenitrothion, ecc.)

Ditiofosfati (es. Dimethoate, Malathion, Phorate, Phosalone, Azinphos-methyl ecc.)

Fosfonati (es. Trichlorfon)

ecc.

fosfati	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{CH} = \text{CCl}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>dichlorvos</p>	<p>insetticida DL₅₀ = 56-108 intervallo di sicurezza = 7 gg. tossico</p>	<p>impiegato in frutticoltura e floricoltura; elevata tossicità acuta, ma poco persistente</p>
tiofosfati	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2 \\ \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>parathion</p>	<p>insetticida a vasto raggio di azione DL₅₀ = 13 intervallo di sicurezza = 20 gg. molto tossico</p>	<p>trova applicazione in frutticoltura nella coltivazione della vite e dell'olivo e in floricoltura; penetra in profondità nei tessuti vegetali</p>
ditiofosfati	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{O} - \text{P} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>dimetoato (Rogor)</p>	<p>insetticida DL₅₀ = 500-680 intervallo di sicurezza = 20 gg. nocivo</p>	<p>indicato contro la mosca e la tignola dell'olivo; elevata azione citotropica e sistemica; penetra rapidamente nei tessuti vegetali</p>
	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{O} - \text{P} - \text{S} - \text{CH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>malathion</p>	<p>insetticida ad ampio spettro d'azione DL₅₀ = 2800 intervallo di sicurezza = 20 gg. nocivo-irritante</p>	<p>può venire impiegato in tutti i settori agricoli e per usi domestici e zootecnici (disinfezione stalle)</p>

DL₅₀: orale acuta su ratti mg/kg peso corporeo.



Composti azotorganici e azoto-solforganici

CARBAMMATI e DITIOCARBAMMATI, rispettivamente derivati dell'acido carbammico e ditiocarbammico

Carbammati: azione prevalentemente diserbante (ma anche molluschicida, nematocida, insetticida)

Ditiocarbammati: azione prevalentemente fungicida

Rispetto ai fosfororganici, hanno minore tossicità acuta

→ I prodotti di degradazione dei ditiocarbammati presentano attività cancerogena (etilentiourea e propilentiourea)

COMPOSTI TRIAZINICI, derivati dell'eterociclo triazina (atrazina e simazina sono i più noti)

Impiegati come diserbanti (azione di inibizione fotosintesi)

Bassa tossicità acuta, ma all'atrazina è riconosciuta un'attività cancerogena

Da anni l'uso dell'atrazina è stato vietato in Italia



Composti azotorganici e azoto-solforganici

Carbammati (es. Aldicarb, Carbaryl, Carbofuran, Propoxur, ecc.)

Tiolcarbammati (es. Molinate, Butylate, ecc.)

Ammidi (es. Alachlor, Propyzamide ecc.)

Derivati dell'urea (feniluree, solfoniluree)

Nitroderivati (es. Trifluralin)

Benzonitrili (es. Dichlobenil)

Diazine

Dipiridilici (es. Paraquat dichloride)

Triazine (Atrazine, Simazine, Cyanazine, ecc.)

Ditiocarbammati (es. Ziram, Zineb, Mancozeb, ecc.)

ecc.

<p>carbammati</p> $\text{CH}_3 - \text{S} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} = \text{N} - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_3$ <p>aldicarb (Temik)</p>	<p>nematocida DL₅₀ = 0,9 intervallo di sicurezza = varia con la coltura molto tossico</p>	<p>impiegato sul terreno la coltura per la barbabietola da zucchero al momento della semina; prodotto sistemico assorbito dalle radici</p>
$\text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_3$ <p>carbaryl</p>	<p>insetticida a largo spettro d'azione DL₅₀ = 850 intervallo di sicurezza = 7 gg. nocivo-irritante</p>	<p>agisce per contatto e ingestione; impiegato per alberi da frutto, vite, patata, mais, bietola, foraggi</p>
$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2)_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{S} - \text{C}_2\text{H}_5$ <p>molinate</p>	<p>erbicida DL₅₀ = 369-450 intervallo di sicurezza = 30 gg. nocivo</p>	<p>diserbo selettivo delle risaie</p>
<p>ditiocarbammati</p> $\left[\text{S} = \text{C}(\text{S}) - \text{N}(\text{H}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{S}) - \text{S} - \text{Zn} \right]_x$ <p>zineb</p>	<p>anticrittogamico a largo spettro d'azione DL₅₀ > 5200 intervallo di sicurezza = 28 gg. nocivo-irritante</p>	<p>contro la peronospera della vite, ticchiolatura delle Pomacee ecc.</p>

DL₅₀: orale acuta su ratti mg/kg peso corporeo.



Determinazione di residui di fitofarmaci

Campionamento



Preparazione del campione (estrazione dei principi attivi residui)



Purificazione dell'estratto dai co-estratti di matrice



Analisi qualitativa/quantitativa



Elaborazione dati

Analisi quali-quantitativa: GC, HPLC, UV-vis, Fluorimetria,
AAS (Spettroscopia di Assorbimento Atomico)



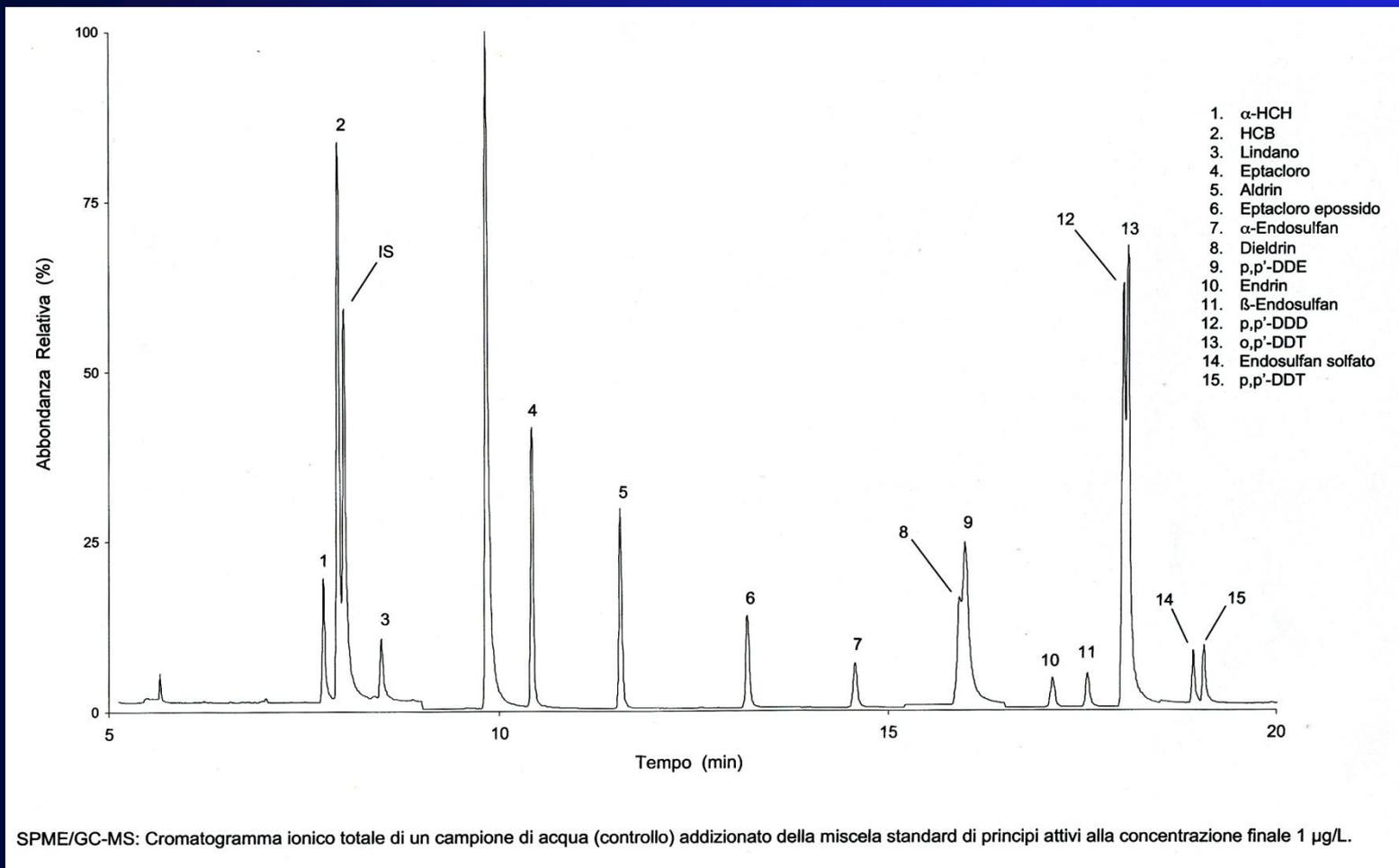
GC-MS: tecnica più utilizzata, consente di effettuare analisi multiresiduali



Consorzio
Mario Negri Sud



Fitofarmaci organoclorurati in acqua di sorgente





Consorzio
Mario Negri Sud



CONTAMINAZIONE DA FARMACI VETERINARI



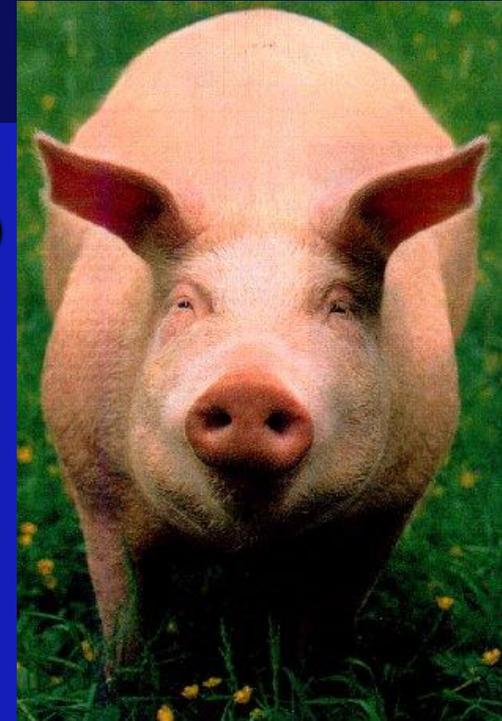
Recenti emergenze alimentari nell'Unione Europea:



Consorzio
Mario Negri Sud



Diossina (Belgio, Olanda) B.S.E. (Inghilterra, Portogallo)



Cloramfenicolo (EU)



**Medrossiprogesterone
(Belgio, Olanda)**



Consorzio
Mario Negri Sud

L'emergenza MPA (medrossiprogesterone) - 2002



BBC NEWS

News Front Page

World

UK

England

N Ireland

Scotland

Wales

Politics

Business

Market Data

Your Money

E-Commerce

Economy

Companies

Fact Files

Entertainment

Science/Nature

Technology

Health

Education

Talking Point

Country Profiles

In Depth

Programmes

BBC SPORT

BBC WEATHER

CBBC news

You are in: **Business**

Thursday, 11 July, 2002, 16:04 GMT 17:04 UK

Banned hormone found in soft drink



Contaminated feed was fed to pigs on 355 Dutch farms

International criminal investigations have been launched after traces of a banned growth hormone were found at two soft drinks factories.

The hormone, MPA, could have been in glucose syrup sold by the bankrupt sugar waste processor Bioland, based in Belgium.

MPA is a suspected cause of infertility and was found at two soft drinks factories which sell to Germany and the Netherlands, according to European food safety standards authorities.

See also:

- ▶ 05 Jul 02 | Europe
European search for contaminated pigs
- ▶ 28 Jun 02 | England
Farmer sought over disease scare pig
- ▶ 04 Jan 02 | UK
Public 'starting to doubt' organic food
- ▶ 17 Sep 01 | UK
Action over unfit food
- ▶ 04 Feb 01 | Health
Fears over food poisoning
- ▶ 20 May 00 | Europe
New food scare hits Belgium

Internet links:

- ▶ Agriculture, Rural Development & Fisheries Commissioner Franz Fischler
- ▶ Health & Consumer Protection Commissioner David Byrne

The BBC is not responsible for the content of external internet sites

Top Business stories now:



Consorzio
Mario Negri Sud



L'MPA è un ormone sintetico con attività progestinica

Utilizzato come contraccettivo, terapie ormonali, nel trattamento del tumore al seno e, a basse dosi, per prevenire l'osteoporosi

Utilizzato, in passato, come promotore della crescita in zootecnia

Individuato in mangimi prodotti in Belgio dopo l'osservazione della ridotta fertilità delle scrofe

Fonte della contaminazione è stata la società (Bioland) installata in Belgio da imprenditori olandesi per trattare residui di lavorazione di una multinazionale farmaceutica (Wyeth), dai quali ricavare sciroppo di glucosio venduto a mangimifici olandesi e a produttori di bevande in Belgio



Consorzio
Mario Negri Sud

A causa di un errato trattamento dei residui (?), tracce (?) di ormoni erano ancora presenti nello sciroppo di glucosio venduto ai produttori di mangimi olandesi, che a loro volta rifornivano alcune centinaia di allevamenti



- ▣ **da 10 mg/kg a 4 g/kg di MPA (sciroppo di glucosio)**
- ▣ **ca. 240 mg/kg (mangime)**

L'Italia importa dall'Olanda ca. 900.000 suini all'anno.

90 lotti importati nel 2002 potevano essere potenzialmente contaminati

Impossibilità di testare ogni singolo lotto (costi eccessivi per LC-MS/MS)

Fu considerata una contaminazione e non un uso "intenzionale"



Consorzio
Mario Negri Sud



Il caso cloramfenicolo - 2005

**Pappa reale all'antibiotico: i Nas indagano
ALTROCONSUMO RIVELA:
TROVATE TRACCE DI CLORAMFENICOLO,
VIETATO IN VETERINARIA**

Storace fa ritirare i prodotti Aboca, Dererum Apium, Gricar e Sella

La Stampa - 13 Agosto 2005



Consorzio
Mario Negri Sud

Il cloramfenicolo è un antibiotico scoperto nel 1947 prodotto da *Streptomyces* ed attualmente prodotto per sintesi (basso costo)



Molto efficace per alcune patologie (tifo, colera), ma con gravi effetti collaterali (anemia aplastica, rara ma fatale, leucemia, “gray-baby syndrome”)

Classificato nel gruppo 2A dalla IARC

Dal 1994 non è tollerata la sua presenza in alimenti di origine animale (Regolamento CE/1430/94)

Contaminazione dei prodotti di alveare (miele, pappa reale, propoli) e prodotti della pesca provenienti dalla Cina e da altri paesi del sud-est asiatico (Vietnam, Thailandia, ecc.)

Con la Decisione 2002/69/CE la UE adotta “misure di protezione nei confronti di prodotti di origine animale importati dalla Cina”, bloccando le importazioni dei prodotti da acquacultura

Casi ricorrenti: gli ormoni nelle carni (e non solo...)

lunedì, 20 Novembre 2007 ore 14:44 CET (GMT +01:00) MY RAIN

RAINEWS 24

pubblicità

TELE2
PERCHÉ PAGARE DI PIÙ?

Solo se ti att
entro il 29/

PRIMA PAGINA ITALIA MONDO ECONOMIA SCIENZA & TECNOLOGIA CULTURA & SPETTACOLO SPORT

/ SCIENZA & TECNOLOGIA

Torino | 4 dicembre 2002

Salute. Inchiesta a Torino su gli ormoni nella carne: danni a 49 bimbe

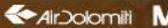
I residui di anabolizzanti possono provocare telarca (sviluppo di ghiandole mammarie) precoce nelle femmine e ginecomastia nei maschi, oltre ad ulteriori modificazioni dell'apparato genitale

In più casi il telarca è comparso poco dopo il primo anno di età in bambine che consumavano omogeneizzati di carne

la Repubblica.it Tecnologia&Scienze

Home Repubblica TV Politica Cronaca Roma Milano News Control Economia&Finanza Esteri Ambiente Ora per Ora Foto Multimedia Annu

Sport Motori Persone Moda Star Control Lavoro Scuola&Giovani Spettacoli&Cultura Tecno&Scienze Giochi Viaggi Arte Week-In Meteo

DI CHE CIOCCOLATO SEI? Scopri su www.aeroportodimonaco.it e vinci un Week End al cioccolato.  

Tecnologie&Scienze

Prodotti
Sicurezza Web
VideoGiochi
Mondo Mac
Software
Gallerie

TECNOLOGIA & SCIENZA

L'allarme dal Congresso nazionale "Progressi in andrologia"
Un bambino su tre nasce con problemi, disfunzioni nello sviluppo

Anomalie ai genitali in aumento troppi estrogeni nell'ambiente

"Si controllano latte e carne ma non gli altri alimenti, i cosmetici, i prodotti per l'igiene e soprattutto l'acqua"
di ANTONIO CAPERNA



UN ALLARME ambientale da estrogeni che provocano anomalie dell'apparato genitale in un bambino su tre, ritardi nello sviluppo dei maschietti e precocità nelle femmine. A sollevare il problema sono gli specialisti riuniti nel IV Congresso nazionale "Progressi in andrologia" in corso a Villa San Giovanni.

"Il maschio è meno maschio", affermano gli esperti, "gli estrogeni sono ovunque: aria, acqua, cibo, fiumi, perfino nelle plastiche, nei nastri adesivi da imballaggio, nei pavimenti di vinile, negli inchiostri.

SCOPRI KURO



Consorzio
Mario Negri Sud

QUALI FARMACI SONO UTILIZZATI IN ZOOTECNIA?



ANTIBIOTICI:

- cura degli animali malati
- prevenzione, dato che, negli allevamenti intensivi, gli animali vivono in spazi ristretti che favoriscono lo sviluppo e la rapida diffusione di malattie

Consentiti, ma la normativa prevede il rispetto di limiti residui



Consorzio
Mario Negri Sud



ANABOLIZZANTI STEREOIDEI:

- aumento della massa muscolare ed accorciamento dei tempi di allevamento

~~Vietati in Europa (ma leciti negli USA)~~

ANABOLIZZANTI NON STEREOIDEI:

- aumento della massa muscolare ed accorciamento dei tempi di allevamento

Vietati in Europa ed in buona parte del resto del mondo



Consorzio
Mario Negri Sud

CORTISONICI:

- aumento della massa muscolare
- miglioramento delle condizioni psico-fisiche ed aumento dell'appetito

Vietati in Europa

ALTRI FARMACI:

- Antiparassitari (antielmintici, anticoccidiostatici)
- Sedativi





Consorzio
Mario Negri Sud

La normativa europea, con la Direttiva 96/23/CE del 29 aprile 1996

concernente le misure di controllo su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei loro prodotti, suddivide i possibili residui in due gruppi (allegato I):



Categoria A - Sostanze a effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate

- 1) Stilbeni, loro derivati e loro sali e esteri**
- 2) Agenti antitiroidei**
- 3) Steroidi**
- 4) Lattoni dell'acido resorcilico (compreso lo zeranolo)**
- 5) β -agonisti**
- 6) Sostanze incluse nell'allegato IV del Regolamento (CEE) 2377/90**



Consorzio
Mario Negri Sud

Sostanze incluse nell'allegato IV del Regolamento (CEE) 2377/90



ELENCO DELLE SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE PER LE QUALI NON POSSONO ESSERE FISSATI LIVELLI MASSIMI

Sostanze farmacologicamente attive

Aristolochia spp. e suoi preparati

Cloramfenicolo

Cloroformio

Clorpromazina

Colchicina

Dapsone

Dimetridazolo

Metronidazole

Nitrofurani (comprese furazolidone)

Ronidazolo



Consorzio
Mario Negri Sud

Categoria B - Medicinali veterinari e agenti contaminanti



1) Sostanze antibatteriche, compresi sulfamidici, chinoloni

2) Altri prodotti medicinali veterinari

a) Antielmintici

b) Coccidiostatici, compresi i nitroimidazoli

antiparassitari

c) Carbammati e piretroidi

d) Tranquillanti

e) Antinfiammatori non steroidei (AINS)

f) Altre sostanze esercitanti un'attività farmacologica

3) Altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente

a) Composti organoclorurati, compresi i PCB

b) Composti organofosforati

c) Elementi chimici

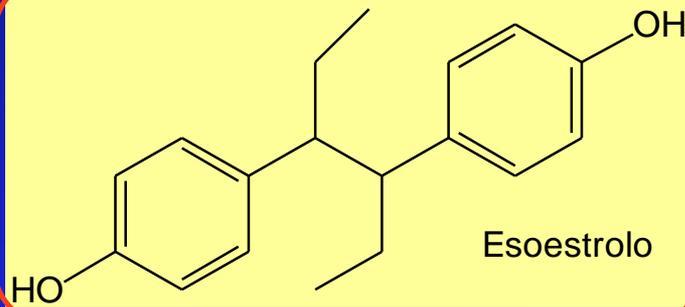
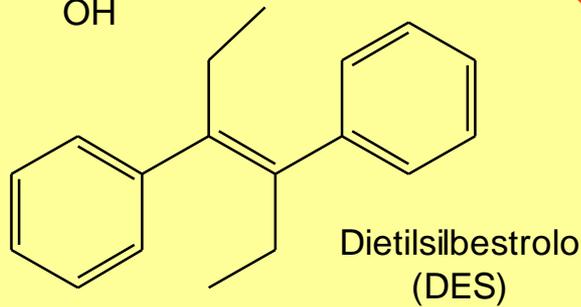
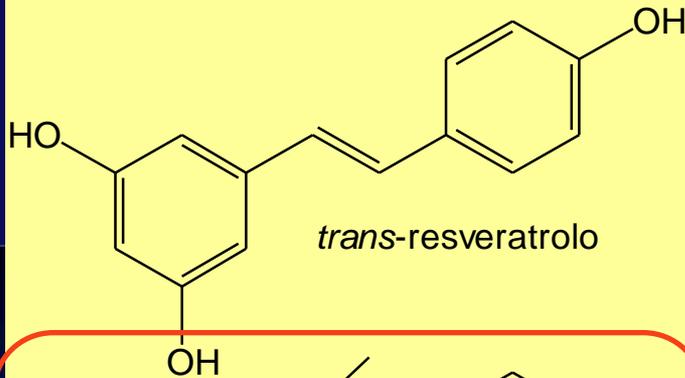
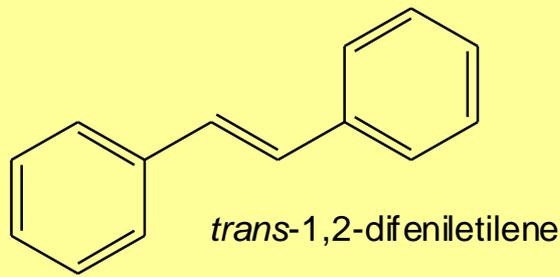
d) Micotossine

e) Coloranti

f) Altri



STILBENI



Il DES è un ormone estrogenico non-steroideo sintetizzato nel 1938

E' stato utilizzato per molteplici disordini ormonali, soprattutto per impedire per impedire gli aborti spontanei

Negli anni '70 si scoprì il suo effetto teratogeno, nonché un'elevata incidenza di una forma rara di tumore (adenocarcinoma cervicovaginale) nelle figlie delle donne a cui era stato somministrato il DES

ARTICLES

Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study

*Helen Klip, Janneke Verloop, Jan D van Gool, Marlies E T A Koster, Curt W Burger, Flora E van Leeuwen, for the OMEGA project group**

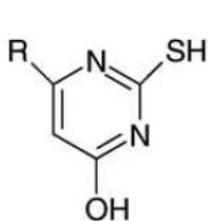
Lancet 2002; **359**: 1102-07

Utilizzato come anabolizzante in zootecnia (incremento ponderale del 10-15%)

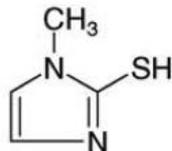


Consorzio
Mario Negri Sud

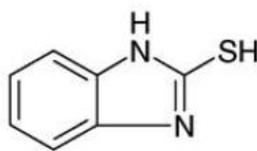
AGENTI TIREOSTATICI



4(6)-R-Thiouracil
R=H, methyl, propyl or phenyl



Tapazole



Mercaptobenzimidazole

Structures of thyreostatic drugs.

Farmaci in grado di sopprimere la sintesi di ormoni tiroidei

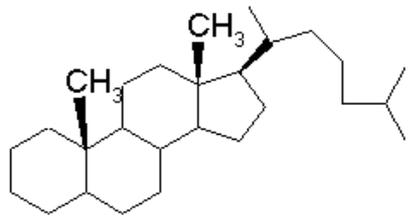
Somministrati per via orale in pazienti con morbo di Basedow-Graves (gozzo tossico) ed in tutte le condizioni di tireotossicosi (ipertireoidismo)

In zootecnia venivano (?) utilizzati per determinare un aumento ponderale

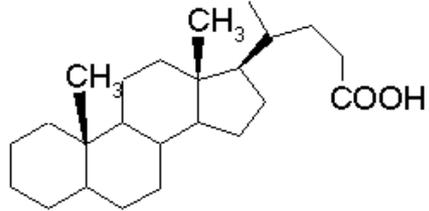
Inibendo la funzionalità della tiroide, e diminuendo la concentrazione di ormoni tiroidei circolanti, si determina un maggiore riempimento del tratto gastro-intestinale (stipsi) ed una notevole ritenzione idrica

Banditi praticamente ovunque per i rischi alla salute umana, per la scarsa qualità delle carni, nonché per l'effetto ingannevole sui consumatori (si vende acqua al prezzo della carne!)

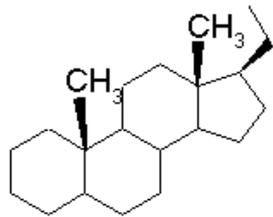
STERIODI



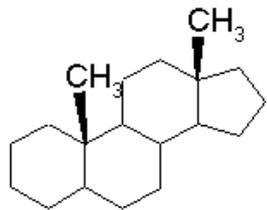
Cholestanes; 27 carbons
e.g. cholesterol



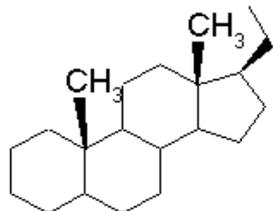
Cholic acids; 24 carbons
e.g. cholic acids



Pregnanes; 21 carbons
e.g. progesterone



Andranes; 19 carbons
e.g. testosterone



Estranes; 18 carbons
e.g. estradiol



Lipidi con quattro anelli di carbonio fusi (policicloalifatici) e, spesso, una coda alifatica

Comprendono il colesterolo, gli acidi biliari, nonché gli ormoni

Gli ormoni si suddividono in:

- Progestinici**
- Estrogeni**
- Androgeni**



Consorzio
Mario Negri Sud

STEROIDI



PROGESTINICI

- ▣ **ormoni con effetti simili al progesterone, unico progestinico naturale, coinvolto nei meccanismi della fecondazione e della gravidanza**
- ▣ **prodotto da ovaio e surrene**

ESTROGENI

- ▣ **ormoni che promuovono la formazione dei caratteri sessuali secondari femminili (> seno, > allargamento del bacino, proliferazione dell'endometrio, ciclo mestruale, ecc.)**
- ▣ **prodotti da ovaio, corpo luteo e placenta, nonché surrene e fegato**
- ▣ **estrogeni naturali sono: estradiolo, estriolo ed estrone**



Consorzio
Mario Negri Sud

STEROIDI



ANDROGENI

▣ **ormoni, precursori degli estrogeni, che promuovono la formazione dei caratteri sessuali secondari maschili (> peluria, < tessuto adiposo, > massa muscolare, > aggressività, abbassamento della voce, erezione, ecc.)**

▣ **prodotti da testicoli e surrene**

▣ **androgeni naturali sono: testosterone, diidrotestosterone, androstenedione, androstenediolo, androsterone, ecc)**

CORTICOSTEROIDI

▣ **ormoni coinvolti nella regolazione dell'infiammazione, del sistema immunitario, del metabolismo glucidico, lipidico e proteico, e dell'equilibrio idro-salino**

▣ **prodotti dal surrene**

▣ **corticosteroidi naturali sono: cortisolo e aldosterone**



Consorzio
Mario Negri Sud

STEROIDI



**Somministrati agli animali per aumentare/velocizzare la crescita
(fino al 20-25% di incremento ponderale)**

**Possono essere aggiunti al mangime oppure impiantati nell'orecchio
(rilascio lento)**



Più efficaci quando utilizzati in combinazione

Modalità di azione:

- ▣ **aumento dell'insulina plasmatica**
- ▣ **aumento della permeabilità cellulare agli aminoacidi**
- ▣ **competizione con glicocorticoidi che presentano attività catabolizzante**



Consorzio
Mario Negri Sud

STEROIDI



Rischi per la salute:

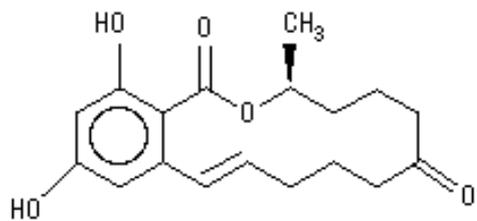
- ▣ azione sui caratteri sessuali primari (atrofia ovai/testicoli)
- ▣ azione sui caratteri sessuali secondari (telarca/menarca precoce, ginecomastia, alopecia)
- ▣ riduzione della libido
- ▣ ipertensione/cardiopatie
- ▣ ipercolesterolemia ($>$ LDL) } patologie cardiovascolari
- ▣ epatotossicità
- ▣ azione teratogena
- ▣ azione cancerogena



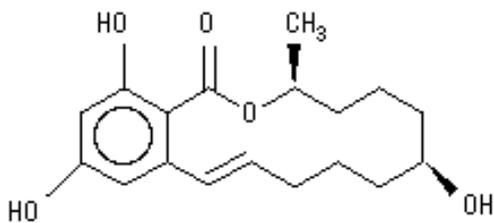
LATTONI DELL'ACIDO RESORCILICO



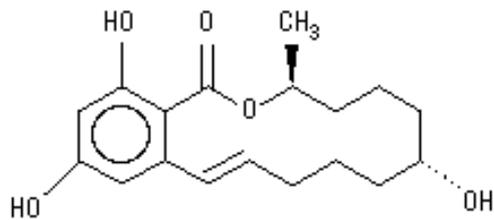
Consorzio
Mario Negri Sud



Zearalenone



β -Zearalenol



α -Zearalenol

Zearalenone e derivati (v. MICOTOSSINE)

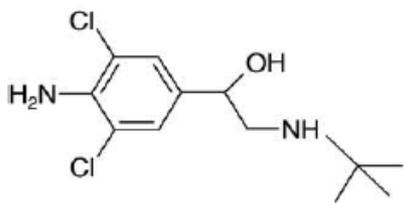


Consorzio
Mario Negri Sud

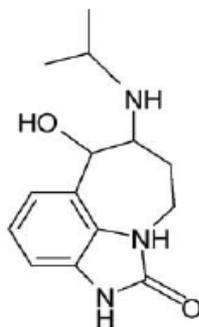
β -AGONISTI



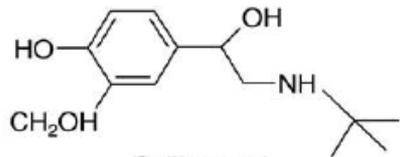
Farmaci decongestionanti/broncodilatatori, ed appartengono sostanzialmente alla famiglia delle anfetamine



Clenbuterol



Zilpaterol



Salbutamol

Structures of some β -agonists.

Sono promotori della lipolisi (aumento della componente proteica a scapito di quella lipidica), determinando un aumento ponderale complessivo

Sono utilizzati con buoni risultati per:

- ▣ **umentare l'efficacia alimentare (20-30%)**
- ▣ **umentare il rendimento della carcassa (20-30%)**
- ▣ **ridurre il tessuto adiposo (30-40%)**



Consorzio
Mario Negri Sud

β-AGONISTI



I β-agonisti si concentrano prevalentemente nel fegato, ma se somministrati ad alte dosi possono essere ritrovate anche in altri tessuti

EL UNIVERSAL
online

PORTADA | AVISO OPORTUNO | MINUTO X MINUTO | DISCUSIÓN | TU DINERO | MULTIMEDIA | GUIA DEL OCIO

El Mundo | México | Elecciones 2006 | Los Estados | DF | Finanzas | PyMES | Deportes | Espectáculos | Cultura | Estilos | Computación

MEXICO EDITION

The Herald

IN PARTNERSHIP WITH
EL UNIVERSAL

Miami Herald

Búsqueda en:
Noticias de hoy [] [] BUSCAR

Health official: Clenbuterol cases rising

BY ULISES ZAMARRONI
MARTÍNEZ/EL UNIVERSAL
El Universal
November 28, 2005

Versión para imprimir [] Envía esta nota por e-mail []

GUADALAJARA State health officials say the number of cases of clenbuterol poisoning in humans has risen drastically in Jalisco in 2005, a phenomenon they blame on irresponsible cattle ranchers.

Clenbuterol, a growth-promoting drug, is banned in Mexico. So far in 2005, Jalisco has seen 225 poisoning cases, up almost 200 from the previous year. And while poisoning usually results from ingestion of tainted beef liver, health officials say that they are now seeing a high number of cases resulting from eating other beef products.

Intossicazioni da β-agonisti comportano: malessere generale, vertigini, ansietà, tremori e cefalee e possono risultare fatali in soggetti cardiopatici



Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIBIOTICI



Farmaci, naturali, di sintesi o semi-sintesi, in grado di rallentare o fermare la proliferazione dei batteri

Si distinguono in:

- ☐ batteriostatici (bloccano la riproduzione dei batteri)**
- ☐ battericidi (uccidono i batteri)**

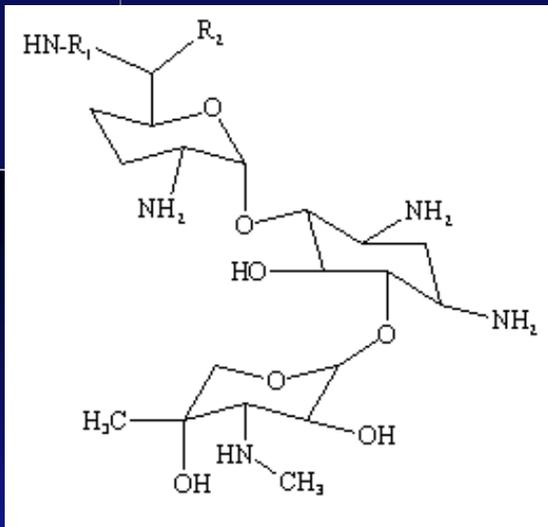


Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIBIOTICI



AMINOGLICOSIDI



Gentamicina

Meccanismo di azione:

Legame con la sub-unità 30S del ribosoma batterico ed inibizione della sintesi proteica

Utilizzo:

iv e im - batteri aerobi gram-negativi (es. *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *enterobacter*)

Maggiori effetti collaterali:

Ototossicità e nefrotossicità

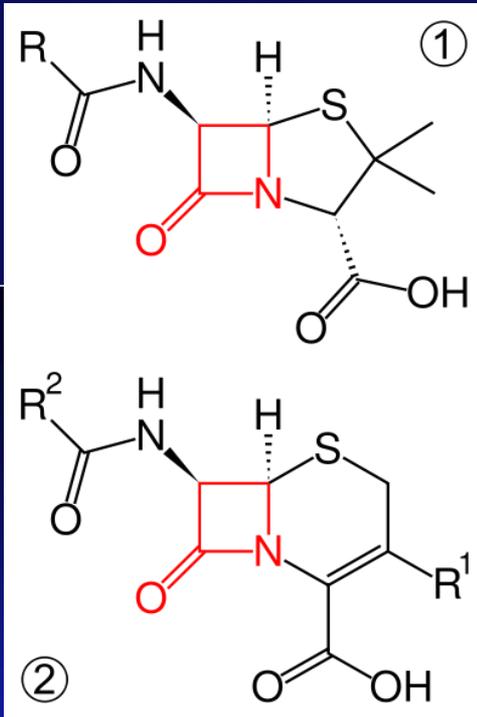


Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIBIOTICI



β -LATTAMICI



Meccanismo di azione:

Inibizione dell'enzima transpeptidasi ed inibizione della sintesi di peptidoglicani della parete batterica

Utilizzo:

os, iv e im - profilassi e trattamento batteri gram-negativi e positivi (ampio spettro di azione)

Maggiori effetti collaterali:

diarrea, nausea, rash, orticaria, allergia

1) penicilline; 2)
cefalosporine

Possibile resistenza dovuta all'enzima β -lattamasi (inducibile) codificato da gene plasmidico, che può essere a sua volta inibito da sostanze (acido clavulanico, tazobactam, sulbactam) somministrate insieme all'antibiotico

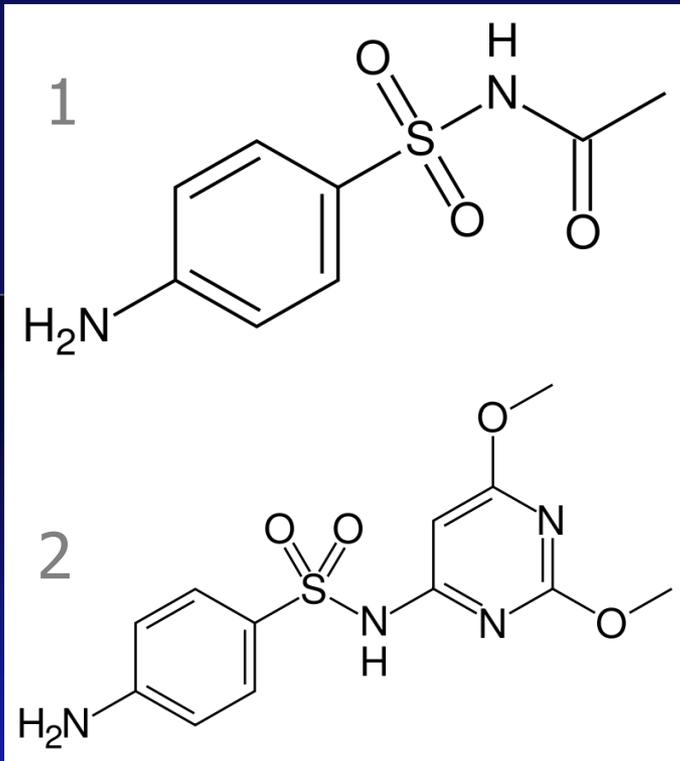


Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIBIOTICI



SULFAMIDICI



Meccanismo di azione:

Inibizione della sintesi dell'acido folico, essenziale per la sintesi e la replicazione degli acidi nucleici

Utilizzo:

os, topico - profilassi e trattamento batteri gram-negativi e positivi (ampio spettro di azione)

Maggiori effetti collaterali:

diarrea, nausea, rash, orticaria, anemia emolitica, trombocitopenia

**1) sulfacetamide; 2)
sulfadimetossina**

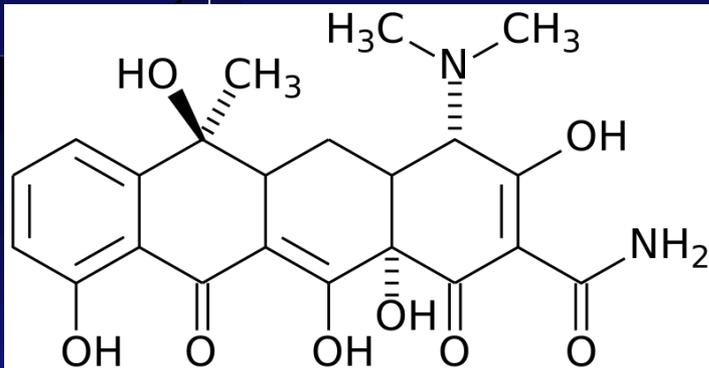


Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIBIOTICI



TETRACICLINE



tetraciclina

Meccanismo di azione:

Legame con la sub-unità 30S del ribosoma batterico ed inibizione della sintesi proteica

Utilizzo:

(?) os, topico - profilassi e trattamento batteri gram-negativi e positivi (ampio spettro di azione) - antimalarico

Maggiori effetti collaterali:

reazioni allergiche fotosensibile, diarrea, nausea, miastenia, colorazione dentale, teratogenicità

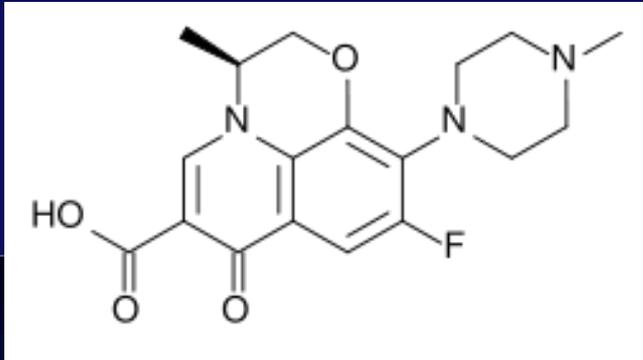


Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIBIOTICI



CHINOLONI



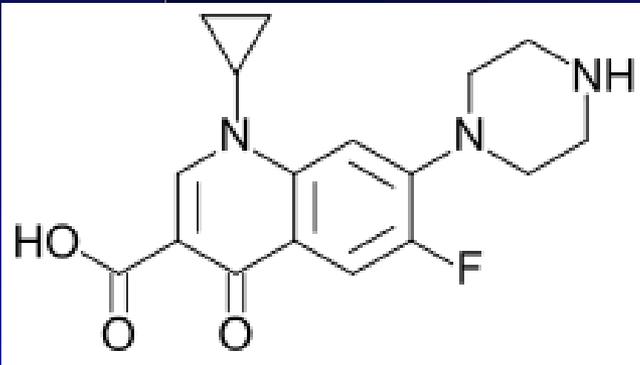
levofloxacin

Meccanismo di azione:

Inibizione selettiva dell'enzima DNA-girasi batterico e conseguente inibizione della sintesi del DNA

Utilizzo:

(?) os, iv - profilassi e trattamento batteri gram-negativi e positivi (ampio spettro di azione)



ciprofloxacin

Maggiori effetti collaterali:

danneggiamento/rottura dei tendini, neuropatia periferica

Antibiotici completamente di sintesi



Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIPARASSITARI



ANTIELMINTICI

Farmaci vermicide/vermifughi, in grado di uccidere o indebolire vermi intestinali che vengono eliminati, quindi, attraverso le feci



Ancylostoma
(nematodi)



Tenia solium
(platelminti-
cestodi)



Echinococcus granulosus
(platelminti-cestodi)

Echinococcus granulosus è il parassita che causa l'echinococcosi (o idatidosi) nell'uomo

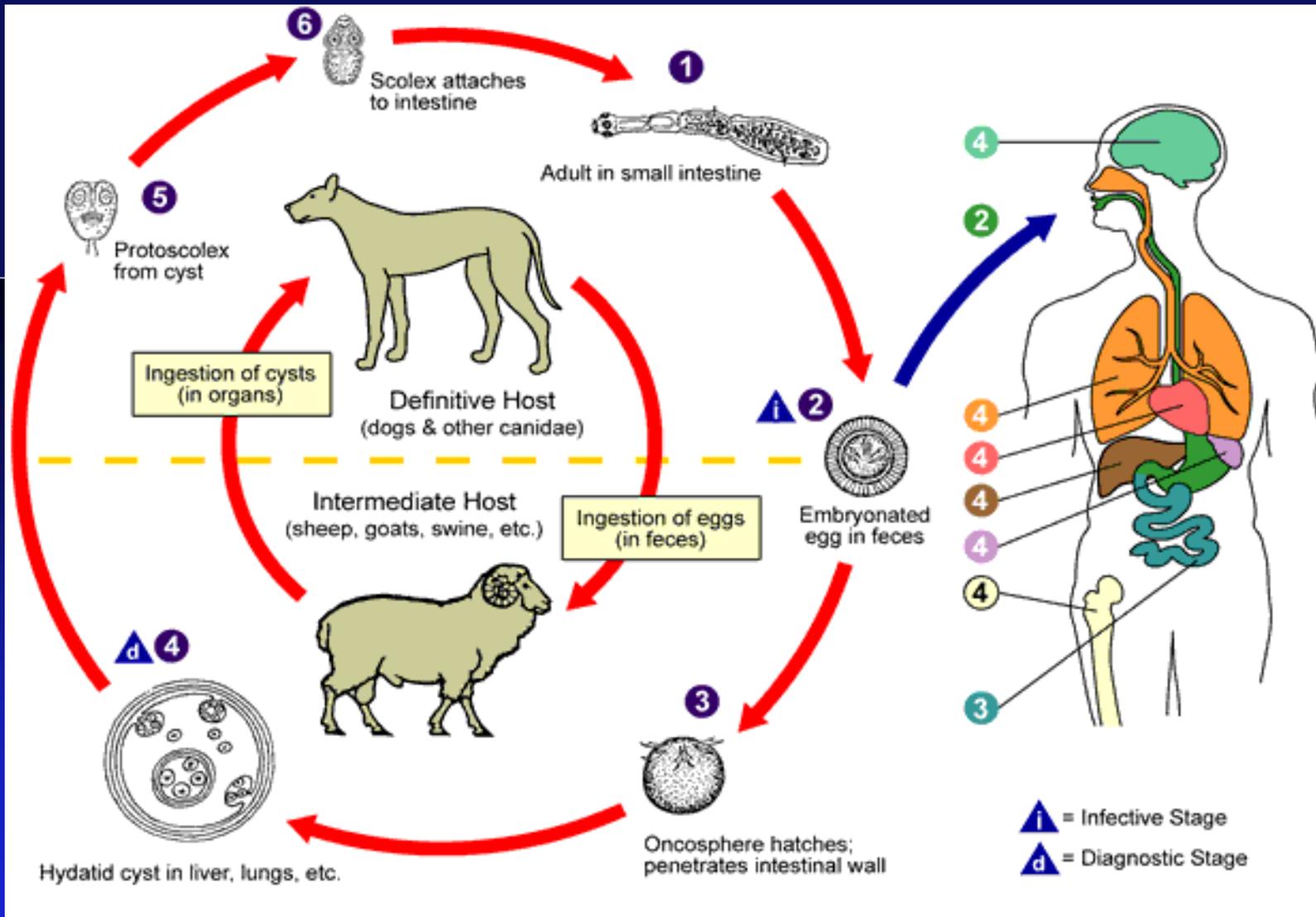
Abruzzo e Sardegna sono tra le regioni maggiormente colpite



ANTIPARASSITARI



Consorzio
Mario Negri Sud





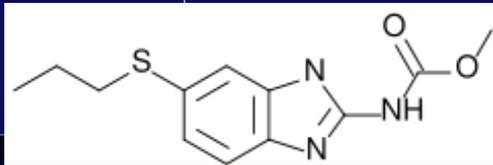
Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIPARASSITARI

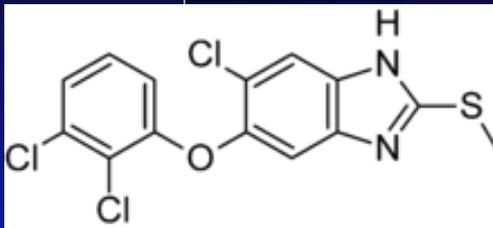


ANTIELMINTICI

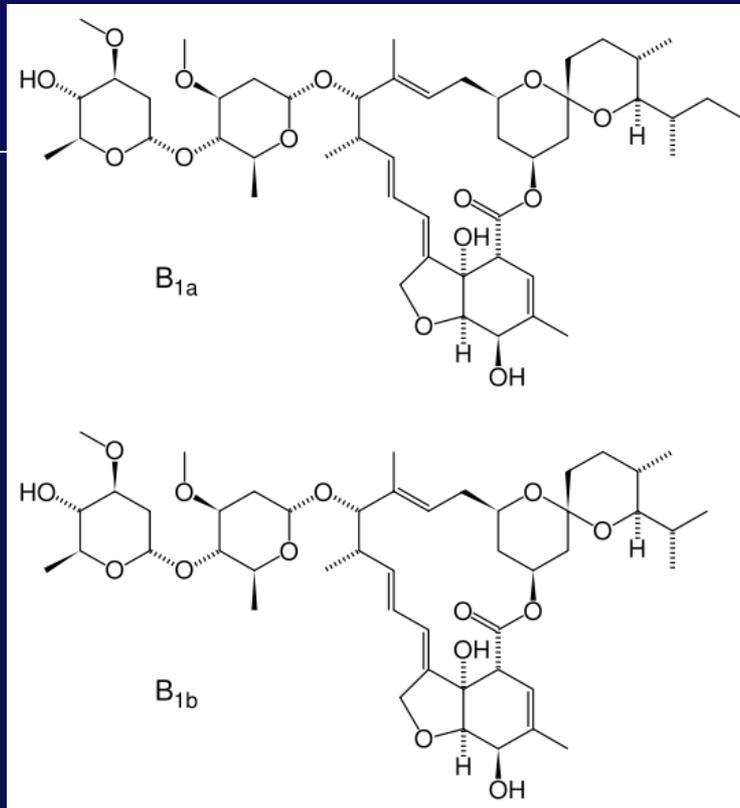
I farmaci antelmintici maggiormente utilizzati sono i benzimidazoli e le ivermectine



albendazolo



triclabendazolo



ivermectina

Trattamenti molto prolungati

Possono provocare depressione del SNC e quindi atassia (ivermectine) o disturbi gastroenterici (benzimidazoli)



Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIPARASSITARI

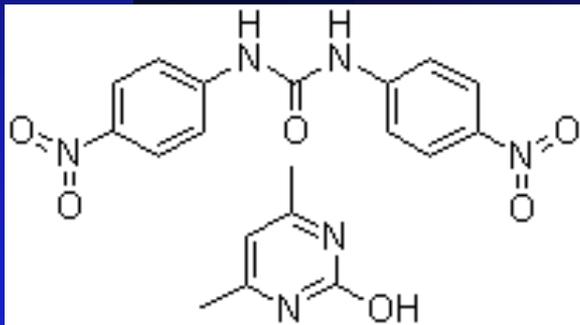


COCCIDIOSTATICI

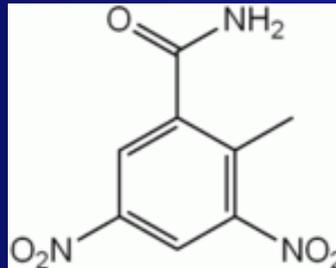
Farmaci in grado di bloccare la riproduzione dei Coccidi (protozoi) responsabili della coccidiosi, patologia parassitaria del tratto intestinale con diarrea (anche emorragica) che comporta danni tissutali con blocchi nel processo digestivo ed incapacità di assorbimento delle sostanze nutritive, disidratazione, aumento della sensibilità ad altre patologie

Possono essere colpite tutte le specie, compreso l'uomo (es. toxoplasmosi), ma danneggiano notevolmente gli allevamenti (avicoli e cunicoli in particolare)

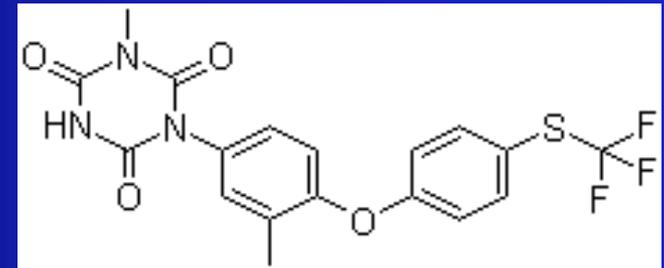
I principi attivi maggiormente utilizzati:



nicarbazina



zoalene



toltrazuril



Consorzio
Mario Negri Sud

ANTIPARASSITARI



COCCIDIOSTATICI

La nicarbazina ha come importante effetto secondario l'infertilità e viene pertanto utilizzata anche per il controllo dei piccioni nelle città

L'uso intensivo negli allevamenti, ed ultimamente anche nelle città, determina un'elevato rischio di contaminazione ambientale (> resistenza agli antibiotici)

Are **VETERINARY**
MEDICINES *Causing*
Environmental Risks?

ALISTAIR B. A. BOXALL
CRANFIELD CENTRE FOR
ECO-CHEMISTRY
(UNITED KINGDOM)

DANA W. KOLPIN
U.S. GEOLOGICAL SURVEY

BENT HALLING-SØRENSEN
THE DANISH UNIVERSITY OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES

JOHANNES TOLLS
HENKEL KGAA
(GERMANY)

ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY / AUGUST 1, 2003

© 2003 American Chemical Society



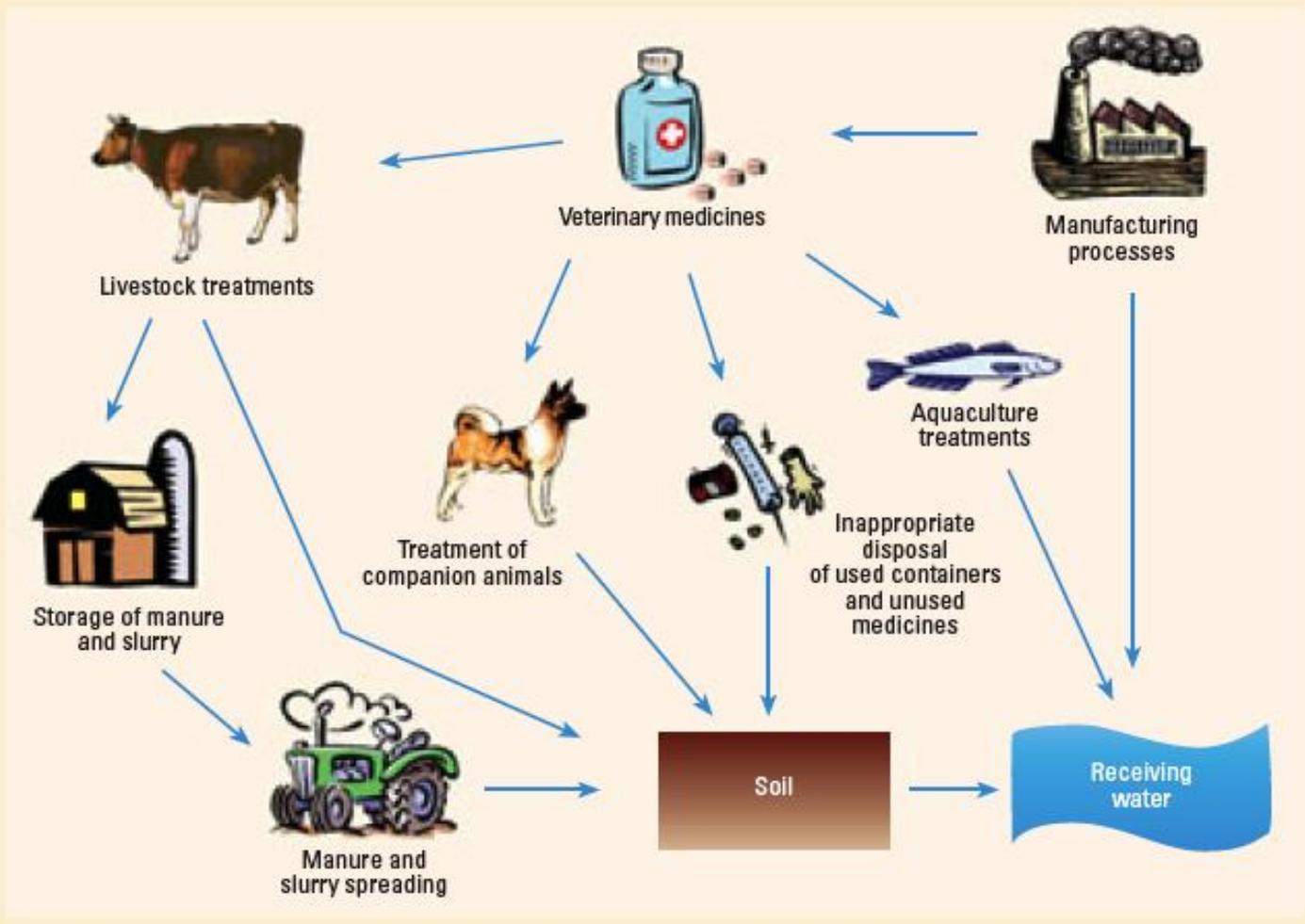
Consorzio
Mario Negri Sud

FARMACI NELL'AMBIENTE



Pathways into the environment for veterinary medicines

Veterinary medicines can take several routes to enter water and soil.





Consorzio
Mario Negri Sud

FARMACI NELL'AMBIENTE



Veterinary medicines that have a high potential of entering the environment

Stars indicate compounds that have been monitored and detected (18).

amitraz	enrofloxacin	oxolinic acid*
amoxicillin	fenbendazole	oxytetracycline*
amprolium	flavomycin	phosmet
antiseptics	flavophospholipol	piperonyl butoxide
baquiloprim	florfenicol	poloxalene
cephalexin	flumethrin	procaine benzylpenicillin
chlortetracycline*	immunological products	procaine penicillin
clavulanic acid	ivermectin*	robenidine hydrochloride
clindamycin	lasalocid sodium	salinomycin sodium
clopidol	levamisole	sarafloxacin*
cypermethrin*	lido/ligocaine HCL	sulphadiazine
cyromazine	lincomycin*	tetracycline*
decoquinate	maduramicin	tiamulin
deltamethrin	monensin	tilmicosin
diazinon*	morantel	toltrazuril
diclazuril	neomycin	triclabendazole
dihydrostreptomycin	nicarbazin	trimethoprim*
dimethicone	nitroxylin	tylosin*
emamectin benzoate*		



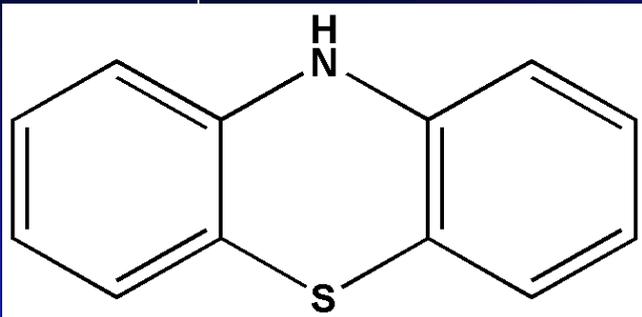
Consorzio
Mario Negri Sud

TRANQUILLANTI

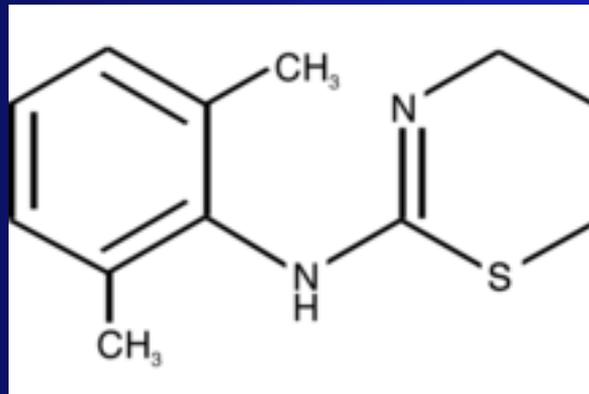


Utilizzati per sedare gli animali prima del loro trasporto (soprattutto dei suini), dato che lo stress diminuisce la qualità delle carni

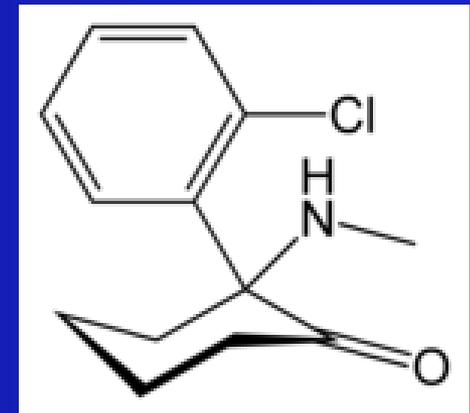
I farmaci utilizzati sono neurolettici, antipsicotici, anestetizzanti ormai solo di uso veterinario (la ketamina viene impropriamente e pericolosamente utilizzata come stupefacente nell'uomo)



fenotiazina
(promazina, cloropromazina)



xilazina



ketamina



Consorzio
Mario Negri Sud



Direttiva 96/23/CE del 29 aprile 1996 concernente le misure di controllo su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei loro prodotti e che abroga le direttive 85/358/CEE e 86/469/CEE e le decisioni 89/187/CEE e 91/664/CEE

Le sostanze della categoria A sono VIETATE!

Le sostanze della categoria B sono consentite, ma devono essere rispettati dei limiti residuali!

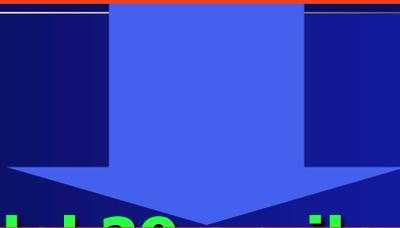


Consorzio
Mario Negri Sud



Direttiva 96/23/CE del 29 aprile 1996

Le sostanze della categoria A sono VIETATE!



Direttiva 96/22 del 29 aprile 1996 concernente
il divieto d'utilizzazione di talune sostanze ad
azione ormonica, tireostatica e delle sostanze
 β -agoniste nelle produzioni animali e che
abroga le direttive 81/602/CEE, 88/146/CEE e
88/299/CEE



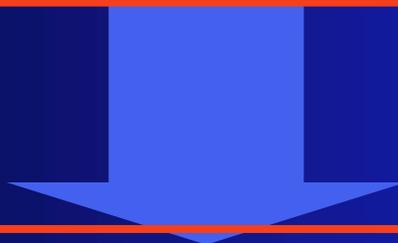
Consorzio
Mario Negri Sud



Direttiva 96/23/CE del 29 aprile 1996

Le sostanze della categoria A sono VIETATE!

**Le sostanze della categoria B sono consentite,
ma devono essere rispettati dei limiti residuali!**



**Regolamento (CEE) 2377/90 del 26 giugno
1990
e successive modifiche "che definisce una
procedura comunitaria per la determinazione
dei limiti massimi di residui di medicinali
veterinari negli alimenti di origine animale"**



Consorzio
Mario Negri Sud

ALLEGATO I



ELENCO DELLE SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE PER LE QUALI SONO STATI FISSATI DEI LIMITI MASSIMI DI RESIDUI (LMR)

I Limiti Massimi di Residui (LMR) o Maximum Residue Limits (MRL) sono espressi in μg di residuo per kg di matrice e variano per specie e per tipologia di matrice/organo (solitamente quelli "target")

Sostanze farmacologicamente attive	Residuo marcatore	Specie animale	LMR	Tessuti campione	Altre disposizioni
Gentamicina	Somma di gentamicina C1, gentamicina C1a, gentamicina C2 e gentamicina C2a	Bovini	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Muscolo	
			50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Grasso	
			200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Fegato	
			750 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Rene	
		Suini	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Latte	
			50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Muscolo	
			50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Pelle + grasso	
			200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Fegato	
			750 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Rene	



Consorzio
Mario Negri Sud

ALLEGATO II



ELENCO DELLE SOSTANZE NON SOGGETTE A UN LIMITE MASSIMO DI RESIDUI

Suddivise in:

1. **Composti inorganici**
2. **Composti organici**
3. **Sostanze generalmente riconosciute sicure**
4. **Sostanze impiegate nei medicinali veterinari omeopatici**
5. **Sostanze usate come additivi negli alimenti destinati al consumo umano**
6. **Sostanze di origine vegetale**
7. **Agenti antinfettivi**
8. **Agenti antinfiammatori**



Consorzio
Mario Negri Sud

ALLEGATO II



Sostanze farmacologicamente attive	Specie animale	Altre disposizioni
Acetilsalicilato di sodio	Tutte le specie da produzione alimentare tranne i pesci	Da non utilizzare in animali che producono latte o uova destinate al consumo umano
Acidi benzen sulfonici con catena alchilica lineare di lunghezza compresa tra C ₉ e C ₁₃ , con un contenuto di catene superiori a C ₁₃ inferiore al 2,5 %	Bovini	Esclusivamente ad uso topico

Sostanze farmacologicamente attive	Specie animale	Altre disposizioni
Progesterone (*)	Bovina, ovina, caprina, equina (femmina)	
Beclometasone dipropionato	Equidi (‡)	
Cloprostenolo	Caprini	
R-cloprostenolo	Caprini	
Sorbitan sesquioleato	Tutte le specie da produzione alimentare	
Etere monoetilico di dietilenglicole	Tutti i ruminanti e i suini	
Peforelin	Suini	

(*) Solo per somministrazione intravaginale a scopo terapeutico o zootecnico a norma della direttiva 96/22/CE.

► **M112** (†) Esclusivamente ad uso orale. ◀

► **M115** (‡) Per uso orale; uso non consentito per gli animali da produzione di latte per consumo umano. ◀

► **M116** (‡) Da utilizzarsi esclusivamente per inalazione. ◀



Consorzio
Mario Negri Sud

ALLEGATO III



ELENCO DELLE SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE IMPIEGATE NEI MEDICINALI VETERINARI PER LE QUALI SONO STATI FISSATI DEI LIMITI MASSIMI DI RESIDUI PROVVISORI

Sostanze farmacologicamente attive	Residuo marcatore	Specie animale	LMR	Tessuti campione	Altre disposizioni
Gentamicina	Gentamicina	Bovini	100 µg/kg	Latte	Gli LMR provvisori scadono il 1°.6.2002
		Bovini, suini	50 µg/kg	Muscolo	
			50 µg/kg	Grasso	
			200 µg/kg	Fegato	
			750 µg/kg	Rene	

Sostanze farmacologicamente attive	Residuo marcatore	Specie animale	LMR	Tessuti campione	Altre disposizioni
Gentamicina	Somma di gentamicina C1, gentamicina C1a, gentamicina C2 e gentamicina C2a	Bovini	50 µg/kg	Muscolo	
			50 µg/kg	Grasso	
			200 µg/kg	Fegato	
			750 µg/kg	Rene	
			100 µg/kg	Latte	
		Suini	50 µg/kg	Muscolo	
			50 µg/kg	Pelle + grasso	
			200 µg/kg	Fegato	
			750 µg/kg	Rene	



Consorzio
Mario Negri Sud

ALLEGATO IV



ELENCO DELLE SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE PER LE QUALI NON POSSONO ESSERE FISSATI LIVELLI MASSIMI

Sostanze farmacologicamente attive

Aristolochia spp. e suoi preparati

Cloramfenicolo

Cloroformio

Clorpromazina

Colchicina

Dapsone

Dimetridazolo

Metronidazole

Nitrofurani (comprese furazolidone)

Ronidazolo



Consorzio
Mario Negri Sud



QUALI CONTROLLI?

Le Direttive 96/22/CE e 96/23/CE vengono emanate per

☐ offrire uguali garanzie per i consumatori dell'UE

☐ evitare distorsioni di mercato

Si prevede di raggiungere l'obiettivo

☐ armonizzando i divieti, le procedure ed i compiti

☐ istituendo un sistema uniforme di controlli nel territorio comunitario

☐ valorizzando i sistemi di autocontrollo



Consorzio
Mario Negri Sud

QUALI CONTROLLI?



**Le Direttive 96/22/CE e 96/23/CE vengono recepite
dal **D.L.vo 4 agosto 1999 n. 336****

Capo I: Campo d'applicazione e definizioni

Capo II: Piani di sorveglianza per la ricerca dei residui

Capo III: Autocontrollo e corresponsabilità degli operatori

Capo IV: Controlli ufficiali

Capo V: Misure da adottare in caso d'infrazione

Capo VI: Importazioni

Capo VII: Disposizioni generali



Consorzio
Mario Negri Sud

NASCE IL PIANO NAZIONALE RESIDUI (PNR)



Ai sensi del D.L.vo 336 del 4 agosto 1999 viene predisposto e realizzato il "Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR)", un programma articolato su base annuale che prevede la sorveglianza e il monitoraggio della presenza di residui di sostanze chimiche (categorie A e B) negli alimenti di origine animale

Il PNR si concretizza con l'analisi di campioni prelevati lungo tutta la filiera di produzione degli alimenti di origine animale:

bovino, suino, ovo-caprino, equino, avicolo, cunicolo, dell'acquacoltura, della selvaggina, del latte, delle uova e del miele



Consorzio
Mario Negri Sud

IL PIANO NAZIONALE RESIDUI (PNR)



Ministero della Salute (Direzione Generale della Sanità Veterinaria e degli Alimenti)

- ▣ **coordinamento di tutte le attività relative alla predisposizione e all'attuazione del piano**
- ▣ **autorità amministrativa competente nei confronti della Unione Europea**

Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui)

- ▣ **coordinamento per gli aspetti tecnico-scientifici**

A livello regionale, in funzione delle caratteristiche dei diversi territori, all'entità del patrimonio zootecnico, al numero di macellazioni, alle movimentazioni di farmaci e mangimi, viene definito il Piano Regionale Residui



Consorzio
Mario Negri Sud

IL PIANO REGIONALE RESIDUI



Servizi Veterinari delle Zone Territoriali

- ▣ definizione del numero di campioni e delle modalità di esecuzione dei campionamenti da effettuare annualmente

Istituti Zooprofilattici Sperimentali

- ▣ raccolta ed analisi dei campioni

I campionamenti vengono effettuati sia negli allevamenti (produzione primaria) che negli stabilimenti di prima trasformazione (macelli, centri raccolta latte, ecc.)



Consorzio
Mario Negri Sud

IL PIANO AZIENDALE DI AUTOCONTROLLO



Il D.L.vo 336/99 coinvolge nel “problema residui” anche i responsabili degli stabilimenti di prima trasformazione, che devono adottare un **piano aziendale di autocontrollo**

Sui responsabili degli stabilimenti ricade l’obbligo di commercializzare prodotti alimentari provenienti da animali non sottoposti a trattamenti illeciti e nei quali, in caso di somministrazione di medicinali veterinari, sia stato rispettato il previsto tempo di sospensione



Consorzio
Mario Negri Sud

I CONTROLLI



Ai fini della corretta attuazione della Direttiva 96/23/CE e dell'armonizzazione tra i diversi paesi dell'UE, vengono stabiliti i "rendimenti dei metodi analitici" e le modalità per "l'interpretazione dei risultati"
(Decisione 2002/657/CE)

Viene introdotto il "limite minimo di rendimento richiesto" (LMRR) necessario ad armonizzare il rendimento analitico dei metodi per le sostanze per le quali non è stato stabilito un limite consentito (vietate o non autorizzate) e vengono imposti i metodi analitici di conferma e le loro condizioni operative



Tabella 1

Metodi di conferma adeguati per residui o contaminanti organici

Tecnica di misurazione	Sostanze allegato I p6/23/CE	Limitazioni
LC o GC con rilevazione attraverso spettrometria di massa	Gruppo A e B	Solo in seguito a una separazione cromatografica on-line o off-line Solo se vengono impiegate tecniche a scansione completa o si utilizzano almeno 3 (per il gruppo B) o 4 (per il gruppo A) punti di identificazione per le tecniche che non registrano gli spettri completi della massa
LC o GC con rilevazione attraverso spettrometria a infrarossi	Gruppo A e B	Nella spettrometria a infrarossi è necessario rispettare le prescrizioni specifiche per l'assorbimento
LC a scansione totale (DAD)	Gruppo B	Nella spettrometria a raggi ultravioletti è necessario rispettare requisiti specifici per l'assorbimento
LC-fluorescenza	Gruppo B	Solo per le molecole che presentano una fluorescenza nativa e le molecole che presentano fluorescenza dopo trasformazione o derivazione
2-D TLC-UV/VIS a scansione completa	Gruppo B	La HPTLC bidimensionale e la co-cromatografia sono obbligatorie
GC con rilevamento della cattura degli elettroni	Gruppo B	Solo se vengono utilizzate colonne di polarità differente
LC-immunogramma	Gruppo B	Solo se vengono impiegati almeno due sistemi cromatografici differenti oppure un secondo metodo di rilevazione indipendente
LC-UV/VIS (lunghezza d'onda unica)	Gruppo B	Solo se vengono impiegati almeno due sistemi cromatografici differenti oppure un secondo metodo di rilevazione indipendente



Tabella 6

Esempi del numero di punti di identificazione ottenuti da una gamma di tecniche e per le loro combinazioni (n = un intero)

Tecnica/che	Numero di ioni	Punti di identificazione
GC-MS (EI o CI)	N	n
GC-MS (EI e CI)	2 (EI) + 2 (CI)	4
GC-MS (EI o CI) 2 derivati	2 (Derivato A) + 2 (Derivato B)	4
LC-MS	N	n
GC-MS-MS	1 precursore e 2 figlie	4
LC-MS-MS	1 precursore e 2 figlie	4
GC-MS-MS	2 ioni precursori, ciascuno con 1 figlia	5
LC-MS-MS	2 ioni precursori, ciascuno con 1 figlia	5
LC-MS-MS-MS	1 precursore, 1 figlia e 2 nonne	5,5
HRMS	N	2 n
GC-MS e LC-MS	2 + 2	4
GC-MS e HRMS	2 + 1	4



Consorzio
Mario Negri Sud

COME TUTELARSI?



- ▣ **Meno carne si consuma, minore sarà la probabilità che gli allevamenti siano di tipo intensivo e che quindi gli animali siano trattati con farmaci**
- ▣ **Consumare, se possibile, prodotti inusuali dato che il mercato dell'illecito è più conveniente sui grandi numeri**
- ▣ **Consumare, se possibile, prodotti DOP/IGP che dovrebbero essere sottoposti a maggiori controlli (solitamente previsti dai disciplinari), sperando inoltre nell'etica del produttore che sceglie di puntare sulla qualità**