

# I FITOFARMACI: I RISCHI PER L'UOMO E PER L'AMBIENTE

Parte I



# Fitofarmaci: valutazione del rischio tossicologico per la salute umana



# Fitofarmaci = Plant Protection Products

## Classificazione:

- Settore d'impiego (acaricidi, fungicidi, erbicidi, insetticidi, fitoregolatori);
- Struttura /gruppo chimico (prodotti inorganici, organici naturali e di sintesi);
- Modo/meccanismo d'azione: differenti target (insetticidi agenti sul SNC, regolatori della crescita);
- Effetti sulla salute umana
- Rischio



Sostanza attiva (p.a.)

Formulato (p.f.; pp.ff.)

## Sostanza attiva:

Per sostanze si intendono gli elementi chimici e i loro composti, allo stato naturale o sotto forma di prodotti industriali, incluse le impurezze derivanti dal procedimento di fabbricazione.

Per sostanze attive si intendono le sostanze o i microrganismi, compresi i virus, aventi un'azione generale o specifica sugli organismi nocivi o su vegetali, su parti di vegetali o su prodotti vegetali.



## Formulazioni:

- Solubilità nel mezzo acquoso (coformulanti-emulsionanti);
- Stabilità della formulazione (coformulanti: inerti, tamponi);
- Biodisponibilità (coadiuvanti: migliorare l'affinità molecola-bersaglio).

Le formulazioni sono così codificate:

WP (polveri bagnabili); EC (emulsioni concentrate); SL  
(concentrati solubili in acqua); WDG (granuli idrodispersibili)



e hanno:

Diverse proprietà tossicocinetiche  
Diversi effetti sulla salute umana

# Immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari

REGOLAMENTO (CE) N. 1107/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 21 ottobre 2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari che:



- abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 914 CEE al fine di assicurare un livello elevato di protezione sia della salute umana e animale sia dell'ambiente;
- stabilisce norme sull'autorizzazione, immissione sul mercato, impiego e controllo all'interno della Comunità europea dei prodotti fitosanitari.

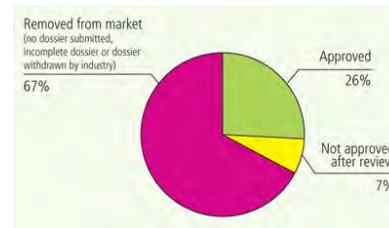
# Immissione in commercio dei prodotti fitosanitari

L'esame "tra pari" della valutazione del rischio dei prodotti fitosanitari in EU (PRAPeR) EFSA

- valutazione delle sostanze attive a livello europeo (inclusione in una 'lista positiva' = Annex I)
- SM autorizzano i formulati commerciali a livello nazionale
- valutazione delle "nuove sostanze attive" NAS (non in commercio al 26/07/1993)
- programma pluriennale di revisione comunitaria di tutte le "sostanze attive note" presenti sul mercato anteriormente al luglio 1993 (EAS)

Pesticide Risk Assessment Peer Review

Commissione Consultiva per i Prodotti Fitosanitari (CCPF), istituita presso il Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali.



# La valutazione del rischio

La valutazione del rischio dei pesticidi serve a garantire che tali prodotti, se usati correttamente, non producano, direttamente o indirettamente, effetti nocivi sulla salute dell'uomo (attraverso l'acqua potabile, gli alimenti) e dell'ambiente non incidano negativamente sulla qualità delle acque sotterranee.



Risk Assessment: Comparison of exposure with effects  
Final outcome: Risk characterization



## Il Dossier di registrazione

Il Dossier di registrazione deve contenere informazioni sia sul principio attivo che sui vari prodotti fitosanitari



Dati relativi al p.a.

Identità e dati chimico fisici (es: punto di fusione e di ebollizione, pressione di vapore, costante di Henry, densità, solubilità, logPow, esplosività, infiammabilità);

Descrizione degli usi e prove di efficacia

Metodi di analisi (in varie matrici) con relativo L.O.D.;

HPLC, GC, GC/MS, HPTLC, scintillazione,.....metodi multiresiduo;

Destino e comportamento ambientale (acqua, aria, suolo) Identificazione dei metaboliti rilevanti , modelli di simulazione;

- Effetti sulle specie non bersaglio

Studi su vertebrati terrestri, specie acquatiche, api e artropodi utili, macro-e micro-organismi del suolo

# Il Dossier di registrazione

## Test di tossicità:

- **Toxicokinetic studies**, usually in the rat, using single and repeat oral dosing, to give information on absorption, metabolism, distribution, and excretion of the parent compound and its metabolites.
- **Acute toxicity studies** to define the approximate lethal doses by oral, percutaneous, and sometimes inhalation routes, and the effects on body weight, clinical signs, and gross pathology produced at lower dose levels following single-dose administration.
- **Skin irritation studies.**
- **Eye irritation studies.**
- **Skin sensitization studies.**
- **Repeat-dose oral toxicity studies\***, normally for a minimum of 90 days in both rat and dog, to identify effects on organs, tissues, blood cells, and blood and urine chemical analytes.
- **Repeat-dose dermal and inhalation studies\*** of 28 or 90 days' duration may sometimes be required.
- **Genetic toxicity studies** in vitro for gene mutation and chromosomal damage. If any in-vitro tests indicate positive results, in-vivo genetic toxicity studies should also be carried out.
- **Chronic oral toxicity and carcinogenicity studies\***, in the rat and mouse, to assess long-term toxicity and tumour incidence.
- **Reproductive toxicity studies\***, including a multigeneration study in the rat and developmental toxicity studies in the rat and rabbit, to assess effects on male and female reproductive capacity and effects on embryonic/fetal development.
- **Delayed neurotoxicity studies** are required for insecticides with structures related to those known to cause delayed neurotoxicity, such as organophosphates.

Gli studi inclusi nei Dossier devono essere condotti per quanto possibile secondo quanto descritto nelle OECD Test Guidelines in centri di ricerca certificati per le BPL

Acquisizione dati di tossicità



Valutazione del rischio



Il concetto di Rischio è diverso da quello di pericolosità.



# Continua al video successivo



# I FITOFARMACI: I RISCHI PER L'UOMO E PER L'AMBIENTE

Parte II



# La valutazione del rischio tossicologico

Un Processo in 4 fasi:

- 1) Hazard identification
- 2) Valutazione Dose (concentrazione)-Risposta (effetto)
- 3) Valutazione della esposizione
- 4) Caratterizzazione del rischio

La procedura è definita a livello EU dalla normativa seguente:  
(Direttiva commissione europea 93/67/EEC; Regolamento del  
consiglio europeo (EEC) 793/93; Documento tecnico di guida sulla  
valutazione del rischio , 2003; Regolamento della commissione n.  
1488/94.



...continua

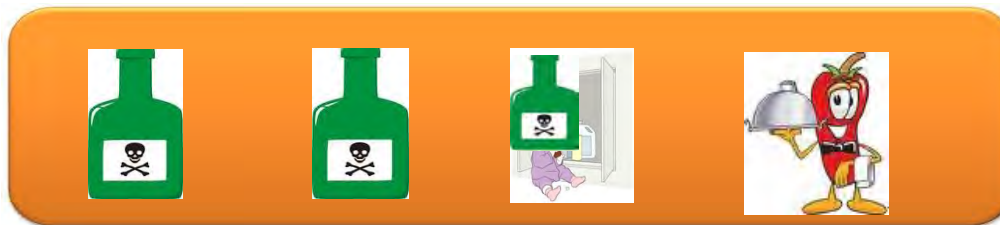
# 1. HAZARD IDENTIFICATION (Identificazione del pericolo)

Riflette l' Aspetto qualitativo della valutazione e risponde alla domanda:  
Che tipo di effetti avversi induce la sostanza ?

Il Pericolo è la POTENZIALE PERICOLOSITA' di una sostanza indipendentemente se e a che livelli la popolazione è esposta (caratteristica intrinseca).

Il Rischio è la PROBABILITA' che effetti avversi si possano verificare in un organismo, in seguito ad Esposizione alla sostanza.

$$R = P_{\text{(HAZARD)}} \times E_{\text{(EXPOSURE)}}$$



...continua

## 2. RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

Riflette l' Aspetto quantitativo e risponde alle domande:

→ A quale concentrazione si osserva l'effetto ?

Il livello 'efficace' si raggiunge attraverso:

- Una singola esposizione:  
acuta e generalmente elevata (incidenti, avvelenamenti)
- Esposizioni prolungate:  
(basse dosi ripetute nel tempo non tossiche singolarmente)  
accumulo del tossico e/o accumulo del danno)

→ Qual è l'effetto critico?

- è presente alle dosi più basse,
- il più rilevante dal punto di vista tossicologico (dose-dipendenza)
- coerenza del quadro tossicologico generale

La prevenzione dell'effetto critico vale a maggior ragione anche per gli altri effetti

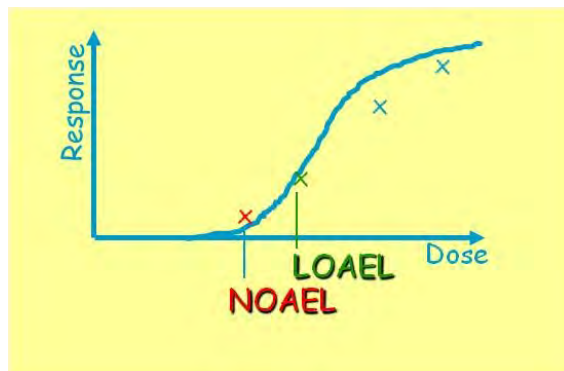


...continua

## 2. RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

Da studi di tossicità ripetuta:  
Subacuta, subcronica, cronica (effetti non neoplastici); Studi di  
cancerogenesi; Studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Dose-risposta?  
Effetto del trattamento?  
Plausibilità biologica/tox?



Identificazione:

NOAEL: No Observed  
Adverse Effect Level)

E' la dose più alta alla quale  
non si sono osservati effetti  
considerati avversi.

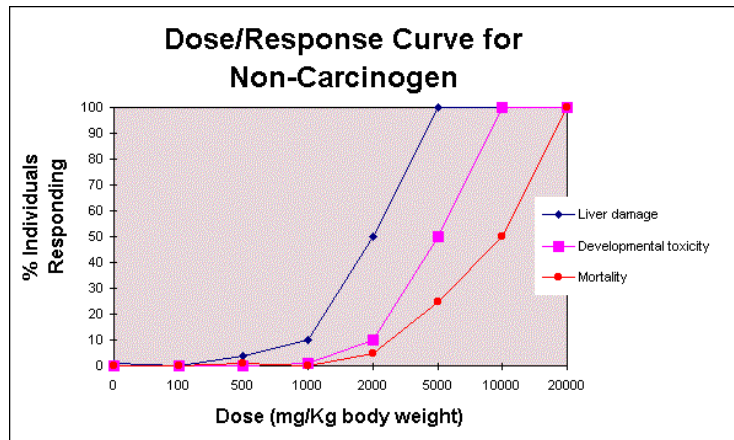
LOAEL: (Lowest Observed  
Adverse Effect Level)

Livello più basso di dose che  
produce effetto tossico

...continua

# Estrapolazione dai dati sperimentali di tossicità

Possono essere determinati più valori di NOAEL



Per la CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO  
Tra i NOAELs il valore rilevante più basso. Se non  
disponibile si utilizza il LOAEL

...continua

## 3. VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

Qual è il livello di esposizione?

Esterna → Stima della concentrazione della sostanza presente nella dieta/nei vari comparti ambientali/in ambienti lavorativi alla quale la popolazione umana è o può essere esposta:

- vie di esposizione;
- pathways di esposizione;
- sostanza alla quale si è esposti (parentale, prodotti di degradazione).



Interna → Concentrazione della "specie chimica" tox rilevante?

- ADME (% di assorbimento cutaneo/orale);
- Biomarcatori di esposizione;

(ADME: modalità di assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)

## 4. CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

Informazioni sulla dose-risposta combinate con informazioni sull'entità dell'esposizione per produrre una stima della probabilità di osservare l'effetto tossico nella popolazione ( $\neq$  gruppi di popolazione)



Proteggendo la popolazione più suscettibile  
(per esposizione, fattori endogeni)  
si protegge anche la popolazione generale



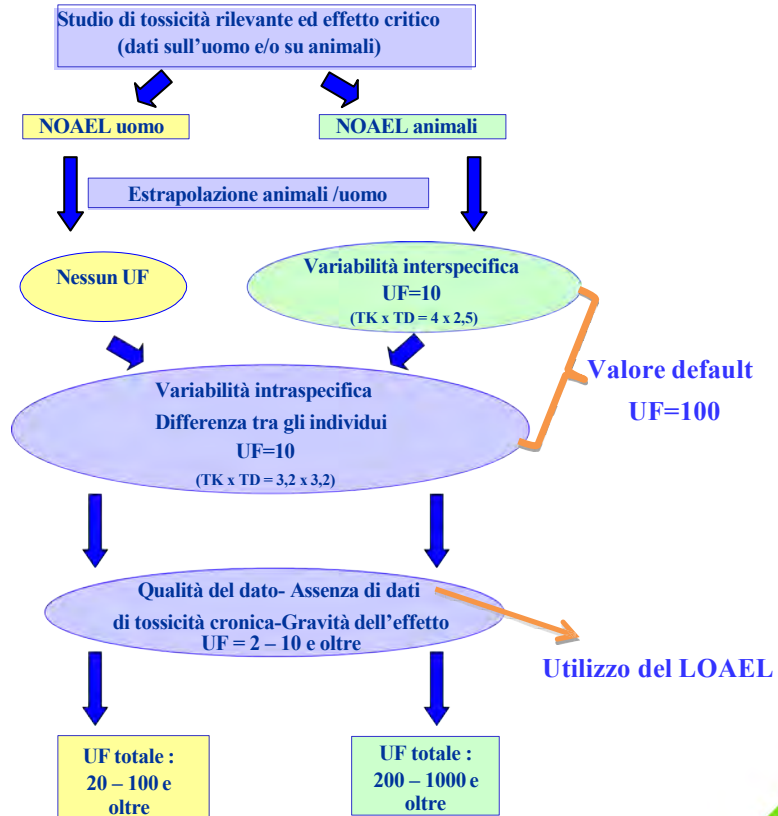
Valori di riferimento



...continua

# Fattori di incertezza (UF; AF; SF)

Introduzione dei fattori di incertezza per tenere conto della variabilità e dell'incertezza nella determinazione dei valori di riferimento.



## Valori di riferimento

- NOAEL (No Observed Adverse Effect Level): è la dose più alta alla quale non si sono osservati effetti considerati avversi.
- Valori di riferimento per rischio cronico sono:
  - ▶ ADI (Acceptable Daily Intake): la dose di fitofarmaco alla quale la popolazione generale (inclusi gruppi a rischio e sensibili) potrebbe essere esposta senza alcun rischio apprezzabile di effetti dannosi durante tutto l'arco della vita.
- Valori di riferimento per rischio acuto sono:
  - ▶ ARfD (Acute Reference Dose): stima della dose di fitofarmaco che può essere ingerita durante un breve periodo di tempo senza rischio apprezzabile per la salute umana.





## Limiti Massimi di Residui

La valutazione del rischio per la tutela della salute del consumatore avviene considerando i Limiti massimi Residui (LMR: massima concentrazione di residui di pesticidi legalmente permessi) di fitofarmaci di prodotti di origine animale e vegetale destinati al consumo umano.

Disposizioni comunitarie armonizzate atte a permettere il libero scambio di prodotti alimentari, fissano i Limiti Massimi Residui di fitofarmaci per prodotti agricoli freschi destinati al consumo umano, per i quali si effettua la valutazione del rischio cronico (TMDI; EDI stima dell'esposizione attraverso modelli) e accuutto.

La somma degli LMR del p.a. presenti in tutti i prodotti per i quali si chiede l'autorizzazione all'impiego, accorpati secondo modelli rappresentativi delle diverse diete (incluse quelle tipiche di neonati e bambini) deve rappresentare una piccola % del valore di ARfD o ADI perché l'LMR sia ritenuto accettabile.

Margini di sicurezza sufficienti anche presupponendo che altre fonti di esposizione possano contribuire alla esposizione totale di ogni individuo.



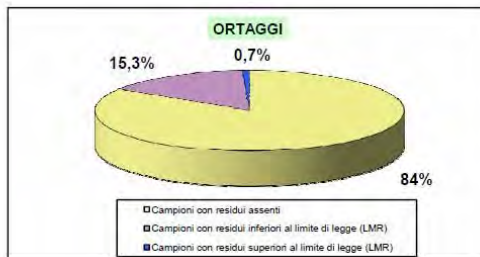
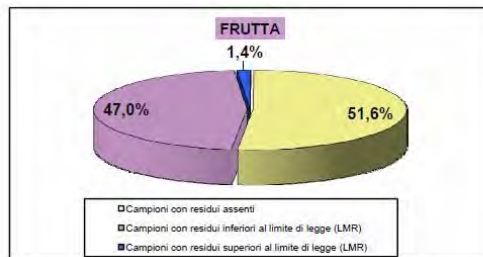
- Minimizzare l'esposizione del consumatore a quantità dannose di pesticidi;
- Controllo di un uso corretto di pesticidi (applicazioni; intervallo PHI);
- Libero scambio di prodotti alimentari in EU (valori di LMR armonizzati).

## Il Piano Nazionale di controllo dei Residui è volto a:

- Valutare, in base alle analisi effettuate, il rischio per la salute pubblica derivante dalla contaminazione dei prodotti alimentari;
- Conoscere l'andamento dei controlli sui residui di prodotti fitosanitari negli alimenti svolti in Italia da tutte le Amministrazioni sanitarie centrali e territoriali.
- Controllare i residui di prodotti fitosanitari negli alimenti di origine vegetale.

Risultati in Italia (Dicembre 2008)  
<http://www.salute.gov.it/fitosanitari>

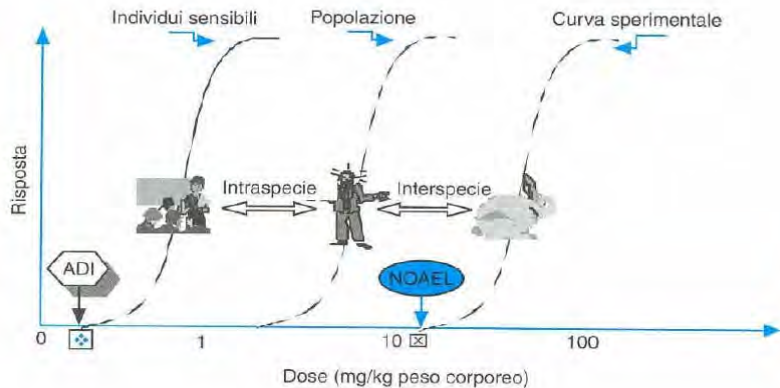
	Totale campioni	CAMPIONI REGOLARI			Campioni con residui superiori al limite di legge (LMR)	campioni con residui superiori al limite di legge (%)	
		Campioni con residui assenti	Campioni privi di residui rilevabili (%)	Campioni con residui inferiori al limite di legge (LMR)			
Frutta	3.656	1.887	51,6	1.717	47,0	52	1,4
Ortaggi	3.189	2.676	84,0	489	15,3	24	0,7
<b>Totale</b>	<b>6.845</b>	<b>4.563</b>	<b>66,7</b>	<b>2.206</b>	<b>32,2</b>	<b>76</b>	<b>1,1</b>





## Questioni aperte: popolazioni più vulnerabili?

Variabilità interindividuale: dovuta all'elevato grado di variabilità interno alla popolazione umana dovuta a sesso, età, fattori genetici, presenza di stati patologici,, tenendo quindi conto che bambini (caratteristiche fisiologiche; comportamenti) e anziani possono avere una suscettibilità diversa.



L'ADI (rischio giornaliero accettabile) si calcola utilizzando un approccio molto conservativo allo scopo di aumentare il livello di protezione per la salute umana.

- Nella definizione dei valori di riferimento non ci si riferisce esclusivamente al maschio adulto e in buona salute, ma si tiene conto di possibili differenze tra gli individui e soprattutto della gravità dei possibili effetti;
- La valutazione del rischio cronico e acuto utilizza modelli rappresentativi delle diverse diete (incluse quelle tipiche di neonati e bambini)

## Questioni aperte: esposizioni multiple?

E' La regola e non l'eccezione la presenza di residui diversi nelle varie derrate che compongono la dieta o anche la presenza contemporanea di più residui sullo stesso alimento, tuttavia:



- la Valutazione del Rischio viene condotta su singole sostanze;
- e il 95% degli studi tossicologici è dedicato a singole sostanze.

EFSA nel 2008 ha pubblicato "l'Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/20051: Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR)" 2008

<http://www.efsa.europa.eu/it/panels/praper.htm>

Cumulative risk (additività di dose) si riferisce a:

Il rischio legato alla esposizione combinata, per tutte le principali fonti e vie, ad un gruppo di sostanze con un comune meccanismo d'azione

Comune meccanismo d'azione (es.OPT): quando due o più sostanze che causano comuni effetti tossici per la stessa sequenza di eventi biochimici.

## Questioni aperte: metaboliti rilevanti nelle acque?

In ambito di residui la Direttiva europea, relativa alla qualità delle acque potabili, stabilisce un limite pari a 0,1 µg/L per singolo p.a.



Per quanto riguarda i metaboliti che si ritrovano nelle acque sotterranee, la Commissione Europea nel 2003 ha emanato un Documento Guida che descrive le procedure che dovrebbero essere adottate per individuare e valutare i metaboliti rilevanti nelle acque sotterranee.

· EC guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater, SANCO/221/2000-rev 10, 25 February 2003.

Tale valutazione dovrebbe prevedere una procedura sequenziale in 5 fasi, che segue i principi generali della valutazione del rischio:  
(i.e. valutazioni rifinite delle concentrazioni del metabolita nelle acque sotterranee-PEC gw; valutazione delle proprietà tossicologiche del metabolita, confronto con la tossicità del composto parentale).

In ambito di CCPF però ampio dibattito nell'opportunità di adottare anche a livello Nazionale tale approccio anche riferendosi a specifiche direttive per la protezione delle acque sotterranee.