

**Lasceremo un mondo migliore di come lo
abbiamo trovato? Gli effetti dell'uomo sull'uomo".**



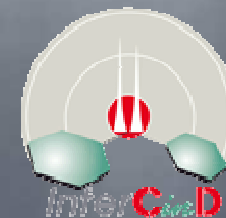
ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE
DELLA LOMBARDIA E DELL'EMILIA ROMAGNA
"BRUNO UBERTINI"
ENTE SANITARIO DI DIRITTO PUBBLICO

LA NOSTRA
ESPERIENZA,
LA VOSTRA
SICUREZZA.

**VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE DEI
NEONATI E DEI BAMBINI ALLA MELAMINA
TRAMITE L'ANALISI DEI MOCA**

Bologna, 1 Giugno 2017

**Stefania Bonan
Reparto Chimico Alimenti
IZSLER - Bologna**





MELAMINA



Marzo 2007

Alimenti animali contenenti glutine di grano proveniente da un'industria cinese contaminati con melamina.

Ritiro dei prodotti dai mercati nordamericani, europei e sudafricani.

500 casi di cani affetti da insufficienza renale, 100 morti

Top 8 culprits in contaminated milk scandal

Punished for causing the deaths of 6 kids and leaving 296,000 ill

 <p>Tian Wenjuan Former chairman and general manager of Sanyu</p> <p>LIFE IMPRISONMENT</p>	 <p>Zhang Yujun A middleman and also one of the principal criminals</p> <p>DEATH PENALTY</p>	<p>He was convicted of producing 776 tons of melamine-laced 'protein powder' and selling 600 tons of it.</p>	<p>Verdicts on other defendants</p>															
<p>Convicted of 'producing and selling fake or substandard products'. Tian testified in court that she knew in May that her dairy firm's products were contaminated but notified the authorities only in August. The case came to light in September.</p>	 <p>Geng Jieping Farmer head of a dairy farm near Shapuzhuang</p> <p>DEATH PENALTY</p>	<p>He added 434 kg of 'protein powder' to about 900 tons of fresh raw milk, which was later sold to Sanlu and some other dairy companies.</p>	<table border="1"> <tr> <td>Gao Junjie</td> <td>Producer of melamine-laced 'protein powder'</td> <td>Death sentence with a two-year reprieve</td> </tr> <tr> <td>Zhang Yanzhang</td> <td>A middleman</td> <td>Life imprisonment</td> </tr> <tr> <td>Xue Jianzhong</td> <td>Owner of an industrial chemical shop</td> <td>Life imprisonment</td> </tr> <tr> <td>Wang Yuliang</td> <td>Former deputy general manager of Sanlu</td> <td>15 years in jail</td> </tr> <tr> <td>Zhang Yanjun</td> <td>Producer of melamine-laced 'protein powder'</td> <td>15 years in jail</td> </tr> </table> 	Gao Junjie	Producer of melamine-laced 'protein powder'	Death sentence with a two-year reprieve	Zhang Yanzhang	A middleman	Life imprisonment	Xue Jianzhong	Owner of an industrial chemical shop	Life imprisonment	Wang Yuliang	Former deputy general manager of Sanlu	15 years in jail	Zhang Yanjun	Producer of melamine-laced 'protein powder'	15 years in jail
Gao Junjie	Producer of melamine-laced 'protein powder'	Death sentence with a two-year reprieve																
Zhang Yanzhang	A middleman	Life imprisonment																
Xue Jianzhong	Owner of an industrial chemical shop	Life imprisonment																
Wang Yuliang	Former deputy general manager of Sanlu	15 years in jail																
Zhang Yanjun	Producer of melamine-laced 'protein powder'	15 years in jail																

Source: China Daily
Graphic by Yan Chi

Luglio 2008

Crisi del latte cinese

Melamina intenzionalmente aggiunta in alimenti per lattanti

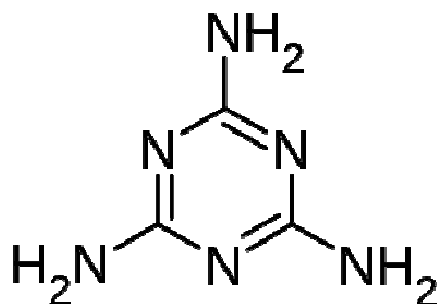
294 000 bambini <3 anni intossicati

52 000 ospedalizzati

6 morti per insufficienza renale



MELAMINA

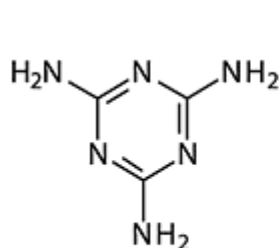


MELAMINA
2,4,6-triamino-1,3,5-
triazina
CAS No. 108-78-1
EC No. 203-615-4

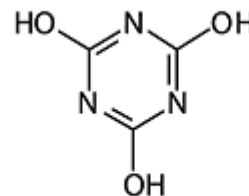


- Composto organico eterociclico altamente azotato (66% della massa molecolare)
- Cristalli incolori poco solubili in acqua (3,2 g/L)
- Punto di fusione 354°C
- log P (octanol-water) -1,37 (polare)

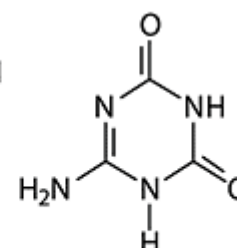
Analoghi strutturali



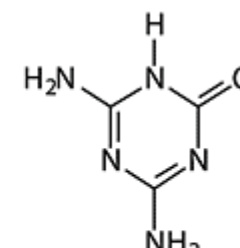
Melamine



Cyanuric Acid



Ammelide



Ammeline

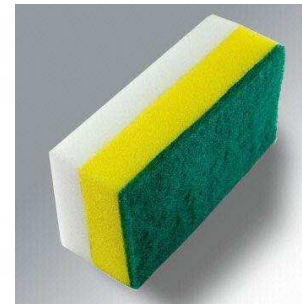


MELAMINA



PRODUZIONE

- La Cina è il più grande esportatore di melamina
- 250 000 tonnellate nel 2005 con una crescita annuale del 10-20%
- Nell'ultimo anno, le importazioni e la produzione di melamina in UE sono comprese nella fascia di tonnellaggio 100 0000 – 1 000 000 t/anno (Dossier registrazione REACH)
- Utilizzo come ritardante di fiamma in ambito tessile, in articoli in pelle, carta e per la produzione di laminati, rivestimenti, filtri, colle e adesivi

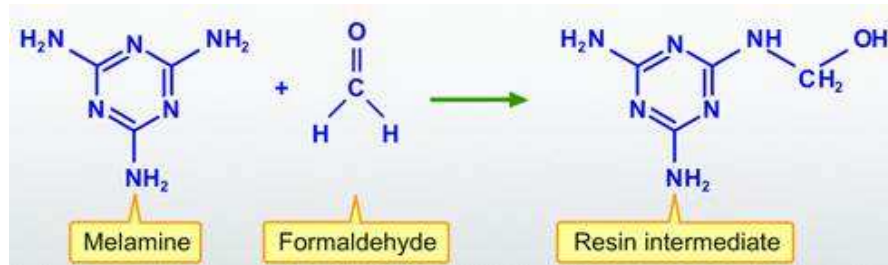




MELAMINA



95% della produzione mondiale è destinato alla sintesi di resine melaminiche quali le resine termoresistenti melamina-formaldeide (Melaware) per la produzione di piatti, bicchieri, stoviglie, utensili da tavola.

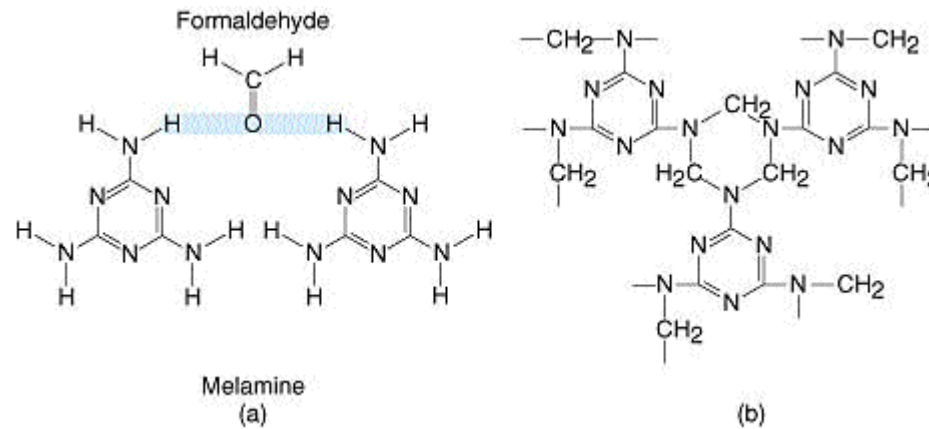




RESINE MELAMINA-FORMALDEIDE



RESINE MELAWARE



VANTAGGI

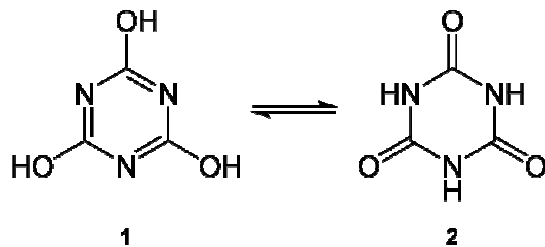
- Incolori e inodori
- Virtualmente infrangibili
- Resistenti all'acqua
- Design accattivante
- Leggere
- Economiche
- Facilmente lavabili



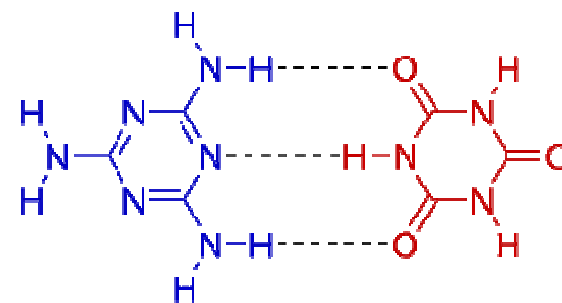
SVANTAGGI

Cessione di monomeri di melamina dal prodotto finito all'alimento dovuta alla incompleta polimerizzazione della resina

- Temperature $>70^{\circ}\text{C}$ in particolare se a contatto con alimenti acidi (pomodoro, frutta, tè al limone)
- Lavaggi ripetuti (es. con spugne abrasive)
- Riscaldamento ripetuto (es. in microonde)
- Presenza di analoghi strutturali della melamina che contribuiscono all'effetto tossico



Acido cianurico



Cianurato di melamina



MELAMINA: LIMITI DI LEGGE



SML = 2,5 mg/kg alimento/simulante alimentare

REGOLAMENTO (UE) N.10/2011 DELLA COMMISSIONE
riguardante i materiali e gli oggetti di materia plastica
destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari

REGOLAMENTO (UE) N. 1282/2011 DELLA COMMISSIONE
modifica e corregge il regolamento (UE) n. 10/2011 della
Commissione riguardante i materiali e gli oggetti di
materia plastica destinati a venire a contatto con i
prodotti alimentari

Condizioni analitiche

- Simulante: acido acetico 3%
- 70°C, 2 ore di contatto
- Analisi in LC-MS/MS sul simulante
proveniente dal terzo attacco
- Uso ripetuto



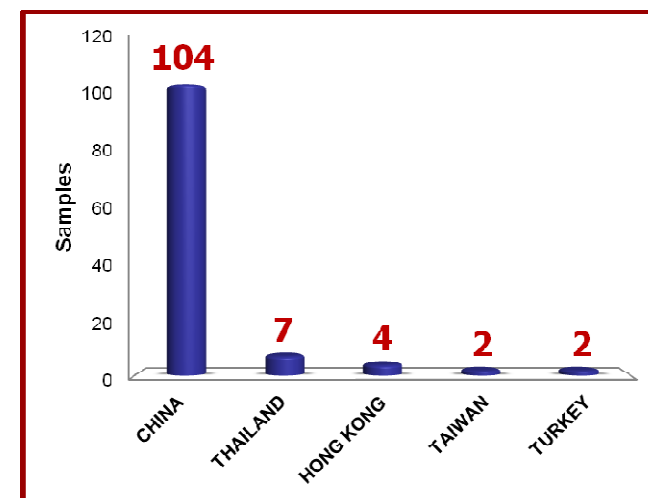
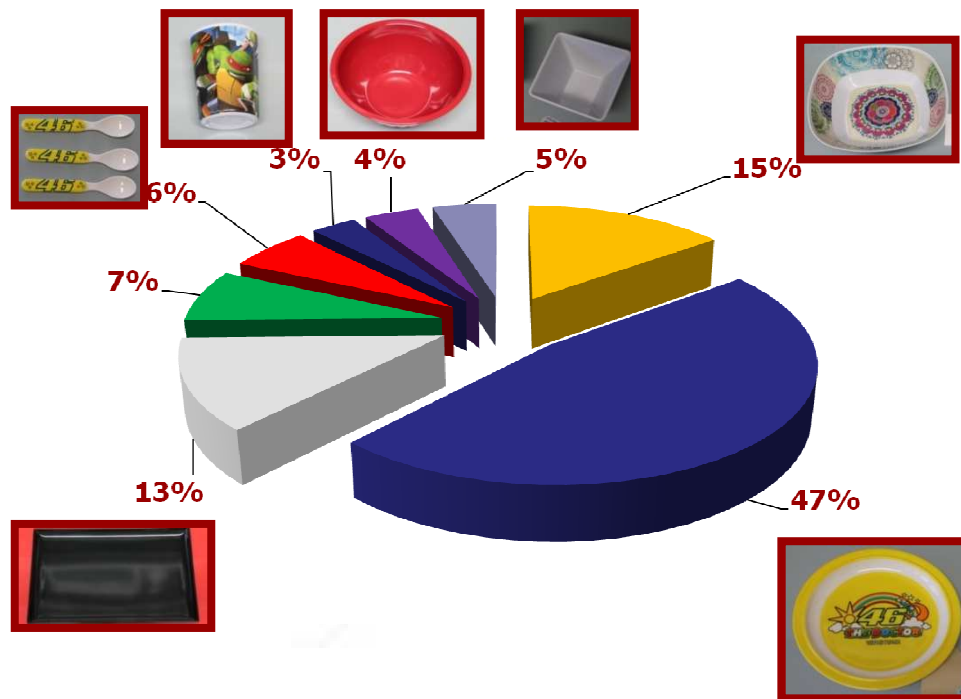
MELAMINA: LIMITI DI LEGGE



2010-2015: 150 campioni di stoviglie in resina melaminica

Italia: 31 campioni (già sul mercato)

Paesi esteri: 119 campioni (controllo importazione)





MELAMINA: LIMITI DI LEGGE



MELAWARE DESTINATA AI BAMBINI

TIPO DI CAMPIONE	N° CAMPIONI	N° NON CONFORMI
PIATTI	38	11
BICCHIERI/TAZZE	13	1
VASSOI	4	1
POSATE	7	1
CIOTOLE	2	0
TOTALE	64	14

21,8 %

Concentrazione massima: 12,4 mg/kg

SML=2,5 mg/kg alimento/simulante alimentare



MELAMINA: VALUTAZIONE DEL RISCHIO



- **Identificazione del pericolo**

Caratteristiche chimico-fisiche

ADME (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione)

Organo bersaglio (Effetto tossico critico e meccanismo d'azione)

- **Caratterizzazione del pericolo (curva dose-risposta)**

NOAEL. Studi tossicologici sui vertebrati

Dose di Riferimento.

TDI (Tolerable Daily Intake)

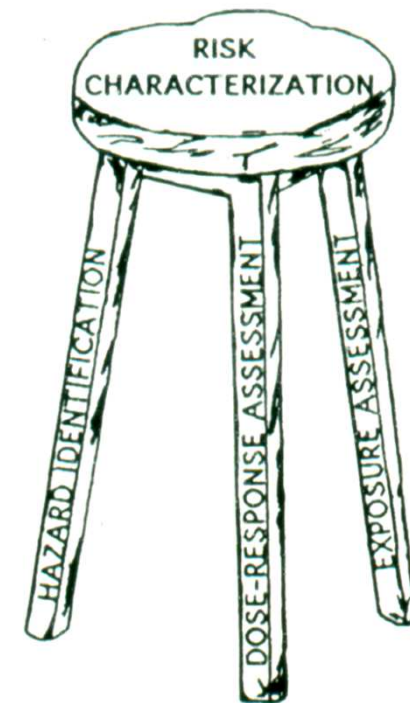
- **Esposizione**

Attraverso la via orale, mediante cibo consumato in stoviglie in melamina

Popolazione target: neonati (< 3 anni) e bambini (3-10 anni)

Quantità giornaliera di alimenti consumati

Concentrazione di melamina negli alimenti





MELAMINA: IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO



ASSORBIMENTO

Rapidamente assorbita dal tratto gastro-intestinale

DISTRIBUZIONE

Prevalentemente rimane all'interno del sistema circolatorio o nei fluidi extracellulari.

Non accumula nella maggior parte degli organi e tessuti

METABOLISMO

Non viene sostanzialmente metabolizzata

ESCREZIONE

Eliminata rapidamente e inalterata nelle urine.
Emivita 4-5 ore

ORGANO BERSAGLIO

RENE

EFFETTO TOSSICO CRITICO

**Calcoli urinari di melamina-acido urico
Insufficienza renale acuta**



MELAMINA: IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO



MECCANISMO D'AZIONE

Formazione **dose-dipendente** di cristalli a livello tubulare e glomerulare di melamina e acido urico (2:1)

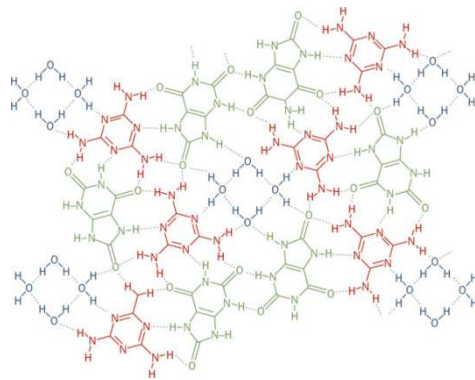
Il complesso melamina-acido urico è stabile a pH acidi (< 5)

È causa del danno renale primario (crisi latte in polvere cinese 2008)

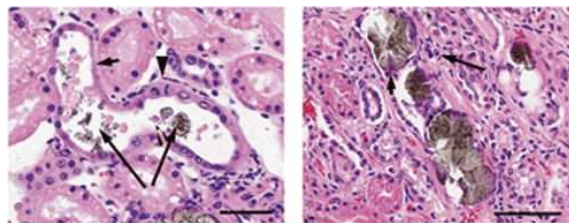
Pazienti avevano una diagnosi di insufficienza renale ostruttiva che derivava dalla precipitazione di melamina nel tratto urinario

A livello istopatologico, il contenuto dei calcoli comprendeva una combinazione di melamina (29%) e acido urico (52%)

Gli umani, soprattutto i neonati, sono significativamente più suscettibili alla formazione di calcoli melamina-acido urico rispetto agli animali

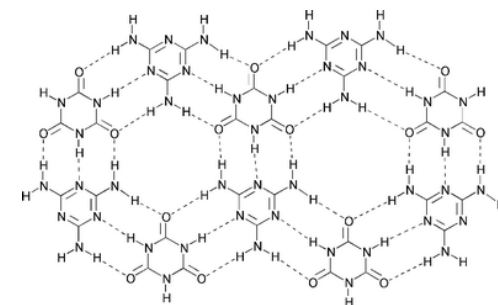


Melamina-acido urico



Medscape

Source: Kidney Int © 2009 International Society of Nephrology



Melamina – acido cianurico



MELAMINA: CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO



Quando si manifestano
gli effetti tossici?
A che dose?

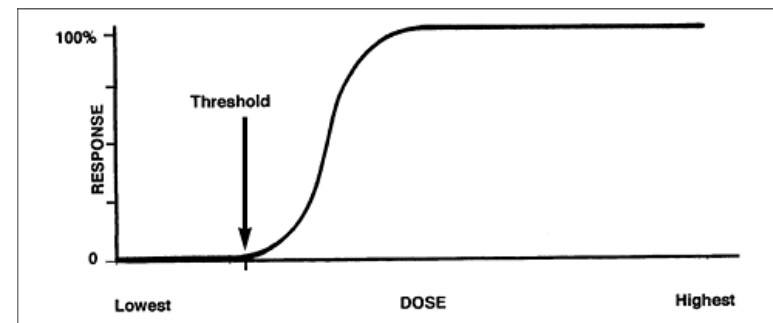


Studi tossicologici su animali da laboratorio utilizzati per costruire una curva dose-risposta

VALORI DI RIFERIMENTO PER GLI ANIMALI

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

BMD₁₀: BenchMarck Dose (BMDL₁₀)
aumento incidenza del 10% effetto avverso



Quale effetto avverso?



EFFETTO CRITICO

evidenziato alle dosi più basse all'interno di uno studio di tossicità (medio-lungo termine)
La prevenzione dell'effetto critico protegge anche dagli altri effetti



MELAMINA: CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO



BMDL₁₀
19 mg/kg pc/giorno
Calcolata attraverso modelli matematici
sulla base di uno studio
di 13 settimane sui ratti, NTP 1983



EFSA Journal 2010; 8(4):1573

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed¹

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) and EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF)^{2,3}

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

Fattore di
sicurezza/incertezza
100

Tolerable Daily Intake
0,2 mg/kg pc/giorno



Esposizione con la dieta
X,X mg/kg pc/giorno



TDI = Esposizione massima



MELAMINA: VALUTAZIONE DELL' ESPOSIZIONE



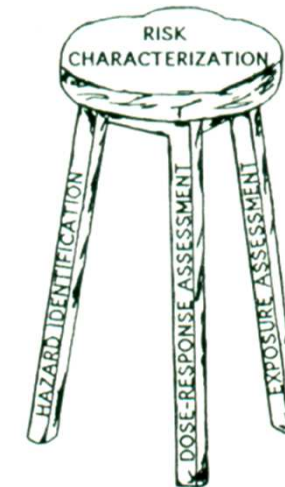
Quanta melamina ingeriamo realmente? E i neonati? Con che frequenza? Qual'è la fonte di esposizione?

ESPOSIZIONE CON LA DIETA (una sostanza in un alimento)

$$\frac{\text{CONCENTRAZIONE} \times \text{CONSUMO}}{\text{PESO CORPOREO}}$$

ESPOSIZIONE TOTALE

$$\frac{\sum(\text{CONCENTRAZIONE} \times \text{CONSUMO})}{\text{PESO CORPOREO}}$$





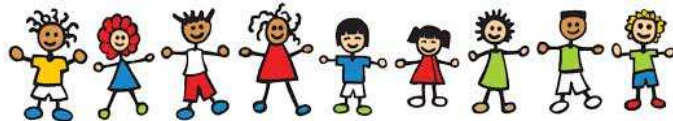
MELAMINA: VALUTAZIONE DELL' ESPOSIZIONE



CONSUMI GIORNALIERI



POPOLAZIONE TARGET



QUANTITÀ GIORNALIERA DI ALIMENTI ASSUNTI (g/d) MEDIANA

	SOLIDI	LIQUIDI (compreso il latte)	TOTALE
NEONATI (0-3 anni, M/F)	484.5	763.8	1223.3
BAMBINI (3-10 anni, M/F)	827.1	797.4	1636.9

	ETÀ	PESO MEDIO
MASCHI	0-3	11.5
	3-10	26.2
	10-18	57.1
	18-65	78.4
	≥65	78.1
FEMMINE	0-3	11.0
	3-10	26.1
	10-18	49.1
	18-65	62.2
	≥65	65

Leclercq et al. The Italian national Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06 Public Health Nutrition 2009



MELAMINA: VALUTAZIONE DELL' ESPOSIZIONE



Tolerable Daily Intake = 0,2 mg/kg pc/giorno = EXPO MAX

Quale sarebbe la concentrazione di melamina rilevata in un alimento che permetterebbe di raggiungere la TDI?

$$\text{CONCENTRAZIONE DI MELAMINA CEDUTA ALL' ALIMENTO/SIMULANTE} = \frac{\text{TDI} \times \text{PESO CORPOREO}}{\text{CONSUMO DI ALIMENTO}}$$

	Tipo di alimento	Concentrazione di melamina nell'alimento necessaria per uguagliare la TDI (mg/kg alimento)
Neonati 0-3 anni	Solidi	4.66
	Liquidi	2.95
Bambini 3-10 anni	Solidi	6.31
	Liquidi	6.54

SML = 2,5 mg/kg alimento/simulante alimentare



MELAMINA: VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE



IPOSTESI DI ESPOSIZIONE: CASO PEGGIORE

- Set in melamina composto da un piatto e un bicchiere
- Il set viene utilizzato per la somministrazione di tutti i pasti della giornata
- Il materiale cede melamina a tutti gli alimenti
- Nel piatto vengono consumati i cibi solidi
- Nel bicchiere vengono consumati gli alimenti liquidi





MELAMINA: VALUTAZIONE DELL' ESPOSIZIONE



2 SCENARI ESPOSITIVI

1

Piatto SML = 2,5 mg/kg **Conforme**
Bicchiere SML = 2,5 mg/kg **Conforme**



2

Piatto SM = 4,32 mg/kg **Non conforme**
Bicchiere SM = 1,5 mg/kg **Conforme**

Ipotetico	EXPO NEONATI mg/kg pc	EXPO BAMBINI mg/kg pc
PIATTO (Alimenti solidi)	0,107	0,079
BICCHIERE (Alimenti liquidi)	0,168	0,076
TOTALE	0,275	0,155
% TDI	137	77

Reale	EXPO NEONATI mg/kg pc	EXPO BAMBINI mg/kg pc
PIATTO (Alimenti solidi)	0,185	0,136
BICCHIERE (Alimenti liquidi)	0,101	0,046
TOTALE	0,286	0,182
% TDI	143	91



MELAMINA: VALUTAZIONE DELL' ESPOSIZIONE



CONSIDERAZIONI

- Le analisi vengono effettuate in condizioni severe (70°C per 2 ore con simulante acido acetico 3%)
- I calcoli di esposizione che ne derivano sono molto conservativi, rappresentando il caso peggiore (ma condizioni analitiche regolamentate)
- La somministrazione degli alimenti può avvenire giornalmente sullo stesso tipo di piatto/tazza/bicchiere
- L' attaccamento dei bambini a certe tipologie di prodotto (uso ripetuto e prolungato)
- Regolamento (CE) N. 1935/2004 Articolo 15 – Etichettatura
“Se del caso, speciali istruzioni da osservare per garantire un impiego sicuro e adeguato”
- Non tutti i melaware destinati ad entrare in contatto con gli alimenti specificano le condizioni per un uso sicuro
- I sistemi di pulizia possono variare (in lavastoviglie, a mano, con spugnette più o meno abrasive) USO IMPROPRIO
- Il riscaldamento dell'alimento può avvenire direttamente nel contenitore di resina melaminica (microonde) USO IMPROPRIO



MELAMINA: SIMBOLI PER UN USO SICURO



Kitchenware Safety Symbols

You may find these symbols at the bottom of your plastic dishes or kitchenware. They indicate the properties of the material used for the kitchenware. By understanding the meaning of these symbols you are expected to use the right tableware and avoid the wrong practice that will turn the material into a source of toxic contamination through usage (degeneration).

* Some symbols may appear slightly different in some countries.

Food contact-safe	Freezer-safe	Dishwasher-safe	Handwash only
Oven-safe	Not oven-safe	Microwave-safe	Not microwave-safe
Electric element-safe	Ceramic range-safe	Gas ring-safe	Induction
Maximum temperature allowed for the dishes	Polypropylene (PP) Heat & chemical resistant plastic which is used for microwaveable food containers and kitchenware.	Non Bisphenol A (BPA) - Non toxic plastic	Non Phthalates (DEHP) - Non toxic plastic

**Grazie
per
l'attenzione!**



**ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE
DELLA LOMBARDIA E DELL'EMILIA ROMAGNA**
"BRUNO UBERTINI"
ENTE SANITARIO DI DIRITTO PUBBLICO

Sede Centrale Brescia
Via Bianchi, 9 - 25124 Brescia - Italy
T. +39 030 2290.1 - F. +39 030 2425251
info@izsler.it - www.izsler.it