

Valutazione del rischio tossicologico negli alimenti

DR. CARMINE MEROLA



Analisi del rischio

- L'analisi del rischio è un processo complesso che include tre fasi cruciali:

1. Valutazione del rischio

2. Gestione del rischio

3. Comunicazione del rischio

Pericolo e rischio

- Il **rischio alimentare** è la **probabilità** con cui si può verificare un evento nocivo per la salute umana o degli animali (art. 3 Regolamento CE 178/2002).
- I **pericoli alimentari** sono degli agenti che possono potenzialmente causare malattie o compromettere la salute umana e vengono divisi in pericoli biologici, chimici e fisici.
- Il pericolo è una caratteristica intrinseca della sostanza, il rischio è la probabilità di andare incontro agli effetti avversi che la sostanza può provocare in seguito all'esposizione al di sopra di una determinata dose denominata soglia.

Pericolo chimico

- In linea generale, il **pericolo chimico** associato ai prodotti alimentari è dovuto:
 1. alla presenza di contaminanti ovvero di sostanze non aggiunte intenzionalmente ai prodotti alimentari ma in essi presenti o per contaminazione ambientale o derivanti dalla diverse fasi produttive, dalla coltivazione/allevamento alla trasformazione, confezionamento e distribuzione dei prodotti.
 2. alla presenza di sostanze aggiunte intenzionalmente ai prodotti alimentari.

Residuo: definizione

- **Decreto legislativo numero 336 del 1999:**
- «quantità di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, nonché di altre sostanze che si trasmettono ai prodotti di origine animale e che possono essere nocivi per la salute umana”
- «quantità di xenobiotico o di suoi metaboliti che può accumularsi e/o depositarsi all'interno di cellule, tessuti od organi di animali (destinati all'alimentazione umana) in grado di svolgere un'azione farmacotossicologica nei confronti dell'uomo”
- quantità generalmente piccola di uno xenobiotico, o di suoi metaboliti, presenti in organi ottenuti da animali edibili, o comunque riscontrabili nei prodotti da questi derivati, in grado di determinare possibili effetti farmacotossicologici nei confronti del consumatore

Residuo: classificazione

- **PERVENUTI, AGGIUNTI E NEOFORMATI**

1. PERVENUTI: ACCIDENTALI E INTENZIONALI: sostanze che raggiungono gli alimenti come conseguenza della contaminazione degli animali per cause dirette od indirette.

- ACCIDENTALI: pervengono all'animale in maniera accidentale (contaminanti ambientali: Metalli pesanti (Hg, Pb, Cd, As); Inquinanti organici persistenti),

- INTENZIONALI: pervengono all'animale in seguito a trattamenti effettuati:

- ✓ a scopo terapeutico: per la cura e la profilassi di malattie infettive e parassitarie

- ✓ a scopo fraudolento: tentativo di incrementare ulteriormente le già notevoli performance raggiunte mediante i moderni sistemi d'allevamento (somministrazione di principi attivi ormonali sintetici o naturali, sostanze ad azione antiormonale (tireostatici) ed altre molecole (es. β -agonisti)

Residuo: classificazione

- **PERVENUTI, AGGIUNTI E NEOFORMATI**

2. AGGIUNTI: sostanze che volontariamente vengono aggiunte agli alimenti per migliorarne qualità, conservabilità e sanità (additivi alimentari: ovvero sostanze aggiunte per uno scopo tecnologico nella fabbricazione, nella trasformazione, nella preparazione, nel trattamento, nell'imballaggio, nel trasporto o nel magazzinaggio dei prodotti alimentari, in quantità superiori ai limiti di legge o in alimenti in cui non ne è consentito l'impiego)

3. NEOFORMATI: sostanze che si formano in alcuni prodotti alimentari a seguito di trattamenti di natura fisica (calore, radiazioni) o chimica (impiego di additivi) (esempio: nitrosamine, amine eterocicliche che si formano durante la pirolisi (cottura) delle proteine e di alcuni aminoacidi o idrocarburi aromatici policiclici (IPA) durante l'affumicamento)

Residuo: classificazione

- **ESTRAIBILI E NON ESTRAIBILI**

- basata sulla proprietà di essere più o meno solubili in alcuni solventi e quindi di poter essere "estratti" dai tessuti nei quali si accumulano.

RESIDUO ZERO: UN «VECCHIO» CONCETTO

- ✓ L'assenza di residui (livello zero) non è un valore costante ma variabile in rapporto allo sviluppo di metodiche di indagine analitica sempre più sofisticate e capaci di misurare in maniera riproducibile concentrazioni sempre più piccole (ppt o ng/kg).
- ✓ Un buon numero di molecole messe sotto accusa per la loro indubbia pericolosità sono naturalmente presenti negli alimenti o si formano in seguito all'impiego di tecnologie di uso comune (calore) e l'esposizione a tali molecole non può essere del tutto evitata.

UN «NUOVO» CONCETTO

- ✓ Non più residuo zero ma assenza di residui in quantità tale da implicare un rischio accertato o potenziale per la salute del consumatore.
- ✓ Si introduce il concetto che, almeno limitatamente ad alcune molecole, debba esistere una quantità di residuo la cui assunzione giornaliera per tutta la vita sia priva di effetti indesiderabili per il consumatore.
- ✓ Si danno dei numeri (mg o mcg/kg p.c/die):
 - **ADI**=Acceptable Daily Intake o dose giornaliera accettabile per le sostanze il cui uso è previsto nella filiera
 - **TDI**=Tollerable Daily Intake o dose giornaliera tollerabile per le sostanze indesiderate ma inevitabilmente presenti
 - **MRL**=Maximum residue limit o valore massimo di residuo ammesso (farmaci) o tollerato (contaminanti ambientali) nelle derrate di O.A.

UN «NUOVO» CONCETTO: DEFINIZIONI

- **ADI=Acceptable Daily Intake** o dose giornaliera accettabile (DGA) è quel valore espresso in mg che indica la quantità massima di sostanza in esame (Farmaco, Fitofarmaco) che può essere ingerita quotidianamente con l'alimento, per tutta la vita, senza rischi apprezzabili per la salute del consumatore.
- **TDI=Tollerable Daily Intake** o dose giornaliera tollerabile per le sostanze indesiderate ma inevitabilmente presenti, è una stima della quantità di una sostanza in alimenti o bevande, non aggiunta deliberatamente (per esempio, contaminanti), che può essere consumata nell'arco di vita senza rappresentare un rischio significativo per la salute.
- **MRL=Maximum residue limit** o valore massimo di residuo ammesso (farmaci) o tollerato (contaminanti ambientali) nelle derrate di O.A è la concentrazione massima di residui risultante dall'uso di un medicinale veterinario (per i farmaci) (espressa in mg/kg o mg/kg sulla base del peso vivo) che la Comunità può ammettere che sia consentita legalmente o riconosciuta accettabile negli o sugli alimenti.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

MA DA DOVE PARTIAMO PER ARRIVARE A DEFINIRE ADI, TDI E MRL?

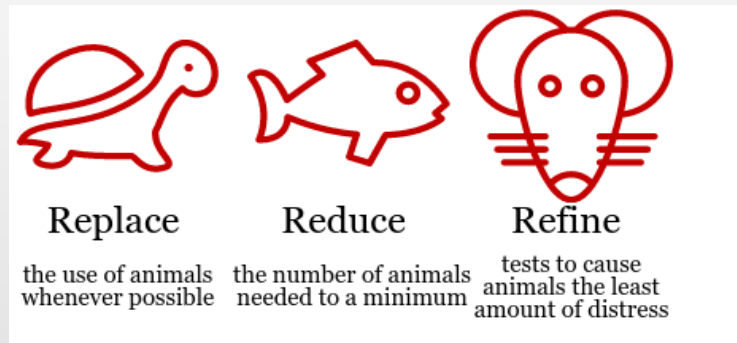
Si parte dalla **VALUTAZIONE DEL RISCHIO**:

1. Identificazione del pericolo
2. Caratterizzazione del pericolo
3. Valutazione dell'esposizione
4. Caratterizzazione del rischio

IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO

- ✓ L'identificazione del pericolo consiste nell'identificazione degli effetti avversi (su base qualitativa) prodotti dalla sostanza in esame, quali, ad esempio, neurotossicità, epatotossicità, difetti nei nascituri, ecc., senza tenere in considerazione la dose o la specie nella quale si sono manifestati; è quindi l'identificazione della potenziale tossicità delle sostanze.
- ✓ 2 CASI:
 - **SOSTANZE REGOLAMENTATE:** sono accompagnate da un dossier con tutti i test tossicologici richiesti dalla normativa
 - **CONTAMINANTI:** non esistono dossier ed occorre rifarsi alla letteratura (e alla moda!)

IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO: quali mezzi?



IL CONCETTO DELLE 3 «R»:

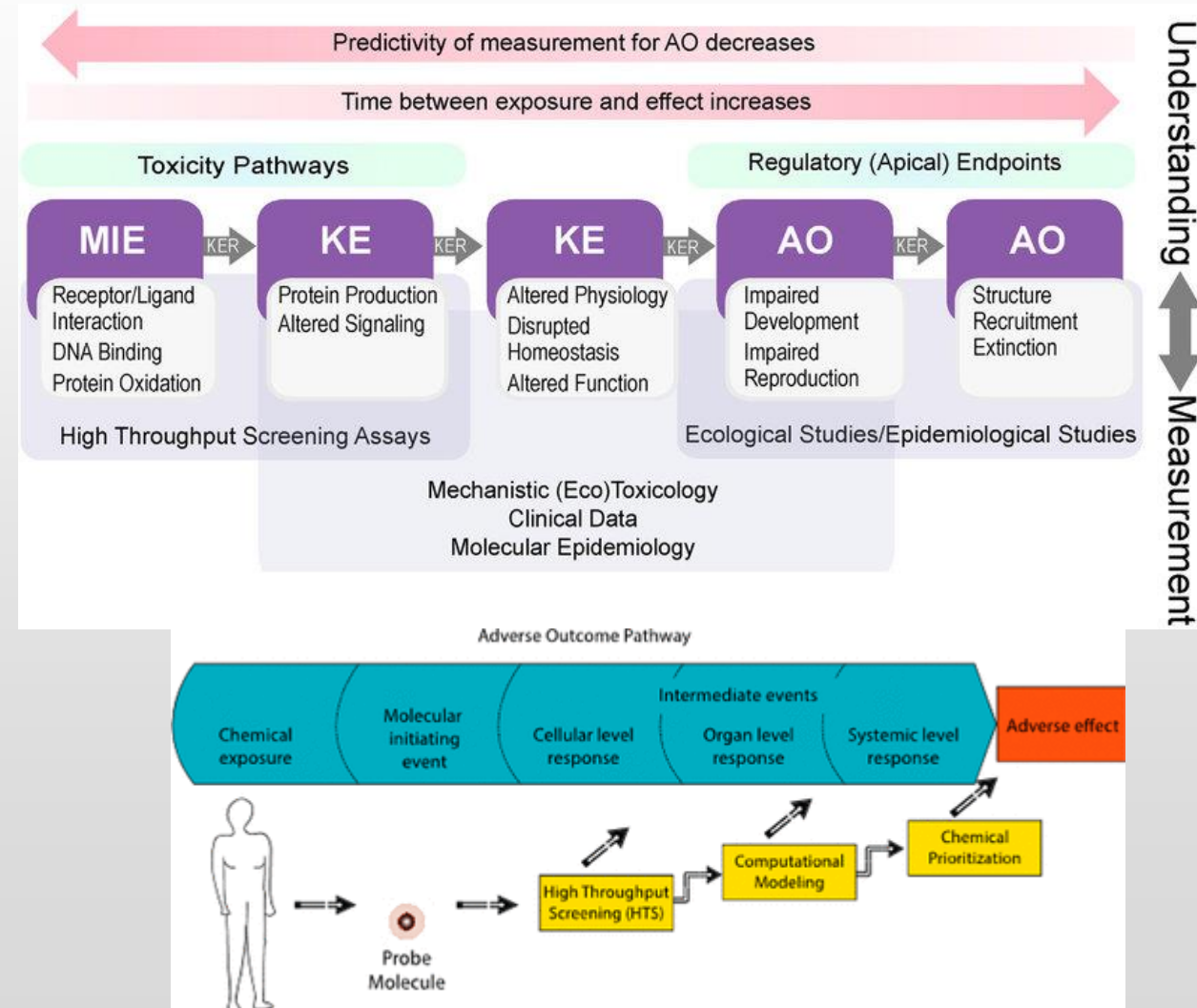
- RIDUZIONE (REDUCE)
- SOSTITUZIONE (REPLACE)
- AFFINAMENTO (REFINEMENT)

Modello	Definizione	Vantaggi	Svantaggi
<i>In vivo</i>	Modello sperimentale che utilizza l'intero organismo	Maggiore accuratezza dei risultati e del potenziale traslazionale	Costosi, richiedono tempi lunghi
<i>In vitro</i>	Modello sperimentale che utilizza colture cellulari	Facilità nello studio di specifici effetti tossici	Non riescono a mimare la complessità dell'organismo (ADME)
<i>In silico</i>	Modelli sperimentali basati sull'utilizzo dell'informatica e di modelli matematici computazionali	Economici, rapidi e permettono di analizzare in breve tempo una vasta categoria di sostanze	Necessitano di essere integrati da test <i>in vitro</i> e/o <i>in vivo</i>

IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO: quali mezzi?

«ADVERSE OUTCOME PATHWAY», (AOP)

Un AOP è un modo altamente strutturato di descrivere un processo tossicologico che può portare a un effetto negativo sulla salute dell'uomo o dell'ecosistema. Essenzialmente un AOP rappresenta un percorso tossicologico tra un evento molecolare iniziale ed "eventi chiave" causalmente collegati che si verificano a diversi livelli dell'organizzazione biologica, fino ad un effetto avverso per l'individuo o per la popolazione.



IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO: quali mezzi?

L'IMPORTANZA DI UTILIZZARE METODICHE STANDARDIZZATE



CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO

Punto di partenza per la determinazione dell'ADI nell'uomo è rappresentato dalla determinazione di:

- **NOEL** : “*No Observed Effect Level*”
- anche indicato come **NOAEL** → «*No Observed Adverse Effect Level*»

- **STUDI TOSSICOLOGICI: PRIMARI E SECONDARI**

Studi tossicologici primari, sono studi di:

1. TOSSICITA' ACUTA

- Valuta l'intrinseca tossicità acuta delle sostanze.
- Informazioni circa la minima dose tossica e la massima dose senza effetto.
- Deve essere realizzata su quattro specie (due non roditori).

2. TOSSICITA' SUBCRONICA

Durata 90 giorni. Valuta i possibili effetti tossici del farmaco in seguito a somministrazioni ripetute.

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO:

Studi tossicologici PRIMARI

Ci danno informazioni circa:

- **la dose minima** che per somministrazione ripetuta produce un effetto tossico Misurabile;
- **l'organo o il tessuto interessato**;
- **reversibilità** degli effetti dopo sospensione del trattamento;
- **livello di dose che non produce effetti dannosi.**
- ratto e cane sono le specie maggiormente impiegate.

Comprendono anche:

1. Studi di MUTAGENICITA' *in vitro* e *in vivo*

Correlazione tra mutagenicità e cancerogenesi; Test di Ames (screening);

2. Studi di FARMACOCINETICA (nella specie target)

Assorbimento; Distribuzione; Biotrasformazione; Eliminazione

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO:

Studi tossicologici SECONDARI

Essi prevedono:

- **somministrazione a lungo termine (croniche)** ai roditori mediante l'alimento;
- uno studio di **tossicità cronica** in un non roditore;
- valutazione di possibili **effetti sulla riproduzione**;
- valutazioni di possibili **effetti post-generazionali**;
- valutazione possibili **effetti neurotossici**

La specie selezionata deve quanto più possibile rassomigliare alla specie cui l'impiego del farmaco è destinato.

Questi studi hanno lo scopo di stabilire il **NOEL (No Observed Effect Level)** **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)** o **LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)**

Ossia avvicinarsi o stabilire il dosaggio del farmaco (nella specie più sensibile) che non sortirà alcun effetto negativo (determinabile e misurabile) se l'esposizione è cronica.

Dal NOAEL , NOEL o LOAEL verrà stabilità l'ADI animale

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO:

Studi tossicologici: considerazioni

- Notevoli variazioni interspecifiche nella sensibilità agli effetti tossici degli xenobiotici → esecuzione di tali esperimenti su specie animali diverse → utilizzato NOEL calcolato sulla specie più sensibile
- Concetto di "specie più sensibile" purtroppo spesso applicato in senso limitativo
- Da un punto di vista legislativo generalmente sufficienti due specie, una delle quali non appartenente ai roditori
- Conducendo sperimentazioni su due specie, si individuerà facilmente quella più sensibile delle due esaminate, la quale tuttavia potrebbe non essere la più sensibile in senso assoluto

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO: «NOEL» vs «BMD»

❖ In generale, l'approccio NOAEL/LOAEL per il calcolo dell'ADI è soggetto a un certo numero di limitazioni (U.S. EPA, 1995):

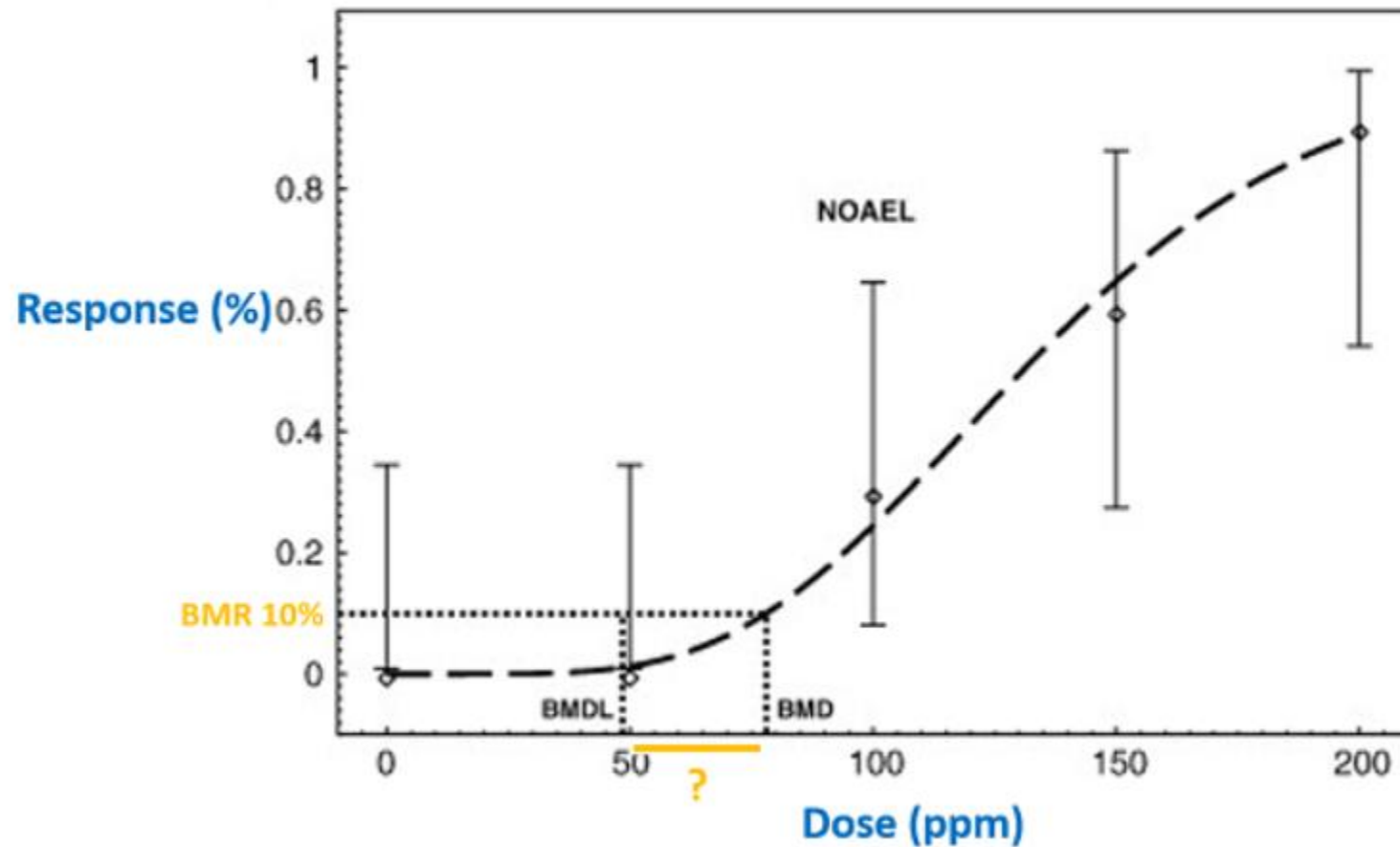
1. E' fortemente influenzato dal disegno sperimentale (sample size)
2. È influenzato dai valori di concentrazione testati
3. Non tiene conto delle caratteristiche della curva dose-risposta

❖ Per questo motivo negli ultimi anni si è proposto un nuovo parametro tossicologico che è il concetto di **Benchmark Dose**:

«rappresenta la dose o la concentrazione della sostanza che produce un prespecificato cambiamento nella risposta ad un effetto avverso».

Questo prespecificato livello di effetto prende il nome di **Benchmark Response** ed è solitamente considerato del 5 o del 10%, in relazione alla tipologia di dati.

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO: «NOEL» vs «BMD»



VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

Risponde alle domande:

1. La via alimentare è l'unica via di esposizione?
 2. Attraverso quali alimenti avviene l'esposizione?
 3. Con che frequenza?
 4. Quale è la proporzione di consumatori di certi alimenti?
 5. Per i soggetti sensibili?
 6. Quale forma chimica vado a cercare?
- Sempre maggiore importanza viene data ai **dati di biomonitoraggio** (studi epidemiologici) al fine di identificare la dose interna nella biofase, che va in ogni caso integrata con altri dati al fine di valutare la reale via di esposizione.

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

Una volta determinato il valore del NOEL per la specie più sensibile, occorre trasformare tale valore in **ADI animale:**

- **ADI animale** → quantità di xenobiotico (per kg di peso vivo) che può essere assunta per tutta la vita dall'animale senza la comparsa di effetti biologici.
- Calcolato l'ADI per l'animale, occorre pervenire all'ADI per l'uomo:

RICORDIAMO LA DEFINIZIONE:

«è quel valore espresso in mg che indica la quantità massima di sostanza in esame (Farmaco, Fitofarmaco) che può essere ingerita quotidianamente con l'alimento, per tutta la vita, senza rischi apprezzabili per la salute del consumatore».

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

ADI uomo, FORMULA:

$$\text{ADI} = \frac{\text{NOAEL o LOAEL o BMDL}}{\text{Fattore di incertezza/sicurezza (UF/SF)}}$$

Valore ottenibile dividendo l'ADI animale per un fattore di abbattimento (fattore di sicurezza) generalmente pari a 100:

- I. prodotto di 10 (variabilità interspecifica)
- II. moltiplicato per 10 (variabilità intraspecifica)

si ipotizza che:

- l'uomo sia 10 volte più sensibile della specie animale sulla quale è stata condotta la sperimentazione;
- nell'ambito della specie umana, la sensibilità possa variare fino a 10 volte

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

- Il fattore di abbattimento o di sicurezza pari a 100 può essere insufficiente in caso di:
 1. sperimentazione scientifica lacunosa ed incompleta (es. ridotto numero di animali)
 2. potenziali effetti teratogeni e cancerogeni
- Si utilizzano fattori più elevati, quali 200, 500, 1000 ed anche 2000 per residui di molecole ad azione farmacologica per i quali risultino disponibili ed utilizzabili dati ottenuti da prove cliniche condotte sull'uomo.

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

Nel caso in cui il farmaco sia un ANTIBIOTICO:

- ✓ **Controllo della flora intestinale → aspetto importante della salute umana dal momento che l'uomo si deve proteggere dall'insulto non solo dei microbi dell'ambiente, ma anche dai suoi propri (flora intestinale): NOEL MICROBIOLOGICO**
- ✓ **Si prevede il calcolo dell'ADI microbiologica, che si basa sulla valutazione dell'effetto inibente della sostanza con proprietà antibatteriche sui microrganismi più rappresentativi della flora batterica umana.**

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO:

Evoluzione del concetto di ADI

- ❑ L'introduzione del termine “**Reference dose, RfD**”, introdotto per evitare l'uso di termini pregiudiziali quali sicurezza e accettabile, e promuovere una maggiore consistenza nella valutazione dei composti non cancerogeni, e mantenere una certa separazione fra valutazione e gestione del rischio
- ❑ La definizione di ADI come dose accettabile, lasciava intendere che livelli superiori fossero inaccettabili. Questa demarcazione fra accettabile e inaccettabile è contraria alla visione della maggior parte dei tossicologici, che ritengono l'ADI una stima relativamente grossolana di un livello di esposizione cronica che ha una elevata probabilità di non causare effetti avversi/ tossici nell'uomo.
- ❑ Trent'anni dopo, l'ADI, o il suo equivalente RfD, è diventato una definizione di probabilità con un ordine di grandezza di incertezza.

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO:

Evoluzione del concetto di ADI

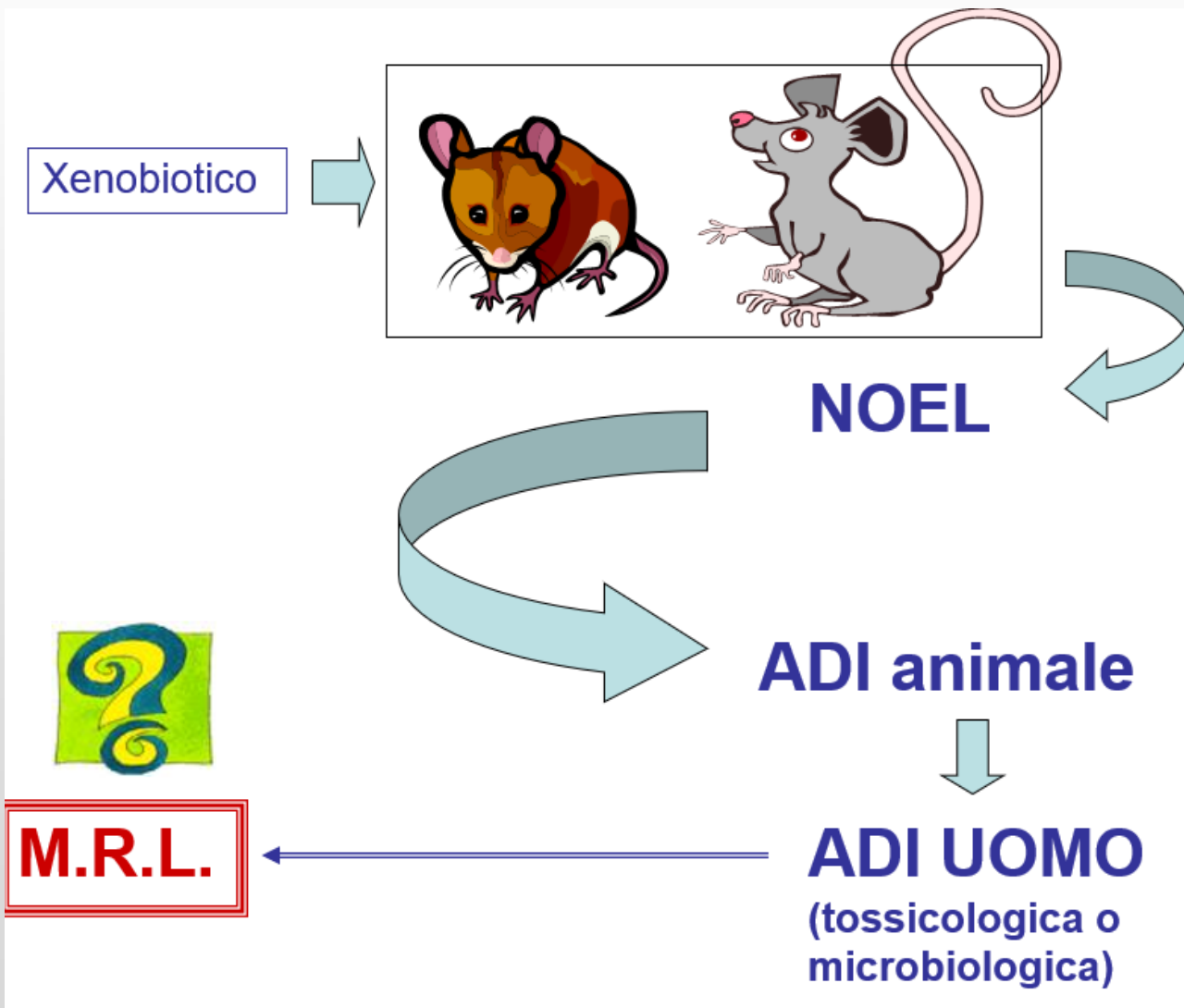
- ❑ **RfD** (dose massima ammissibile): si intende la dose (concentrazione) di sostanza tossica per la quale, in letteratura, non vengono riportati effetti avversi per l'uomo esposto alla sostanza stessa.
- ❑ Per ottenere un valore cautelativo per l'uomo, si divide il NOAEL per un fattore di sicurezza FS e precisamente:

$$\text{RfD} = \text{NOAEL} / \text{FS}$$

$$\text{Dove FS} = \text{UF} \times \text{MF}$$

- ❑ **UF** è il grado d'incertezza delle conoscenze dei dati per l'estrapolazione dagli animali all'uomo.
- ❑ **MF** è il secondo fattore correttivo (modifying factor) . E' il fattore che tiene conto del livello di qualità dei dati tossicologici utilizzati (compreso tra il valore 0 – 10). Comunque, in assenza di un giudizio esperto sull'affidabilità della banca dati o dello studio a cui si fa riferimento, si assume MF uguale ad 1.

LIMITI MASSIMI RESIDUALI



**Come si calcolano
gli MRL?**

Studi di deplezione
residuale: si fa sul
principio attivo del
farmaco nella specie
animale di destinazione

LIMITI MASSIMI RESIDUALI

- **Direttive CEE 851 e 852/1981:** necessità di valutare i residui del farmaco e dei suoi metaboliti per calcolare i tempi di sospensione.
- **Regolamento 2377/1990:** impone ai Paesi UE l'obbligo di utilizzare negli animali DPA solo sostanze farmacologicamente attive che siano state preventivamente valutate dal CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) dell'EMA. **DEFINIZIONE DI RESIDUO:** «tutte le sostanze farmacologicamente attive, siano essi principi attivi, eccipienti e prodotti della degradazione, e i loro metaboliti che rimangono negli alimenti ottenuti da animali a cui sia stato somministrato il medicinale veterinario in questione».
- Il Regolamento 2377/1990 è stato sostituito dal Regolamento 470/2009, che non modifica le linee di principio espresse dal precedente regolamento per quanto concerne i LMR.
- A quest'ultimo regolamento si affianca il Regolamento 37/2010 che classifica ed elenca le sostanze farmacologicamente attive per quanto riguarda gli LMR. In questo elenco sono presenti tutte le sostanze che sono state valutate per definire i LMR e che sono le sole farmacologicamente attive che possono essere utilizzate nei medicinali veterinari destinati agli animali DPA.
- **Dlgs 193/2006 e Regolamento 6/2019**

LIMITI MASSIMI RESIDUALI

Regolamento (CEE) 26-6-1990 n. 2377/90.

Regolamento del Consiglio che definisce una procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di **medicinali veterinari** negli alimenti di origine animale.

I limiti massimi di residui vennero stabiliti in base a principi generalmente riconosciuti di **valutazione dell'innocuità**, effettuate da organizzazioni internazionali quali il Codex Alimentarius o da altri comitati scientifici istituiti nella Comunità. Per limite massimo di residui (LMR) si intende *"...la concentrazione massima di residui risultante dall'uso di un medicinale veterinario (espressa in mg/kg o mg/kg sulla base del peso vivo) che la Comunità può ammettere che sia consentita legalmente o riconosciuta accettabile negli o sugli alimenti. Esso è stabilito sulla base del tipo e del quantitativo del residuo considerato **esente da rischi tossicologici** per la salute umana secondo il criterio della dose giornaliera accettabile (DGA), o sulla base di una DGA temporanea che utilizzi un fattore di sicurezza supplementare. Tiene anche conto di altri rischi pertinenti per la pubblica sanità e di aspetti di tecnologia alimentare. Nello stabilire un limite massimo di residui (LMR) si tiene conto anche dei residui presenti negli alimenti di origine vegetale e/o provenienti dall'ambiente. Inoltre **si può ridurre il LMR per renderlo conforme alle buone prassi nell'impiego dei medicinali veterinari, nella misura in cui sono disponibili metodi analitici pratici...**"*

LIMITI MASSIMI RESIDUALI

- 1. SULLA BASE DEI RISULTATI OTTENUTI NELLO STUDIO DI DEPLEZIONE RESIDUALE DEL P.A. SARA' POSSIBILE CAPIRE LA CINETICA DEI RESIDUI NEI DIVERSI TESSUTI D'IMPORTANZA ALIMENTARE E PROPORRE DEGLI MRL.**
- 2. È NECESSARIO PERO' QUANTIFICARE ANCHE L'ESPOSIZIONE TEORICA DEL CONSUMATORE A QUESTI PRODOTTI OVVERO LE DIVERSE QUANTITA' MEDIE DEI PRODOTTI ANIMALI CHE POSSONO ESSERE ASSUNTE QUOTIDIANAMENTE DAL CONSUMATORE (DEFINITE DI DEFAULT A LIVELLO EUROPEO).**

LIMITI MASSIMI RESIDUALI

1. Sono considerati tessuti edibili:

Nei grandi animali:

1. Muscolo
2. Fegato
3. Rene
4. Grasso
5. Cute (suino)
6. Latte

Nei volatili:

1. Muscolo
2. Rene
3. Fegato
4. Cute e grasso s.c.
5. Uova

Nei pesci:

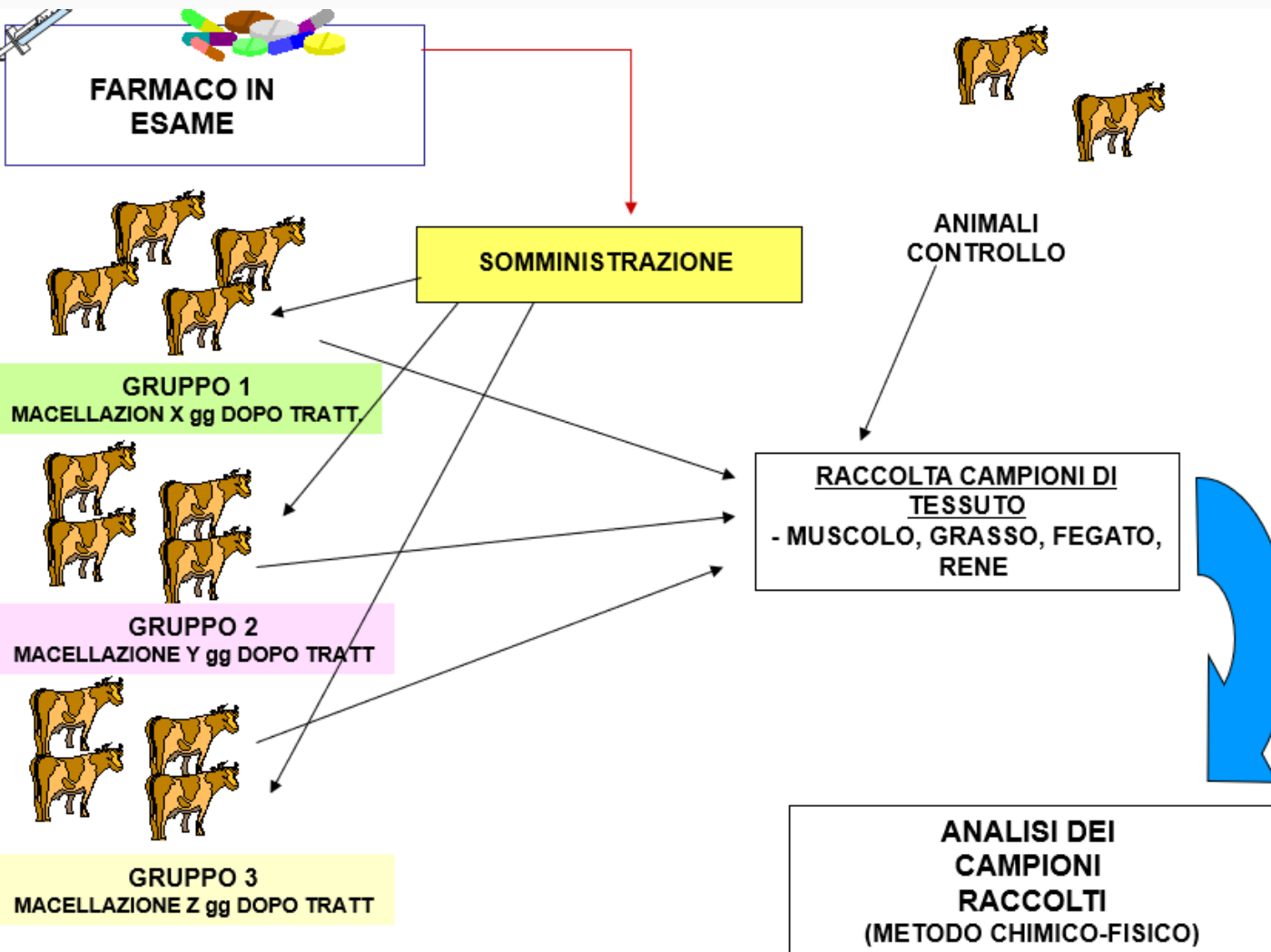
1. Muscolo e cute adesa nelle naturali proporzioni

2. Pacchetto alimentare giornaliero in EU per la definizione dei LMR.

Matrice alimentare	Mammiferi	Volatili	Pesci	Api
Muscolo	300 g	300 g	-	-
Muscolo e cute	-	-	300 g	-
Grasso	50 g	-	-	-
Grasso e cute	-	90 g	-	-
Fegato	100 g	100 g	-	-
Rene	50 g	10 g	-	-
Latte	1500 g	-	-	-
Uova	-	100 g	-	-
Miele	-	-	-	20 g

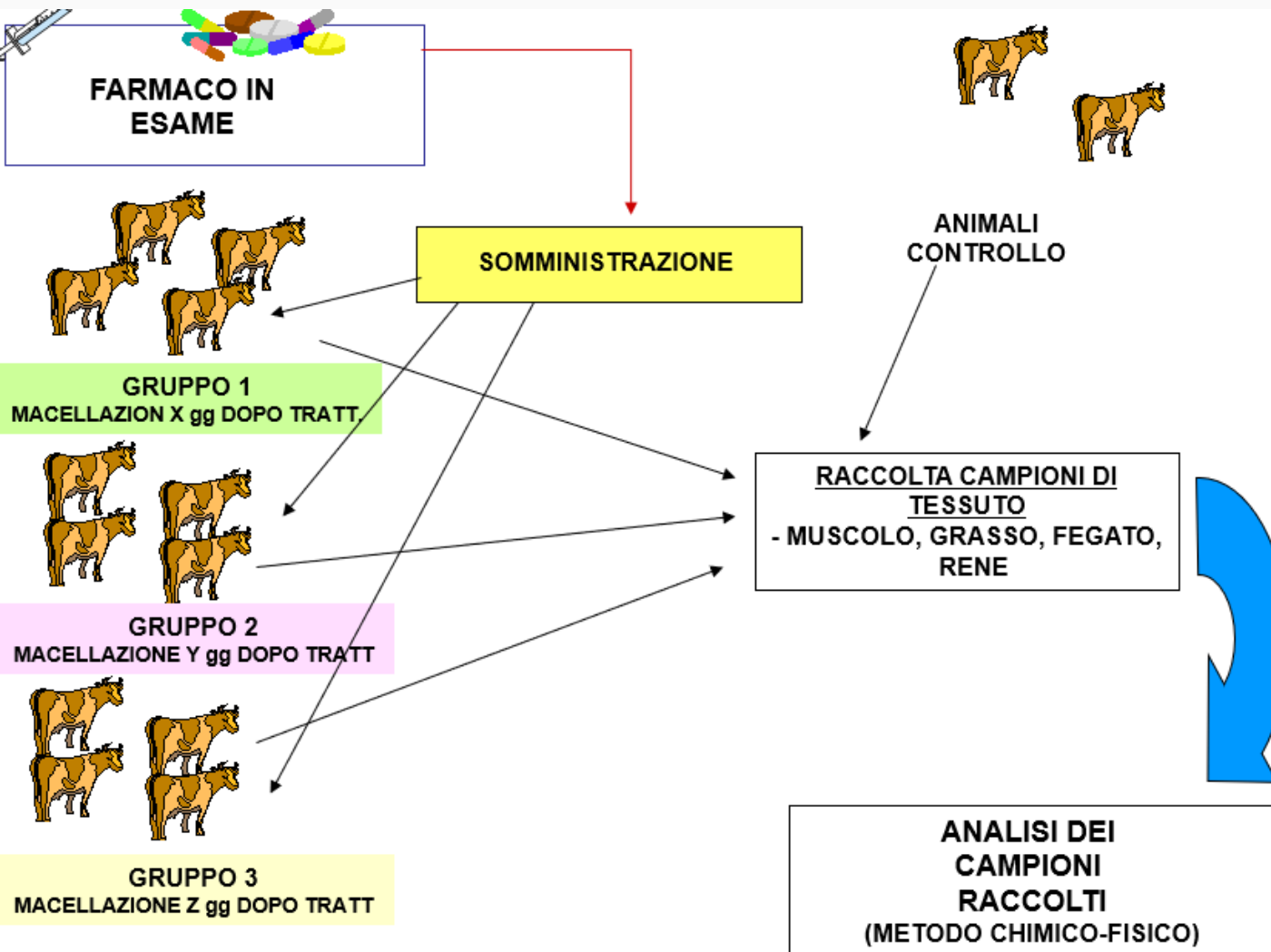
È REALISTICO?

LIMITI MASSIMI RESIDUALI



- Raccolta dei campioni
- Analisi dei campioni
- SULLA BASE DEI RISULTATI OTTENUTI NELLO STUDIO DI DEPLEZIONE RESIDUALE DEL P.A. SARA' POSSIBILE CAPIRE LA CINETICA DEI RESIDUI NEI DIVERSI TESSUTI D'IMPORTANZA ALIMENTARE E PROPORRE DEGLI MRL

LIMITI MASSIMI RESIDUALI



- Definiti in ogni tessuto in modo tale che l'assunzione dei vari componenti della derrata alimentare (carne, latte, uova, ecc.) secondo le quantità considerate nel pacchetto alimentare comporti un'assunzione di residui **INFERIORE ALL'ADI**
- Assunzione di residui totali con l'alimentazione **ESENTE DA RISCHI TOSSICOLOGICI**

TEMPO DI SOSPENSIONE

1. Tempo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario e l'ottenimento di prodotti alimentari che non contengano residui in quantità superiori ai limiti massimi fissati.
2. Per valutare il tempo di attesa di un medicinale veterinario sarà necessario effettuare uno studio sperimentale di deplezione residuale.
3. Dopo aver somministrato il medicinale ai vari gruppi di animali e dopo aver raccolto i campioni di tessuti oppure i prodotti animali a tempi predeterminati, si effettuano le analisi per determinare le concentrazioni di residui.
4. Il tempo di attesa sarà corrispondente al giorno in cui tutti i tessuti o prodotti animali presenteranno residui inferiori ai LMR definiti per sostanza e/o suoi metaboliti.



PIANI DI SORVEGLIANZA

1. Per verificare la validità e il rispetto dei limiti residuali e il rischio derivante dalla potenziale presenza di residui di farmaci nelle derrate alimentari di origine animale, ogni Stato Membro dell'UE attua dei piani annuali di sorveglianza.
2. Il Italia per ottemperare a tale obbligo comunitario viene attuato il Piano Nazionale Residui (PNR).
3. Gli obiettivi del PNR sono i seguenti:
 - 1) svelare i casi di somministrazione illecita di sostanze vietate;
 - 2) evidenziare i casi di somministrazione di sostanze non autorizzate o utilizzate a condizioni diverse da quelle autorizzate;
 - 3) verificare la conformità degli alimenti rispetto ai limiti massimi di residui e tenori massimi, fissati dalle norme comunitarie e nazionali, per i medicinali veterinari, per i prodotti fitosanitari e per i contaminanti ambientali.

