

CRITERI DI PUREZZA NELLA CHIMICA FINE

Atti della giornata-convegno

Roma, 15 gennaio 1980

A cura di:

D. MISITI ^(a) e L. CAGLIOTI ^(a)

Prefazione dell'editore

D. MISITI

Istituto di Chimica Organica, Università degli Studi, Roma

Una « Giornata-Convegno », sull'attuale ed importante problema relativo ai « Criteri di purezza nella Chimica Fine », è stato organizzata dalla Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana su proposta e per iniziativa dei Professori L. Caglioti e D. Misiti dell'Istituto di Chimica Organica dell'Università di Roma.

Scopo dichiarato del Convegno: mettere intorno ad un tavolo — o meglio in un'aula — operatori industriali, accademici, funzionari ministeriali, ricercatori appartenenti ad Enti di Ricerca, fra cui numerosi quelli dell'Istituto Superiore di Sanità. Tutti coloro, cioè, che hanno « voce in capitolo » nella gestione della produzione, nell'insegnamento, nella stesura di normative, nei controlli di qualità, nella tutela della salute dei lavoratori e dei consumatori.

Il Convegno si è tenuto il 15 gennaio 1980 presso l'Istituto di Chimica Farmaceutica dell'Università di Roma ed è stato caratterizzato dalla partecipazione di numerosi studiosi.

Il Convegno prevedeva una prima parte riservata agli interventi ed alle discussioni di carattere generale e una seconda parte riservata invece a relazioni di carattere tecnico, specificatamente analitico.

Gli Atti del Convegno hanno conservato una tale impostazione, come risulta dall'ordine con cui le relazioni sono state raggruppate e riportate.

Il Convegno ha messo in luce la profonda esigenza di chiarezza che a tutti i livelli è sentita in questo delicato settore della Chimica. Chiarezza di decisioni, di norme, di criteri di valutazione, chiarezza di interventi. Da una parte sono state riconosciute valide le varie richieste delle autorità ministeriali, in tema di purezza dei prodotti della Chimica Fine, e dall'altra è stato sottolineato che la produzione chimica italiana dà già sufficienti garanzie di buona fabbricazione e che i relativi livelli di qualità sono già competitivi sui mercati internazionali più sofisticati. È stata in effetti sottolineata la grande importanza che organizzazioni e istituzioni internazionali di grande prestigio, quali ad esempio la O.C.S.E., la C.E.E. e la O.M.S., danno a questo problema particolare per raggiungere un'armonizzazione, la più vasta possibile, stabilendo dei principi internazionali di buona pratica di laboratorio (*guidelines on « Good Laboratories Practice »*), a cui tutti i paesi produttori devono adeguarsi e attenersi.

Il Convegno ha confermato la validità della presente iniziativa della Divisione di Chimica Organica ed è stata auspicata, da più parti, la formazione di un centro accademico, che agisca da « interlocutore qualificato » alle istanze ministeriali, da un lato, e a quelle industriali, dall'altro.

Vale la pena ricordare che, in questo settore, recentemente il Consiglio Nazionale delle Ricerche ha dato inizio al « Progetto Finalizzato Chimica Fine e Secondaria », che rappresenta, nell'arco di un quinquennio, un notevole impegno finanziario di supporto allo sviluppo della Chimica. In tale contesto, ha trovato giusta collocazione una tematica, indicata con il nome di « Metodologie di supporto », che mira essenzialmente a costituire una linea di ricerca sul « controllo di qualità » dei composti chimici e che potrà fornire, se ad essa vorranno partecipare ricercatori qualificati operanti in questo settore, la migliore informazione a livello tecnico, in modo che la produzione chimica nazionale, già sufficientemente qualificata, possa garantire pienamente la salvaguardia della salute e dell'ambiente.

Editor's preface

D. MISITI

A "One-day Symposium" on the topical and important problem of "Purity Criteria in Fine Chemistry" was organized by the Organic Chemistry Division of the Società Chimica Italiana (Italian Society of Chemistry) acting on the proposal and initiatives of Professors L. Caglioti and D. Misiti of the Organic Chemistry Institute of the University of Rome.

Purpose of the Symposium was to bring industrialists, scholars, ministry officials and research agency representatives, among whom several from the Istituto Superiore di Sanità, all together around a table — or rather, within a single hall. In other words: to gather together those that "have a say" in production management, teaching, the formulation of rules and regulations, quality control and the safeguarding of worker and consumer health.

Held on January 15, 1980 at the Istituto di Chimica Farmaceutica (Pharmaceutical Chemistry Institute) of the University of Rome, the Symposium was attended by a considerable number of experts and scholars alike.

The first part of the day was dedicated to speeches and discussions of a general nature and the second part to reports of a technical — and specifically, analytical — nature.

The Proceedings of the Symposium reflect just that approach, as may be seen from the order in which the reports have been grouped and presented.

One of the outcomes of the Symposium was the commonly felt need for clarity in this delicate branch of chemistry: clarity in decision-taking, the formulation of rules and regulations, assessment criteria and in defining of measures to be taken.

On one hand the validity of the various requests concerning product purity in Fine Chemistry that were brought up by the ministerial authorities was acknowledged, on the other, it was underlined that the Italian Chemical Industry provides adequate guarantees of good manufacturing and that its quality levels are already competitive on the most sophisticated and demanding of international markets. It was stressed that prestigious international organizations and institutions, such as the OECD, EEC and WHO, attach considerable importance to this particular problem, aiming at attaining as wide-reaching a harmonization as possible by establishing some "Guidelines on Good Laboratory Practice" that all manufacturer-countries shall have to comply with.

The Symposium confirmed the validity of the initiative taken by the Organic Chemistry Division and expressed hope that an academic centre would be formed which could act as a "qualified clearing house" for ministerial requests on one side and those from Industry on the other.

In connection with this last point, mention is made of the fact that the Consiglio Nazionale delle Ricerche (Italy's National Research Council) has lauded a "Progetto Finalizzato Chimica Fine e Secondaria" (Special *ad hoc* Project for Fine and Secondary Chemistry) which will entail considerable financial commitments over a five-year period in support of developments in the chemicals sector.

Here, too, another aspect, known by the name of "Metodologie di Supporto" (Support Methodologies), aiming essentially at being research into the "quality control" of chemical compounds, has found a hold. It is hoped that qualified researchers working in this field may provide the best technical information possible so that the national chemical production, which is already a qualified one, may fully guarantee that health and the environment are safeguarded.

Parte generale

Considerazioni introduttive

L. CAGLIOTI

Istituto di Chimica Organica, Università degli Studi, Roma

In questo momento, l'industria chimica italiana attraversa una crisi senza precedenti. Si tratta di una crisi che parzialmente proviene dall'esterno, e in parte è interna. La nostra industria chimica è nello sfacelo totale per quanto riguarda la chimica di base: SIR, Liquichimica, Anic e Montefibre riempiono le pagine dei giornali e, in alcuni casi, il lettore apprende allibito che chi voleva entrare nella chimica di base, con un mercato già saturo, veniva incoraggiato con migliaia di miliardi, anziché venire indirizzato su produzioni di cui si sentiva l'esigenza.

Nella chimica secondaria, la situazione è anche pesante. Su questa situazione di bagno completo è venuta la pioggia della crisi energetica e della crisi ambientale. La crisi energetica ha colpito l'industria chimica mondiale, e quella italiana in particolare, in due modi: sotto il profilo energetico propriamente detto, e sotto il profilo delle materie prime. La chimica primaria è strettamente legata alla disponibilità di petrolio, in quanto la virgin naphtha fornisce il 90% della materia prima industriale organica. Inoltre, molti fertilizzanti sono a base di idrogeno, e anche questo proviene dalla petrochimica.

Perciò la nostra industria chimica, che aveva per gli stessi motivi privilegiato proprio i fertilizzanti e le materie plastiche in tempi di offerta di greggio, si trova a mal partito. Vi sono poi i problemi ambientali, che hanno determinato, e determinano, una svolta molto imponente, per tre ordini di motivi: le leggi sull'aria e sull'acqua, le leggi sulla tossicità dei prodotti chimici, e le leggi sulle misure di sicurezza.

Non vi è bisogno di entrare nel merito: tutto ciò è già stato ampiamente illustrato.

Vorrei qui soffermarmi su alcune considerazioni preliminari sul tema del convegno. In materia di composti chimici, da tempo in tutto il mondo ci troviamo di fronte ad una presa di posizione precisa nei confronti dei prodotti tossici: il bando dei ciclammati ne è un esempio; la controversia sulla saccarina un altro; il caso di alcuni diserbanti, a sua volta, è indicativo.

Il mondo tecnologicamente avanzato sta respingendo alcuni prodotti, a causa della loro pericolosità. Tuttavia, le cose non sono poi così semplici, per tutta una serie di motivi. Innanzitutto, vi è un'oggettiva difficoltà nel determinare se e quanto un prodotto è nocivo; ve ne è poi un'altra, che qui cerco di mettere in evidenza riferendomi a casi concreti, come quello della saccarina. Nel guazzabuglio di voci contrastanti che accompagna

quello che non esito a definire il pasticcio della saccarina, ci si è resi conto che la saccarina usata dai canadesi, per lo studio che ha dato origine alla intera vicenda, dava il test di Ames positivo. La saccarina purificata non dà lo stesso segno di mutagenicità. In altri termini, quando ci riferiamo alla saccarina, nei confronti del test di Ames, abbiamo saccarina pura e saccarina impura. Quanto pura? Quanto impura? Ecco che un prodotto può essere pericoloso se impuro, innocuo se puro.

Prendiamo un caso ancora più eclatante, e purtroppo a noi vicino. Il triclorofenolo è il materiale di partenza per due composti di largo uso, il 2,4,5-T è l'esaclorofene. Il primo è un diserbante, il secondo è un battericida. Entrambi sono stati di largo uso. Ora, quando l'esercito americano ha impiegato il 2,4,5-T nel Vietnam, ci si è accorti che, oltre all'effetto di deforestazione, si aveva anche un effetto di elevata intossicazione degli abitanti, guerriglieri e no. Dal che si è scoperto che l'effetto non era tanto dovuto al 2,4,5-T, ma ad una sua impurezza, la ormai famosa diossina.

Da questo episodio (durato due-tre anni) si è potuto accertare che i limiti imposti al 2,4,5-T per quanto riguarda le impurezze di diossina erano limiti molto poco severi, e si è nei fatti bandito il 2,4,5-T dall'uso pacifico.

Ne ricaviamo una serie di considerazioni: la prima, assolutamente inutile, è che, benché tutto questo fosse ampiamente noto, a livello delle nostre autorità sanitarie e dei nostri organi tecnici nulla è stato fatto per evitare Seveso.

La seconda è che la purezza, anche in questo caso, è condizione necessaria per la possibilità di impiego di un prodotto. È importante riflettere su questo episodio. Nel 1977 l'esercito americano aveva richiesto alla comunità scientifica un sistema per purificare l'« agente Orange » da tracce di diossina, stanziando circa 15 milioni di dollari. Ebbene, anche se il finanziamento a disposizione era dell'ordine di una decina di miliardi, la richiesta non fu accolta, per cui la scorta residua dal Vietnam è stata incenerita in mare aperto. In altri termini, e ritorneremo su questo punto, la purezza può costare più del prodotto.

Restiamo alla diossina, nel caso sia presente come impurezza nell'esaclorofene. Si è molte volte verificato che casi di cloracne fossero dovuti alla diossina contenuta nell'esaclorofene. Vorrei ricordare cosa accadde in Francia nel 1972: un episodio molto tragico, che ancora non ha trovato una spiegazione definitiva. Racconto i fatti senza

Entrare nel merito, perché c'è un processo in corso. Nell'agosto del '72 una strana epidemia ha colpito i bambini in vari ospedali e case francesi. La sagacia di una infermiera permise di capire che gli episodi erano dovuti all'uso di un certo tipo di borotalco, contenente una dose del 6% di esaclorofene (anziché 0,1%). La morte venne attribuita all'esaclorofene, la ditta fu chiusa. Non voglio andare avanti, nemmeno per avanzare una ipotesi che a molti può apparire ovvia, tenendo conto che nel 1972 non si dava alla diossina l'importanza che si dà adesso, e che le metodologie analitiche non erano in materia così avanzate come quelle attuali.

Tornando al nostro tema, è chiaro che quando parliamo di purezza dobbiamo in qualche caso prendere precauzioni molto serie. E qui può valere la pena di esaminare alcuni dati, ad esempio nel settore dei pesticidi. Un settore che include composti biologicamente attivi, e pertanto da seguire con attenzione in sede di diffusione.

Prendiamo le specifiche di alcuni di essi:

- Aldrin: non meno dell'85% di HHDN (1,2,3,4,10,10-esacloro-1,4,4a,5,8,8a-esaidro-endo-1,4-exo-5,8-dimetanonafalene);

- BUX: il 65% è costituito da una miscela, nel rapporto 3:1, di m-(1-metil butil)-fenil metilcarbammato mentre il restante 35% è costituito da analoghi strutturali non ben determinati;

- Dieldrin: non meno dell'85% di HEOD (1,2,3,4,10,10-esacloro-6,7 epossi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-ottaidro-endo-1,4-exo-5,8-dimetanonafalene);

- Dimilin: costituito da 1-(4-clorofenil)-3-(2-difluorobenzoil)-urea non puro.

- Lindano: 99% di gamma-HCH o gamma-BHC (1 α , 2 α , 3 β , 4 α , 5 α , 6 β -esaclorocicloesano).

Si desume che dei prodotti, di larghissima diffusione, e biologicamente attivi, possono nei fatti contenere delle impurezze molto serie di composti che, per il metodo di sintesi e per il fatto stesso di accompagnare il prodotto principale, avranno essi stessi un'attività simile, maggiore o minore, accertata o — più verosimilmente — non accertata.

Qualcosa di simile accade per i farmaci. Qui la situazione è chiaramente, diremmo dichiaratamente, transitoria. Da una parte, abbiamo i dettami della farmacopea. Prendiamo l'edizione europea:

- Prednisolone: non meno del 96% e non più del 104% di sostanza secca;

- Prednisone: idem;

- Progesterone: 97%.

Si tratta di sostanze potentissime, accompagnate da isomeri che a loro volta possono avere grande attività. Chi lavora con test biologici sa bene che, molte volte, le sostanze presentano livelli di impurezza, che alterano da un test all'altro l'attività.

Così, nel settore della scopolamina, si parla del 98,5% del secobarbital del 98,5%, del succinilsulfatiolo del 98,5%. Per contro, è abbastanza nota la vicenda dell'acido 6-amino penicillanico. Esso viene preparato con un sistema idrolitico chimico, ed uno enzimatico. Il sistema enzimatico risulta assai più sicuro, in quanto non rimangono tracce di reattivi, che invece rimangono

col sistema chimico. Tra questi, in particolare, la dimetilnilina, che oltretutto è un cancerogeno piuttosto potente. Orbene, sono stati posti dei limiti alla quantità ammissibile di dimetilnilina nel 6-APA, limiti che vengono trattati in ppm. Il che equivale a dire che le autorità preposte ai farmaci si stanno orientando verso un criterio di purezza a livello del ppm. E infatti, in una recente circolare, il Ministero della Sanità ha cominciato a prescrivere che, dei vari tipi di farmaci, vengano descritti qualità, impurezze e tipi di impurezze.

Attualmente, quindi, coesistono due tendenze, nel campo della chimica fine (possiamo estrapolare). Da una parte, stiamo verificando un aumento delle restrizioni, del rigore nei confronti di prodotti impuri, mentre, dall'altra, assistiamo alla continuazione delle normali abitudini in materia di purezza.

Le leggi sui controlli dei prodotti chimici, attualmente in vigore o *in fieri*, parlano della purezza dei prodotti. I tests che vengono fatti sono eseguiti su prodotti più puri di quelli commerciali. Quale sarà il criterio definitivo? Il caso della saccarina insegna. Io ritengo che ci troveremo di fronte a due tipi di azione, che spingeranno in uno stesso senso. Da un lato, l'azione delle agenzie sanitarie, che pretenderanno criteri di purezza maggiormente restrittivi. Per contro, le imprese che riusciranno a mettere a punto sistemi di purificazione migliori dei concorrenti, agiranno sul mercato con questo nuovo strumento. Io credo che la purezza dei prodotti, per entrambi i motivi, sarà uno dei cavalli vincenti — o perdenti — delle industrie.

A questo punto, vi sono alcune considerazioni essenziali, per coloro che operano nel mondo delle industrie, e degli organi di controllo. La prima considerazione è di carattere tecnico. Prendiamo il caso dei farmaci. Nei fatti, la tecnica analitica che comincia ad entrare nell'uso comune è la cromatografia liquida. Significa, quanto meno, il ppm.

La cromatografia liquida è, sul piano analitico, il mezzo del presente e del futuro: è versatile, non ha come la gascromatografia limitazioni di classi di prodotti, può essere adibita ad ogni tipo di sostanza. Essa presenta un vantaggio sulle altre tecniche anche sul piano preparativo. Si può già adesso separare con strumentazione apposita fino a 1 kg/giorno di sostanza. È chiaro che non si può pensare di purificare i prodotti comuni con tale sistema. Ma i peptidi, o sostanze care, sì. Noi abbiamo preso alcune encefaline in commercio: sono prodotti carissimi, si parla di pg, non di grammi, e di decine o centinaia di milioni al chilo. Sono per lo più impure. Purificare 1 kg di encefalina, in un giorno, ammesso che uno l'abbia, significa con poche ore di lavoro avere un'enorme quantità di prodotto purissimo. Stiamo lavorando in due direzioni: la messa a punto di nuove fasi, e la messa a punto di una apparecchiatura che permetta di separare 10 kg/giorno (3 t/anno). Una simile apparecchiatura potrebbe essere essenziale per prodotti cari ma non troppo: 1-2 milioni al kg. Ma tutto ciò è l'avvenire.

Vi è un periodo intermedio, che può essere critico per le industrie operanti nella chimica fine. Vogliamo riportare alcuni dati, presi da un catalogo di prodotti in normale uso di laboratorio:

Cloruro stannoso, 97%: g 250, lire 7.300;

Cloruro stannoso, 98%: g 250, lire 15.100;

Rubidio ioduro: g 10, lire 7.500;

Rubidio ioduro, suprapuro: g 10, lire 16.500;
Potassio bicarbonato, per analisi: kg 1, lire 10.600;
Potassio bicarbonato, purissimo: kg 1, lire 5.800;
Metilene cloruro, per analisi pesticidi: l 2,5, lire 30.800;
Metilene cloruro, stabilizzato: l 2,5, lire 11.500;
Pregnenolone: kg 1, lire 320.500;
Pregnenolone, puro: kg 1, lire 820.000.

In altri termini, la purezza ha, nei fatti, un costo. Ora, è chiaro che occorrerà essere realisti e adeguare i costi ai criteri di purezza richiesti. Questo vale per i costi delle materie prime fissati dal C.I.P. o comunque controllati, e varrà per quelli liberi.

Credo di non sbagliarmi di molto nel prevedere che, per motivi di tutela del consumatore o per motivi di concorrenza commerciale, è questa la direzione nella quale ci stiamo muovendo.

Requisiti di purezza dei farmaci

G. BATTAGLINO

Direzione Generale del Servizio Farmaceutico, Ministero della Sanità, Roma

L'INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA.

L'industria farmaceutica internazionale ha preso le mosse dall'industria chimica di base, mentre quella Italiana ha preso origine da attività professionali individuali, quali ad esempio l'esercizio della farmacia. Questo significa che l'industria farmaceutica italiana è stata maggiormente interessata nello sviluppo e nell'impiego di prodotti di carattere biologico, piuttosto che nello *screening* di prodotti di sintesi dotati di attività farmacologica.

Ne è derivato che, nel campo della ricerca farmaceutica, l'Italia si è rivolta, all'inizio, alle applicazioni pratiche di sostanze farmaceutiche note, ritenendole più importanti dello sviluppo di nuovi farmaci. L'assenza di una legge brevettuale per i prodotti farmaceutici ha poi notevolmente influenzato questa situazione. Negli ultimi anni, tuttavia, le cose sono notevolmente cambiate e anche l'industria farmaceutica italiana si è rivolta verso lo sviluppo di nuove sostanze di sintesi. Il risultato di questo sforzo è stata la messa a punto di diverse sostanze farmaceutiche quali, ad esempio, quelle riportate nella Fig. 1.

Attualmente in Italia vi sono 410 industrie produttrici di specialità farmaceutiche per uso umano, 114 produttrici di materie prime di impiego farmaceutico (42 delle quali producono anche specialità per uso umano); vi sono poi 70 industrie produttrici di specialità medicinali per uso veterinario (39 delle quali producono anche specialità per uso umano).

Nel periodo dal 1962 al 1978, a causa dello sviluppo tecnologico e dei sempre più severi controlli da parte delle autorità sanitarie, il numero delle industrie farmaceutiche si è progressivamente ridotto da 770 a 410 (Tab. 1). A causa di ciò, il numero delle industrie farmaceutiche italiane è inferiore alla media europea (Tab. 2 e Fig. 2). La maggior parte delle officine farmaceutiche, e quindi del fatturato farmaceutico, è concentrata in quattro regioni: Lombardia, (44,3 % delle industrie e 61,9 % del fatturato); Lazio (16,9 % e 16,2 %); Toscana (8,9 % e 7,9 %) e Veneto (3,7 % e 4,2 %). La Fig. 3 evidenzia la distribuzione percentuale del fatturato farmaceutico in Italia.

Nel 1978 il fatturato farmaceutico italiano è stato di circa 1.900 milioni di dollari; la Fig. 4 mostra una comparazione di alcuni fra i più importanti mercati farmaceutici europei, relativa all'anno 1978. Nella colonna di sinistra sono riportati i fatturati farmaceutici

Tabella 1. - Industrie farmaceutiche operanti in Italia dal 1962 al 1978.

ANNO	Numero di industrie	Indice
1962	770	100
1963	750	97
1964	735	95
1965	750	97
1966	747	97
1967	665	86
1968	643	83
1969	624	81
1970	595	77
1971	566	73
1972	531	69
1973	527	68
1974	494	64
1975	487	63
1976	464	60
1977	452	59
1978	410	53

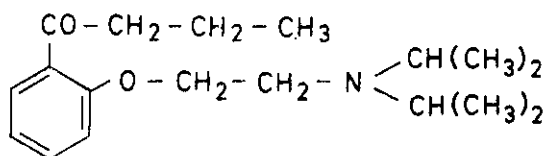
e in quella di destra le unità vendute. Come paragone sono indicati anche i fatturati farmaceutici degli Stati Uniti e del Giappone.

È da considerare, tuttavia, che la comparazione del numero di unità vendute non fornisce informazioni statisticamente significative, a causa delle differenti forme di confezionamento e di vendita esistenti nei diversi Paesi (farmacie, ospedali, ecc.).

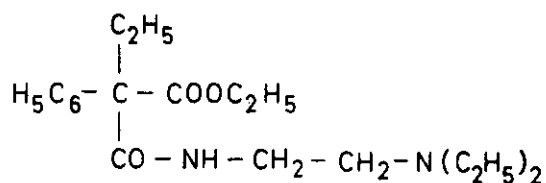
Dalla figura precedente si può anche notare la differente situazione esistente nei vari paesi per quanto concerne il prezzo di vendita dei farmaci. Considerando, ad esempio, la differenza esistente tra Francia, Germania e Italia, si può osservare come i prezzi più alti si riscontrino nella seconda, dato che si può evincere considerando la maggior differenza esistente tra le due colonne, quella del fatturato e quella delle unità vendute.

KETOCAINA

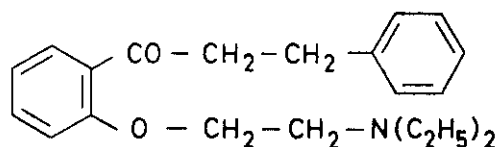
C.T.: Anestetico

FENALAMIDE

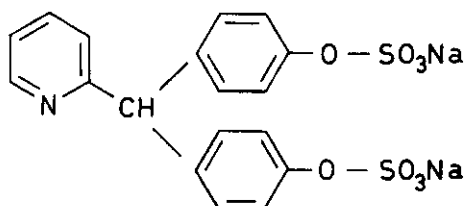
C.T.: Spasmolitico

ETA FENONE

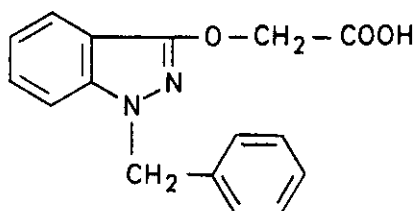
C.T.: Vasodilatatore coronarico

SODIO PICOSOLFATO

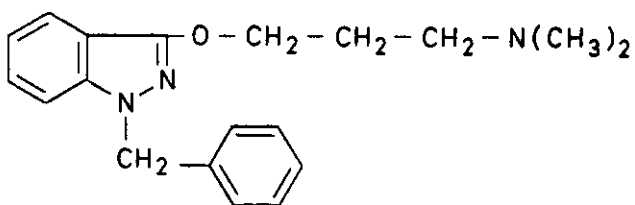
C.T.: Lassativo - Catarchico

BENDAZAC

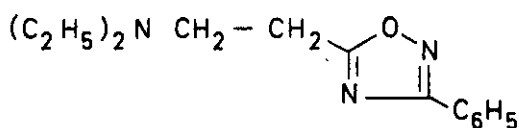
C.T.: Chemioterapico

BENZIDAMINA

C.T.: Antiflogistico

OXOLAMINA

C.T.: Antitosse periferico

TERIZIDONE

C.T.: Antisettico - Antibatterico

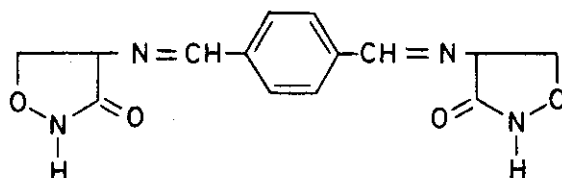


FIG. 1. - Esempi di sostanze farmaceutiche di sintesi

Tabella 2. - Distribuzione delle industrie farmaceutiche nei principali stati europei.

PAESE	Industrie		Industrie per milioni di abitanti	
	N.	Indice Italia = 100	N.	Indice Italia = 100
Italia	410	100	7,2	100
Francia	447	109	8,5	118
Germania Federale	641	156	10,4	144
Regno Unito	475	116	8,5	118
Belgio	442	108	45,1	626
Olanda	294	72	21,5	298
Spagna	463	113	13,1	182

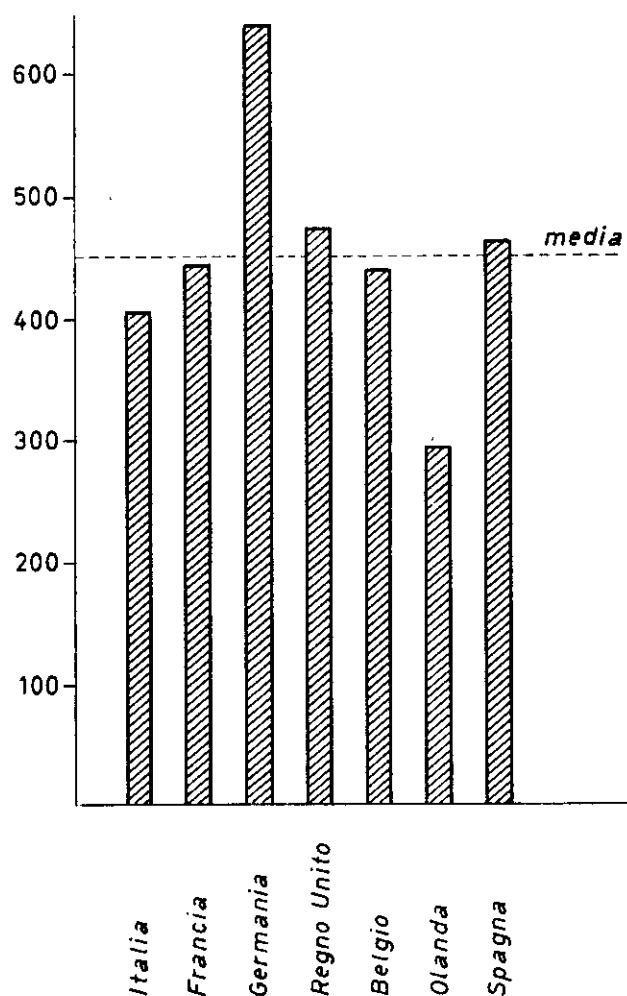


FIG. 2. - Numero d'industrie farmaceutiche

Nella Fig. 5 viene indicato il consumo farmaceutico *pro capite*, in quattro dei più importanti mercati farmaceutici europei. Come si può osservare, per quanto concerne i consumi, l'Italia si trova al secondo posto, dopo la Francia, ma la spesa è minore rispetto alle altre nazioni comparate, stante quanto già detto riguardo all'altezza delle due colonne.

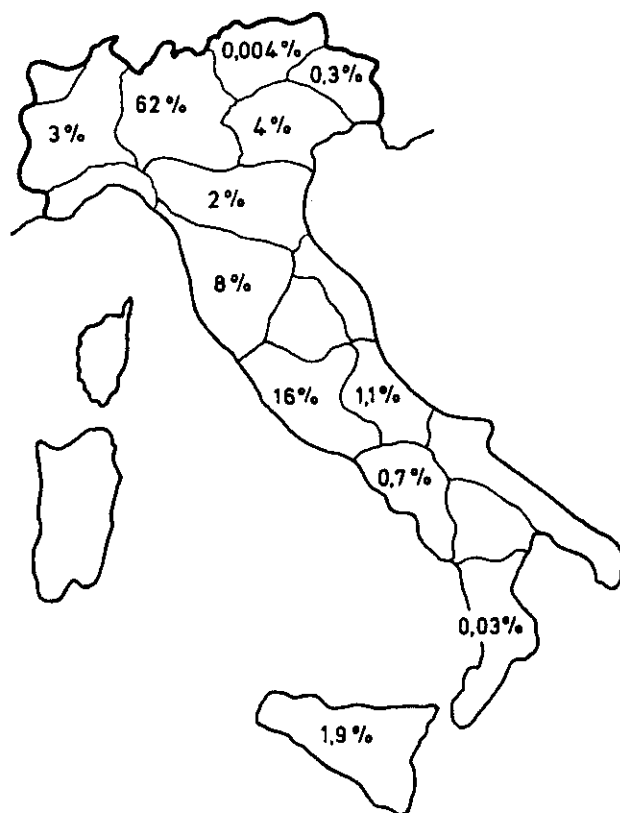


FIG. 3. - Distribuzione del fatturato farmaceutico industriale (in percentuale)

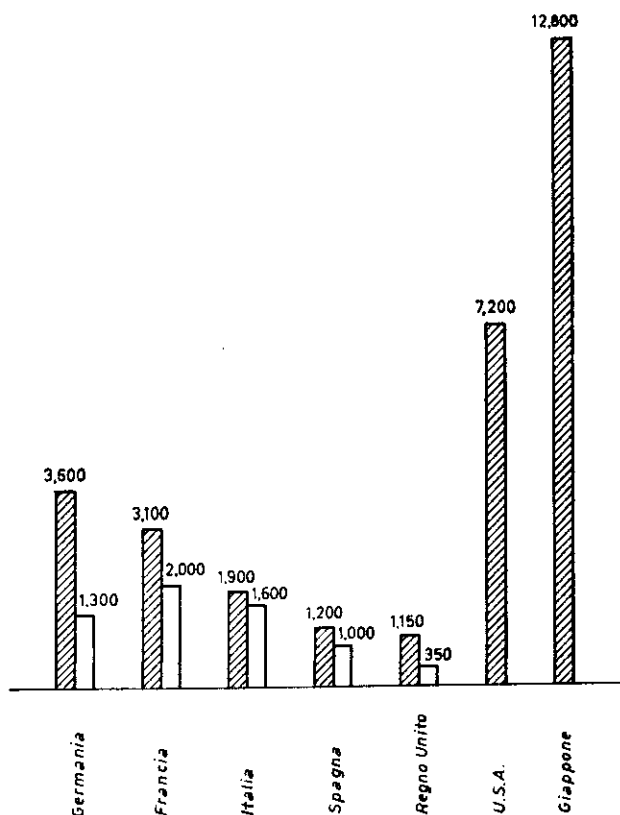


FIG. 4. - Dimensioni di alcuni dei principali mercati farmaceutici nel 1978 (U.S. dollari x 000.000)

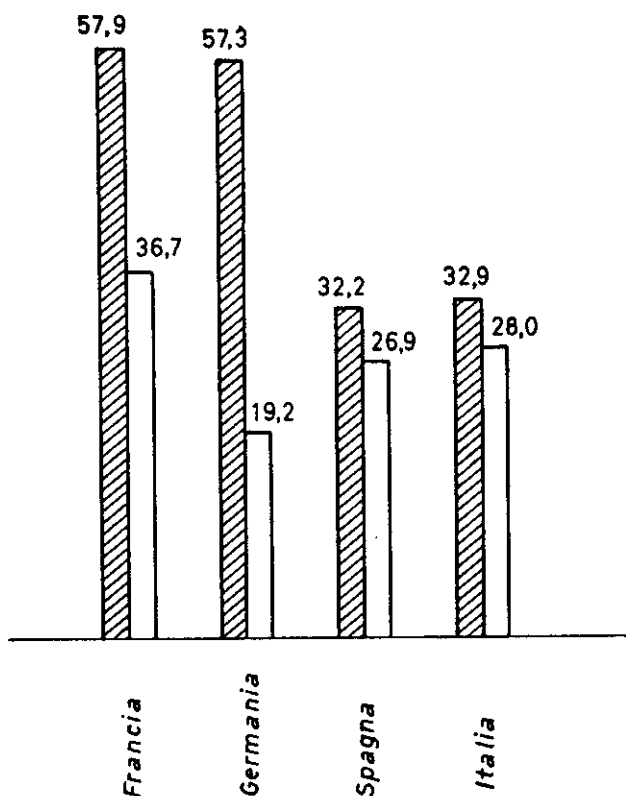


Fig. 5. - Consumo farmaceutico annuo *pro capite* nel 1978 (espresso in U.S. dollari)

Nella Tab. 3 è riportato il consumo farmaceutico totale, espresso in dollari, suddiviso secondo classi terapeutiche. Come si può osservare, la maggior parte del consumo farmaceutico italiano (26,5%) è rappresentato da farmaci del sistema digestivo, in cui, tuttavia, sono stati inclusi gli epatoprotettori e i farmaci lipotropici. Nella Tab. 4 sono riportati dei dati che permettono di avere un'idea sulla spesa farmaceutica media annuale per ogni abitante per diverse nazioni.

Alla fine del 1978 erano presenti sul mercato farmaceutico italiano 7564 specialità farmaceutiche, pari a 13979 confezioni; tuttavia, questi numeri sono destinati a ridursi notevolmente, a causa delle sempre maggiori richieste di dati per l'approvazione, da parte delle autorità sanitarie (Fig. 6).

IL CONTROLLO DEI FARMACI.

Dal momento che i farmaci rappresentano un'importante sezione del Servizio sanitario italiano, le autorità sanitarie effettuano un controllo completo approfondito, che può essere riassunto nei seguenti punti:

- 1) controllo della produzione farmaceutica;
- 2) controllo delle specialità farmaceutiche introdotte sul mercato;
- 3) controllo della pubblicità sanitaria dei farmaci esenti dall'obbligo di ricetta medica;

Tabella 3. - *Suddivisione dei principali mercati farmaceutici europei in relazione alle classi terapeutiche per l'anno 1978.*

CLASSI TERAPEUTICHE	Regno Unito	Germania	Spagna	Francia	Italia
Varie	27,1	25,5	24,7	22,7	31,4
Farmaci del S.N.C.	16,5	12,8	8,5	13,7	8,2
Farmaci del sistema respiratorio	12,4	9,4	12,9	8,5	8,8
Farmaci cardiovascolari	18,5	25,7	8,1	22,3	12,1
Antibiotici sistemici	12,0	6,1	24,9	10,6	13,0
Farmaci del sistema digestivo	13,5	20,5	20,9	22,2	26,5

Tabella 4. - *Consumo annuale pro capite suddiviso per classi terapeutiche (1978).*

CLASSI TERAPEUTICHE	Regno Unito		Italia		Spagna		Germania Fed.		Francia	
	Unità vendute	Dollari	Unità vendute	Dollari	Unità vendute	Dollari	Unità vendute	Dollari	Unità vendute	Dollari
Farmaci del sistema digestivo	—	2,86	7,77	8,29	5,41	6,56	3,43	11,14	7,91	11,58
Antibiotici sistemici	—	2,10	2,28	4,13	3,24	6,09	0,56	2,99	2,47	5,86
Farmaci del sistema cardiovascolare	—	2,70	3,25	4,79	1,70	3,21	3,21	15,36	5,04	13,70
Farmaci del sistema respiratorio	—	2,32	3,74	2,86	4,95	4,41	3,33	5,73	5,40	5,27
Farmaci del S.N.C.	—	3,44	3,51	2,67	4,40	3,09	3,54	7,17	5,90	7,85
Miscellanea	—	6,93	7,41	10,15	7,24	8,88	5,12	14,91	9,97	13,54
TOTALE ...	—	20,35	27,96	32,89	26,94	32,24	19,19	57,30	36,69	57,90
Costo medio	—	—	1,18	—	1,20	—	2,99	—	1,58	—

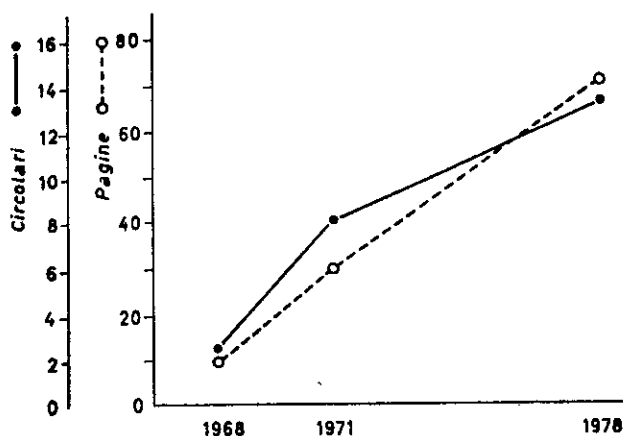


FIG. - 6 Istruzioni emanate dal Ministero della Sanità

- 4) controllo dei tests pre-clinici per i farmaci « di nuova istituzione »;
- 5) controllo dell'assistenza farmaceutica.

Il controllo sulla produzione farmaceutica viene esercitato mediante ispezioni alle officine farmaceutiche di materie prime, preparati galenici e specialità medicinali, al fine di verificare la conformità della produzione, sia per quanto concerne le apparecchiature di produzione e controllo, sia per quanto concerne lo stato igienico dei locali.

Ciò che comunque interessa particolarmente in questa sede è la valutazione chimica dei farmaci, ai fini della loro eventuale autorizzazione all'immissione in commercio, previo esame chimico e tossico-farmacologico. I protocolli tecnico-analitici che devono essere presentati, a corredo delle domande di registrazione di un farmaco, devono necessariamente comprendere, in accordo anche con le direttive C.E.E.:

- 1) la descrizione quali-quantitativa di tutti i costituenti la specialità;
- 2) la descrizione delle caratteristiche e dei controlli sui materiali di confezionamento;
- 3) la descrizione dei controlli quali-quantitativi da effettuarsi su ogni materia prima utilizzata, sia essa un principio attivo o un eccipiente;
- 4) la descrizione del procedimento di fabbricazione;
- 5) la descrizione dei controlli da effettuarsi nel corso della fabbricazione;
- 6) la descrizione dei controlli da effettuarsi sul prodotto finito;
- 7) la descrizione delle prove effettuate per poter fissare un periodo di validità alla specialità.

Il punto su cui l'Ufficio Chimico della Direzione Generale del Servizio Farmaceutico ha maggiormente insistito, in questi ultimi anni, è stata la caratterizzazione, più dettagliata possibile, delle materie prime che entrano a far parte della composizione di una specialità. Le richieste dell'Ufficio Chimico si sono rivolte sia ai produttori di specialità medicinali, sia ai produttori di materie prime, ed esse si sono differenziate in due casi limite: quelle cioè effettuate per le materie prime già iscritte in una Farmacopea e quelle per le sostanze non iscritte in una Farmacopea.

Nel primo caso, in quello cioè di sostanze già iscritte in una Farmacopea, le richieste ministeriali si possono così condensare:

a) l'osservanza delle monografie della Farmacopea Italiana o della Farmacopea Europea è obbligatoria per tutte le materie prime che vi figurano;

b) nel caso di conformità di un componente alle specifiche della Farmacopea Italiana o della Farmacopea Europea o della Farmacopea di uno degli Stati comunitari, la descrizione dei metodi di analisi e di determinazione del titolo può essere sostituita dal riferimento particolareggiato alla Farmacopea in questione. Tuttavia, qualora una materia prima, iscritta nella Farmacopea Italiana o nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea di uno degli Stati membri, presenti impurezze non menzionate nella monografia di detta Farmacopea, queste impurezze devono essere segnalate con l'indicazione del tasso massimo ammissibile e deve essere proposto un metodo adeguato di ricerca. Il riferimento ad una qualsiasi Farmacopea di Paesi membri o di Paesi terzi può essere autorizzato se la sostanza non è descritta né nella Farmacopea Italiana né nella Farmacopea Europea; in tal caso, dovrà essere presentata la monografia utilizzata accompagnata, se del caso, da una traduzione eseguita sotto la responsabilità del richiedente;

c) per le analisi correnti, relative a ciascuna partita di una materia, è obbligatoria soltanto l'osservanza della parte della Farmacopea relativa ai controlli (purezza e dosaggio), mentre i caratteri di identità possono non essere tutti necessariamente verificati, purché quelli adottati permettano una caratterizzazione inequivocabile. Il riferimento alla monografia della Farmacopea deve essere allora accompagnato da precisazioni a tale riguardo;

d) qualora la specificazione di una monografia di una Farmacopea sia insufficiente a garantire la qualità del principio attivo, le Autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni del responsabile dell'immissione in commercio.

Qualora invece si tratti di un componente non iscritto in alcuna Farmacopea, le richieste ministeriali prevedono che il responsabile dell'immissione in commercio presenti, sul componente, una monografia comprendente:

a) la denominazione del componente indicata tramite la D.C.It. o, in mancanza, la D.C.I. raccomandata dall'O.M.S., che potrà essere accompagnata da un'altra denominazione comune, o, in mancanza anche di questa, la denominazione scientifica esatta. Per i prodotti privi di D.C. o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo, all'occorrenza, ogni altra utile precisazione.

b) la descrizione del componente, conforme a quella adottata nella redazione delle monografie della Farmacopea Italiana e corredata da tutte le precisazioni necessarie, in particolare per quanto riguarda la dimostrazione della struttura molecolare (es.: spettri U.V., I.R., N.M.R., di massa, ecc.) e un'indicazione sommaria del procedimento di sintesi;

c) le reazioni di identificazione, sia quelle che consentono la caratterizzazione completa della sostanza,

sia quelle destinate alla analisi rapida per il controllo di routine;

d) i saggi di purezza, descritti in funzione dell'esame delle impurezze prevedibili, particolarmente di quelle che possono provocare effetti secondari non desiderabili e di quelle che, considerata la formulazione oggetto della registrazione, potrebbero espletare un'azione negativa sulla stabilità del prodotto o influenzare i risultati analitici;

e) le tecniche analitiche di determinazione quantitativa, che debbono essere riportate in maniera dettagliata, affinché siano correttamente riproducibili. Qualora per l'analisi vengano utilizzate apparecchiature particolari, le stesse dovranno essere descritte dettagliatamente, fornendone, possibilmente, anche un disegno. Se vengono impiegati reattivi particolari, di uso non corrente, gli stessi dovranno essere descritti riportandone la composizione ed il metodo di preparazione. La precisione del metodo, la sua accuratezza e i limiti di accettazione dei risultati debbono essere specificati e motivati. Per i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui la presenza di principi ad attività diverse esiga un controllo chimico, fisico o biologico dei principali costituenti, da quello di prodotti contenenti uno o più gruppi di

principi della stessa attività, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;

f) la descrizione delle metodiche impiegate, i risultati ottenuti e le considerazioni che hanno permesso di valutare la stabilità della sostanza. Allorché il prodotto possa dar luogo alla formazione di prodotti tossici di degradazione, questi dovranno essere indicati, corredandoli con un'indagine chimica e tossico-farmacologica delle alterazioni subite, e con la descrizione dei metodi di caratterizzazione e di dosaggio degli stessi.

Infine, può risultare interessante, non solo da un punto di vista meramente statistico, ma anche al fine di valutare gli sforzi prodotti dall'autorità sanitaria per raggiungere i suoi obiettivi, riportare il quadro riepilogativo dell'attività svolta dalla Direzione Generale del Servizio Farmaceutico durante l'anno 1978:

- Ispezioni ad officine farmaceutiche: 155;
- Controlli su specialità farmaceutiche: 292 (di cui 29 con esito negativo);
- Controlli su preparazioni galeniche: 37 (di cui 5 con esito negativo);
- Nuove specialità registrate: 185;
- Specialità ritirate dal commercio: 1163.

Prevenzione sanitaria e requisiti di purezza nella chimica fine

A. MACRÌ, G. SALVATORE e V. SILANO

Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

INTRODUZIONE.

La corretta definizione e la puntuale osservanza dei requisiti di purezza dei numerosi composti chimici, a cui con diverse modalità e intensità è esposto l'uomo, sono momenti essenziali della prevenzione sanitaria, che trovano pieno riconoscimento nella legislazione italiana.

L'importanza di tali aspetti scaturisce, fra l'altro, da due importanti elementi. Il primo concerne il fatto che le proprietà di purezza rappresentano parte essenziale delle specifiche dei composti chimici, che possono condizionare i risultati delle complesse sperimentazioni tossicologiche che precedono i provvedimenti di autorizzazione alla produzione ed all'uso. Pertanto, l'immissione in commercio di un prodotto chimico (ad es. additivo, antiparassitario, ecc.) che non corrisponde alle caratteristiche di purezza del composto, a tempo debito utilizzato per le sperimentazioni tossicologiche, equivale all'immissione in commercio di un prodotto non autorizzato che, in alcuni casi, può anche presentare gravi rischi per la salute.

Il secondo elemento da considerare è che alcuni requisiti di purezza sono imposti espressamente per impedire l'esposizione dell'uomo a dosi pericolose di specifici contaminanti tossici. In tal caso, l'immissione in commercio di un prodotto chimico non conforme ai requisiti di purezza determina gravi rischi per la salute di gruppi anche ampi di popolazione. Tali argomentazioni, per quanto sintetiche, dovrebbero valere a porre con chiarezza la necessità della più scrupolosa osservanza delle norme vigenti e a giustificare la massima vigilanza dell'Amministrazione sanitaria in tale settore.

Questa relazione concerne una descrizione sintetica di alcuni criteri sanitari e meccanismi normativi operanti nel nostro Paese per la definizione dei requisiti di purezza dei composti chimici. Tali criteri e meccanismi sono esemplificati attraverso l'esame delle seguenti classi di composti: additivi, coloranti, materiali a contatto con alimenti, antiparassitari, coadiuvanti tecnologici e prodotti industriali per l'alimentazione animale. Ovviamente, questo lavoro non intende esaurire tutti gli aspetti igienico-sanitari connessi con tali classi di composti che sono ampiamente trattati in numerose altre pubblicazioni [1-10].

ADDITIVI PER ALIMENTI.

Gli additivi chimici consentiti nella preparazione, per la lavorazione e per la conservazione delle sostanze alimentari (Tab. 1 e 2), sono disciplinati da numerosi decreti ministeriali (Tab. 3) i più importanti dei quali sono quelli del 31 marzo 1965, del 22 dicembre 1967 e del 2 dicembre 1978 [11-12]. Tali decreti forniscono liste positive per gli additivi consentiti e, con eccezione dei coloranti, indicano anche gli alimenti per i quali viene autorizzato l'uso degli additivi, per ognuno dei quali vengono specificate le quantità massime ammesse. Tali decreti, inoltre, fissano le caratteristiche chimico-fisiche ed i requisiti specifici di purezza degli additivi e dei coloranti, secondo il disposto dell'articolo 22 della legge 30 aprile 1962, n. 283. Tali requi-

Tabella 1. - *Categorie di additivi e coloranti consentiti per alimenti.*

Conservativi:

- antimicrobici;
- sostanze destinate principalmente ad altri usi ma aventi un effetto conservativo secondario;
- antiossidanti.

Stabilizzanti, addensanti e gelificanti.

Emulsionanti.

Sostanze aromatizzanti:

- naturali;
- artificiali.

Alimenti per lieviti.

Sostanze per trattamenti in superficie.

Vari e amidi modificati.

Coloranti:

- per la massa e la superficie;
 - per la superficie.
-

Tabella 2. - *Additivi consentiti per alimenti.*

I. ANTIMICROBICI

E 200-203	Acido sorbico e sorbati (Na, K e Ca)
E 210-213	Acido benzoico e benzoati (Na, K e Ca)
E 214-219	Metile, etile e propile p-ossibenzoato e sali sodici dell'estere metilico, etilico e propilico dell'acido p-ossibenzoico
E 220-224 226-227	Anidride solforosa, solfiti (Na e Ca), bisolfito (Na e Ca) e metabisolfiti (Na e K)
E 230-232	Difenile, ortofenilfenolo e ortofenilfenato di sodio (solo per trattamenti in superficie)
E 233	Tiabendazolo (solo per trattamenti in superficie)
E 235	Pimaricina (solo per trattamenti in superficie)
E 236-238	Acido formico e formiati (Na e Ca)
E 239	Esametilentetramina

II. CONSERVANTI SECONDARI

E 249-252	Nitrito (Na e K) e nitrato (Na e K)
E 260-263	Acido acetico, acetato (K, Na e Ca)
E 270	Acido lattico
E 280-283	Acido propionico e propionato (Na, K e Ca)
E 284	Nisina

III. ANTIOSSIDANTI

E 220-226	Come da punto I.
E 270	Come da punto II.
E 300-304	Acido ascorbico, ascorbati (Na e Ca), ascorbile palmitato e diacetato
E 306-309	Alfa-, gamma- e delta-tocoferoli sintetici, miscela di tocoferoli di origine naturale
E 310-312	Gallati (ottile, dodecile e propile)
E 320-321	Butil-ossi-anisolo e butil-ossi-toluene
E 322	Lecitina di soia
E 325-327	Lattato (Na, K e Ca)
E 330-333	Acido citrico e citrati (Na, K e Ca)
E 334-337	Acido tartarico e tartrati (Na e K)
E 338-341	Acido ortofosforico e ortofosfati (Na, K e Ca)

IV. GELIFICANTI, ADDENSANTI E STABILIZZANTI

E 338-341	Come da punto III.
E 400-405	Acido alginico e alginati (Na, K, NH ₄ , Ca e propilenglicole)
E 406	Agar-agar
E 407	Carragenine-carragenati
E 408	Furcellarano
E 410	Farina di semi di carrube
E 411	Farina di semi di tamarindo
E 412	Farina di semi di guar
E 413	Gomma adragante
E 414	Gomma arabica
E 420	Sorbitolo e sciroppo di sorbitolo
E 421	Mannitolo
E 422	Glicerolo
E 440	Pectina e pectina amidata
E 450	Polifosfati (K e Na)
E 460-466	Cellulosa (microcristallina, metil-, idrossipropil-, idrossipropilmetil-, metiletil-, carbossimetil-)

V. EMULSIONANTI

E 322	Come da punto III.
E 470	Sali degli acidi grassi (Na, K e Ca)
E 471	Mono- e digliceridi degli acidi grassi
E 472	Esteri acetici, lattici, citrici, tartarici, mono- e diacetiltartarici, acetico-tartarici dei mono- e digliceridi degli acidi grassi
E 473-474	Sucroesteri e sucrogliceridi
E 475	Esteri poligliceridi degli acidi grassi
E 477	Esteri del propilenglicol con acidi grassi
E 480	Acido stearyl-2-lattilico
E 481-482	Stearoil-2-lattilato (Na, Ca)
E 483	Tartrato di stearole

VI. AROMATIZZANTI ARTIFICIALI

—	Etile acetato
—	Aldeide paratoluica
—	Allile capronato
—	Dimetilresorcina
—	Metilamilchetone
—	Metilciclopentenolone
—	Etilbetanaftolo
—	Allilecicloesanpropionato
—	Metile-eptincarbonato
—	Etil-metilfenilglicidato
—	Etilvanilina
—	Gamma-nonallattone
—	Ossictronellale
—	Metilioni
—	Naftilmetilchetone
—	Propenilguaeetolo (ossimetilanetolo)
—	Undecalattone

VII. ALIMENTI PER LIEVITI

—	Ammonio carbonato e bicarbonato
—	Ammonio fosfato monobasico e bibasico
—	Calcio fosfato monobasico
—	Tiamina cloridrato

VIII. SOSTANZE PER TRATTAMENTI IN SUPERFICIE

E 240-241	Silicati (Na e K)
E 242	Calce spenta
E 243	Paraffina solida
E 244	Cera carnauba
E 245	Acqua di calce
—	Olio vasellina, gomma lacca bianca raffinata, soluzione di acqua ossigenata ed ammoniacca, sodio ipoclorito e resine cumarone-indene

IX. VARI

—	Solfato e gluconato ferrosi
—	Acido metatartarico
—	Magnesio carbonato
—	Acido l-ascorbico
—	Biossido di silicio idrato
—	Glucone-delta lattone
—	Calcio fosfato tribasico
—	Calcio carbonato
—	Bicarbonato (Na e K)
—	Calcio cloruro

Segue: Tabella 2. - Additivi consentiti per alimenti.

X. COLORANTI PER LA MASSA E LA SUPERFICIE			
E 100	Curcumina	E 150	Caramello
E 101	Riboflavina	E 151	Nero brillante BN
E 102	Tartrazina	E 153	Carbone medicinale
E 104	Giallo chinolina	E 160	Carotenoidi
E 110	Giallo arancio S	E 161	Xantofille
E 120	Cocciniglia, acido carminico	E 162	Rosso di barbabietola
E 122	Azorubina	E 163	Antociani
E 123	Amaranto (solo per il caviale e succedanei)	XI. COLORANTI PER SUPERFICIE	
E 124	Ponceau 4R	E 170	Carbonato di calcio
E 127	Eritrosina	E 171	Biossido di titanio
E 131	Blu patent V	E 172	Ossidi e idrossidi di ferro
E 132	Indigotina	E 173	Alluminio
E 140	Clorofille	E 174	Argento
E 141	Complessi rameici delle clorofille e clorofilline	E 175	Oro
E 142	Verde acido brillante BS	E 180	Pigmento rosso

Tabella 3. - Leggi e decreti riguardanti gli additivi e coloranti per alimenti.

Legge 30 aprile 1962 n. 283 (G.U. n. 139, 4 giugno 1962 *)	D.M. 31 ottobre 1972 (G.U. n. 300, 18 novembre 1972)
Legge 26 febbraio 1963 n. 441 (G.U. n. 98, 11 aprile 1963)	D.M. 20 dicembre 1972
I. ADDITIVI	D.M. 17 gennaio 1973 (G.U. n. 56, 1° marzo 1973)
D.M. 19 gennaio 1963 (G.U. supp. n. 64, 7 marzo 1963)	D.M. 22 giugno 1973 (G.U. n. 194, 28 luglio 1973)
D.M. 3 dicembre 1963 (G.U. n. 332, 12 dicembre 1963)	D.P.R. 15 ottobre 1973 (G.U. n. 305, 27 novembre 1973)
D.M. 31 marzo 1965 (G.U. supp. n. 101, 22 aprile 1965) (*)	D.M. 29 dicembre 1973 (G.U. n. 13, 15 gennaio 1974)
D.M. 19 luglio 1965 (G.U. n. 184, 24 luglio 1965)	D.M. 6 marzo 1974 (G.U. n. 88, 3 aprile 1974)
D.M. 3 gennaio 1966	D.M. 6 dicembre 1975 (G.U. n. 342, 30 dicembre 1975)
D.M. 19 febbraio 1966 (G.U. n. 72, 23 marzo 1966) (*)	D.M. 31 marzo 1976 (G.U. n. 117, 5 maggio 1976)
D.M. 2 maggio 1967 (G.U. n. 143, 10 giugno 1967)	D.M. 15 luglio 1976 (G.U. supp. n. 211, 11 agosto 1976)
D.M. 26 luglio 1967 (G.U. n. 204, 16 agosto 1967)	D.M. 30 dicembre 1976 (G.U. n. 3, 5 gennaio 1977)
D.M. 28 dicembre 1967 (G.U. n. 37, 12 febbraio 1968)	D.M. 18 maggio 1978 (G.U. n. 157, 8 giugno 1978)
D.M. 20 febbraio 1968 (G.U. n. 89, 5 aprile 1968)	D.M. 28 luglio 1978 (G.U. n. 231, 19 agosto 1978)
D.M. 14 giugno 1968 (G.U. n. 173, 10 luglio 1968) (*)	D.M. 20 ottobre 1978 (G.U. supp. n. 337, 2 dicembre 1978) (*)
D.M. 12 febbraio 1969 (G.U. n. 95, 14 aprile 1969)	D.M. 16 gennaio 1979 (G.U. n. 21, 22 gennaio 1979)
D.M. 10 luglio 1969 (G.U. n. 184, 22 luglio 1969)	II. COLORANTI
D.M. 12 agosto 1969 (G.U. n. 220, 29 agosto 1969)	D.M. 22 dicembre 1967 (G.U. n. 28, 1° febbraio 1968) (*)
D.M. 29 dicembre 1969 (G.U. n. 10, 13 gennaio 1970)	D.M. 10 luglio 1969 (G.U. n. 189, 26 luglio 1969)
D.M. 15 dicembre 1970 (G.U. n. 6, 9 gennaio 1971)	D.M. 15 dicembre 1970 (G.U. n. 6, 9 gennaio 1976)
D.M. 3 maggio 1971 (G.U. n. 132, 26 maggio 1971)	D.M. 6 marzo 1975 (G.U. n. 71, 13 marzo 1976)
D.M. 30 luglio 1971 (G.U. n. 229, 11 settembre 1971)	D.M. 31 marzo 1976 (G.U. n. 117, 5 maggio 1976)
D.M. 20 dicembre 1971 (G.U. n. 7, 10 gennaio 1972)	D.M. 3 settembre 1976 (G.U. n. 249, 16 settembre 1976)
D.M. 9 maggio 1972 (G.U. n. 131, 25 maggio 1972)	D.M. 21 marzo 1977 (G.U. n. 92, 5 aprile 1977)
D.M. 24 giugno 1972 (G.U. n. 184, 17 luglio 1972)	D.M. 19 aprile 1977 (G.U. n. 106, 20 aprile 1977)
D.M. 1° luglio 1972 (G.U. n. 186, 19 luglio 1972)	

(*) I decreti contrassegnati con l'asterisco sono quelli più importanti per quanto concerne i requisiti di purezza.

siti sono riassunti nelle Tab. 4-9. Una prima considerazione da farsi è che, per la maggior parte degli additivi, la legge prevede un tenore minimo in genere vicino al 99%. In particolare, per gli antimicrobici e conservanti secondari vi sono requisiti generali di purezza (Tab. 4), relativi essenzialmente ad alcuni metalli pesanti (As, Pb, Cu, Zn), e requisiti specifici (Tab. 5.I e 5.II), relativi fra l'altro all'intervallo di fusione ed alle sostanze volatili. I requisiti specifici di purezza degli antiossidanti (Tab.5.III) riguardano invece, oltre alle sostanze volatili, principalmente l'intervallo di fusione, l'assorbanza specifica e le ceneri sol-

Tabella 4. - Requisiti generali di purezza per antimicrobici e conservanti secondari.

Gli additivi non devono contenere:

- 1) più di 3 mg/kg di arsenico;
- 2) più di 10 mg/kg di piombo;
- 3) complessivamente più di 50 mg/kg di rame, di zinco, non dovendo tuttavia essere il tenore di zinco superiore a 25 mg/kg;
- 4) alcuna traccia dosabile di elementi pericolosi dal punto di vista tossicologico, in particolare di altri metalli pesanti, salvo deroghe riportate nei requisiti specifici di purezza.

Tabella 5. - *Requisiti specifici di purezza degli additivi alimentari.*

ADDITIVO		Tenore minimo %	Altri requisiti
I. ANTIMICROBICI:			
E 200-203	Acido sorbico e sorbati	98-99	Intervallo di fusione (3°C), materie volatili (\leq 1-3 %), aldeidi (\leq 0,1 %)
E 210-213	Acido benzoico e benzoati	99-99,5	Intervallo di fusione (3°C), cloro organico (\leq 0,06-0,07 %), sostanze riducenti (non deve consumare più di 0,5 ml di $KMnO_4$ N/10 per grammo), acidi policiclici, grado di acidità o di alcalinità
E 214-217	Metile, etile e propile p-ossibenzoato e relativi sali sodici	83-99,5	Intervallo di fusione (3°C), ceneri solfatate (\leq 0,05-39 %), acido salicilico (\leq 0,1 %), materie volatili (\leq 5 %, eccetto E 214 e E 216)
E 220-224 226-227	Anidride solforosa, solfiti (Na e Ca), bisolfito (Na e Ca) e metabisolfiti (Na e K)	95-99,5	Selenio (\leq 10 ppm), ferro (\leq 30-50 ppm, eccetto E 220)
II. CONSERVANTI SECONDARI:			
E 249-252	Nitrito e nitrato (Na e K)	98-99	Sostanze volatili (\leq 1 % solo nitrati), nitrati in nitriti (\leq 2 %), nitriti in nitrati (\leq 30 ppm)
E 260-263	Acido acetico, acetato (K, Na e Ca)	99-99,7	Acido formico e formiato ed altre impurezze ossidabili (\leq 0,2 %)
E 270	Acido lattico	80	Calcio (\leq 0,05 %), solfati (\leq 0,05 %), cloruro (\leq 0,02 %), ceneri (\leq 0,3 %), ferro (\leq 20 ppm), acido ossalico (\leq 0,15 %), acidi grassi, ferrocianuri e sostanze riducenti (assenza di tracce dosabili)
E 280-283	Acido propionico e propionato	99	Ferro (\leq 30 ppm), sostanze insolubili in acqua (\leq 0,3 %), materie volatili (\leq 4 %, eccetto E 280)
III. ANTIOSSIDANTI:			
E 220-226	Come da punto I		
E 270	Come da punto II		
E 300-304	Acido ascorbico, ascorbati (Na e Ca), ascorbile palmitato e diacetato	99	Intervallo di fusione (3-4 %), potere rotatorio specifico, ceneri solfatate (\leq 0,1-0,2 %), materie volatile (0,3-11 %), pH delle soluzioni
E 307-309	Alfa-, gamma- e delta-tocoferoli sintetici	96-97	Indice di rifrazione (intervallo \leq 0,004), peso specifico (intervallo \leq 0,011), assorbanza specifica ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$), ceneri solfatate (\leq 0,1 %)
E 310-312	Gallati (ottile, dodecile e propile)	98,5-99	Intervallo di fusione (\leq 3-4°C), assorbanza specifica ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$), materie volatili (\leq 0,5-1 %), ceneri solfatate (\leq 0,05 %), acidi liberi (\leq 0,5 %), composti organici del cloro (\leq 100 ppm)
E 320-321	Butil-ossi-anisolo e butil-ossi-toluene	98,5-99	Assorbanza specifica ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$), ceneri solfatate (\leq 0,005-0,05 %)
E 325-327	Lattato (Na, K e Ca)	98	Acidità (\leq 0,5 % espresso come acido lattico), sostanze riducenti (assenti)
E 330-333	Acido citrico e citrati (Na, K e Ca)	99-99,5	Materie volatili, ossalati (\leq 0,05 %), pH, fluoruri (\leq 30 ppm, solq per E 333)
E 334-337	Acido tartarico e tartrati (Na e K)	98-99	Ossalati (\leq 0,05 %), materie volatili (\leq 0,5-21 %)
E 338-341	Acido ortofosforico e ortofosfati (Na, K e Ca)	85-98	Fluoruri (\leq 10-50 ppm), sostanze insolubili in acqua (\leq 0,2 %, eccetto E 338 e E 341), materie volatili (eccetto E 338)
IV. GELIFICANTI, ADDENSANTI E STABILIZZANTI:			
E 338-341	Come da punto III		
E 400-405	Acido alginico e alginati (Na, K, NH_4 , Ca e propilenglicole)	88	Sostanze insolubili in NaOH (\leq 0,5 %), materie volatili (\leq 15 %), ceneri insolubili in 3N HCl (\leq 0,5 %)
E 406	Agar-agar	—	Ceneri, materie volatili, sostanze insolubili in particolari mezzi solventi, materie volatili

Segue: Tabella 5. - Requisiti specifici di purezza degli additivi alimentari.

ADDITIVO		Tenore minimo %	Altri requisiti
E 407	Carragenine-carragenati		
E 408	Furcellarano		
E 410	Farina di semi di carrube		
E 411	Farina di semi di tamarindo		
E 412	Farina di semi di guar		
E 413	Gomma adragante	—	Ceneri ($\leq 4\%$), materie volatili ($\leq 15\%$), sostanze insolubili in 3N HCl ($\leq 1\%$), amido, destrine e tannini (assenti al metodo analitico proposto)
E 414	Gomma arabica		
E 420	Sorbitolo e sciroppo di sorbitolo	91	Zuccheri riducenti ($\leq 0,3\%$ espresso come destrosio), ceneri solfatate ($\leq 0,1\%$), solfati ($\leq 0,01\%$), cloruri ($\leq 0,005\%$), nichelio (≤ 2 ppm)
E 421	Mannitolo	98	Intervallo di fusione (3°C), potere rotatorio specifico, materie volatili ($\leq 0,3\%$), zuccheri riducenti ($\leq 0,05\%$), solfati ($\leq 0,01\%$), cloruri ($\leq 0,07\%$), ceneri ($\leq 0,1\%$), nichelio (≤ 2 ppm)
E 422	Glicerolo	98	Peso specifico ($> 1,257$), intervallo dell'indice di rifrazione ($0,003$), butantrioli ($\leq 0,2\%$), composti clorurati ($\leq 0,003\%$ espresso come Cl), acidi ed esteri grassi ($\leq 0,1\%$), ceneri solfatate ($\leq 0,1\%$)
E 440	Pectina e pectina amidata	—	Acido galatturanico ($\geq 65\%$), materie volatili ($\leq 12\%$), ceneri insolubili in 3N HCl ($\leq 1\%$), tenore massimo di metanolo, etanolo ed isopropanolo liberi ($\leq 1\%$), anidride solforosa residua (≤ 50 ppm), tenore di azoto ($\leq 0,2-2,5\%$)
E 450	Pirofosfati (Na e K) e polifosfati (K e Na)	—	Sostanze insolubili in acqua ($\leq 0,2-2\%$), pH delle soluzioni, fluoruri (≤ 10 ppm espressi come fluoro)
E 460-466	Cellulosa (microcristallina, metil-, idrossipropil-, idrossipropilmetil-, metiletil-, carbossimetil-)	—	pH delle sospensioni 1% , materie volatili ($\leq 10-12\%$, eccetto E 460), ceneri solfatate ($\leq 0,1-3,0\%$, eccetto E 466), peso molecolare (eccetto E 460)
V. EMULSIONANTI:			
E 470	Sali degli acidi grassi (Na, K e Ca)	Diverso per i diversi composti	Sostanze insaponificabili ($\leq 2\%$), acidi grassi liberi ($\leq 3\%$), glicerolo totale ($\leq 10\%$), alcoli liberi ($\leq 0,1\%$), sostanze insolubili in alcool ($\leq 0,2\%$), materie volatili ($\leq 3\%$)
E 471	Mono- e digliceridi degli acidi grassi	Diverso per i diversi composti	Acidi grassi liberi ($\leq 3\%$, espresso come acido oleico), glicerolo libero ($2-7\%$), glicerolo totale (non meno di 10 e non più del 33%), ceneri solfatate ($\leq 0,5\%$)
E 472	Esteri acetici, lattici, citrici, tartarici, mono- e diacetiltartarici, acetico-tartarici dei mono- e digliceridi degli acidi grassi		
E 473-474	Sucroesteri e sucrogliceridi	—	Tenore totale gliceridi, tenore di saccarosio libero ($\leq 5\%$), acidi grassi liberi ($\leq 3\%$), ceneri solfatate ($\leq 2\%$), dimetilformammide (≤ 1 ppm), metanolo (≤ 10 ppm), acetato di etile ed isopropanolo (≤ 350 ppm)
E 475	Esteri poliglicerici degli acidi grassi	90	Acidi grassi liberi ($\leq 6\%$), glicerolo e poligliceroli totali (non meno del 18 e non più del 60%), glicerolo e poliglicerolo liberi ($\leq 7\%$), ceneri solfatate ($\leq 0,5\%$)
E 477	Esteri del propilenglicol con acidi grassi	85	Propan-1,2-diolo libero ($\leq 5\%$), dimero e trimero del propan-1,2-diolo ($\leq 4\%$), acidi grassi liberi ($\leq 6\%$), ceneri solfatate ($\leq 0,5\%$), propan-1,2-diolo totale (non meno dell' 11% e non più del 31%)
E 481-482	Stearoil-2-lattilato (Na, Ca)	Diverso per i diversi composti	Acido lattico totale (non meno del 15% e non più del 40%), numero di acidità, indice di esterificazione
E 483	Tartrato di stearoide	90	Intervallo di fusione (11°C), indice di esterificazione, numero di iodio, numero di acidità, ceneri solfatate

fatate. Nel caso dei gelificanti, addensanti e stabilizzanti (Tab. 5.IV), l'enfasi delle norme è, fra l'altro, sulle sostanze volatili, sulle sostanze insolubili in particolari sistemi solventi, ceneri solfatate, ecc. Infine, nel caso degli emulsionanti (Tab. 5.V), hanno particolare importanza i requisiti di purezza relativi agli acidi grassi liberi, alle ceneri solfatate e, nel caso degli alimenti per lieviti (Tab. 6), ai livelli massimi di arse-

Tabella 6. - *Requisiti di purezza degli alimenti per lieviti.*

-
- 1) Titolo minimo maggiore od eguale al 95 %
 - 2) Non devono contenere:
 - a) arsenico più di 1-3 ppm
 - b) piombo più di 3-10 ppm
 - c) altri metalli pesanti 10-20 ppm
-

nico, piombo, ed altri metalli pesanti. Livelli massimi tollerabili per l'arsenico (3-5 ppm), il piombo (10-30 ppm), il ferro (100 ppm) ed altri metalli pesanti (20 ppm) sono anche previsti per le sostanze per i trattamenti in superficie (ad es. silicati, calce spenta, cera carnauba, ecc.) e diverse altre menzionate dalla legge come « varie » (ad es. solfati e gluconati, acido metatartarico, ecc.). Per quanto riguarda la aromatizzazione degli alimenti, oltre agli aromatizzanti sintetici riportati in Tab. 2, è consentito (art. 9 del D.M. 31 marzo 1965) impiegare sostanze aromatizzanti naturali, costituite da vegetali o da parti di vegetali commestibili, nonché costituenti di sostanze aromatizzanti naturali, estratti o isolati dalle medesime o riprodotti per sintesi chimica, e costituenti di sostanze naturali, pur se non aromatizzanti, estratti o isolati dalle medesime o riprodotti per sintesi chimica e che sono atti ad esaltare favorevolmente il sapore o l'odore di alimenti. Requisiti di purezza generali e specifici sono previsti per gli aromatizzanti artificiali (Tab. 7), ma non per quelli naturali di estrazione o di sintesi.

Tabella 7. - *Requisiti di purezza per gli aromatizzanti artificiali.*

Gli aromatizzanti artificiali non devono contenere:

- 1) più di 3 ppm di arsenico;
- 2) più di 5 ppm di piombo;
- 3) più di 10 ppm di altri metalli pesanti.

Essi devono essere conformi a:

- 1) punto di fusione e/o ebollizione;
- 2) densità e/o indice di rifrazione.

Solo in alcuni casi sono richiesti requisiti relativi a:

- 1) tenore minimo (etil-metil-fenilglicidato e etilvanillina);
 - 2) potere rotatorio specifico (ossictronellale).
-

Ben poco è noto sugli aspetti tossicologici degli aromatizzanti e la normativa relativa è carente. Essi, infatti, sono accettati sulla base del loro uso tradizionale, benché sia assodato, dal punto di vista tossicologico, che un prolungato e diffuso consumo di basse dosi di un composto chimico non costituisce prova adeguata della sua innocuità rispetto ad un consumo che debba durare per tutta la vita. Gli aromatizzanti pongono senza dubbio il più complesso problema sanitario nel settore degli additivi alimentari. Circa 1.100 sono quelli usati in USA e probabilmente alcune altre centinaia sono usate, almeno in limitate quantità, in altri Paesi [13].

COLORANTI PER ALIMENTI.

I requisiti di purezza dei coloranti sono riassunti nelle Tab. 8 e 9. Quelli generali riguardano limiti massimi per impurezze inorganiche (ad es. arsenico, antimonio, cadmio, mercurio, ecc.) ed organiche (ad es. ammine, idrocarburi policiclici aromatici, intermedi, coloranti secondari, ecc.). Quelli specifici riguardano principalmente i livelli massimi di prodotti insolubili in acqua, di sostanze coloranti secondarie e, in alcuni casi, di altre impurezze (ad es. metalli, idrocarburi, ecc.).

Tabella 8. - *Criteri generali di purezza dei coloranti per alimenti.*

1) Impurezze minerali:

I coloranti non debbono contenere:

- a) arsenico: più di 5 mg/kg, piombo: più di 20 mg/kg;
- b) antimonio, rame, cromo, zinco, solfato di bario: più di 100 mg/kg presi isolatamente o più di 200 mg/kg complessivamente;
- c) cadmio, mercurio, selenio, tellurio, tallio, uranio, cromati;
- d) combinazioni solubili di bario in quantità rilevabili.

2) Impurezze organiche:

A) I coloranti non debbono contenere:

- aa) betanafilammia, 4-ammino-difenile (oxenilammia), benzidina, né i loro derivati;
- bb) idrocarburi aromatici policiclici;

B) I coloranti organici di sintesi non debbono contenere:

- aa) ammine aromatiche libere: in quantità superiore allo 0,01 %;
- bb) prodotti intermedi diversi dalle ammine aromatiche libere in quantità superiore allo 0,5 %;
- cc) i coloranti secondari (isomeri, omologhi, ecc.) in quantità superiore al 4 %.

C) I coloranti organici solfonati non devono contenere sostanze estraibili per mezzo dell'etere etilico in quantità superiore allo 0,2 %.

Tabella 9. - *Requisiti specifici di purezza dei coloranti per alimenti.*

COLORANTE	REQUISITI		
	Prodotti insolubili in acqua (%)	Sostanze coloranti secondarie (%)	Altri
E 102 - Tartrazina	≅ 0,2	≅ 1,0	—
E 104 - Giallo chinolina	≅ 0,2	—	—
E 110 - Giallo arancio	≅ 0,2	—	—
E 120 - Cocciniglia (Ac. carminico)	—	—	Una sola macchia nel cromatogramma
E 122 - Azorubina	≅ 0,2	≅ 1,0	—
E 123 - Amaranto	≅ 0,2	—	—
E 124 - Rosso cocciniglia A	≅ 0,2	—	—
E 127 - Eritrosina	≅ 0,2	≅ 3,0	Ioduri minerali (≅ 0,1 %); fluoresceina - assente
E 131 - Bleu Patent V	≅ 0,5	≅ 1,0	Cromo (≅ 20 ppm)
E 132 - Indigotina	≅ 0,2	≅ 1,0	Acido isatin-solfonico (≅ 1 %)
E 141 - Complessi rameici delle clorofille e delle clorofiline	—	—	Sostanze che diano torbidità o depositi in una soluzione all'1 % del colorante in trementina: assenti; rame (≅ 200 ppm)
E 142 - Verde acido brillante BS	≅ 0,2	≅ 1,0	—
E 150 - Caramello	—	—	Azoto ammoniacale (≅ 0,5 %) Anidride solforosa (≅ 0,1 %) Fosfati (≅ 0,5 %) pH (≅ 1,8)
E 151 - Nero brillante BN	≅ 0,2	≅ 15,0	Prodotti intermedi (≅ 1 %)
E 153 - Carbone medicinale vegetale	—	—	Idrocarburi superiori - assenti Prodotti catramosi - assenti
E 160 - Carotinoidi	—	—	Test cromatografico
E 162 - Rosso di barbabietola	—	—	Test cromatografico
E 171 - Biossido di titanio	—	—	Antimonio (≅ 100 ppm) Zinco (≅ 50 ppm) Composti solubili del bario (≅ 5 ppm) Sostanze solubili in HCl (≅ 0,35 %)
E 172 - Idrossidi ed ossidi di ferro	—	—	Selenio (≅ 1 ppm) Mercurio (≅ 1 ppm)

ANTIPARASSITARI.

L'impiego degli antiparassitari è disciplinato dai D.M. 4 dicembre 1967 (*G.U.* n. 8, 11 gennaio 1968), D.L. 3 agosto 1969 (*G.U.* n. 327 suppl., 27 dicembre 1968), D.M. 28 luglio 1970 (*G.U.* n. 232 suppl., 14 settembre 1970), D.M. 20 ottobre 1971 (*G.U.* n. 9, 12 gennaio 1972), D.M. 7 ottobre 1972 (*G.U.* n. 286, 3 novembre 1972), D.M. 9 ottobre 1972 (*G.U.* n. 282, 28 ottobre 1972), D.M. 6 novembre 1972 (*G.U.* n. 297, 16 novembre 1972), D.M. 14 agosto 1974 (*G.U.* n. 229, 3 settembre 1974), D.M. 3 agosto 1974 (*G.U.* n. 228, 31 settembre 1974), D.M. 3 agosto 1974 (*G.U.* n. 227, 31 settembre 1974), D.P.R. 9 maggio 1974, n. 424 e O.M. 6 gennaio 1979. In particolare, il D.P.R. 3 settembre 1968 (Supp. Ord. *G.U.* n. 327 del 27 dicembre 1968) prevede che la composizione quali-quantitativa del prodotto pronto all'impiego e la composizione del principio attivo tecnico commerciale (isomeri, prodotti

secondari, impurezze, ecc.) utilizzati negli studi tossicologici siano dettagliatamente definite. Alcuni antiparassitari offrono un chiaro esempio di impurezze che, pur presenti in tracce, possono causare gravi rischi per la salute e l'ambiente. Ad esempio il 2,4,5,-T ed il 2,4,5-TP sono contaminati da 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina. Il livello della contaminazione di TCDD nel 2,4,5-T è un tipico esempio dell'importanza del controllo del processo produttivo sulla qualità del prodotto ottenuto. Sembra che, in passato, il 2,4,5-T fosse prodotto con impurezze di TCDD nell'ordine di alcune decine di ppm. I livelli di tali impurezze sono venuti sensibilmente diminuendo fino a 0,04 ppm nei prodotti attuali. A seguito dei recenti provvedimenti della Environmental Protection Agency (USA), limitativi di alcuni usi dispersivi di antiparassitari a base di 2,4,5-T, è stato rilevato (*Scientific Dispute Resolution Conference on 2,4,5-T*, 1979) che il livello di TCDD potrebbe essere agevolmente ridotto

a 0,01 ppm e finanche a 0,001 ppm. In Italia l'uso del 2,4,5-T e 2,4,5-TP è proibito fin dal 1970 (D.M. 11 agosto 1970) e recentemente è stato fissato, per via legislativa nel caso dei presidi medico-chirurgici (D.M. 26 agosto 1978; *G.U.* n. 350 del 16 dicembre 1978) e per via amministrativa nel caso dei presidi sanitari, che, gli eventuali livelli di TCDD, nei numerosi prodotti non debbano superare 1 ppb. La difficoltà di controllare adeguatamente alcune impurezze di elevata tossicità e di definire la costanza dei prodotti è stata una delle cause che hanno spinto a porre alcuni divieti di impiego nel settore degli antiparassitari. Tali aspetti e numerosi altri attinenti sono stati estesamente trattati da Camoni *et al.* [14]. Un altro esempio di impurezze di antiparassitari, che possono presentare problemi per la salute, è rappresentato da alcune nitrosammine che si formano nel processo produttivo. Ciò è venuto in luce principalmente a causa del recente studio di cancerogenesi sul trifluralin svolto al National Cancer Institute (USA).

MATERIALI A CONTATTO CON ALIMENTI.

Tale settore è disciplinato dal D.M. 21 marzo 1973 e successivi aggiornamenti (D.M. 3 agosto 1974, D.M. 19 novembre 1974, D.M. 27 marzo 1975, D.M. 13 settembre 1975), che contengono elenchi di sostanze utilizzabili per la preparazione di materie plastiche, gomme, cellulosa rigenerata, carta e cartone, oltre che dei tipi di vetro e acciaio inossidabile consentiti (Tab. 10 e 11). Inoltre, tali norme fissano in tutti i casi che la quantità complessiva delle sostanze cedute agli alimenti, valutate in condizioni sperimentali simulate, non deve superare il limite di 50 ppm, equivalente al limite di migrazione di 8 mg/dm². Sono previsti anche limiti di migrazione specifica più restrittivi, per alcuni composti da tenere sotto controllo (formaldeide, 6 ppm; cromo migrabile da utensili da cucina in alluminio o in vetro rivestiti internamente con politetrafluoroetilene, 0,05 ppm; piombo migrabile da vetri di categoria B, 0,3 ppm; ditiocarbammati, tiurani e xantogenati, 1 ppm; perossidi, 3 ppm; mercaptobenzotiazolo e suo sale di zinco, disolfuro di benzotiazile, 1 ppm; ammine aromatiche primarie e secondarie, 0,1 ppm; fenoli e cresoli, 1 ppm), oppure particolari condizioni limitative di impiego, miranti a contenere cessioni indesiderabili (ad esempio, gli fralati nel PVC, a contatto con alimenti grassi, non devono superare il 5% del prodotto finito). È anche prevista una serie di composti (glicoli mono e dietilenico, isocianati liberi, difeniltiourea, etilenimina, stagni organici, cloruro di vinile monomero, cloruro di vinilidene monomero, acrilonitrile monomero), per i quali, non è tollerata alcuna cessione. In particolare, per il cloruro di vinile, cloruro di vinilidene e acrilonitrile, il limite di rivelabilità del metodo adottato è pari a 0,05 ppm. Tuttavia, per quanto riguarda il cloruro di vinile è in via di recepimento la Direttiva del Consiglio C.E.E. del 30 gennaio 1978, n. 78/142/C.E.E., che fissa il limite massimo nel materiale plastico a 1 mg/kg ed il limite di migrazione negli alimenti a 10 ppb. Sono poi previsti alcuni costituenti, per i quali sono prescritti requisiti specifici di purezza (paraffine e cere microcristalline, oli di

Tabella 10. - *Elenco delle categorie di sostanze consentite per la preparazione di materiali destinati al contatto con alimenti.*

Materie plastiche:

- A) Resine;
- B) Additivi per materie plastiche.
Tutti i coloranti purché non ceduti.

Gomme:

- A) Elastomeri (monomeri dienici, olefine, altri monomeri, monomeri per elastomeri speciali, altre sostanze macromolecolari, agenti acceleranti per la reticolazione);
- B) Additivi per elastomeri.
Tutti i coloranti purché non ceduti.

Cellulosa rigenerata:

- A) Costituenti delle pellicole di cellulosa rigenerata normale:
 - Cellulosa rigenerata;
 - Ammorbidenti;
 - Additivi;
- B) Vernici per pellicole mono e bilaccate:
 - Resine;
 - Plastificanti per resine;
 - Altri componenti ausiliari (oltre quelli indicati in «A» sotto la voce «additivi»);

C) Solventi;

D) Adesivi di accoppiamento (oltre alle sostanze in «A, B, C»).

Collanti per l'adesione dei bordi, diversi da quelli in «D», purché non ceduti.

Coloranti alimentari consentiti per la colorazione della massa.

Altri coloranti purché non ceduti.

Carta e cartone:

- A) Costituenti delle carte e dei cartoni:
 - Materie fibrose;
 - Sostanze di carica;
 - Sostanze ausiliari solubili e/o parzialmente solubili e insolubili in acqua e solvente (etanolo-benzolo, 1:2);

B) Coadiuvanti tecnologici di lavorazione.

Adesivi di accoppiamento, collanti per l'adesione dei bordi e coloranti, come per la cellulosa rigenerata.

Tabella 11. - *Categorie di vetro consentite per gli alimenti.*

A) Vetri borosilicati e sodico-calcici, incolori o colorati.

Per contenitori in qualsiasi condizione di contatto con gli alimenti, compresa la sterilizzazione.

B) Vetri sodico-calcici, anche opacizzati (vetro opale bianco o colorato).

Per contenitori e vasellame da utilizzare in condizioni di contatto non superiori a 80°C.

C) Vetri al piombo.

Per vasellame e bicchieri destinati a contatto breve e ripetuto; limite di cessione di piombo: 0,3 ppm.

vasellina e neri di carbone)^(a). Per un limitato numero di tipi di materiali a contatto con alimenti (cellulosa rigenerata, carta e cartone), l'idoneità può essere valutata sulla base della composizione chimica, secondo i parametri definiti dal D.M. 21 marzo 1973. Nel caso in cui i risultati di tale verifica non siano soddisfacenti, è prevista l'applicazione delle già summenzionate norme relative alla cessione. Recentemente, con D.M. 18 giugno 1979, per le carte e i cartoni in contatto con alimenti, sono stati stabiliti, fra l'altro, livelli massimi tollerabili di alcuni contaminanti (imbiancanti ottici, i quali non devono fornire fluorescenza nelle condizioni previste dal metodo adottato; policlorobifenili, 10 ppm come contenuto; piombo, 3 µg/dm²). Una più estesa e complessa trattazione di tale materia è stata recentemente svolta da Sampaolo *et al.* [15].

COADIUVANTI TECNOLOGICI.

I coadiuvanti tecnologici includono: agenti anti-schiuma, catalizzatori, agenti chiarificanti, demetallizzanti e agenti di cristallizzazione, coadiuvanti per processi di surgelazione e refrigerazione per contatto, agenti di essiccamento, preparazioni enzimatiche, sol-

(a) Tali requisiti prevedono estrazione con solventi organici, purificazione e concentrazione dell'estratto, dissoluzione del residuo in opportuno solvente ed esame spettrofotometrico a determinate lunghezze d'onda, con assorbanze non superiori a prefissati valori.

venti di estrazione, di neutralizzazione e per processi di recupero, agenti modificatori, agenti di filtrazione, agenti flocculanti, resine, agenti di lubrificazione, gas propulsori e per colmatura, agenti di lavaggio e di pelatura, lieviti e coadiuvanti di fermentazione e di impasto, sostanze per l'aggiustamento del pH, agenti deodoranti e decoloranti, e sostanze per il trattamento delle acque che entrano a far parte dell'alimento o vengono impiegate in particolari processi produttivi. Tale settore è ancora in attesa di una definizione normativa, anche per quanto riguarda i requisiti di purezza.

PRODOTTI DI ORIGINE MINERALE E CHIMICO-INDUSTRIALE CHE POSSONO ESSERE IMPIEGATI NELL'ALIMENTAZIONE DEGLI ANIMALI.

Questi prodotti sono regolamentati dai D.M. 30 luglio 1969 (G.U. 16 agosto 1969, n. 209), D.M. 25 febbraio 1970 (G.U. 17 marzo 1970, n. 69) e D.M. 16 febbraio 1972 (G.U. 10 marzo 1972, n. 67). Anche in questi casi sono in genere previsti un tenore minimo e alcuni requisiti specifici di purezza (Tab. 12). Un tenore minimo del 98 % e un contenuto di ceneri minore dello 0,5 % è, inoltre, previsto per acido glutamico, alanina, arginina, betaina, cistina, fenilalanina, glicina, isoleucina, istidina, leucina, lisina, metilmethionina, metionina, sale calcico dell'idrossianalogo della metionina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptofano e valina.

Tabella 12. - *Requisiti di purezza dei prodotti di origine minerale e chimico-industriali che possono essere impiegati nella alimentazione degli animali.*

1) Carbonato di calcio precipitato	Titolo in CaCO ₃ min 95,0 % Ceneri insolubili in HCl max 3,0 %	6) Carbonato di calcio e fosfato tricalcico	Titolo in CaCO ₃ min 65 % Titolo in Ca ₃ (PO ₄) ₂ min 14 % Ceneri insolubili in HCl max 3,0 % Granulometria: residuo al vaglio di 0,25 mm di luce netta max 0,25 %
2) Carbonato di calcio da rocce calciche macinate	Titolo in CaCO ₃ min 90,0 % Ceneri insolubili in HCl max 3,0 % Granulometria: residuo al vaglio di 0,25 mm di luce netta max 0,5 %	6 bis) Carbonato doppio di calcio e magnesio	Titolo in CaMg(CO ₃) ₂ min 95 % Granulometria: residuo al vaglio di 0,25 mm di luce netta max 0,5 % Ceneri insolubili in HCl max 3 %
2 bis) Carbonato di calcio da rocce calciche granulate	Titolo in CaCO ₃ min 90 % Ceneri insolubili in HCl max 3 % Granulometria: residuo al vaglio di 1 mm di luce netta max 2 % - residuo al vaglio di 0,25 mm di luce netta min 70 %	7) Cloruro di calcio	Purezza min 97,0 %
3) Carbonato di calcio da farine di conchiglie d'ostriche e di molluschi, sterilizzate	Titolo in CaCO ₃ min 90,0 % Ceneri insolubili in HCl max 3,0 %	8) Gluconato di calcio	Titolo in Ca(OOC-C ₆ H ₁₁ O ₆) ₂ · H ₂ O min 97,0 %
4) Carbonato di calcio da alghe marine calcaree	Titolo in CaCO ₃ min 75,0 % Ceneri insolubili in HCl max 5,0 % Granulometria del prodotto macinato: residuo al vaglio di 0,25 mm di luce netta max 0,5 %	9) Lattato di calcio	Titolo in Ca(OOC-CHOH-CH ₃) ₂ · 5H ₂ O min 97,0 %
5) Conchiglie d'ostriche e di altri molluschi frantumate e sterilizzate	Titolo in carbonato di calcio min 90 % Ceneri insolubili in HCl max 3,0 % Granulometria: residuo al vaglio di 1 mm di luce netta min 90 %	10) Fosfato monocalcico	Fosforo totale min 24 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 %
		11) Fosfato bicalcico bivalente precipitato	Cloro calcolato in NaCl max 1,0 % Fosforo solubile in citrato neutro espresso in P min 16,0 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 % Solfiti calcolati come Na ₂ SO ₃ anidro max 0,15 %

Segue: Tabella 12. - *Requisiti di purezza dei prodotti di origine minerale e chimico-industriali che possono essere impiegati nell'alimentazione degli animali.*

11 bis) Fosfato bicalcico anidro precipitato	Cloro calcolato in NaCl max 1 % Fosforo solubile in citrato neutro espresso in P min 18 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 % Solfiti calcolati come Na ₂ SO ₃ anidro max 0,15 %	24) Fosfato sesquiammonico	Fosforo min 23,5 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 %
12) Fosfato tricalcico	Fosforo totale min 19,0 % Cloro calcolato in NaCl max 0,6 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 % Solfiti calcolati in Na ₂ SO ₃ anidro max 0,15 %	25) Monodrofosfato di sodio, calcio e magnesio	Fosforo totale min 16,5 %
13) Fosfato tricalcico naturale	Fosforo totale min 14 % Fluoro max 0,3 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 % Solfiti calcolati come Na ₂ SO ₃ anidro max 0,15 % Granulometria: residuo al vaglio di 0,25 mm di luce netta max 0,5 %	26) Pirofosfato acido di sodio	Fosforo totale min 26,0 % Nelle miscele di sali minerali max 5 %
14) Fosfato monobasico di magnesio	Fosforo totale min 21,3 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,001 %	27) Pirofosfato neutro di sodio	Fosforo totale min 22,0 % Nelle miscele di sali minerali max 5 %
15) Fosfato bibasico di magnesio	Fosforo totale min 17,0 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 %	28) Farina d'ossa degelatinizzate e sterilizzate	Fosforo totale min 14,0 % Umidità max 10,0 % Ceneri insolubili in HCl max 3,4 % Ammoniaca max 0,07 % Azoto totale max 1,50 % Granulometria: residuo al vaglio di 1 mm di luce netta max 10,0 %
16) Fosfato tribasico di magnesio	Fosforo totale min 17,0 % Cloro max 0,6 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 %	29) Ceneri d'ossa	Fosforo totale min 15,0 %
17) Fosfato di calcio e di magnesio	Fosforo totale min 18,0 %	30) Carbonato di magnesio	Titolo in MgCO ₃ min 95,0 %
18) Fosfato monosodico	Fosforo totale min 19,0 % Residuo insolubile in acqua max 0,01 % Arsenico max 0,0002 % Piombo max 0,001 %	31) Cloruro di magnesio	Titolo in MgCl ₂ · 6H ₂ O min 97,0 %
19) Fosfato bisodico	Fosforo totale min 8,0 % Residuo insolubile in acqua max 0,1 % Arsenico max 0,0003 % Piombo max 0,001 %	32) Gluconato di magnesio	Magnesio min 5,0 %
20) Fosfato trisodico	Fosforo totale min 17,0 % Residuo insolubile in acqua max 0,01 % Arsenico max 0,0003 % Piombo max 0,0015 %	33) Lattato di magnesio	Magnesio min 9,0 %
21) Fosfato di sodio e magnesio	Fosforo totale min 17,5 %	34) Ossido di magnesio	Titolo in MgO min 90,0 %
22) Fosfato monoammonico	Fosforo min 25,0 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 % da usare con fosfato biammonico nel rapporto 2 : 1	35) Solfato di magnesio	Titolo in MgSO ₄ · 7H ₂ O min 99,0 % Titolo in magnesio min 9,5 %
23) Fosfato biammonico	Fosforo totale min 22,0 % Fluoro max 0,2 % Piombo max 0,003 % Arsenico max 0,0015 % da usare con fosfato monoammonico nel rapporto 1 : 2	36) Solfato di magnesio monoidrato	Titolo in MgSO ₄ · H ₂ O min 85,0 % Titolo in magnesio min 15,0 %
		37) Solfato di magnesio calcinato	Titolo in MgSO ₄ min 95,0 %
		38) Bicarbonato di sodio	Titolo in NaHCO ₃ min 99,0 %
		39) Cloruro di sodio	Titolo in NaCl min 95,0 % Ceneri insolubili in HCl max 3,0 %
		40) Mannitolo	Titolo in mannitolo min 90,0 %
		41) Sorbitolo	Titolo in sorbitolo min 90,0 %
		42) Urea	Azoto min 46,0 % Ceneri max 0,005 % Piombo, tracce non dosabili Arsenico, tracce non dosabili Non più di 30 g/kg (3 %) di mangimi per bovini, ovini, caprini e bufalini dopo lo svezzamento; comunque l'azoto ureico non deve superare il 40 % dell'azoto totale della razione
		43) Zolfo in polvere	Titolo min 97,0 %
		44) Carbone	Titolo min 97,0 %
		45) Acido 2-amino butirrico	Titolo min 98,0 % Ceneri max 0,5 %
		46) Acido aspartico	Titolo min 98,0 % Ceneri max 0,5 %

BIBLIOGRAFIA

1. JECFA. 1978. *Specifications for identity and purity of thickening agents, anticaking agents, antimicrobials, antioxidants and emulsifiers*. F.A.O. Food and Nutrition Paper, n. 4. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
2. JECFA. 1978. *Guide to specifications*. General notices, general methods, identification tests, test solutions, other reference materials. F.A.O. Food and Nutrition Paper, n. 5. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
3. JECFA. 1978. *Specifications for identity and purity of food colours, enzyme preparations and other food additives*. F.A.O. Food and Nutrition Paper, n. 7. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
4. JECFA. 1979. *Specifications for identity and purity of food colours, flavouring agents and other food additives*. F.A.O. Food and Nutrition Paper, n. 12. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
5. WHO *Food Additives Series*, n. 1-13 (1972-1978). World Health Organization, Geneva.
6. COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE (1975-1979). *Relazioni del Comitato scientifico dell'alimentazione umana*. Prima serie-Nona serie.
7. CERUTTI, G. 1975. *Tossici, residui e additivi degli alimenti*. ETAS, Milano.
8. FURIA, T. E. (Ed.). 1972. *CRC Handbook of Food Additives* 2. ed. CRC Press, Cleveland (Ohio).
9. *Food Chemicals Codex*, 2. ed. 1972. Prepared by the Committee on Specifications, Food Chemicals Codex, of the Committee on Food Protection National Research Council. Washington, National Academy of Sciences.
10. SAMPAOLO, A. 1969. *Contaminazioni chimiche degli alimenti*. UTET-Sansoni, Roma.
11. RIZZATTI, E. & RIZZATTI, L. 1978. *Tutela igienico-sanitaria degli alimenti*. Pirola, Milano.
12. PORCELLI, G. & FOLLIERO, G. 1977. *Additivi e coloranti negli alimenti*. Bulzoni, Roma.
13. COUNCIL OF EUROPE. 1980. *Natural flavouring substances, their sources, and added artificial flavouring substances*. Maisonneuve, Strasbourg.
14. CAMONI, I. *et al.* 1979. Raccolta della legislazione italiana sugli antiparassitari per uso agricolo. *ISTISAN* 1979/17.
15. SAMPAOLO, A. *et al.* 1978. I materiali destinati al contatto con gli alimenti. *ISTISAN* 1978/21.

Costi di purificazione nella chimica fine

E. COLOMBO

Istituto Guido Donegani, Gruppo Montedison, Milano

L'argomento relativo ai costi di purificazione per i prodotti della chimica fine offre l'occasione di fare, prima di citare alcuni valori numerici, qualche considerazione generale.

Se fosse possibile disporre di prodotti chimici di purezza assoluta, cioè privi di contaminanti, in condizioni economicamente accettabili, certamente si potrebbe, in alcuni casi, semplificare le procedure di accertamento di eventuale pericolosità prima dell'immissione sul mercato. È abbastanza evidente, infatti, che, trattandosi di prodotti esattamente definiti, si potrebbe arrivare, in questo caso, alla definizione dell'accettabilità indipendentemente dal tipo di processo e dal produttore, sulla base di un sistema puramente analitico che garantisse, appunto, la purezza. Tutto questo però, in generale, è assolutamente impossibile. Da una parte, il continuo progresso dei metodi di analisi rende sempre più sfumato il concetto di prodotti puri e, dall'altra, i costi di purificazione sono imponenti, sicché non possono essere sostenuti, in generale, che nei casi in cui vi siano dei motivi di ordine sanitario (o anche totalmente diversi), che impongano un determinato livello di purezza. È anche del tutto evidente che certe sostanze, associate al prodotto chimico principale, sono già, in taluni casi, dannose alla salute e all'utilizzazione a livelli infimi, mentre altre possono essere sopportate a livelli anche molto grandi senza inconvenienti. È anche chiaro che nel campo dei prodotti farmaceutici, di determinati antiparassitari e degli additivi per alimenti, il problema sanitario può essere molto più critico che in quello degli intermedi per coloranti e dei coloranti e in quello dei prodotti di chimica fine per l'industria meccanica e simili.

L'industria chimica moderna dispone di una serie di processi di iperpurificazione, dei quali alcuni sono entrati da lungo tempo nella pratica industriale; tra questi sono ovviamente compresi quello della cristallizzazione frazionata, quello della super-distillazione, semplice ed estrattiva, quello della filtrazione (nel caso in cui l'inquinante possa essere portato in una fase diversa da quella del prodotto principale). È anche entrato da lungo tempo nella pratica industriale il processo di distillazione molecolare ad altissimo vuoto.

Sono ancora invece di fresca acquisizione, o in fase sperimentale, sistemi come l'ultra-filtrazione su membrane micro-porose capaci di separare particelle di dimensioni molto piccole, al limite colloidali, l'osmosi

inversa che si effettua su membrane capaci di separare addirittura molecole o ioni del soluto dai solventi la cromatografia preparativa in colonna, in cui la fase di trasporto può essere liquida o gassosa. Questa, oggi, è però limitata soltanto a preparazioni di quantitativi dell'ordine di poche decine di grammi all'ora.

Data la grande varietà dei casi applicativi, non è assolutamente possibile fare un discorso generale sui costi di purificazione. Si può solamente citare un certo numero di casi indicativi, per mostrare come queste operazioni incidano in modo determinante sui costi dei prodotti chimici.

Cominceremo da un caso che non è di chimica fine, e che non ha dei risvolti particolarmente sanitari. Mi riferisco invece alle materie prime per polimerizzazione. In questo caso, infatti, sono necessarie delle purezze nei monomeri, ed altri additivi, estremamente elevate, a causa del fatto che le interferenze nella formazione di molecole, costituite da molte migliaia di unità monomeriche, possono determinare un diverso comportamento dei prodotti finiti, già a un livello di contaminazione estremamente basso. Inoltre, alcune impurezze sono capaci di reagire selettivamente con un sistema catalitico, inattivandolo già a livello infimo. Ad esempio, nei sistemi Ziegler-Natta, per la produzione di polimeri stereospecifici, vengono in molti casi inattivati 10-20 ppm di acqua, 10-20 ppm di anidride carbonica, 1-5 ppm di ossido di carbonio, 10-20 ppm di acetilene e 50 ppb di ossisolfuro di carbonio. Pertanto, le olefine destinate alla polimerizzazione vengono purificate con vari sistemi chimici di idrogenazione e idrolisi selettiva, assorbimento e super-distillazione.

Soprattutto quest'ultima operazione è particolarmente gravosa, comportando delle colonne con un numero di piatti non inferiore a 80-100 e come rapporto di riflusso dell'ordine di 20 a 1. Per un impianto di produzione di propilene di dimensioni moderne (sopra le 200.000 t/a), si tratta di un investimento fra i 5 e i 10 milioni di lire e un costo di esercizio, particolarmente per consumi energetici, dell'ordine di qualche miliardo l'anno. Il costo d'esercizio è dell'ordine delle decine di lire/kg e può sembrare modesto, ma considerate le quantità in gioco è invece estremamente elevato.

Nel campo degli intermedi per coloranti e dei coloranti sintetici le esigenze di purezza per motivi di qualità di prodotto non sono estremamente stringenti e molte volte si possono accettare dei titoli inferiori

al 95 % e persino al 90 %. Invece alcuni problemi di purezza possono essere estremamente importanti per motivi di tipo sanitario. Ad esempio, nella produzione di un intermedio molto pregiato, *alfaminoantichinone*, la maggior parte dei processi impiegati richiede un sistema catalitico che comprende il mercurio. Questo metallo, come è noto, ha dei gravi aspetti di tossicità, sia nelle acque di scarico, che nello stesso prodotto finito. Nel processo impiegato in Italia, si è riusciti a ridurre il mercurio a 10 ppm nel prodotto, dalle 100 ppm iniziali, e 1 ppm dalle 600 ppm iniziali nello scarico. Il costo d'impianto necessario per raggiungere questi livelli di purezza è stato dell'ordine di 700 milioni di lire attuali (per circa 1500 t/a) e l'aggravio sul costo del prodotto si può stimare intorno a 350 lire/kg.

Sempre nel campo degli intermedi, la Tab. 1 si riferisce a tre casi abbastanza tipici, dei quali il primo

Tabella 1. - *Costi di depurazione.*

	Via cristal- lizzazione lire/kg	Via estra- zione solvente m ³ /kg	Via distil- lazione lire/kg
Energia	3,2	3,2	2,8
Vapore	—	11,2	33,6
Acqua	0,5	4,0	10,0
Soda	9,5	—	—
N ₂ SO ₄	13,8	—	—
Solvente	—	30,0	—
Serv. Capitale (25 % costo im- pianto)	172,0	203,0	100,0
Mano d'opera (a 10.000 lire/ora)	48,0	48,0	48,0
Manutenzione	34,0	41,0	22,0
Costi generali	20,5	22,3	17,5
	301,5	360,2	242,9
Prodotto greggio (4.000 lire/kg) ..	80,0	200,0	200,0
Costo totale depurazione	381,5	560,2	442,9

è una purificazione per cristallizzazione per derivati solfonati della naftalina; il secondo, è un'estrazione con solvente, impiegata, ad esempio, per la produzione di resorcina e il terzo una distillazione, come potrebbe essere impiegata, ad esempio, per betanaftolo e prodotti simili. La Tab. 1 è basata sopra un costo ipotetico di tutti i prodotti greggi di 4.000 lire/kg (abbiamo scelto questo valore tanto per fissare le idee, anche se non corrisponde esattamente alle condizioni reali): i costi totali di depurazione nei tre casi previsti vanno da un minimo di 382 lire/kg a un massimo di 560 lire/kg. La maggior parte dei costi è legata a investimenti e a perdite di materia prima; ne consegue che l'operazione di depurazione è assai poco *man power intensive*.

Gli investimenti necessari per effettuare queste purificazioni sono spesso dell'ordine del 30 % del costo totale di impianto.

Le purezze che si possono raggiungere con i metodi considerati sono piuttosto elevate rispetto a quanto

normalmente si impiega nell'industria dei coloranti e degli intermedi, ma non poi elevatissime: dal 99 al 99,8 %.

Il campo degli antiparassitari si presta assai bene a qualche illustrazione della situazione che si è venuta a verificare.

Fino a qualche anno fa si immettevano sul mercato molti prodotti senza una purificazione spinta, poiché non si era considerata la possibilità che talune impurezze possano essere più pericolose per l'uomo e per gli animali delle sostanze impiegate per la lotta agli insetti. Sono pertanto comparse delle norme (O.M.S., F.A.O., ecc.), che impongono determinati criteri di purezza. Questo è quindi un caso nel quale un'attività di purificazione è non solo opportuna, ma anche imposta, in molti paesi, dalla legge.

La situazione determina, naturalmente, un aumento non affatto indifferente di spese, che fatalmente si ribalta sui costi dei prodotti agricoli. Citiamo, per esempio, 5 prodotti importanti per la produzione italiana, con il loro relativo rincaro, causato dalla necessità di disporre di impianti di purificazione:

- Rogor: + 20 %;
- Zineb: + 15 %;
- Drepamon: + 10 %;
- Trifluralin: + 10 %;
- Malathion + 20 %;

In valore assoluto, questi aumenti vanno da 150 a 500 lire/kg, circa.

In un campo come quello dei materiali per elettronica, le esigenze di purezza sono a volte straordinariamente elevate e si passa addirittura a metodi di produzione completamente diversi da quelli usuali. I costi in certi casi sono addirittura strabilianti: per esempio, mentre 1 kg di silicio metallurgico costa 1.000 lire, 1 kg di silicio per elettronica costa 75.000 lire. Infatti, le specifiche richieste prevedono:

- Boro: 16 ppb;
- Impurezze metalliche donatrici (ferro, fosforo, ecc.): 35 ppb;
- Altre impurezze (O₂, C): = 1 ppm;
- Titolo dell'ordine di 99,999 %.

Come ci si può aspettare, il campo dei prodotti farmaceutici è molto particolare, sia per le ovvie implicazioni di tipo sanitario, sia per il costo molto alto delle materie prime impiegate. Anche qui non è sempre necessario, però, arrivare a delle purezze estremamente elevate, e talvolta non è neppure possibile, a causa della delicatezza dei prodotti da trattare e della loro tendenza a degradarsi durante i trattamenti stessi. È naturalmente del tutto essenziale che le sostanze tossiche, o comunque pericolose, siano ridotte a limiti estremamente bassi o addirittura al di sotto della rilevanza. Come esempio, citiamo il fatto che per molte sostanze sintetiche la purificazione viene effettuata per cristallizzazione e/o distillazione. In questi casi i costi si aggirano su qualche migliaio di lire per kg di prodotto finito, e ammontano a qualche percento del costo variabile dei prodotti. Nel caso degli antibiotici semisintetici, i quali hanno dei costi unitari molto

elevati, la purificazione, che di solito viene effettuata per cromatografia su colonna, arriva al 30-35 % del costo variabile e, in lire, da 30.000/kg fino ad alcuni milioni/kg.

Chiudiamo questa brevissima rassegna con alcuni dati relativi ai costi di purificazione di certi prodotti, di per sé abbastanza comuni, quando devono essere portati a dei titoli tali da poter essere impiegati come reagenti per scopi analitici o per particolari sintesi. I metodi di purificazione in questi casi possono essere anche assai tradizionali, ma la cura con cui l'operazione deve venire condotta e la bassa produttività portano a spese davvero imponenti. Per esempio, ipotizzando 100 il costo del carbonato di sodio (soda Solvay) di tipo commerciale, il prodotto purificato varia da lire 1.400 a 1.800 ca., a seconda delle qualità. Per il tipo più puro, il contenuto di cloruri viene portato da 0,3 % a 0,0005 %, benché il titolo, che è inizialmente del 98 %, arrivi solo al 99,5 %. Le altre impurezze presenti non sono ritenute dannose.

Supponendo 100 il costo dell'etere etilico di produzione industriale, esistono sul mercato 5 tipi di etere super puro, i cui costi variano da 260 a 730 circa. Certe particolari impurezze, in ciascuno di questi tipi, debbono essere ridotte addirittura al di sotto di 10-11 parti.

Nel caso dell'acido perclorico super puro, addirittura, non si parte dal prodotto industriale, ma da reagenti particolarmente puri. Nonostante ciò, il costo del prodotto è di circa 4 volte superiore a quello dei reagenti stessi.

Concludiamo questa breve esposizione facendo presente una volta di più che nel campo della chimica un

certo numero di sfortunati incidenti, la scoperta che certe cose che una volta non si ritenevano dannose invece lo sono, anche in quantità modeste, e inoltre un'opinione pubblica totalmente disinformata e che risente di uno stato d'animo contrario alla produzione industriale e all'industrialismo, ma insieme del tutto favorevole al consumo dei prodotti industriali e alle occasioni di lavoro che solo l'industria può creare, hanno portato a una preoccupazione eccessiva, e tra l'altro alla richiesta di sempre maggiori controlli e sempre maggiori purezze.

Mentre è del tutto opportuno e necessario provvedere al continuo miglioramento dei metodi e dei prodotti, eliminando progressivamente tutto quanto è nocivo o gravemente sospetto, occorre anche fare pratica di realismo, non imponendo al sistema produttivo dei costi inutili, che dovrebbero essere sopportati dalla comunità sotto forma di minore ricchezza e minore occupazione. Inoltre, bisogna tener presente che il peggior danno che potrebbe venire alla nostra economia è l'imposizione di leggi e regolamenti diversi e più restrittivi di quelli usati negli altri paesi del nostro sistema economico. In questo caso, infatti, non sarebbe possibile sostenere la concorrenza e pertanto i prodotti corrispondenti dovrebbero essere importati con gravi danni all'occupazione, alla bilancia dei pagamenti o, addirittura, dovremmo farne a meno. Soprattutto non bisogna impedire lo sviluppo di cose nuove e positive, poiché, nonostante tutto quanto si possa dire, la durata della vita media e il tenore medio di vita sono migliorati in questo, come negli altri paesi, in parte più che considerevole, anche per l'impegno dei prodotti della chimica fine.

Una nuova chimica secondaria: la purezza dei prodotti

E. CERNIA

ASSORIENI, San Donato Milanese, Milano

Guardando all'industria chimica mondiale, non solo in termini statistici di volumi di produzione, ma anche in modo più generale in termini di innovazione di prodotto o di processo, non si può non rilevare una diminuzione, se pure al momento molto contenuta, in quegli indici di sviluppo così tumultuosi che almeno per certi paesi avevano caratterizzato gli anni '60 e buona parte degli anni '70. Negli Stati Uniti d'America, ad esempio, il rapporto tra le attività del settore produttivo chimico industriale in termini di fatturato, rispetto al prodotto nazionale lordo, che si era mantenuto per di più di una decade intorno a 2, è caduto per il 1978 a valori molto vicini all'1.

Su tale situazione hanno influito molti fenomeni che non sempre si presentano semplici allo studio e che, soprattutto, non sempre agiscono come forze isolate. Al primo posto troviamo, ad esempio, l'intricato problema della diminuita disponibilità e dell'aumentato costo di tutte le materie prime, collegate a loro volta, nell'ambito della struttura essenzialmente monoculturale petrolchimica, alla diminuita disponibilità e all'aumentato costo del petrolio. Quest'ultimo gioca a sua volta il suo ruolo preminente anche sull'aspetto energetico delle trasformazioni che in alcuni casi penalizza in modo insopportabile i costi di produzione.

Segue poi il problema della maturità tecnologica del settore, ampiamente consolidatasi nel corso degli ultimi 10-15 anni, con la creazione di un portafoglio di ritrovati talmente ampio, da rendere sempre più difficile e soprattutto sempre più costosa la grossa innovazione, sia in termini di processo, sia in termini di prodotto, sia in termini di mercato. A tale specifico problema si affiancano le questioni riguardanti l'aumento del costo della mano d'opera e del costo del denaro. E, infine, il problema delle caratteristiche di qualità dei prodotti ottenuti, che può a sua volta essere analizzato in funzione di parametri diversi e apparentemente indipendenti tra loro, ma che di fatto presentano forti gradi di pertinenza anche con molti, se non tutti, i fattori precedentemente elencati.

Perciò la chimica tende oggi a recuperare la propria competitività anche attraverso una produzione ad alto contenuto tecnologico, tale cioè da offrire al consumatore una gamma di intermedi e prodotti finiti delle performances il più possibile in accordo con i sofisticati standards imposti da un mercato quanto mai vario e in continua evoluzione. Ma, se a tale obiettivo

si giunge in larga parte attraverso un continuo affinamento delle procedure di sintesi e all'ottenimento di strutture molecolari fatte su misura, ciò non toglie che, anche operando sul parametro purezza, sia in certi casi possibile impartire ad una materia prima di modesto valore intrinseco quelle caratteristiche tecnologiche, che la promuovono al rango di *fine chemical*.

Un esempio tipico è quello relativo alle applicazioni di polimeri sintetici commerciali in biomedicina. Vi è in questo settore un vivo interesse all'impiego di materiali, per la preparazione di *devices* di vario genere (Tab. 1), che siano caratterizzati da ben definite proprietà meccaniche, quali flessibilità, elasticità, compattezza, resistenza all'abrasione, ecc., a seconda del tipo di utilizzazione finale.

Tabella 1. - Impiego di polimeri in biomedicina.

Protesi permanenti	Valvole cardiache, protesi ossee, vascolari, ecc.
Materiali a contatto con tessuti mucosi	Lenti a contatto, cateteri, drenaggi, ecc.
Materiale protettivo e correttivo	Bende, films, gessi, ecc.
Materiali per somministrazione endovenosa	Kits trasfusionali, unità di dialisi, sonde, ecc.
Materiali per raccolta e storage	Contenitori per sangue e plasma

A parte ogni considerazione sulla biocompatibilità intrinseca di un materiale per uso biomedico, vi è poi tutta una serie di problemi che riguardano la tossicità locale o sistemica, associata al rilascio nell'organismo di componenti presenti nel polimero stesso. È assai raro che, nella sua formulazione originale, un polimero possa essere considerato puro, a causa della presenza di monomero non reagito, di catalizzatore, di additivi quali stabilizzanti, plastificanti, ecc. La promozione di un materiale da *technical grade* è in sostanza anche un problema di purificazione.

Per fare alcuni esempi, il PVC commerciale (\approx 800 L/kg) ha un contenuto di 15-30 ppm di monomero non polimerizzato; una prima purificazione a livello *food grade* (contenuto in monomero \leq 10 ppm) alza il valore a 1,7-1,8 il prezzo base. La purificazione più spinta (1,5-1 ppm di monomero residuo) moltiplica il prezzo base di un fattore 2-2,5 fornendo un materiale adatto a formulazioni biomediche (N.B.: il livello stabilito da F.D.A. per PVC *medical grade* è 0,5 ppm, ma questo limite si ottiene in fase di lavorazione del materiale ad 1 ppm, per semplice trattamento termico).

La Dow Chemical attualmente produce *sylastic* (polimero siliconico) *medical grade* a prezzo doppio del costo del materiale di partenza. Data la relativa semplicità del processo di purificazione, il margine di utile è intorno all'80%. Il concetto di purezza, inteso come fattore di valore aggiunto, può essere visto sotto una diversa angolazione: per esempio, l'adozione di una nuova tecnologia in grado di produrre un determinato materiale in maniera tale da eliminare lo *step* di purificazione, può rappresentare, rispetto ad una tecnologia precedente, un'alternativa economicamente valida.

A questo riguardo vale la pena di ricordare il processo di produzione di HDPE, messo a punto da Montedison all'inizio degli anni '70, nel quale l'adozione di un nuovo sistema catalitico caratterizzato da elevatissima attività specifica ha portato la resa di polimerizzazione dai 2-3 kg/g titanio del processo Ziegler convenzionale ai 400 kg/g Ti. Ma ciò che più conta è che il contenuto in titanio del prodotto finale è di solo 2-4 ppm, contro le 20-30 ppm che rimangono, anche *dopo* purificazione, nel polimero ottenuto col processo Ziegler [1].

È stato stimato che l'eliminazione dello *step* di purificazione si traduca in un 10% di economia, sia in termini di investimento che in costi di esercizio.

Per quanto esuli dall'argomento chimica fine, questo esempio mi sembra utile per sottolineare come il problema purificazione possa avere il suo peso anche nell'ambito della chimica primaria.

Il problema della purezza e le sue implicazioni nella introduzione di tecnologie innovative nell'industria chimica.

Il trasferimento dell'innovazione scientifica, dal banco di laboratorio, all'impianto pilota e poi a livello industriale, comporta la soluzione di un considerevole numero di problemi, molti dei quali divengono sempre più complicati a mano a mano che il fattore di scala fa sentire il suo peso.

Spesso il problema purezza è tra questi.

Lavorando, come si usa dire, in piccolo, può infatti succedere di giudicare ottimo, in tutta buona fede, un certo metodo per il recupero « quantitativo » di piccole quantità di materiale pregiato (es. un catalizzatore) o la rimozione « totale » di una impurezza, e trovare poi su altra scala che ciò non è più vero. Vi sono casi in cui il successo di una innovazione scientifica dipende anche da una precisa valutazione di questi particolari. Un tipico esempio concerne l'applicazione della catalisi omogenea alla pratica industriale.

È a tutti noto il considerevole progresso registrato negli ultimi anni in quest'area. Le caratteristiche di

selettività e di elevata attività in condizioni assai blande, tipiche di numerosi complessi catalitici di metalli di transizione, hanno avuto già interessanti riflessi applicativi, sia in chimica fine (sintesi asimmetrica del L-DOPA con catalizzatori di rodio otticamente attivi) che nella chimica primaria (processo Monsanto per sintesi di acido acetico per carbonilazione di metanolo; processo Wacker; idroformilazione di propilene a n-butilaldeide). E uno dei punti di forza di queste realizzazioni industriali consiste appunto nell'aver individuato metodologie atte a un effettivo recupero del catalizzatore solubile oppure a confinare il medesimo nel reattore, prevenendone la diffusione a valle. Sono questi i requisiti di primaria importanza, in vista non solo dei riflessi economici associati con l'impiego di metalli pregiati come Rodio o Palladio, ma anche per la necessità di ottemperare alle disposizioni legislative in materia di tossicità di metalli pesanti.

È interessante notare, per inciso, che, proprio per rendere in certo modo più « accettabile » la catalisi omogenea ad una tecnologia industriale, tradizionalmente assai più affine alla catalisi eterogenea, si è venuta sviluppando negli anni recenti una intensa ricerca rivolta alla immobilizzazione di sistemi omogenei su matrici insolubili nel mezzo di reazione, dando così l'avvio a un terzo tipo di catalisi che possiamo definire ibrida, con il fine ultimo di far confluire in tale sistema i pregi caratteristici dell'una e dell'altra tecnologia. Le variazioni su questo tema sono oggi ormai abbastanza numerose e tutte potenzialmente in grado di offrire utili soluzioni alla problematica inerente la purificazione in chimica: citiamo l'uso di reattivi immobilizzati per reazioni stechiometriche, l'impiego della catalisi enzimatica in fase eterogenea, la catalisi in trasferimento di fase.

Un'originale estensione del concetto di immobilizzazione potrebbe essere, in un futuro più o meno vicino, la giusta risposta ai problemi di tossicità di additivi per uso alimentare.

Alla Dynapol (USA) è allo studio una metodologia per fissare coloranti, dolcificanti sintetici, antiossidanti su supporti polimerici di dimensioni molecolari tali che il sistema additivo/supporto, una volta ingerito, non potendo diffondere attraverso la mucosa gastrointestinale, rimanga confinato entro il sistema digerente e venga eliminato come tale [2] (Fig. 1).

È stato riportato di recente (Ottobre '79) che tests clinici condotti sull'uomo hanno confermato in pieno la validità di questo approccio, che potrebbe essere definito come una forma di purificazione per compartimentazione anatomica.

Problemi di purezza e sviluppo di nuove metodologie operative.

Quale diretta conseguenza del progressivo affinamento dei parametri di purezza, risulta oggi viva l'esigenza di metodi di purificazione più sofisticati.

Una tecnica che ha incontrato ampio consenso è la cromatografia liquida in pressione a livello preparativo (Tab. 2, Fig. 2).

Rispetto alla cromatografia liquida convenzionale, della quale è diretta derivazione, questa tecnica presenta *performances* decisamente superiori come tempi operativi (sono riportati esempi di separazione completata in 2-3 ore rispetto alle 2 settimane del metodo convenzionale) e anche in termini di scala, essendo già

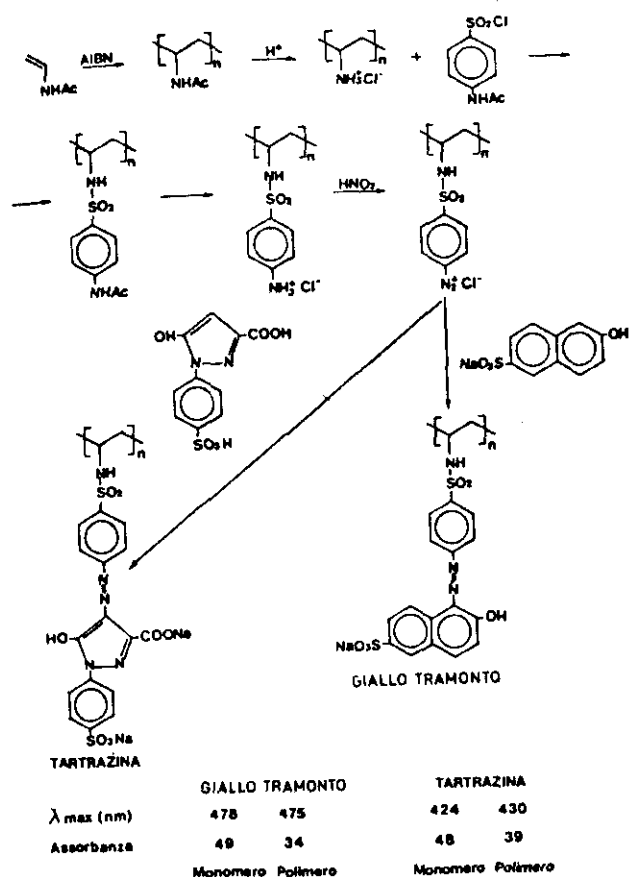


FIG. 1 - Procedimento Dynapol per immobilizzazione di coloranti su matrice polimerica

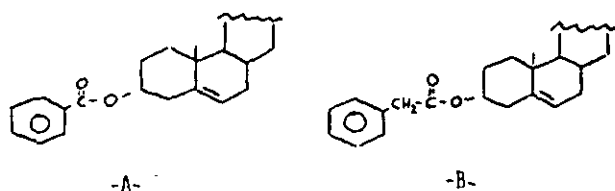
possibile oggi operare anche su 100 g di substrato (e si prevede un ulteriore *scaling up* nel breve termine), rispetto ai 2-3 g di prima. Poiché gli standards di purezza si mantengono egualmente elevati se non addirittura superiori, ed essendovi oggi una forte domanda di prodotti a tenore di purezza dell'ordine del 98-99%, risulta evidente il considerevole potenziale di questa tecnica anche per realizzazioni su scala applicativa.

Per fare un esempio, si potrebbe pensare al problema delle separazioni di isomeri ottici in chimica farmaceutica, un problema oggi di attualità, essendo emersa in molti casi una netta differenziazione tra le caratteristiche farmacologiche di una molecola avente, diciamo, configurazione S, e la medesima in configurazione R. La L-carnetina è un farmaco d'elezione per la riduzione

Tabella 2. - Confronto tra H.P.L.C. e metodi convenzionali.

Problema: separazione di X da Y (1:1) aventi $R_F = 0,15$ (TLC)

	HPLC preparativa	Cromatografia su colonna	TLC
Condizioni ..	Colonna 5,7 x 30 cm 1 ciclo 500 ml/min.	Colonna 2,9 x 120 cm 1 ciclo	15 piastre 20 x 20 cm
Resa (g/ora) ..	67,5	1,5	1,8
Costo relativo (g/ora)	1	70	106



Separazione via HPLC di

A = Colesterolo benzoato $R_F = 0,36$

B = Colesterolo fenilacetato $R_F = 0,21$

Campione = 10 g di A + B (50-50 in peso)

Fase stazionaria: Gel di silice

Eluente: benzene - esano (1:1)

Flusso: 350 ml/minuto

Tempo di separazione: 16 minuti

Purezza: A = > 99,9% B = > 99,4%

FIG. 2. - Applicazione di H.P.L.C. nelle separazioni di steroidi

del tasso di trigliceridi negli uremici, e potrebbe essere di utilità nella profilassi dell'infarto del miocardio. Per contro, pare che la D-carnetina abbia effetti nocivi, determinando forte debolezza muscolare, una sindrome analoga alla miastenia.

Altri casi ove l'efficacia farmacologica è associata unicamente a un isomero ottico, mentre l'altro è, nel migliore dei casi, un composto farmacologicamente inerte, riguardano il naproxen (anti-infiammatorio non steroideo), la fenilefrina, ecc.

Davanti a problemi di separazione quantitativa di questo genere, la tecnologia attuale è, per necessità di cose, ancora legata a metodologie ancestrali come la separazione per cristallizzazione frazionata di diastereoisomeri, ciò che può comportare oneri aggiuntivi pari a diverse volte il costo del racemo di partenza. È vero che oggi la sintesi asimmetrica presenta promettenti prospettive per un sostanziale progresso in quest'area (v. alfa-amminoacidi), tuttavia la cromatografia liquida in pressione rimane a questo riguardo una tecnica di indubbio interesse per il breve termine.

Un altro esempio applicativo riguarda la purificazione di farmaci iniettabili da sostanze ancora non bene individuate, che causano innalzamento della temperatura corporea (pirogeni). L'attuale tecnologia, sostanzialmente basata su adsorbimento non selettivo su materiali attivi, soprattutto carbone, potrebbe trarre notevoli vantaggi sia da una maggiore conoscenza di tali sostanze, sia dall'adozione di tecniche separative più efficienti, come appunto la cromatografia liquida.

Esistono situazioni nelle quali, essendo l'eliminazione di impurezze, presenti in tracce nel prodotto finale, difficilmente realizzabile, in termini accettabili di costo, mediante le tecnologie esistenti, si è preferito addirittura adottare procedure di preparazione completamente diverse. È il caso della produzione di acido 6-amino-penicillanico che, per via chimica, determina la possibilità della presenza di sostanze cancerogene (N,N dimetilnilina) nel prodotto finale. Per contro, la sintesi enzimatica di recente sviluppo non dà luogo a questo inconveniente [3] (Fig. 3).

Per ciò che riguarda l'argomento estrazione con solventi, una procedura di diffusa applicazione per la produzione di intermedi per l'industria alimentare, è da segnalare lo sviluppo di una tecnologia interes-

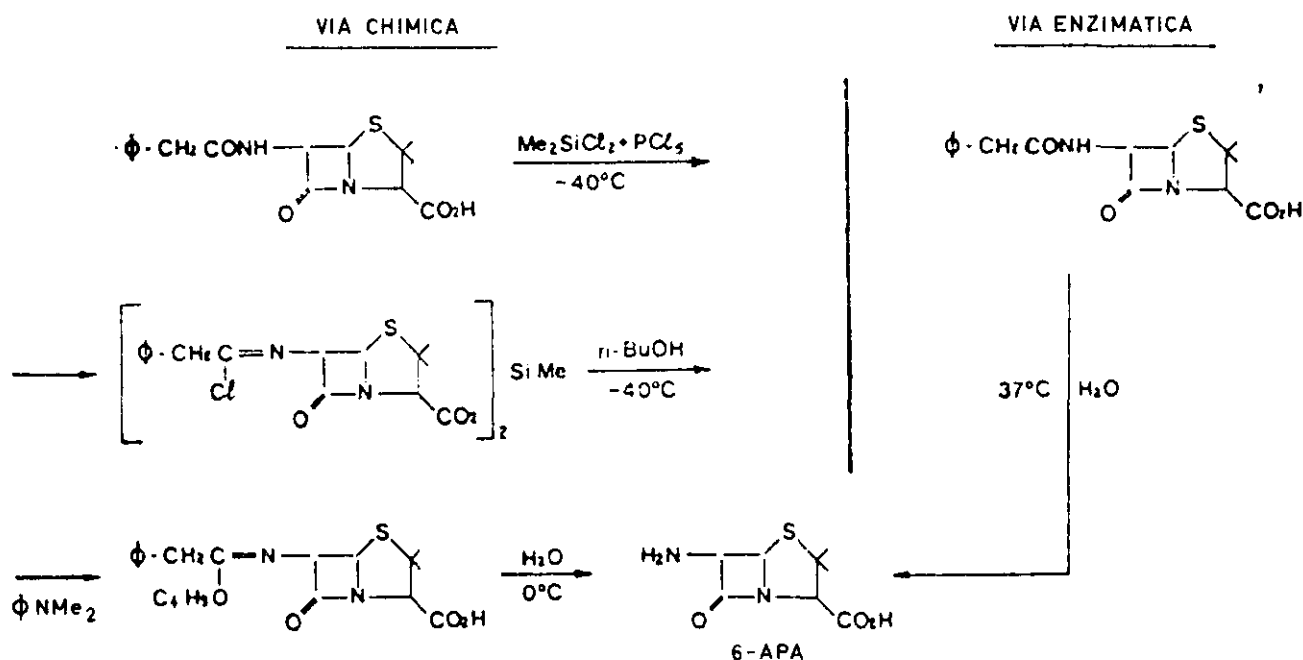


FIG. 3. - Sintesi di acido 6-amino penicillanico (6-APA) per via chimica ed enzimatica

sante, e cioè l'uso di fluidi supercritici, soprattutto per quanto afferisce il problema tossicità delle procedure convenzionali.

Le proprietà della CO_2 in condizione supercritica meritano un cenno particolare. Se si tiene presente che le specifiche dei solventi da impiegare nell'industria alimentare, pur variando di paese in paese, hanno in comune almeno questi punti:

- alto livello di purezza;
- stabilità chimica;
- inerzia chimica nei confronti del materiale da estrarre;
- basso punto di ebollizione;
- minima tossicità;

non vi è dubbio che la CO_2 sia da considerare il solvente ideale [4]. Nella Tab. 3 vengono illustrati alcuni esempi di applicazione.

Nel concludere questa rassegna, per necessità sommaria e comunque rappresentativa di una ben più ampia casistica, risulta abbastanza evidente come il criterio di purezza nell'ambito della chimica fine, pur nelle varietà delle possibili interpretazioni, debba rite-

nersi uno degli aspetti principali che caratterizzano il processo di adeguamento dell'industria chimica alle esigenze dettate dall'attuale realtà economica e sociale.

Tabella 3. - Applicazioni della CO_2 supercritica ($T_c = 31,3^\circ C$, $P_c = 73 atm.$).

Applicazioni:

- Estrazione di caffeina da caffè, in alternativa all'impiego del tricloroetilene;
- Estrazione quantitativa dei principi sapidanti del luppolo, basata oggi sull'uso di diclorometano;
- Riduzione controllata del tasso di nicotina nel tabacco;
- Rigenerazione di carbone attivo;
- Isolamento di principi attivi di interesse farmacologico, sensibili all'azione dei solventi convenzionali.

Altre applicazioni di fluidi supercritici attualmente in fase di sviluppo:

- Estrazione di asfalti da residui di raffineria con propano ($T_c = 96,8^\circ C$, $P_c = 42 atm.$);
- Estrazione di frazioni a basso peso molecolare dal carbone con toluene ($T_c = 318^\circ C$, $P_c = 40 atm.$).

BIBLIOGRAFIA

1. HEATH, A. 1972. Polymer purification made easier in HDPE route. *Chem. Eng.*, pp. 66-67.
2. WAGNER, R. 1978. Non absorbable sweeteners. *Chem. techn.*, pp. 616-620.
3. Brev. Ital. 2377A/71 U.S. PAT. 3,079,307 (1961), NETH. P. 6606872.
4. ZOSEL, K. 1978. Separation with supercritical gases: practical applications, *Angew. Chem. int. ed. engl.* **17**: 702-709.

Criteri di purezza e specificazioni, premesse indispensabili all'inizio di ogni indagine tossicologica

G. L. GATTI

Laboratorio di Tossicologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Ogni ricerca in campo tossicologico presuppone una preparazione dell'esperimento più accurata, se possibile, di quella che si fa per le prove farmacologiche. È infatti necessario innanzitutto procedere ad un attento *screening* delle specie animali, al fine di individuare quella più sensibile e, nei casi più favorevoli, quella in cui il metabolismo delle sostanze chimiche avviene con le stesse modalità che nell'uomo. Individuata la specie, è necessario individuare il ceppo più sensibile, stabilire un numero sufficiente di animali e una scala di dosi che possa dare risultati significativi. Il mangime deve essere controllato, non solo per rispettare le proporzioni dei componenti, ma, per evitare la presenza di sostanze dannose ai fini dell'esperimento, sostanze che possono anche non essere dotate di rilevante tossicità, ma che possono avere proprietà sinergizzanti o antidotiche alla sostanza in esame o che possono alterare il metabolismo del composto attraverso una induzione enzimatica, come avviene nel caso della presenza di pesticidi organoclorati nei mangimi. Importanza ha anche la stabulazione, l'affollamento delle gabbie, il grado di calore e di umidità dell'ambiente e persino la personalità di coloro che sono addetti alla distribuzione del cibo e alla cura delle gabbie e dell'ambiente.

Ogni tossicologo, però, sa che, al di là di questa preparazione, è indispensabile l'esatta conoscenza della sostanza che si mette allo studio e quindi è fondamentale la conoscenza del grado di purezza della sostanza medesima e, più in generale, delle specificazioni chimiche. Questa regola generale può concedere delle eccezioni: se, ad esempio, una sostanza è prevista come additivo alimentare che venga usato a livelli molto bassi, non saranno necessarie delle specificazioni molto severe come si potranno richiedere per un farmaco, ma deve essere ben chiaro che queste sono eccezioni da giustificare di volta in volta. È, al contrario, assolutamente necessario avere esatte informazioni sulla natura chimica di una sostanza quando, nelle condizioni di uso, essa può degradare o combinarsi con altre sostanze presenti nell'alimento o nell'ambiente e concorrere a formare sostanze nocive. Il caso della formazione di nitrosammine è significativo ed allarmante a questo riguardo. È comunque certo che la mancanza di informazioni sulle specificazioni chimiche di una sostanza, non solo limita l'utilità della sperimentazione tossicologica, ma può arrivare a dare errate informazioni sulla sua reale tossicità. La presenza di epicloridrina negli

amidi modificati, come residuo di lavorazione, offre un esempio di come una sostanza possa essere giudicata dannosa, mentre il danno è provocato da impurezze imprevedute o comunque non desiderate.

Queste considerazioni estendono la responsabilità del tossicologo, che non deve solo limitarsi ad osservare il corretto andamento della sperimentazione, ma deve, prima di iniziare le prove, accertarsi che tutti gli esami analitici siano stati eseguiti sulla sostanza, al fine di metterne in evidenza l'esatta struttura chimica. Per quanto riguarda gli additivi alimentari, che sono, coi residui dei pesticidi, le sostanze chimiche che hanno generato le maggiori preoccupazioni alle autorità preposte alla tutela della salute pubblica, fino ad ora, cioè fino al momento in cui l'indagine ecotossicologica non è venuta a sottolineare l'importanza dello studio tossicologico di ogni agente chimico in grado di entrare in contatto con l'uomo, si è pensato negli Stati Uniti di redigere un Codice, il Food Chemical Codex, che raccoglie per ora oltre 600 sostanze chimiche, per le quali sono state stabilite le specificazioni e i criteri di purezza ed è sottoposto al controllo della National Academy of Science.

Tuttavia, le specificazioni pubblicate non possono coprire ogni caso, tanto che si è dovuto riconoscere e i tossicologi ben lo sanno, che i limiti e i tests suggeriti sono quelli che si ottengono seguendo la Good Manufacturing Practice, secondo i metodi consueti di produzione. Quindi lo stesso Comitato del Food Chemical Codex riconosce che, se si cambia il metodo di fabbricazione o il materiale di partenza, si potranno riscontrare nel prodotto finito impurezze diverse da quelle conosciute, nel qual caso gli esperimenti tossicologici andranno ripetuti sul nuovo prodotto. Al di fuori degli Stati Uniti è il Comitato degli additivi alimentari del Codex Alimentarius, che si preoccupa di pubblicare le specificazioni e le caratteristiche di purezza avvalendosi del lavoro dei Gruppi misti F.A.O./O.M.S. per gli additivi alimentari e i pesticidi. Nonostante questi sforzi fatti dalle organizzazioni scientifiche nazionali e internazionali, non è detto che le specificazioni disponibili per gli additivi alimentari, i pesticidi e molti prodotti chimici dell'industria siano adeguati al raggiungimento di una regolamentazione ideale del problema, che diventa di giorno in giorno sempre più complesso, a mano a mano che vengono proposti metodi di studio e di analisi sempre più pre-

cisi e sofisticati. Diventano così oggetto di preoccupazione, per le autorità preposte alla tutela della salute pubblica, gli effetti tossici che possono essere prodotti anche da minime quantità di impurezze. Classico ormai l'esempio dell'aflatossina e della diossina, presente quest'ultima quasi inevitabilmente nel diserbante 2,4,5-T e in un antisettico come l'esaclorofene. Altri esempi sono quelli della saccarina, prodotta seguendo il metodo Maumee, nella quale residuano sostanze mutagene e quello della presenza di dibenzofurani policlorurati nei P.C.B. commerciali, che ha dato luogo a manifestazioni patologiche nei giapponesi che avevano consumato riso contaminato con P.C.B. Più recentemente, la presenza di naftilammina in certi coloranti azoici e quella di idrocarburi policiclici aromatici cancerogeni nel nero carbone, hanno messo in evidenza la difficoltà di emettere norme regolamentari e fissare dei limiti che non siano legati alla sensibilità del metodo.

D'altra parte, vi sono sostanze impiegate nella preparazione degli alimenti che sono usate da anni senza che siano stati rilevati fenomeni di tossicità acuta, ma sui quali non è possibile esprimere un giudizio sugli effetti a lungo termine perché non se ne conosce l'esatta composizione, come nel caso delle gomme, delle cere, di certi coloranti, di certi aromi e di certi addensanti per cui è stato necessario accettare, come caratteristiche di identificazione, la viscosità, il pH o il grado di acidità, cosa che ovviamente non può soddisfare i tossicologi. Un esempio recente è stato quello offerto dalla Gomma Guar, su cui ha dovuto pronunciarsi il Comitato Scientifico per la alimentazione umana della C.E.E., che ha dovuto riconoscere come gli effetti dannosi riscontrati negli animali da esperimento variavano a seconda dei modi di produzione del prodotto, anche se le cause potevano sempre farsi risalire alla presenza di proteine indesiderate.

Dato che la moderna tossicologia si orienta sempre più verso lo studio delle relazioni tra struttura ed attività, è assolutamente indispensabile che al tossicologo siano fornite informazioni accurate sulle proprietà fisiche, sulla volatilità, la pressione di vapore, l'odore e le precauzioni da usarsi nel maneggiare la sostanza. La solubilità e il coefficiente di ripartizione possono a loro volta fornire importanti informazioni nei confronti del potenziale assorbimento, la distribuzione, il trasporto attraverso le membrane biologiche e le possibilità di accumulo. Per quanto concerne le sorgenti di impurezza nei prodotti, specie quelli destinati al trattamento degli alimenti, è indispensabile partire da prodotti che già di per sé abbiano un grado di accettabilità come alimenti, ma ciò non basta, e tutto il processo di produzione deve essere seguito fino al raggiungimento del prodotto finale, procedendo a controlli analitici sugli intermedi che mano a mano si formano.

Questi possono far prevedere la formazione di impurezze indesiderate nel prodotto finale e dare informazioni sui metodi per eliminarle, almeno nel prodotto finito. Qualora poi tale eliminazione non fosse possibile, è necessario individuare la struttura chimica di queste sostanze indesiderate, al fine di condurre su di esse indagini tossicologiche. È ovvio che, qualora diversi procedimenti siano seguiti per la produzione di una stessa sostanza, devono essere determinate e studiate specificazioni diverse, come è reciprocamente ovvio che, quando siano state stabilite delle specificazioni per una data sostanza e su di essa sia stato espresso un giudizio tossicologico, il prodotto messo a disposizione del pubblico deve rispondere alle specificazioni stabilite. Nel caso dei pesticidi che generalmente sono posti in commercio con un grado di purezza non molto elevato e sovente contengono forme isomeriche del principio attivo, sarà opportuno procedere allo studio del prodotto puro e di quello realmente commercializzato, al fine di dare un'esatta configurazione al prodotto che entrerà in contatto con uomo e l'ambiente. Per quanto concerne i materiali di imballaggio e i coadiuvanti tecnologici, che in teoria dovrebbero essere assenti dagli alimenti, il problema non è tanto di determinare criteri di purezza, quanto piuttosto di mettere a punto metodi di controllo e di identificazione sensibili e facilmente riproducibili. Il caso del cloruro di vinile, come inevitabile impurezza nel polimero e quindi nell'alimento, ha chiarito il fatto che alcune specificazioni sono necessarie anche per il prodotto finale come il polivinilcloruro.

Molte sostanze usate sono alle volte delle miscele complesse, la cui identificazione diviene impossibile se la si vuole basata sulla identificazione dei componenti. Questo vale particolarmente per i prodotti di origine naturale, come sono gli estratti, le tinture e gli oli essenziali. È necessario allora ricercare quei principi attivi che possono determinare preoccupazione e stabilire per essi dei limiti nel prodotto finito, come ha fatto il Comitato degli esperti del Consiglio d'Europa e come si appresta a fare la C.E.E., e seguire rigorose norme per l'uso dei solventi, dei quali si dovranno chiedere le esatte specificazioni. Per materiali complessi sintetizzati da sostanze chimiche, come le cellulose modificate o i polimeri naturali o sintetici che venissero impiegati nella fabbricazione di imballaggi per alimenti, si dovranno stabilire specificazioni per i materiali di partenza e per i procedimenti di produzione.

Da quanto si è detto emerge chiaramente l'importanza che il tossicologo assegna alla esatta conoscenza della sostanza sulla quale è chiamato ad esprimere un giudizio e come le specificazioni e i criteri di purezza costituiscano la premessa indispensabile per l'inizio di ogni seria sperimentazione tossicologica.