



СТАНОВИЩЕ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ОРГАН ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

БЕЗОПАСНОСТ И ЕФИКАСНОСТ НА ЦИНКОВ ХЕЛАТ НА ЕТИЛЕНДИАМИН,
КАТО ФУРАЖНА ДОБАВКА ЗА ВСИЧКИ ВИДОВЕ ЖИВОТНИ
(ZINPRO ANIMAL NUTRITION (EUROPE), INC.)

РЕЗЮМЕ

По искане от Европейската комисия (ЕК), Европейският орган по безопасност на храните EFSA, е изготвил научно становище за безопасност и ефикасност на **цинков хелат на етилендиамин (Zinc-EDA-Cl)**, като фуражна добавка за всички видове животни. Панелът на EFSA за добавки и продукти или вещества, използвани във фуражи за животни (FEEDAP) е идентифицирал няколко въпроса, свързани с химичните характеристики на добавка. Въз основа на предоставената информация, панелът на FEEDAP е счел за малко вероятно добавката да се състои единствено от цинков монохелат на етилендиамин (EDA), а по-вероятно представлява смес от няколко съединения на цинка. Поради това, Панелът FEEDAP не е потвърдил идентичността на добавката. Панелът FEEDAP не е оценил безопасността за целевите видове, потребителите и околната среда, и ефикасността на добавката, поради несигурност и ограничения, които произтичат от представените в досието проучвания. Относно безопасността на добавката за потребителите е направен извод, че работата с добавката представлява риск за потребителите при вдишване. Добавката следва да се разглежда като корозивна за очите и сенсibiliзатор на кожата.

ПРЕДИСТОРИЯ И ТЕХНИЧЕСКО ЗАДАНИЕ

Регламент (ЕО) № 1831/2003¹ определя правилата за разрешаване в Общността на добавки, които се употребяват при хранене на животни. Член 4, пар.1 от регламента посочва, че за разрешаване на нова фуражна добавка или за нова употреба на фуражна добавка, заявителят представя заявление в съответствие с член 7.

Европейската комисия е получила искане от Zinpro Animal Nutrition (Europe), Inc.2 за разрешение на продукта цинков хелат на етилендиамин за употреба при всички видове животни (**категория:** хранителни добавки; **функционална група:** съединения на микроелементи). Оценката на документацията е извършена от EFSA при спазване на условията на член 5. В становището на ЕОБХ се дава оценка за безопасност за целевите видове животни, консуматорите, потребителите и околната среда, както и за ефикасност на продукта цинков хелат на етилендиамин, когато се прилага при предложените от заявителя условия на употреба.

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/PDF/?uri=CELEX:02003R1831-20151230&from=EN>
РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 1831/2003 НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА от 22 септември 2003 година относно добавки за използване при храненето на животните (ОВ L 268, 18.10.2003 г., стр. 29)

Цинковият хелат на етилендиамин е предложен като **източник на цинк при всички видове животни**. Съединението не е било разрешавано като фуражна добавка в Европейския съюз (ЕС).

Данни

Оценката се основава на данни, предоставени от заявителя под формата на техническо досие. Добавката представлява **цинков хелат на етилендиамин**, цитиран нататък в текста като Zinc-EDA-Cl. При изготвяне на становището Панелът FEEDAP е взел предвид освен данните, предоставени от заявителя, и данни от други източници: предходни оценки на риска от EFSA или други експертни органи, рецензирани научни трудове и научни доклади. EFSA е взел предвид доклада на Европейската референтна лаборатория (EURL) по фуражни добавки, тъй като посочва методите за контрол на цинков хелат на етилендиамин във фураж.

Методология

Подходът, следван от Панела FEEDAP за оценка на безопасност и ефикасност на съединението е в съответствие с принципите, заложи в Регламент (ЕО) № 429/2008², както и в:

- Ръководство за изготвяне на досиета за хранителни добавки (EFSA FEEDAP Panel 2012a);
- Технически насоки „Проучвания за поносимост и ефикасност при целеви животни (EFSA Панел FEEDAP, 2011);
- Ръководство за идентичност, характеризиране и условия за употреба на фуражи добавки (EFSA FEEDAP Panel, 2017a);
- Ръководство за оценка на безопасност на фуражни добавки за целеви видове животни (EFSA FEEDAP Panel, 2017b);
- Ръководство за оценка на безопасност на фуражи добавки за потребителя (EFSA FEEDAP Panel, 2017c);
- Ръководство за проучвания относно безопасност при потребители (хора, които работят с добавки (EFSA FEEDAP Panel, 2012b) и
- Технически насоки за оценка на безопасността на фуражни добавки за околната среда (EFSA, 2008).

ХАРАКТЕРИЗИРАНЕ

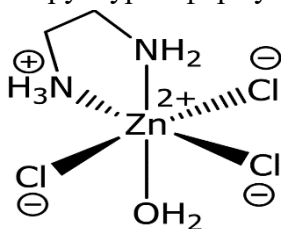
Съединението е характеризирано, като заявителят е посочил информация за:

- Наименование по IUPAC: Chloro-ethane-(1-ammonium-2-amine)-zinc (II) chloride monohydrate.
- Молекулна маса: 250.86 g/mol.
- Химична формула: C₂H₁₁Cl₃N₂OZn.
- Chemical Abstracts Service (CAS) номер – такъв номер не е определен;

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/?uri=CELEX%3A32008R0429>

РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 429/2008 НА КОМИСИЯТА от 25 април 2008 година относно подробни правила за прилагане на Регламент (ЕО) № 1831/2003 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на подготовката и представянето на заявления и оценката и разрешаването на фуражни добавки

• Структурна формула:



Теоретично, съставът на хелата в конкретния случай представлява 26.1% цинк, 24.4% EDA, 42.4% хлор, 6.47% свързана вода и 0.7% влага. Панелът FEEDAP е намерил че има несъответствия за Zn и EDA: предложената от заявителя структурна формула според експертите на Панела не би отговаряла на IUPAC наименованието предвид аналитичните данни. Направен е и извод, че предложената от заявителя структурна формула не е достатъчно добре обоснована аналитично, с изключение на резултатите от инфра-ред анализите. Панелът FEEDAP не намира, че са предоставени резултати, които да показват, че се касае за монохелат на цинка с EDA, особено като се има предвид че в литературата не липсват данни за моно-, ди- и три-EDA/Zn хелати (Bennett et al., 1990).

Поради посочените причини не са направени изводи за идентичността на субстанцията, предложена за употреба като фуражна добавка.

Спецификация:

Пет партии са изследвани за **нежелани субстанции**: тежки метали, арсен, флуор, PCDD/F и сумата от PCDD/F и диоксиноподобни полихлорирани бифенили (PCBs). Всички анализи показват, че нивата, фиксирани в законодателството, не са надвишени. Съдържанието на никел е в рамките на нормата.

Проведени са анализи за микробиологично замърсяване с *Enterobacteriaceae*, плесени и дрожди, като резултатите показват стойности < 10 cfu/g. *Salmonella* не е намерена в 25 g проба. Нивата на aflatoxin B1 и ochratoxin A, анализирани в три партии са под границата на откриване (LOD; < 0.1 lg/kg).

Физични характеристики на добавката

Добавката представлява прах с плътност 930 kg / m³ (определена за три партии). Заявителят твърди, че добавката се разтваря във вода, слабо в метилов и етилов алкохол, практически неразтворима в етилацетат.

Разпределение на частиците – под 10, 50 и 100 µm са съответно 4.9, 20.7 и 33.0%. Потенциалът на разпрашаване е анализиран в три партии, по четири анализа – варира от 0,83 до 0,93 g / m³ въздух. Заявителят е предоставил данни за съдържание на цинк в праха: средното съдържание 278 mg Zn / kg прах (диапазон 259 - 319 mg Zn / kg)

Стабилност и хомогенност

Въпреки че за съединения, които се употребяват за добавяне на микроелементи в храненето на животни, обикновено не се изискват изследвания за стабилност, заявителят е предоставил резултати за стабилност на добавката в премикси и фуражи (каша и гранули / пелети).

Коефициентът на вариация за концентрацията на цинк в премикс (следно 21.154 mg/kg) е 3.1%. Стойността в каша е 5.7% и във фураж след пелетиране – 2.1% (при средно съдържание на Zn 157 mg/kg).

Условия за употреба

Заявителят е посочил като начин на употреба – прилагане директно или чрез премикс или допълващ фураж. В досието е записано, че добавката се използва при максимално общо съдържание на цинк във фуражите от 200 mg / kg (кучета и котки), 180 mg / kg (сьомги и заместители на мляко за телета), 150 mg / kg (прасенца, свине майки, зайци и всички риби, различни от сьомга) и 120 mg / kg (други видове животни).

Безопасност

Безопасността е подкрепена от 35-дневно проучване при пилета за угояване, проведено от заявителя. На база на същото проучване са събрани данни за оценка на остатъци. Оценката за остатъци показва висока несигурност тъй като EDA е намерен в анализирани тъкани и органи в експериментални групи, които не са били третирани с добавката, а с цинков сулфат монохидрат; при липса на адекватно обяснение за този факт, Панелът FEEDAP е изразил сериозни резерви за приемливост на проведения опит. В допълнение Панелът посочва, че смъртността при птиците е била твърде висока, което е замъглило картината и освен това е наложило прилагане на антибиотик.

Липсата на адекватни проучвания не е дало възможност на Панела FEEDAP да направи извод за безопасност на добавката.

Безопасност за консуматора

Метаболизъм

В досието не са представени данни за метаболизъм на добавката. По искане на Панела FEEDAP, заявителят е представил данни от *in vitro* проучвания за потенциална дисоциация на добавката в стомашно-чревния тракт/чревната течност.

Тези проучвания показват, че добавката се дисоциира в ниска степен при рН по-ниско от 4.5, докато при по-високо рН, в средата се намират различни съдържащи Zn^{2+} съединения. Като резултат от високата несигурност при идентифициране на добавката и ограниченията, които произтичат от методологията на проучванията за дисоцииране, окончателни заключения, включително екстраполиране на *in vivo* проучванията, не може да бъдат направени.

Проучвания за остатъци

От проучванията при пилета за угояване се е оказало невъзможно да бъдат направени изводи за остатъци. В досието не са представени проучвания за наличие на Zn и EDA в тъкани и продукти (мляко и яйца) при каквито и да било прицелни животни.

Токсикология

Данните за токсикологичния профил на съединението (добавката), са били твърде ограничени. Налични са били **единствено данни за генотоксичност на Zinc-EDA-Cl**.

Частични данни са били предоставени за токсичност на ethylenediamine dihydrochloride (EDA 2HCl), като основание за това заявителят е намерил в вероятната дисоциация на добавката в стомаха и червата.

Токсичността на цинка е подробно описана от Научния комитет по храните (SCF) (European Commission, 2003 г.) от Sandstead (2015 г.) и в становищата на EFSA

FEEDAP (напр. EFSA FEEDAP Panel, 2015); не се очаква да има съществени различия в токсичността на цинка, когато се сравняват неорганични и органични съединения, които го съдържат. **Понижаването на количеството на абсорбция на медни съединения, което става причина за дефицит на елемента мед³, е силно изразено и добре характеризирано като последица от хроничен излишък на цинк при хора и животни.** Допустимото максимално ниво на прием (UL) за цинк от 25 mg / ден при възрастни хора е получено от NOAEL 50 mg / ден – ниво, при което не се наблюдават нежелани ефекти при наблюдаваната група от популацията и което води до промени в степента на усвояване на медта (коефициент на несигурност от 2), (European Commission, 2003).

Генотоксичност

Проучването е проведено със *Salmonella typhimurium* щам TA98, TA100, TA1535, TA1537 и *Escherichia coli* тестов щам WP2 uvrA. Ползвани са три различни концентрации на Zinc-EDA-Cl. При трите експеримента увеличените стойности на възстановяващи се колонии са в рамките на исторически отрицателни контроли. В първия експеримент TA1535 е показано увеличение до 2.7 пъти едновременно отрицателни контроли (при наличие и при отсъствие на метаболитно активиране). Увеличенията не са били възпроизводими при втория експеримент, няма зависимост доза-отговор, което попада в рамките на негативните контроли; **Панелът на FEEDAP счита, че увеличението не е биологично значимо.**

Проведен е *in vitro* микронуклеарен тест, проучване за субхронична и хронична орална токсичност при плъхове и репродуктивна токсичност. Заявителят е приложил доклад за невротоксичност при новородени, които са показали изменения и дефекти в хемо-енцефалитичната мембрана.

Изводи

Данните от проучванията за генотоксичност, извършени с добавката, не поражда опасения за безопасността. Не са били предоставени други токсикологични проучвания с оценяваната добавка. Панелът FEEDAP отбелязва, че поради липса на доказателства за дисоцииране в стомашно-чревния тракт, значимостта на токсикологичните проучвания, проведени с цинк и EDA поотделно, поставя под въпрос оценката за безопасност на добавката. Токсикологичният профил на цинка е известен и Панелът FEEDAP няма притеснения относно цинка в добавката. Нивата на прием на цинк при хора под UL нямат връзка с безопасността за потребителите.

От изследванията, представени с компонента EDA на добавката, панелът FEEDAP идентифицира най-ниският NOAEL – 9 mg EDA / kg телесна маса и степента на смъртност на дневна база, наблюдавана при хронични токсикологични проучвания, проведени с плъхове, хранени с EDA 2HCl. Панелът обаче идентифицира няколко **ограничения** в пълнотата на наличните данни (липса на офталмологични и

³ Излишъкът на Zn при хранене на хора и животни, понижава резорбцията на Cu: микроелемент, който има ключово значение като компонент в активния център на металоензими, участва в процесите на пигментация, еритропоезата (церулоплазминът като металоензим със съдържание на мед подпомага ефективното включване на желязото при **синтеза на Hb**), **генната експресия, оксидативния стрес, поддържането на глюкозния баланс**. Прилагането на съвременни биомаркери с висока чувствителност, които откриват малки отклонения в съдържанието на мед, са важни за профилактиката на недостига на Cu.

функционални измервания). Поради множество ограничения и несигурност, Панелът FEEDAP не е в състояние да оцени токсичността на EDA компонента на добавката.

Заключения за безопасност за консуматора

Като взема предвид общата несигурност, свързана с идентичността на добавката, несигурността свързани със съдбата на добавката в организма и липсата на надеждни данни за остатъци в тъкани и продукти, както и липсата на токсикологични проучвания (с изключение на генотоксичност) за Zinc-EDA-Cl, ограниченията и несигурността в токсикологичните проучвания за EDA, панелът FEEDAP не може да направи заключение за безопасност на добавката за консуматори.

Безопасност за потребителя

Липсват представени специални изследвания за токсичност при инхалация. Направена е оценка на експозицията на **Zn**: концентрацията на Zn в праха не представлява заплаха за потребителя. Загриженост представлява хелатната част на добавката (**EDA**), поради липса на данни за съдбата на съединението в респираторния тракт. Като взема предвид известни досега данни за инхалационните характеристики на етилендиамин (ЕСНА, 2018), Панелът FEEDAP заключава, че добавката представлява риск за потребителя при инхалиране.

Що се отнася до **Ni**, който е наличен в добавката и като се имат предвид добре познатите му свойства като сенсibiliзатор, Zinc-EDA-Cl трябва да се разглежда като **респираторен сенсibiliзатор**.

По отношение на ефектите на добавката при дихателната система, панелът FEEDAP заключава, че боравенето с добавката представлява риск за потребителите при вдишване.

Ефекти при кожата и очите

Проведените проучвания съгласно OECD Ръководство No. 404, Zinc-EDA-Cl са показали липса на дразнене на кожата при зайци. Обаче компонентът EDA на добавката следва да се приема като сенсibiliзатор за кожата.

При експериментални условия (зайци) OECD Ръководство No 405 е наблюдаван ефект на дразнене на очите: Zinc-EDA-Cl е причинил корозивни явления на очите при зайци. Освен това, **Ni**, който се намира в концентрация от **2.75 mg/kg** в добавката, е известен като **сенсibiliзатор за кожата**.

ИЗВОД – безопасност за потребителя

Панелът FEEDAP заключава, че боравенето с добавката представлява риск за потребителите при вдишване. Добавката трябва да се счита за разяждаща/ корозивна за очите и да се приема за сенсibiliзатор на кожата.

Безопасност за околната среда

Като се има предвид, че данните, предоставени в техническото досие в подкрепа на екологичната безопасност на добавката не са били подходящи за оценката на други неорганични и органични цинкови източници, включително хелати с аминокиселини или глицин от предишни становища на Панела FEEDAP (напр. EFSA FEEDAP панел,

2015 г.), ERA на EDA извършено от СЗО (1999) и поради общата несигурност при идентифициране на добавката, както и неяснота по отношение на нейния метаболизъм, Панелът FEEDAP не може да направи заключение относно безопасност на добавката за околната среда.

ЕФИКАСНОСТ

За да се демонстрира ефикасността на хранителните добавки, едно проучване при определен животински вид, включително и при лабораторни животни, обикновено се приема за достатъчно (EFSA FEEDAP Panel, 2011). Заявителят е предоставил комбинирано проучване на поносимост / остатъци / ефикасност при пилета за угояване, което не е прието за валидно (вж. раздел 3.2.1). При липса на подходящо проучване при целеви видове, Панелът не може да направи заключение относно ефикасност на Zinc-EDA-Cl.

ОБЩИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Панелът FEEDAP не е потвърдил идентичността на добавката.

Безопасността за целевите видове, консуматорите и околната среда, както за безопасност и ефикасност на добавката не са оценени поради несигурност и ограничения, произтичащи от наличните данни.

Работата с добавката представлява риск за потребителите при вдишване. Добавката трябва да се счита за корозивна за очите и е сенсibiliзатор за кожата.

Източник:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2021.6467>

doi: 10.2903/j.efsa.2021.6467

Изготвил: д- Марина Загорова

Център за оценка на риска по хранителната верига – МЗХГ

Други подобни материали, които са свързани с безопасността по хранителната верига, са достъпни на електронен адрес: <http://corhv.government.bg>