



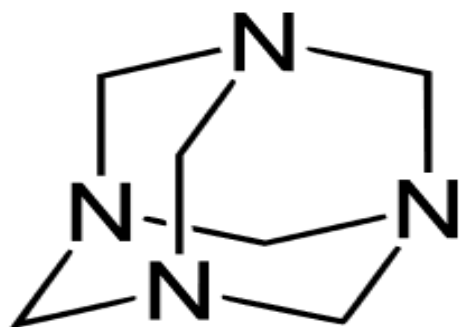
ЕВРОПЕЙСКИ ОРГАН ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

БЕЗОПАСНОСТ НА ХЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИН ПРИ СВИНЕ, ПТИЦИ, ГОВЕДА, ОВЦЕ, КОЗИ, ЗАЙЦИ И КОНЕ

Наименование на добавката: Hexamethylene tetramine

Синоними: methenamine/ hexamine/ urotropin

Химична формула – хетероциклично органично съединение – $(CH_2)_6N_4$



Характеристики: бяло кристално вещество, силно разтворимо във вода и в други полярни разтворители. Сублимира под вакуум, при температура 280°C.

Приложение, извън употребата във фуражи: използва се при синтез на други химични съединения – пластмаси, фармацевтични средства, добавки при производство на гуми.

| | |
|--|---|
| Категория на добавката | Технологична |
| Функционална група | Силажна добавка |
| Описание | Hexamethylenetetramine |
| Вид и категория животни, за които е предложена (по заявление) | Свине, домашни птици, говеда, овце, кози, зайци, коне |
| Заявител | <i>ADDCON EUROPE GmbH</i> |
| Възложено като | Ново становище |

РЕЗЮМЕ

Европейската комисия е отправила искане към панела *FEEDAP* (добавки и продукти или вещества, за влагане във фуражи), да представи научно становище относно безопасност и ефикасност на хексаметилентетрамин (*НМТА/ hexamethylene tetramine*), като фуражна добавка за свине, домашни птици, говеда, овце, кози, зайци и коне.

През 2015 г., панелът *FEEDAP* е работил по становище относно безопасност и ефикасност на *НМТА*. В становището е отбелязано, че остатъците от *НМТА* в силаж

представляват около 5% спрямо нивото на влагане – 600 mg *НМТА* / kg прясна силажна суровина. Тъй като остатъците от *НМТА* в силаж са определени като формалдехид, не е било възможно да се установи, каква част от остатъчните количества се дължат на формалдехид и какви на *НМТА*.

При липса на качествена и количествена характеристика на остатъчните количества, *FEEDAP* не е направил заключение относно безопасността на *НМТА* за целевите видове. Въз основа на резултатите от ново проучване, при което субстанцията *НМТА* е измерена в силаж, е установено, че концентрацията ѝ намалява под границата на количествено определяне – 6 mg *НМТА* /kg силаж, което съответства на ~ 1% от нивото на влагане в прясна суровина, но в този случай, в готовия силаж, не е била определена концентрацията на формалдехид. Това е станало причина, *FEEDAP* да не направи заключение относно безопасността на *НМТА* за целевите видове.

Във връзка с това, Комисията е дала възможност на заявителя, да предостави допълнителна информация, която да позволи завършване на оценката.

Получените допълнително данни са използвани при изготвяне на настоящата оценка, а предоставянето от заявителя на допълнителна информация е причина окончателната версия на оценката да бъде определена като „нова“.

Допълнителна информация

Хексаметилентетраминът е вписан в регистъра на фуражните добавки като технологична добавка (функционална група: **силажна добавка**) за употреба с фуража за говеда, овце, свине, домашни птици, зайци, коне и кози. Съгласно изискванията на законодателството, съединението подлежи на периодично преоценяване.

Веществото *НМТА* е разрешено като консервант в храни (E 239¹, Директива № 95/2 / ЕС² на Съвета), като агент който се използва през време на зреене на сирене „Проволоне“, с максимално ниво от 25 mg/kg остатъчни количества, изразени като формалдехид.

Съвместният експертен комитет на ФАО / СЗО по хранителни добавки (*JECFA*) е издадал няколко становища относно *НМТА* (*JECFA*, [1962](#), [1965](#), [1967](#), [1972](#), [1974](#)). За съединението е определен **приемлив дневен прием (ADI) от 0,15 mg /kg телесна маса на ден.**

Европейският орган по безопасност на храните (*EFSA*) е издал становище за *НМТА* като добавка в храни (*EFSA ANS Panel*, [2014](#)). Панелът *ANS* счита, че „поради ограниченията в токсикологичната база данни (остра, субхронична, хронична, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието), не е възможно да се установи най-ниско ниво, при което се наблюдава нежелан неблагоприятен ефект (*NOAEL*), която стойност би могло да се използва за определяне на *ADI*.“

¹ *E 239* е добавка в храни, разрешена в Европейския съюз, използва се като антибактериално и противогъбично синтетично средство в хранителни продукти, особено сирене. Метаболизира в черния дроб и се екскретира. Прилага се при уринарни инфекции, поради ниско рН (кисела реакция) на урината, тъй като се хидролизира до кисел продукт – формалдехид, който действа антисептично – установено при *in vitro* експеримент. Поради вероятно канцерогенно действие е забранен за употреба в Австралия. Смята се, че дразни кожата и влошава признаците на астма. Провокира главоболие и бронхити. Използва се за консервиране на Маринована риба, сирене и хайвер.

² Директива № 95/2/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 20 февруари 1995 година относно добавките в храни, различни от оцветители и подсладители (ОВ L 61, 18.3.1995 г., стр.1)

Въз основа на цялата налична, оторизираните институции, които имат отношение към определяне на токсичността (*JECFA* и *EFSA*), са стигнали до извод, че **НМТА е с много ниска до умерена токсичност** (*EFSA ANS Panel, 2014*).

Панелът *FEEDAP*, приема през 2015 г. становище относно безопасност и ефикасност на хексаметилентетрамин като **технологична добавка** за свине, домашни птици, говеда, овце, кози, зайци, коне (*EFSA FEEDAP Panel, 2015*).

Предоставената от заявителя допълнителна информация, свързана с остатъците от *НМТА* в силаж, е разгледана и оценена. На базата на всички предоставени данни, *FEEDAP* не е бил в състояние да направи заключение относно ефикасност на *НМТА* и безопасност на добавката за целевите видове.

Данни и методология

Данни

Настоящата оценка се основава на данни, предоставени от заявителя под формата на допълнителна информация към тази, която е послужила за разрешаване на прилагането на на същия продукт за други цели.

Методология

Подходът за оценка на безопасността на хексаметилентетрамин, следван от *FEEDAP*, е в съответствие с принципите, установени в Регламент (ЕО) № 429/2008³, както и на приложимите в случая утвърдени ръководства:

- Ръководство за технологичните добавки (*EFSA FEEDAP Panel, 2012*);
- Ръководство за подготовката на досиетата за повторна оценка на някои добавки, които вече са разрешени съгласно Директива 70/524 / ЕИО (*EFSA, 2008*);
- Ръководство за оценка на безопасността на фуражните добавки за целевите видове (*EFSA FEEDAP Panel, 2017*).

ОЦЕНКА

Оценяваната добавка – хексаметилентетрамин, се получава чрез окисляване при излагане на въздуха / дехидрогениране на метанол, до получаване на формалдехид, последвано от кондензация на формалдехида с амоняк, до получаване на *НМТА*. Добавката съдържа > 99,7% *НМТА*.

В предходното си становище панел на *EFSA FEEDAP, 2015*) е отбелязно:

„НМТА се разлага в значителна степен по време на процеса на силажиране и остатъчните концентрации на веществото, плюс продукта на разграждането му (формалдехид) в силажа значително намалява до по-малко от 5% от първоначалната концентрация на НМТА (600 mg/kg), след най-малко три месеца от началото на процеса на силажиране (EFSA FEEDAP Panel, 2015). Тази концентрация съответства на приблизително 30 mg от сумата от количествата НМТА и формалдехид / kg силаж. Въпреки това, „оценката на остатъците от НМТА в силажа е с ограничено

³ Commission Regulation (EC) No 429/2008 of 25 April 2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives. OJ L 133, 22.5.2008, p. 1.

значение, тъй като анализирането на *НМТА* се основава на превръщането му във формалдехид чрез подкисляване, без да се взема предвид формалдехидът, получен от хидролиза в кисела среда на *НМТА* и този, който вече съществува като формалдехид. Следователно, реалната експозиция от *НМТА* на целеви животни, които се хранят със силаж, консервиран с тази добавка, не може да бъде определена точно.“

С оглед оценка на безопасност за целеви видове животни, *FEEDAP* е обсъдил два възможни сценария:

- **в първия** се приема, че всички остатъци в силажа са под формата на *НМТА*. Наличната информация е позволила заключение, че добавката е безопасна за агнета при предложените условия на употреба, но не позволява заключение за безопасност при другите целеви видове.

- **във втория** сценарий е било прието, че всички остатъци са под формата на формалдехид. В този случай, не е бил възможен извод за безопасност на добавката за който и да е от целевите видове животни.

Становище на EFSA:

„Поради липса на качествено и количествено охарактеризиране на остатъците, не е възможно да бъде оценена безопасността на *НМТА* за целевите видове животни.

Заявителят е представил нова информация за охарактеризиране на остатъците в силажа. Новата информация не е съдържала данни за ефикасност на добавката.“

БЕЗОПАСНОСТ

Заявителят е представил резултати от четири нови изследвания, в които са измерени остатъците от *НМТА* в силаж.

Описано е *in vitro* проучване, направено с цел да се установява разграждането на *НМТА* до амоняк, моделът на опита симулира кисела течна фаза на ферментирал силаж (*pH 3.8*). Тъй като разграждането на *НМТА* до формалдехид и амоняк е добре известно и това проучване не добавя полезна нова информация, която да послужи за оценката, данните от проучването са обсъждани като допълнение към останалите данни.

Други две проучвания са моделирани така, че да позволят измерване на газообразни фракции формалдехиди, с цел оценяване на респираторната експозиция на потребители и животни. И двете проучвания не са приети като подходящи за оценяване на безопасност на *НМТА* при орална експозиция и не са разглеждани.

В четвърто проучване, е проследена съдбата на *НМТА* в силаж чрез аналитичен метод (*Pavitrak* и *Williams*, 2006), описан за определяне на *НМТА* във фармацевтични препарати – таблетки. За отделяне на *НМТА* от матрицата е използвана анионна колона, а определянето е извършено чрез високоефективна течна хроматография със спектрофотометрична детекция при 212 nm. Методът е леко модифициран и валидиран за определяне на *НМТА* в смес от *НМТА* и натриев нитрат. Липсва задоволително описание на процедурата за валидиране на метод, който да е приложим за определяне на *НМТА* в силаж, а именно: не е доказана възможността, аналитичната процедура да може да се приложи при други матрици. Посочена е линейност на отговора при

добавяне на стандартна субстанция *НМТА* в **обогатена проба**⁴ в екстракт от силаж (стойностите са между 6 и 600 mg/kg), като долната граница е фиксирана като граница на количествено определяне (*LOQ*) от 6 mg/kg. Субстанцията *НМТА* е била добавена към пресен силаж в няколко съда, при концентрация от 585 mg/kg. На ден 0 от експеримента са били взети седем проби, като пробовземането е продължило на 2-я, 5-я, 14-я, 28-я и 45-я ден. От всяка проба са взети субпроби по 30 g и са подложени на екстракция с вода / етанол (70/30, v/v) и след това са били ултрафилтрирани; екстрактите са подложени на анализ за определяне на рН и концентрация на *НМТА*. Резултатите показват, че рН се понижава бързо през първите 2 дни до 4.1–4.4, а след това, с постоянна скорост, до 3.8–4.0. Концентрацията на *НМТА* намалява бързо, а след това асимптотично, като достига *LOQ* след **45 дни**. Тази концентрация (6 mg/kg) съответства приблизително на 1% от нивото на влагане на добавката в прясна суровина за силажиране. В това проучване концентрацията на формалдехид в силажа не е била подложена на измерване.

Безопасност на *НМТА* за целевите видове

В проучванията, описани в предходното становище на *FEEDAP* (*EFSA FEEDAP Panel*, [2015](#)), са били измерени остатъци от ~ 5% (съответстващи на около 30 mg/kg) от първоначалното ниво на влагане на *НМТА*. Тези остатъци са били анализирани като формалдехид и не е било възможно да се направи разлика между формалдехид и *НМТА*. В единственото ново проучване, при което количеството *НМТА* е измерено след приключване на процеса на силажиране, то е намаляло под границата на количествено определяне (6 mg/kg фураж), съответстваща приблизително на 1% от първоначалното ниво на влагане на *НМТА* в прясна суровина за силажиране.

При това проучване, формалдехидът не е бил измерен количествено в силажа. Следователно, точно охарактеризиране на остатъци от *НМТА* в силажа, не е възможно.

Допълнителните данни, предоставени от заявителя, не дават обяснение за това, дали остатъците от *НМТА*, измерени в силажа, са съставени от *НМТА* или формалдехид, или от комбинация от двете субстанции.

*Панелът прави заключение, че е необходимо вземане на проби през определени интервали от време в хода на протичане на процеса на силажиране, което би позволило правилното охарактеризиране на остатъците от добавката в готовия продукт: така би могло да се постигне точно определяне както на *НМТА*, така и на формалдехид (при подкисляване и без подкисляване).*

Експертната група на *FEEDAP* отново потвърждава предишното си заключение, че при липса на качествена и количествена характеристика на остатъците, не може да бъде направено заключение за безопасност на *НМТА* за целевите видове.

⁴ *A spiked sample/Обогатена проба*: проба, приготвена чрез добавяне на известна концентрация аналит към матрица, близка или идентична на тази на пробата, която е обект на изпитване. Методът се използва при валидиране на методи, когато се цели да се сведе до минимум ефектът от промяна в матрицата (идентифициране на матрични ефекти), да се определи възстановяването на анализа или да се докаже селективността на метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на резултатите от ново проучване, в което *НМТА* е измерена в силаж, след 45 дни силажиране, концентрация *НМТА* се понижава под границата на количествено определяне на *6 mg НМТА/kg* силаж, което съответства на ~ 1% от първоначално добавеното количество *НМТА* към прясно добита суровина за силажиране. Концентрацията на формалдехид не е била анализирана в силажа.

При липса на качествено и количествено охарактеризиране на остатъците, не може да бъде направено заключение за безопасност на *НМТА* за целевите видове животни.

Източник:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6012>

Изготвил:

Д-р Марина Загорова

Център за оценка на риска по хранителната верига

*На сайта на **Центъра за оценка на риска по хранителната верига**: <http://corhv.government.bg>, може да бъдат намерени и други материали, които касаят фуражи.*