



## *Comité Científico*

**Líneas directrices de la documentación precisa para la evaluación de coadyuvantes tecnológicos que se pretenden emplear en la alimentación humana.**

**(Nº de Referencia: AESA- 2005-011)**

### **MIEMBROS DEL COMITÉ CIENTÍFICO**

D. Arturo ANADÓN NAVARRO  
D<sup>a</sup> Margarita ARBOIX ARZO  
D. Juan José BADIOLA DÍEZ  
D. Albert BOSCH NAVARRO  
D. Juan Francisco CACHO PALOMAR  
D. Francesc CENTRICH  
ESCARPENTER  
D. José Luis GARCÍA LÓPEZ  
D<sup>a</sup> María Luisa GARCÍA LÓPEZ  
D<sup>a</sup> Manuela JUÁREZ IGLESIAS  
D. Manuel MARTÍN ESTEBAN

D. Juan Antonio ORDÓÑEZ PEREDA  
D. Andrés OTERO CARBALLEIRA  
D. Andreu PALOU OLIVER  
D. Fernando RODRÍGUEZ ARTALEJO  
D. Elias RODRÍGUEZ FERRI  
D. José Manuel SÁNCHEZ-VIZCAÍNO  
RODRÍGUEZ  
D. Vicente SANCHIS ALMENAR  
D. Gregorio VARELA MOREIRAS  
D. Gonzalo ZURERA COSANO

### **GRUPO DE TRABAJO:**

D. Andreu PALOU OLIVER (Coordinador)  
D. Arturo ANADÓN NAVARRO (Coordinador)  
D. Juan Antonio ORDÓÑEZ PEREDA  
D. Juan Francisco CACHO PALOMAR  
D. Andrés OTERO CARBALLEIRA

### **SECRETARIO DEL COMITÉ CIENTÍFICO:**

D. Jesús CAMPOS AMADO

**(Documento adoptado en el Plenario de 11de Mayo de 2005)**

## *Comité Científico*

# **Líneas directrices de la documentación precisa para la evaluación de coadyuvantes tecnológicos que se pretenden emplear en la alimentación humana.**

## **1. OBJETIVO**

El objetivo de estas directrices es precisar qué datos son necesarios para la autorización del uso de un coadyuvante tecnológico en la alimentación humana dentro de unas condiciones que garanticen la seguridad del consumidor. Estas directrices son evolutivas y, si fuese necesario, podrán revisarse teniendo en cuenta la evolución de los conocimientos científicos y la experiencia adquirida en este campo.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Este documento propone las directrices relativas a los coadyuvantes tecnológicos utilizados en la alimentación humana y constituye un apoyo para la presentación de los expedientes de solicitud de autorización relativos al empleo de estas sustancias.

Estas líneas directrices han sido adaptadas a partir de otras equivalentes de la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA) y han sido aprobadas por el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria en su reunión plenaria de 11 de mayo de 2005.

Según el Real Decreto 3177/1983, de 16 de noviembre, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria de aditivos alimentarios (artículo 1) *“Se entiende como coadyuvante tecnológico cualquier sustancia que no se consuma como ingrediente alimenticio en sí, que se utilice intencionadamente en la transformación de materias primas, de productos alimenticios o de sus ingredientes, para cumplir un objetivo tecnológico determinado durante el tratamiento o la transformación, y que pueda tener como resultado la presencia no intencionada, pero técnicamente inevitable, de residuos de dicha sustancia o de sus derivados en el producto acabado, siempre que dichos residuos no presenten riesgo sanitario y no tengan efectos tecnológicos en el producto acabado”*.

Este Real Decreto descarta de su ámbito de aplicación a los coadyuvantes tecnológicos, mencionando en el preámbulo la necesidad de establecer posteriormente las condiciones técnico sanitarias que regulen su elaboración, comercialización y uso. En el momento actual no se dispone aún de una Reglamentación que regule este tipo de productos, a la vez que no existen disposiciones comunitarias al respecto, de ahí que resulte necesario adoptar unas líneas directrices que establezcan la documentación necesaria para su evaluación por el Comité Científico de la AESA.

Las presentes líneas directrices se aplican a los coadyuvantes tecnológicos que pueden emplearse en la fabricación de productos destinados a la alimentación humana, excluyendo

### *Comité Científico*

de su campo de aplicación enzimas, biocidas y disolventes, ya cubiertos de manera específica por:

- i) Enzimas: Cuyos expedientes habrán de adaptarse a las líneas directrices para la presentación de datos sobre enzimas alimentarios elaboradas por el Comité Científico de la Alimentación Humana<sup>1</sup> (Opinión de 11 de abril de 1991), mientras el Comité Científico de la AESA no adopte las líneas directrices específicas para su evaluación en el ámbito nacional.
- ii) Biocidas: Regulados por la Directiva 98/8/CE<sup>2</sup> del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de febrero de 1998 relativa a la comercialización de biocidas, incorporada por el Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre, por el que se regula el proceso de evaluación para el registro, autorización y comercialización de biocidas.
- iii) Disolventes: Regulados por la Directiva 88/344/CEE<sup>3</sup> del Consejo de 13 de junio de 1988 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los disolventes de extracción utilizados en la fabricación de productos alimenticios y de sus ingredientes, incorporada por el Real Decreto 472/1990, de 6 de abril, por el que se regulan los disolventes de extracción utilizados en la elaboración de productos alimenticios y sus ingredientes.

El procedimiento que se propone para la identificación de la documentación necesaria para la evaluación científica parte de un “árbol de decisión” que identifica seis situaciones para las cuales los datos requeridos se adaptan caso por caso y según el “estatus” del coadyuvante tecnológico.

Los expedientes deben aportar información relativa a la totalidad de los apartados enunciados, que ha de estar refrendada con datos experimentales. Los datos requeridos deben adaptarse a la evolución tecnológica y a la de los conocimientos científicos. Sin embargo, este procedimiento general puede adaptarse a las situaciones particulares de ciertos coadyuvantes tecnológicos.

En el caso de que una solicitud no se pueda ajustar a las exigencias de las presentes líneas directrices, sobre todo cuando no resulte científicamente justificado o técnicamente posible presentar la información, se deberá remitir una justificación de tal circunstancia, estando sujeta su aceptabilidad al criterio que adopte el Comité Científico de la AESA.

Durante la evaluación de un expediente en particular, el Comité Científico de la AESA podrá estimar que, para la evaluación del coadyuvante tecnológico, son necesarios datos o estudios complementarios, no previstos por estas líneas directrices.

---

<sup>1</sup> “Guidelines for the presentation of data on food enzymes” (Opinion expressed 11 April 1991) Reports of the Scientific Committee for Food 27th series. EUR 14181 EN, 1992

<sup>2</sup> Diario Oficial n° L 123 de 24/04/1998 p. 0001 - 0063

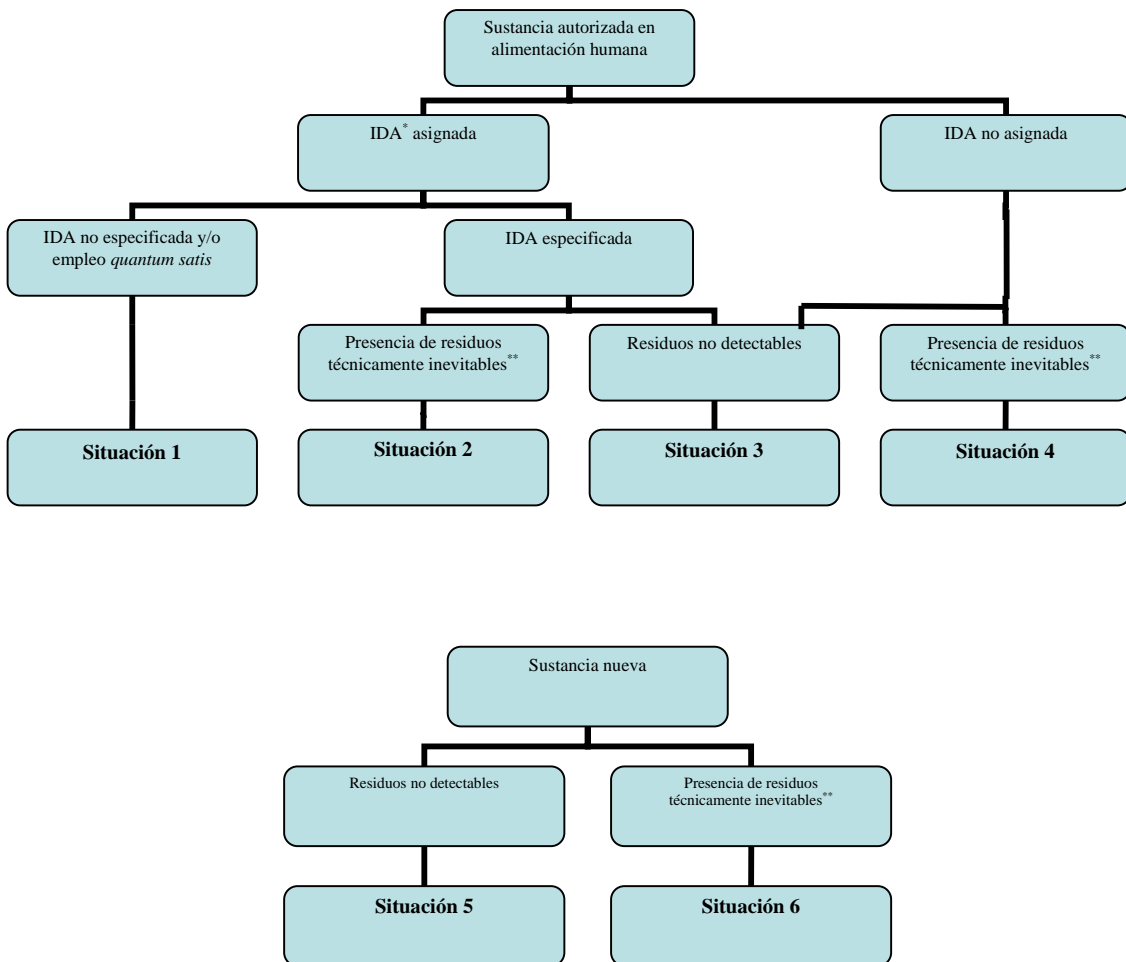
<sup>3</sup> Diario Oficial n° L 157 de 24/06/1988 p. 0028 - 0033

### Comité Científico

Las solicitudes deberán contener un breve resumen del expediente, incluyendo una descripción de los estudios presentados, así como una conclusión general acerca del conjunto de los datos disponibles.

### 3. DOCUMENTACIÓN

La documentación a presentar estará en función de la situación en la que se encuadre el coadyuvante tecnológico que se pretende comercializar, que se determinará en base al siguiente esquema:



\* IDA= Ingesta diaria admisible asignada por una institución científica reconocida

\*\* Residuos cuantificables o residuos no cuantificables pero detectables.

### ***Comité Científico***

A continuación se resume la documentación exigida para la evaluación de los coadyuvantes tecnológicos en función del tipo de situación en la que se encuadre el mismo. La información correspondiente a cada una de las partes indicadas está incluida en el Anexo de estas directrices.

**3.1** Sustancia autorizada en alimentación humana cuya ingesta diaria admisible (IDA) no está especificada y/o cuyo empleo está autorizado en *quantum satis* (sin cantidad máxima establecida) (**situación 1**).-

#### ***Datos requeridos en el expediente:***

- Parte I: Datos administrativos
- Parte II: Características físico-químicas
- Parte III: Función tecnológica

**3.2** Sustancia autorizada en alimentación humana cuya ingesta diaria admisible está especificada y cuyo empleo deriva en la presencia de residuos técnicamente inevitables (**situación 2**).-

#### ***Datos requeridos en el expediente:***

- Parte I: Datos administrativos
- Parte II: Características físico-químicas
- Parte III: Función tecnológica
- Parte IV: Estudios de residuos y métodos analíticos
- Parte VI: Estudio de consumo y evaluación del nivel de exposición del consumidor

**3.3** Sustancia autorizada en la alimentación humana cuya ingesta diaria admisible está establecida o no y cuyo empleo no origina residuos detectables (**situación 3**).-

#### ***Datos requeridos en el expediente:***

- Parte I: Datos administrativos
- Parte II: Características físico-químicas
- Parte III: Función tecnológica
- Parte IV: Estudios de residuos y métodos analíticos

### *Comité Científico*

**3.4** Sustancia autorizada en alimentación humana cuya ingesta diaria admisible no está establecida y cuyo empleo conduce a la presencia de residuos técnicamente inevitables (**situación 4**).

#### *Datos requeridos en el expediente:*

- Parte I: Datos administrativos
- Parte II: Características físico-químicas
- Parte III: Función tecnológica
- Parte IV: Estudios de residuos y métodos analíticos
- Parte V: Estudios y datos relativos a la inocuidad; Nivel A
- Parte VI: Estudio de consumo y evaluación del nivel de exposición del consumidor

**3.5** Sustancia nueva cuyos residuos no son detectables (**situación 5**).

#### *Datos requeridos en el expediente:*

- Parte I: Datos administrativos
- Parte II: Características físico-químicas
- Parte III: Función tecnológica
- Parte IV: Estudios de residuos y métodos analíticos
- Parte V: Estudios y datos relativos a la inocuidad; Nivel B

**3.6** Sustancia nueva cuyo empleo conduce a una presencia de residuos técnicamente inevitables (**situación 6**).

#### *Datos requeridos en el expediente:*

- Parte I: Datos administrativos
- Parte II: Características físico-químicas
- Parte III: Función tecnológica
- Parte IV: Estudios de residuos y métodos analíticos
- Parte V: Estudios y datos relativos a la inocuidad; Nivel C
- Parte VI: Estudio de consumo y evaluación del nivel de exposición del consumidor



## *Comité Científico*

# ANEXO DESCRIPCIÓN DE LAS DIFERENTES PARTES DEL EXPEDIENTE SOBRE EL EMPLEO DE UN COADYUVANTE TECNOLÓGICO

## **Parte I: Datos administrativos**

### *Presentación general:*

- Nombre o razón social y dirección del solicitante y de la persona responsable del expediente;
- Nombre o razón social y dirección del fabricante del coadyuvante tecnológico, designación de los centros implicados en las diversas fases de la producción;
- Designación precisa y denominación comercial de la sustancia;
- Uso previsto para la sustancia;
- Usos autorizados en otros países;
- Fuentes y referencias de las instituciones científicas que hayan establecido la ingesta diaria admisible (IDA) de cada sustancia presente en el coadyuvante tecnológico;
- Lista de los documentos adjuntados a la solicitud.

## **Parte II: Características físico-químicas**

**II.1.** Composición y formulación detallada del producto propuesto como coadyuvante tecnológico. Nombres de las sustancias presentes en el coadyuvante tecnológico: nombre de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), nombre común, nombre comercial, sinónimos, denominaciones abreviadas y número CAS (Chemical Abstracts Service) (si se dispone).

**II.2.** Especificaciones para cada sustancia. En general serán las siguientes:

- Número CAS;
- Peso molecular (g/mol);
- Fórmula empírica y desarrollada;
- Estado físico de la sustancia (líquido, polvo...);
- Pureza del producto (%), precisando el método analítico utilizado;
- Identificación y límite de impurezas presentes en la sustancia;
- Solubilidad de la sustancia en solventes acuosos y orgánicos y en el alimento con el que va a contactar;
- pH en solución para una concentración de un 1% de la sustancia;

### **Comité Científico**

- Estabilidad de la sustancia a la temperatura de elaboración del alimento (o producto alimenticio) y durante el almacenamiento del mismo (precisando en qué condiciones ocurre una degradación de la misma);
- Reactividad respecto al entorno de contacto (precisando la naturaleza de la(s) reacción(es) que acaece(n), los productos de reacción obtenidos y las posibles reacciones secundarias);
- Cuando proceda, información sobre las características microbiológicas, en especial sobre la posible presencia de agentes patógenos, toxinas bacterianas o micotoxinas;
- Otros datos que el solicitante considere útiles para la caracterización de la sustancia (por ejemplo, otras propiedades físicas o químicas).

### **II.3. Proceso de obtención de las sustancias.**

Cuando proceda, sobre todo en el caso de sustancias esencialmente definidas por su forma de preparación, el solicitante suministrará la información necesaria respecto al método de fabricación de las sustancias, en especial sobre la secuencia de reacción, las reacciones laterales, la purificación y la preparación del producto comercializado.

## **Parte III: Función tecnológica**

Esta parte puede referirse a una sustancia activa o a un preparado comercial que contenga varias sustancias en proporciones conocidas, declaradas como coadyuvante tecnológico. Si es posible, se presentarán los datos tecnológicos sobre el preparado comercial que contiene varias sustancias, y se deberán proporcionar los datos analíticos y toxicológicos para cada una de las sustancias que constituyen el preparado.

### **III.1. Uso tecnológico alegado**

### **III.2. Alimento o grupo de alimentos de destino**

### **III.3. Relación de usos ya autorizados del coadyuvante tecnológico**

En los países miembros de la UE y/o en otros países.

### *Comité Científico*

#### **III.4.** Descripción detallada del proceso para el cual se prevé el uso del coadyuvante tecnológico

- 1) Formas de incorporación del coadyuvante tecnológico en el proceso:
  - Fase de transformación en la que el coadyuvante tecnológico se incorpora al alimento;
  - Forma bajo la que el coadyuvante tecnológico se incorpora;
  - Métodos de control de las cantidades incorporadas al alimento.
- 2) Identificación, si es posible, de las fases de eliminación del coadyuvante tecnológico y/o de sus componentes durante el proceso de transformación del alimento:
  - Eliminación espontánea por degradación, evaporación, separación física, etc...
  - o
  - Eliminación intencionada mediante un proceso a especificar.
- 3) Justificación del uso, interés y eficacia del coadyuvante tecnológico. Explicación del papel tecnológico del coadyuvante tecnológico en el proceso de transformación. Interés con respecto a los coadyuvantes tecnológicos existentes.

#### **III.5.** Informes de ensayos que permitan proponer la dosis de uso prevista o la dosis máxima de empleo.

- 1) En condiciones de laboratorio (sobre cantidades pequeñas, en proceso discontinuo) y/o en condiciones piloto; o bien
- 2) En condiciones industriales en caso de que el coadyuvante tecnológico ya se utilice en otro país, o en caso de que se haya obtenido una autorización para su ensayo a nivel industrial.

Se entiende como “condiciones piloto” a la simulación a escala reducida de un proceso industrial, imitando las condiciones tecnológicas lo más fielmente posible respecto a dicho proceso. Además, si el proceso industrial al que está destinado el coadyuvante tecnológico es continuo, las pruebas en condiciones piloto deberán realizarse de forma continua durante un tiempo suficientemente largo para la evaluación del impacto del uso del coadyuvante tecnológico en el alimento y el proceso en sí.

Los alimentos obtenidos en condiciones de laboratorio o en condiciones piloto no se destinarán al consumo.



### *Comité Científico*

En algunos casos en particular no es posible realizar ensayos en condiciones piloto. El solicitante puede proponer la instrucción del expediente en dos etapas:

1) Etapa de preparación:

Elaboración de un expediente lo suficientemente documentado respecto a las exigencias expuestas en estas líneas directrices, que incluya los resultados de los ensayos en condiciones de laboratorio. Ese expediente permitirá al solicitante pedir una autorización para realizar un ensayo en condiciones industriales. Deberá indicarse en el expediente si se prevé que los alimentos producidos durante este ensayo industrial podrán destinarse al consumo.

2) Instrucción final:

Preparación de un expediente completo conforme a las presentes líneas directrices que incluya los resultados del ensayo industrial.

Los ensayos deberán permitir determinar:

- 1) la eficacia del coadyuvante tecnológico para el uso propuesto;
- 2) la eficacia del proceso de eliminación del coadyuvante tecnológico después de haber actuado. En caso de no precisarse ningún proceso de eliminación, se deberá demostrar que el coadyuvante no tiene una función tecnológica en el producto final.
- 3) la dosis de uso prevista, necesaria y suficiente, para obtener el efecto buscado, en condiciones de laboratorio o en condiciones de pruebas piloto y una propuesta de una dosis de uso máxima;
- 4) el nivel de residuos técnicamente inevitable para la dosis prevista.

Los ensayos en condiciones de laboratorio, piloto, o industrial, deben incluir una prueba “testigo”, que no contenga el coadyuvante tecnológico en cuestión, para la toma de muestras de referencia con fines de análisis.

Los ensayos a dosis variables deben, además, incluir tomas de muestras suficientes, en número y cantidad, para permitir la realización de un tratamiento estadístico satisfactorio de los resultados.

Los resultados pueden mencionar eventuales ensayos comparativos entre el coadyuvante tecnológico estudiado y otras sustancias (autorizadas para este uso y en este alimento o en



### ***Comité Científico***

otros) o ensayos realizados con este producto en el marco de una solicitud relativa a otras aplicaciones o procesos.

**III.6.** El resto de consecuencias directas o indirectas que para las características del alimento se derivan del uso del coadyuvante tecnológico.

## **Parte IV: Estudios de residuos y métodos analíticos**

### **Métodos analíticos y validación**

El conjunto de estudios de puesta a punto y de validación, así como el informe final, se realizarán bajo garantías de calidad y según las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL o equivalente).

Los métodos analíticos son los métodos utilizados para la identificación y la cuantificación de los residuos de los coadyuvantes tecnológicos. Estos residuos pueden ser los compuestos de partida o inalterados, productos de degradación y/o los productos de reacción con la matriz.

Los métodos de análisis deben estar validados mediante criterios reconocidos, con la garantía de calidad suficiente (por ejemplo, según la norma ISO 17.025).

En caso de que el método utilizado se hubiera publicado (o normalizado), y que se use sin modificación y en la matriz para la que fue validado, no se necesitará realizar una nueva descripción (punto IV.1) ni la validación del método (punto IV.2). Sin embargo, se proporcionará, como anexo al informe final, la documentación relativa a dicho método.

#### **IV.1. Descripción del método**

Se efectuará una descripción detallada utilizando las terminologías internacionales habituales. Se documentarán la toma y la preparación de muestras.

Deberá cuidarse, en particular, el plan de muestreo (número de réplicas, etc...) para permitir, *a posteriori*, un uso estadístico de los resultados. Se precisará el proceso de extracción.

El método puede ser presentado de modo operacional normalizado o en forma equivalente (por ejemplo el formato ISO 78/82).

#### **IV.2. Validación del método: resultados y criterios**



### **Comité Científico**

La validación consiste en caracterizar los resultados y las aptitudes del método analítico para cuantificar e identificar las trazas de los coadyuvantes tecnológicos en cada tipo de matriz (producto final comercializado) que se solicite.

Se probarán y verificarán los siguientes criterios:

- Especificidad / Selectividad;
- Exactitud;
- Precisión (repetitibilidad, fidelidad intermedia);
- Límite de detección;
- Límite de cuantificación;
- Intervalo de cuantificación.

Debe tenerse en cuenta la estabilidad del analito en las muestras, así como en la solución de trabajo y en los patrones. Si el almacenamiento de las muestras lo requiriera, se puede suministrar un estudio acerca de las condiciones de conservación en estado congelado así como sobre el efecto de los ciclos congelación/descongelación.

En caso de utilizarse métodos analíticos cualitativos, los criterios de validación deben definirse *a priori* según textos de referencia existentes o basados en consideraciones justificadas.

### **IV.3. Informe final**

Se deberá suministrar un informe final del método. Para cada matriz estudiada, el informe final fechado y firmado deberá incluir:

- la descripción del método;
- su validación;
- el conjunto de los datos en bruto (cromatogramas, espectrogramas, etc...);
- los informes de los estudios intermedios;
- los cálculos y análisis estadísticos;
- un análisis crítico de los resultados;

## **Parte V: Inocuidad**

### **V.1. Principios generales**

#### **V.1.1. Definición de los niveles de exigencia**

La condición de la sustancia permite distinguir entre 3 niveles de exigencia:

### ***Comité Científico***

- ***Nivel A:*** Sustancia ya utilizada en alimentación humana, cuya IDA no ha sido establecida por una institución reguladora reconocida y cuyo uso conduce a residuos técnicamente inevitables;
- ***Nivel B:*** Sustancia nueva que no da lugar a residuos detectables;
- ***Nivel C:*** Sustancia nueva cuyo uso ocasiona residuos técnicamente inevitables.

#### V.1.2. Estudios toxicológicos

##### Casos generales

A la hora de evaluar el riesgo para el consumidor, es necesario disponer de datos toxicológicos experimentales o bibliográficos en animales de laboratorio y/o datos en humanos tanto para la sustancia propuesta como coadyuvante tecnológico y sus metabolitos como para los productos resultantes de su degradación o de su reacción con las matrices.

Los estudios toxicológicos deben realizarse según las recomendaciones de las líneas directrices de la OCDE (o equivalente). En caso de no ser así, deberá suministrarse una justificación fundada. Asimismo, en caso de que un estudio requerido no se haya realizado, deberán justificarse científicamente las razones para ello.

Deberá presentarse un estudio crítico de la parte toxicológica del expediente, procedente de estudios de una investigación experimental o bibliográfica.

Los informes y los estudios deberán realizarse bajo garantías de calidad y siguiendo las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

##### Casos particulares

En el caso de los coadyuvantes tecnológicos para los cuales los estudios toxicológicos habituales no se pueden llevar a cabo, ya sea debido a la inestabilidad de la(s) sustancia(s) química(s), o por causa de la naturaleza misma del coadyuvante tecnológico, se puede obtener información acerca de su inocuidad a partir del producto final, que haya sido preparado usando este coadyuvante tecnológico, en las condiciones de uso previstas.

#### **V.2. Contenido del expediente toxicológico**

##### V.2.1. Expediente de nivel A

###### V.2.1.1. Deben suministrarse los estudios siguientes:

#### **Toxicocinética**

### ***Comité Científico***

Se deberá informar sobre la absorción, la distribución tisular, el metabolismo y la excreción de los residuos. La información podrá proceder de documentación bibliográfica o de estudios realizados en animales de laboratorio y/o en el hombre. En el caso de estudios metabólicos, se pueden realizar también estudios *in vitro*.

### **Toxicología**

Una investigación bibliográfica deberá permitir la evaluación de la inocuidad de los residuos.

En caso de no haber datos bibliográficos disponibles, el solicitante deberá confeccionar un expediente de nivel B.

#### V.2.2. Expediente de nivel B

##### V.2.2.1. Deben suministrarse los estudios siguientes:

### **Toxicocinética**

Se deberá informar sobre la absorción, la distribución tisular, el metabolismo y la excreción de residuos. La información podrá proceder de documentación bibliográfica o de estudios realizados en animales de laboratorio y/o en el hombre. En el caso de los estudios metabólicos, se pueden realizar estudios *in vitro*.

## **Comité Científico**

### **Toxicología**

Los estudios deberán permitir una evaluación de la inocuidad del coadyuvante tecnológico y de los posibles metabolitos y productos de degradación o de reacción con las matrices.

- Estudio de toxicidad oral a dosis repetidas durante 28 días en roedores (preferiblemente pre-púberes) según las líneas directrices OCDE 407 (o equivalentes) o cualquier estudio publicado<sup>4</sup>, realizado según las exigencias científicas más recientes, que permita evaluar la inocuidad del coadyuvante tecnológico (metabolitos, productos de degradación o de la reacción con las matrices) y determinar una dosis sin efectos.
- Estudios de toxicología genética: Se requieren dos ensayos *in vitro* [un ensayo de mutación reversa en bacterias (OCDE 471 y/o 472) y un ensayo de mutación génica en células de mamíferos (linfoma de ratón L5178Y; OCDE 476)], así como un ensayo *in vivo* de mutación cromosómica [micronúcleo en eritrocitos de mamíferos (OCDE 474)].

### **Reacciones alérgicas y/o de intolerancia**

Actualmente no existe un método de experimentación animal reconocido que permita evaluar la capacidad de una sustancia química para provocar reacciones alérgicas y/o de intolerancia en sujetos sensibles tras una exposición oral. Deberá suministrarse toda la información disponible que permita evaluar el riesgo de alergia o intolerancia alimentaria ligado al coadyuvante tecnológico (por ejemplo un estudio de analogías entre su estructura y un alérgeno conocido).

V.2.2.2. Los siguientes estudios complementarios deberán proporcionarse según sea pertinente:

- Carcinogénesis para toda sustancia que presente una analogía en su estructura química con un agente cancerígeno conocido o que haya provocado manifestaciones y/o lesiones sospechosas durante el estudio de toxicidad por administración repetida.
- Inmunotoxicidad: El solicitante debe considerar la necesidad de realizar estudios complementarios relativos a los efectos de la sustancia en el sistema inmunitario.
- Toxicidad para la reproducción: El solicitante debe considerar la necesidad de realizar estudios específicos o de discutir los posibles efectos observados en las

---

<sup>4</sup> Pertinente teniendo en cuenta el propósito buscado (inocuidad para el consumidor de los alimentos objetivo)

### **Comité Científico**

funciones de reproducción durante el estudio de toxicidad por administración repetida.

#### V.2.3. Expediente de nivel C

##### V.2.3.1. Deben suministrarse los estudios siguientes::

#### **Toxicocinética**

Los mismos que se recogen en el apartado de Toxicocinética en V.2.2.1

#### **Toxicología**

Los estudios deberán permitir una evaluación de la inocuidad del coadyuvante tecnológico y de los posibles metabolitos y productos de degradación o de reacción con las matrices.

- Estudio de toxicidad subcrónica durante 90 días: Este estudio deberá realizarse al menos en una especie animal que pertenezca al orden de los roedores, según las directrices OCDE 408 (o equivalentes). O bien, se podrá suministrar un estudio publicado<sup>5</sup> realizado según las exigencias científicas más recientes, que permita evaluar la inocuidad del coadyuvante tecnológico (metabolitos, productos de degradación o de reacción con las matrices) y determinar una dosis sin efectos.
- Estudio de toxicidad para la reproducción (incluida la teratogénesis): Se debe suministrar un estudio de toxicidad para la reproducción en una generación (OCDE 415 o equivalente). No obstante, si existen en la literatura estudios sobre cada uno de los tres segmentos (fertilidad y capacidad reproductiva general, toxicidad embrio-fetal y teratogénesis, toxicidad peri- y post- natal), el solicitante puede presentarlos en su expediente sustituyendo al estudio de reproducción en una generación.

#### **Reacciones alérgicas y/o de intolerancia**

Los mismos que se recogen en el apartado de Reacciones alérgicas y/o de intolerancia en V.2.2.1.

##### V.2.3.2. Deberán proporcionarse los siguientes estudios complementarios según sea pertinente:

- Carcinogénesis (los mismos que se contemplan en el apartado V.2.2.2.).

---

<sup>5</sup> Pertinente teniendo en cuenta el propósito buscado (inocuidad para el consumidor de los alimentos objetivo)

### ***Comité Científico***

- Immunotoxicidad: (los mismos que se contemplan en el apartado V.2.2.2.).

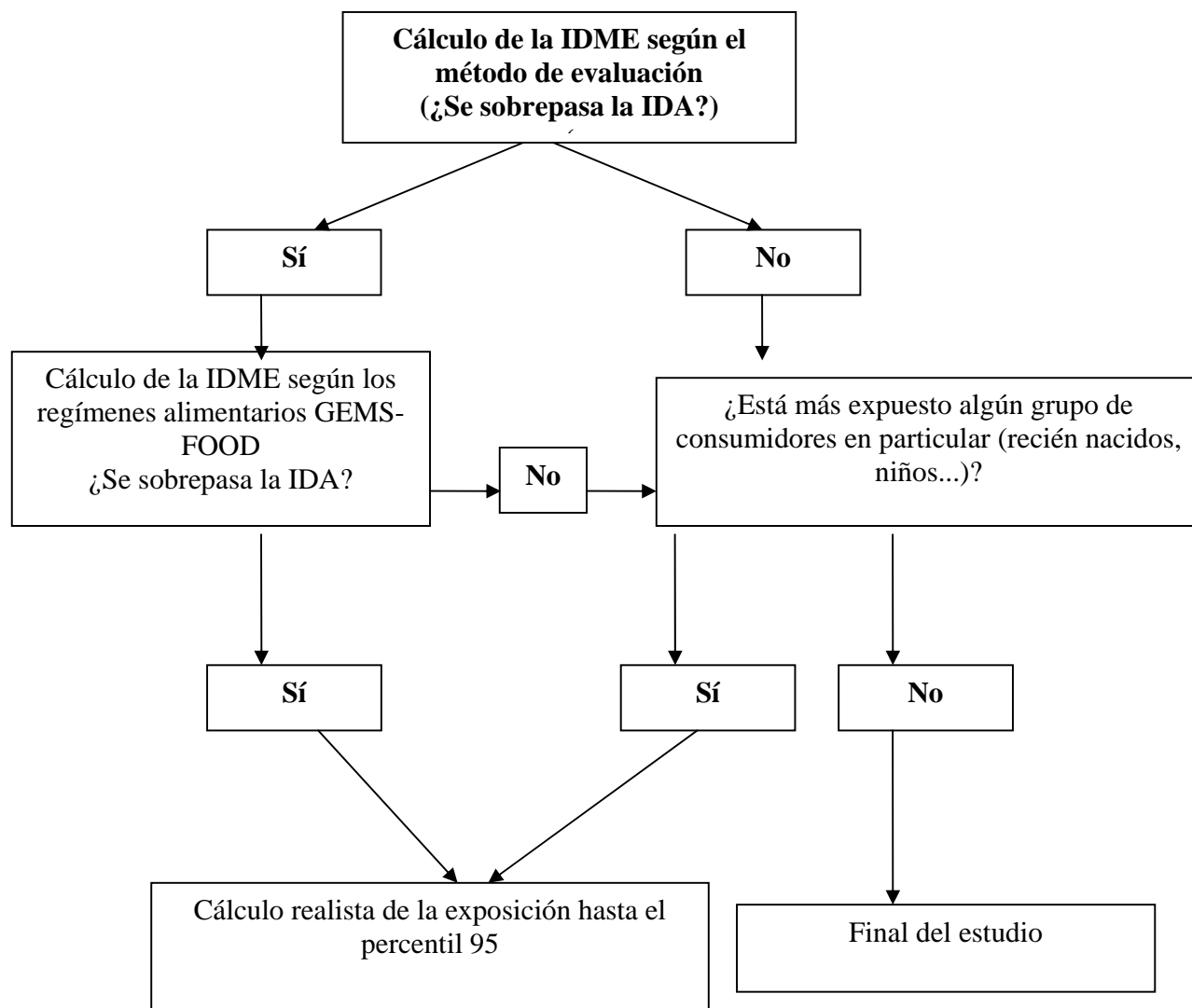
### **Parte VI: Estudio de consumo y evaluación del nivel de exposición del consumidor**

El estudio de consumo se necesita en los casos en los que el coadyuvante tecnológico esté presente en forma de residuo en el alimento. Este caso se corresponde con las situaciones tipo 2, 4 ó 6.

#### **VI. 1. Proceso de evaluación del nivel de exposición**

- *Si no se ha establecido una IDA (situación de tipo 4 ó 6)*, el solicitante proporcionará los datos de consumo a partir de los datos de producción del coadyuvante tecnológico disponibles o a partir de los datos de consumo de alimentos que pudieran contener residuos del coadyuvante tecnológico.
- *Si se ha asignado y especificado una IDA (situación de tipo 2)*, el solicitante realizará una estimación del nivel de exposición de los consumidores siguiendo el método que se resume en el siguiente “árbol de decisión”:

*Comité Científico*



**VI. 2 Métodos de cálculo**

A continuación se describen las modalidades prácticas de los tres métodos de cálculo que se usarán (método de evaluación, método de cálculo de las IDME según los regímenes alimentarios GEMS-FOOD, cálculo de la exposición hasta el percentil 95).

## Comité Científico

### VI. 2.1. Método de evaluación de la ingesta diaria máxima.

El método de evaluación<sup>6</sup>, utilizado en primera instancia a nivel europeo para los aditivos alimentarios, permite estimar la ingesta diaria máxima estimada (IDME) (en microgramos de residuo ingerido con alimentos y/o bebidas por cada kg de peso corporal).

- Este cálculo se basa en la hipótesis de un *consumo máximo diario de alimentos sólidos* de 25 gramos por kilogramo de peso corporal de los cuales sólo una cuarta parte podría contener residuos del coadyuvante tecnológico, es decir 1/160 de Kg de alimento por kg de peso corporal (podrían contener residuos la mitad de los productos de primera transformación como las aves, carnes, pescados, productos lácteos o cereales, es decir 1/80 de kg de alimento por kg de peso corporal).
- *Para los alimentos líquidos distintos a la leche*, el consumo máximo es de 100 ml por kilogramo de peso corporal, de los cuales sólo una cuarta parte podría contener aditivos. Esto representa 1/40 de litro de bebida por kg de peso corporal.

El procedimiento para el cálculo de la IDME según este método de evaluación se esquematiza en la Tabla 1.

El carácter protector de este método para la estimación de los niveles de exposición a lo largo de toda la vida ha sido validado para la población general.

Tabla 1. Etapas para el cálculo de la IDME mediante el método de evaluación.

| Etapas del cálculo  | Alimentos líquidos                  | Alimentos sólidos         | Alimentos sólidos de primera transformación |
|---|-------------------------------------|---------------------------|---|
| Consumo máximo de alimento por kg pc <sup>7</sup>                         | 100 ml = 1/10 L                     | 25 g = 1/40 kg            | 25g = 1/40 kg                               |
| Corrección por contenido de coadyuvantes en los alimentos                 | Solo ¼ parte lo contienen           | Solo ¼ parte lo contienen | Solo ½ (es decir, la mitad) lo contienen    |
| Cantidad máxima de alimento ingerido (por kg pc) que contiene coadyuvante | 1/10x1/4= 1/40 L                    | 1/40x1/4=1/160 kg         | 1/40x1/2= 1/80 kg                           |
| IDME µg/ kg pc  | = N. R. <sup>8</sup> en µg/L x 1/40 | = N. R. en µg/kg x 1/160  | = N. R. en µg/kg x 1/80                     |

$$IDME_{total} = IDME_{alimentos\ líquidos} + IDME_{alimentos\ sólidos}$$

<sup>6</sup> Hallas-Moller, T. (1995). Using the budget method as a quick screening method identifying food additives for which further monitoring is not warranted on health grounds. Draft report for the SCF, 1st June.

<sup>7</sup> pc= Peso corporal

<sup>8</sup> N.R. = Nivel de residuos

### *Comité Científico*

#### VI.2.2. Método de cálculo de la IDME según los regímenes alimentarios GEMS-FOOD<sup>9</sup>

El cálculo de exposición consiste en sumar los consumos de los grupos de alimentos vectores del residuo del coadyuvante tecnológico estudiado multiplicados por los valores máximos de residuos en los alimentos para dicho coadyuvante tecnológico. El resultado de ese cálculo es una ingesta diaria máxima estimada (IDME) expresada en nivel de residuo por kg de peso corporal por día. En esta etapa se utiliza un peso corporal medio de 60 kg para un adulto. En esta aproximación se utiliza el nivel de clasificación de alimentos GEMS-FOOD menos detallado.

#### VI.2.3. Método de cálculo realista del nivel de exposición al percentil nonagésimo quinto

Esta estimación del nivel de exposición se realiza a partir de encuestas individuales de consumo de la población general (del mismo tipo que el estudio INCA 1999)<sup>10</sup> o de los grupos de población con más exposición (niños...). Se tendrán en cuenta los consumos más elevados de alimentos vectores (percentil nonagésimo quinto) y los valores medidos en el alimento relativos al residuo del coadyuvante tecnológico estudiado. El resultado de este cálculo se relaciona con el peso corporal de la población objeto del estudio y se compara con la IDA.

---

<sup>9</sup> GEMS/FOOD Regional Diets: Regional per Capita Consumption of Raw and Semi-processed Agricultural Commodities. Prepared by the global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food). Food Safety Department. World Health Organization. Geneva. Switzerland 2003 . URL: ([http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/regional\\_diets/en/](http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/regional_diets/en/))

<sup>10</sup> Volatier J.L. (2000)- Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires. Edition TEC &DOC Lavosier