

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

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2010-004

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 19 de mayo de 2010

Grupo de Trabajo

Arturo Anadón Navarro (Coordinador)

Manuel Martín Esteban

Andreu Palou Oliver

Joaquín Berenguer Soler (CNA-AESAN)

Victorio J. Teruel Muñoz (AESAN)

Ricardo López Rodríguez (AESAN)

Introducción

El objetivo de estas líneas directrices es facilitar la presentación de los expedientes de solicitud para la autorización del uso de coadyuvantes tecnológicos en alimentación humana. Para ello, a través de estas directrices se precisa qué datos son necesarios para evaluar la seguridad del uso de los citados coadyuvantes por parte del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).

Estas líneas directrices han sido adaptadas a partir de otras equivalentes de la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA, 2003) y constituyen una modificación de las aprobadas por el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en su reunión plenaria de 11 de mayo de 2005. Asimismo, si fuese necesario, podrán revisarse teniendo en cuenta la evolución de los conocimientos científicos y la experiencia adquirida en este campo.

Según el Reglamento (CE) N° 1333/2008 de 16 de diciembre de 2008 sobre aditivos alimentarios (artículo 3), se entenderá por coadyuvante tecnológico toda sustancia que no se consuma como alimento en sí misma, se utilice intencionadamente en la transformación de materias primas, alimentos o sus ingredientes para cumplir un determinado propósito tecnológico durante el tratamiento o la transformación, y pueda dar lugar a la presencia involuntaria, pero técnicamente inevitable, en el producto final de residuos de la propia sustancia o de sus derivados, a condición de que no presenten ningún riesgo para la salud y no tengan ningún efecto tecnológico en el producto final.

Este Reglamento no incluye en su ámbito de aplicación a los coadyuvantes tecnológicos. En el momento actual no se dispone de una Reglamentación horizontal 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 AESAN.

Las presentes líneas directrices se aplican a los coadyuvantes tecnológicos que pueden emplearse en la fabricación de productos destinados a la alimentación humana, excluyendo de su campo de aplicación a las enzimas, biocidas y disolventes, ya reguladas de manera específica por:

- *Enzimas*: Reglamento (CE) N° 1332/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre enzimas alimentarias y por el que se modifican la Directiva 83/417/CEE del Consejo, el Reglamento (CE) N° 1493/1999 del Consejo, la Directiva 2000/13/CE, la Directiva 2001/112/CE del Consejo y el Reglamento (CE) N° 258/97.

- *Biocidas*: Directiva 98/8/CEE 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.

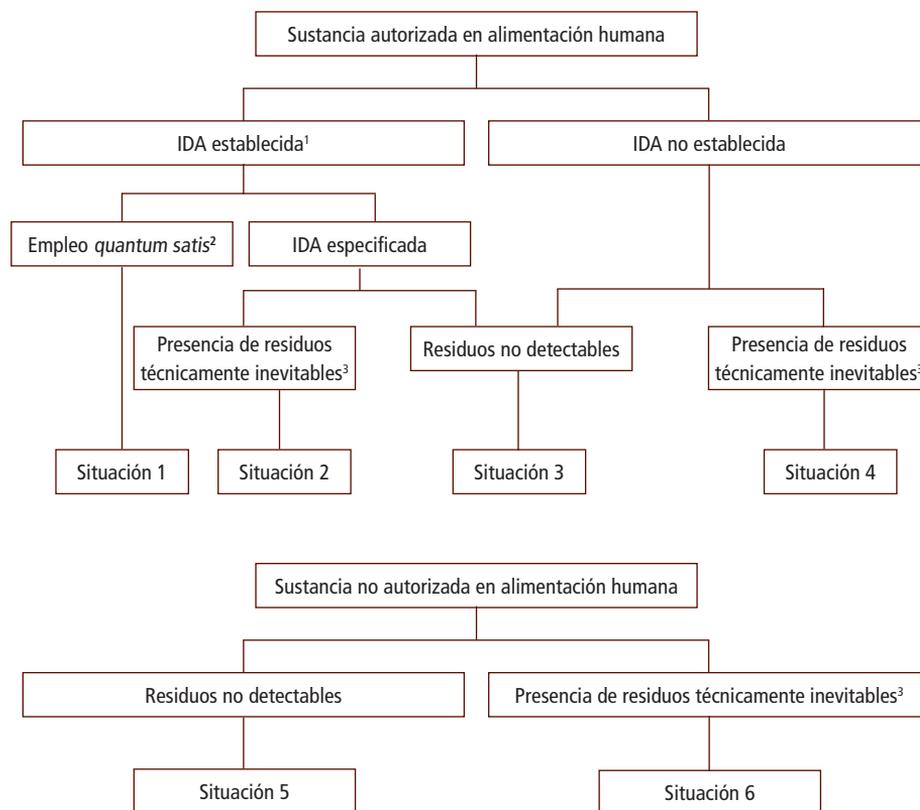
- *Disolventes*: Directiva 2009/32/CE de 23 de abril de 2009 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los disolventes de extracción utilizados en la fabricación de productos alimenticios y de sus ingredientes, incorporada por el Real Decreto 472/1990, de 6 de abril, por el que se regulan los disolventes de extracción utilizados en la elaboración de productos alimenticios y sus ingredientes.

También se excluyen del ámbito de aplicación de estas líneas directrices los coadyuvantes tecnológicos legalmente autorizados en otros Estados miembros de la Unión Europea, con idénticas restricciones y limitaciones que allí existan, para ese mismo fin, de acuerdo con el principio de reconocimiento mutuo establecido por el Tratado Constitutivo de la Comunidad Europea; todo ello sin perjuicio de la responsabilidad que los operadores de las empresas alimentarias tienen con base en lo dispuesto en el Reglamento (CE) N° 178/2002, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria, en particular en la sección 4 sobre requisitos generales de la legislación alimentaria.

A efectos de estas líneas directrices, el término coadyuvante tecnológico se puede referir tanto a una sustancia activa como a un preparado comercial que contenga varias sustancias en proporciones conocidas.

Documentación requerida para la evaluación de un coadyuvante tecnológico

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, tal y como se establece en la Figura 1.



¹IDA= Ingesta Diaria Admisible, establecida por una institución científica reconocida (UE, *Codex Alimentarius*).

² *Quantum satis*: que no se especifica un nivel numérico máximo y las sustancias se utilizarán de conformidad con la buena práctica de fabricación, en una cantidad no superior a la necesaria para lograr el fin perseguido y a condición de que no se induzca a error al consumidor.

³ Residuos cuantificables o residuos no cuantificables pero detectables.

Figura 1. Clasificación de la situación de un coadyuvante tecnológico (árbol de decisión).

La clasificación de un coadyuvante tecnológico dentro de una de las situaciones propuestas deberá justificarse mediante los correspondientes documentos acreditativos. Los datos requeridos en el expediente de evaluación variarán en función de la situación asignada al coadyuvante tecnológico.

1. Situación 1: sustancia autorizada en alimentación humana cuyo empleo está autorizado en *quantum satis* (sin cantidad máxima establecida)

Datos requeridos en el expediente:

- Parte I. Datos administrativos y presentación general.
- Parte II. Características físico-químicas.
- Parte III. Función tecnológica.

2. Situación 2: sustancia autorizada en alimentación humana cuya IDA está especificada y cuyo empleo deriva en la presencia de residuos técnicamente inevitables

Datos requeridos en el expediente:

- Parte I. Datos administrativos y presentación general.
- Parte II. Características físico-químicas.
- Parte III. Función tecnológica.
- Parte IV. Estudios de residuos: método analítico y validación del método.
- Parte VI. Estudio de consumo y evaluación del nivel anticipado de ingesta por el consumidor.

3. Situación 3: sustancia autorizada en la alimentación humana cuya IDA está establecida o no, y cuyo empleo no origina residuos detectables

Datos requeridos en el expediente:

- Parte I. Datos administrativos y presentación general.
- Parte II. Características físico-químicas.
- Parte III. Función tecnológica.
- Parte IV. Estudios de residuos: método analítico y validación del método.

4. Situación 4: sustancia autorizada en alimentación humana cuya IDA no está establecida y cuyo empleo conduce a la presencia de residuos técnicamente inevitables

Datos requeridos en el expediente:

- Parte I. Datos administrativos y presentación general.
- Parte II. Características físico-químicas.
- Parte III. Función tecnológica.
- Parte IV. Estudios de residuos: método analítico y validación del método.
- Parte V. Estudios y datos relativos a la inocuidad: Nivel A.
- Parte VI. Estudio de consumo y evaluación del nivel anticipado de ingesta por el consumidor.

5. Situación 5: sustancia no autorizada previamente en alimentación humana cuyos residuos no son detectables

Datos requeridos en el expediente:

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

6. Situación 6: sustancia no autorizada previamente en alimentación humana cuyo empleo conduce a la presencia de residuos técnicamente inevitables

Datos requeridos en el expediente:

- Parte I. Datos administrativos y presentación general.

- Parte II. Características físico-químicas.
- Parte III. Función tecnológica.
- Parte IV. Estudios de residuos: métodos analíticos y su validación.
- Parte V. Estudios y datos relativos a la inocuidad: Nivel C.
- Parte VI. Estudio de consumo y evaluación del nivel anticipado de ingesta por el consumidor.

Los expedientes de solicitud deben aportar información relativa a la totalidad de las partes y apartados enunciados, cuyo contenido se detalla en el Anexo I de estas directrices. Dicha información ha de estar refrendada con datos experimentales y debe 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.

Asimismo, 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.

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 aceptación al criterio que adopte el Comité Científico de la AESAN.

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

La información facilitada por los solicitantes que constituya secreto industrial o comercial será tratada de modo confidencial, si así lo pidiera el solicitante y si se acepta la justificación de tal petición por la AESAN.

En ninguna circunstancia se considerará confidencial lo siguiente:

- Datos administrativos.
- Denominación precisa y comercial de la sustancia o sustancias activas objeto de evaluación, así como las características físico-químicas (excluido el proceso de obtención de las mismas).
- Uso tecnológico alegado, niveles previstos y los alimentos o grupos de alimentos de destino.
- Nivel de residuos en el caso de que existan.
- Métodos analíticos utilizados.
- Todos los datos que presenten un interés para la determinación de la seguridad de la sustancia.

A efectos de la aplicación de la confidencialidad, el solicitante indicará, entre los datos comunicados, los que desee que se traten de manera confidencial.

Anexo I. Descripción de las diferentes partes de un expediente

Parte I. Datos administrativos y 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, identificación de los centros implicados en las diversas fases de la producción.

- Designación precisa y denominación comercial de las sustancias.
- Uso previsto para las sustancias.
- Usos autorizados en alimentación humana.
- Fuentes y referencias de las instituciones científicas que hayan establecido la Ingesta Diaria Admisibles (IDA) de cada sustancia presente en el coadyuvante tecnológico.
- Resumen del expediente y listado de los documentos adjuntos.

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 del producto

En general serán las siguientes:

- Número CAS, peso molecular (g/mol) y fórmula empírica y desarrollada de cada sustancia presente en el producto.
- Estado físico (líquido, polvo...).
- Pureza (%), precisando el método analítico para determinarla. Los métodos de análisis deben estar validados mediante criterios internacionalmente reconocidos, con la garantía de calidad suficiente (por ejemplo: según requisitos de la norma ISO 17025).
- Identificación y límite de impurezas presentes. Los métodos de análisis deben estar validados mediante criterios internacionalmente reconocidos, con la garantía de calidad suficiente (por ejemplo: según requisitos de la norma ISO 17025).
- Solubilidad en solventes acuosos y orgánicos y en el alimento con el que va a contactar.
- pH en solución para una concentración de un 1% del producto.
- Estabilidad a la temperatura de elaboración del alimento 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 las reacciones que acaecen, 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 del producto (por ejemplo: otras propiedades físicas o químicas).

II. 3 Proceso de obtención de las sustancias

El solicitante suministrará la información necesaria respecto al método de fabricación de las sustancias, en especial sobre la secuencia de reacción, las reacciones colaterales, la purificación y la preparación del producto comercializado.

Parte III. Función tecnológica

Puede referirse tanto a una sustancia activa como a un preparado comercial que contenga varias sustancias en proporciones conocidas, declaradas como coadyuvante tecnológico. En ese caso, 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 de la sustancia o sustancias en alimentación humana

La relación de usos autorizados en otros países deberá ir acompañada de los correspondientes documentos acreditativos.

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 de las fases de eliminación del coadyuvante tecnológico y 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.

En el caso de que el uso del coadyuvante tecnológico de lugar a la presencia de residuos técnicamente inevitables en el alimento, deberá justificarse adecuadamente los motivos (por ejemplo: tecnológicos entre otros) que impiden la eliminación del coadyuvante tecnológico o de sus componentes durante el proceso de transformación del alimento.

- 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 otros coadyuvantes tecnológicos ya autorizados.

III. 5 Informes de ensayos que permitan proponer el nivel de uso previsto o el nivel máximo de empleo en:

- 1) Condiciones de laboratorio (sobre cantidades pequeñas, en proceso discontinuo) y/o en condiciones piloto; o bien
- 2) 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.

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:

- La eficacia del coadyuvante tecnológico para el uso propuesto.
- 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.
- El nivel previsto, necesario y suficiente, para obtener el efecto buscado, en condiciones de laboratorio o en condiciones de pruebas piloto y una propuesta de un nivel máximo de empleo.
- El nivel de residuos técnicamente inevitable para el nivel previsto.

Los ensayos en condiciones de laboratorio, piloto, o industrial, deben incluir un ensayo "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 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: método analítico y validación del método

El conjunto de estudios de puesta a punto y de validación del método, así como su correspondiente informe, se realizarán de acuerdo con requisitos de Garantía de Calidad.

Se propondrá el método analítico utilizado para la identificación y la cuantificación de los residuos de los coadyuvantes tecnológicos. Los residuos pueden estar formados por el compuesto inalterado, productos de degradación o de reacción con la matriz.

El método de análisis debe estar validado mediante criterios internacionalmente reconocidos, con la garantía de calidad suficiente (por ejemplo: según requisitos de la norma ISO 17025).

En caso de que el método utilizado se hubiera publicado como Norma (“método normalizado”), y que se use sin modificación, dentro de su ámbito de aplicación previsto y en la matriz para la que fue validado, no se necesitará realizar una nueva descripción (punto IV.1) ni una nueva validación del método (punto IV.2). Sin embargo, se proporcionará, como anexo al informe final, la documentación relativa a dicho método, incluyendo información y datos sobre la validación realizada para su normalización (punto IV.2).

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 tratamiento estadístico de los resultados. Se precisará también el proceso de extracción.

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

IV.2 Validación del método: resultados y criterios

Según establece, por ejemplo, la Norma ISO 17025, “la validación es la confirmación, a través del examen y el aporte de evidencias objetivas, de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico previsto”. En este sentido, el esquema de validación de un método debe incluir: 1) La especificación de los requisitos; 2) La determinación de las características del método; 3) La verificación de que los requisitos pueden satisfacerse utilizando el método; y 4) Una declaración sobre la validez del método.

Así pues, la validación debe poner de manifiesto 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 estudiarán los siguientes parámetros:

- Especificidad/Selectividad.
- Exactitud.
- Precisión (repetibilidad y reproducibilidad).
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.
- Intervalo de cuantificación (rango de trabajo).

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

En caso de utilizarse un método analítico cualitativo, los criterios de validación deben definirse *a priori* según textos de referencia existentes o basados en consideraciones justificadas. En principio, los parámetros de validación deberían incluir al menos: especificidad, selectividad, límite de detección y aplicabilidad.

IV. 3 Informe final

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

- Descripción del método.
- Validación.
- Cromatogramas, espectrogramas, etc.
- Informes de los estudios intermedios.
- Cálculos y análisis estadísticos.
- 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 tres niveles de exigencia:

- **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 no utilizada previamente en alimentación humana y que no da lugar a residuos detectables.
- **Nivel C:** Sustancia no utilizada previamente en alimentación humana y 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 activa propuesta como del coadyuvante tecnológico y sus metabolitos, así 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 razonada.

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 las sustancias químicas, 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

Deberán suministrarse los estudios indicados en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudios a incluir en el expediente toxicológico		
Estudios		
Nivel A	Toxicocinética	Se deberá informar sobre la absorción, distribución tisular, metabolismo y 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 caso de estudios de metabolismo, se pueden realizar también estudios <i>in vitro</i> .
	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.
	Reacciones alérgicas o de intolerancia	-
Nivel B	Toxicocinética	Igual que para el Nivel A.
	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 equivalente) o cualquier estudio publicado, 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 un nivel de dosis sin efecto adverso observable (NOAEL). Estudios de toxicología genética. Se requieren dos ensayos <i>in vitro</i> [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 <i>in vivo</i> de mutación cromosómica [ensayo de micronúcleo en eritrocitos de mamíferos (OCDE 474)]. 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. Toxicidad para la reproducción y el desarrollo. El solicitante debe considerar la necesidad de realizar estudios específicos o de discutir los posibles efectos observados en las funciones de reproducción 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.

	Reacciones alérgicas o de intolerancia	<p>Actualmente no existe un método de experimentación animal reconocido que permita evaluar la capacidad de una sustancia química para provocar reacciones alérgicas o de intolerancia en sujetos sensibles tras una exposición oral. Deberá suministrarse toda la información disponible que permita evaluar el riesgo de alergia o de intolerancia alimentaria ligado al coadyuvante tecnológico, si no hay seguridad de su eliminación completa.</p> <p>Es difícil en el caso de coadyuvantes de bajo peso molecular, ya que, como ocurre con los fármacos, no existe relación entre la estructura química y el riesgo de sensibilización, si bien este riesgo es bajo. En cambio, todos los coadyuvantes con estructura proteica son potencialmente alérgicos, por lo que es recomendable evaluar este potencial, considerando su analogía con alérgenos conocidos y su reactividad con sueros de alérgicos a alimentos de la misma naturaleza; igualmente, es un índice orientativo la persistencia de la alergenidad tras la digestión péptica (presencia de alérgenos estructurales o secuenciales) o tras el proceso tecnológico (por ejemplo, un estudio de analogías entre su estructura y un alérgeno conocido).</p>
Nivel C	Toxicocinética	Igual que para el Nivel A.
	Toxicología	<p>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.</p> <p>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, 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 un nivel dosis sin efecto adverso observable (NOAEL).</p> <p>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.</p> <p>Los siguientes estudios complementarios deberán proporcionarse según sea pertinente:</p> <p>Carcinogénesis. Igual que para el Nivel B.</p> <p>Inmunotoxicidad. Igual que para el Nivel B.</p>
	Reacciones alérgicas o de intolerancia	Igual que para el Nivel B.

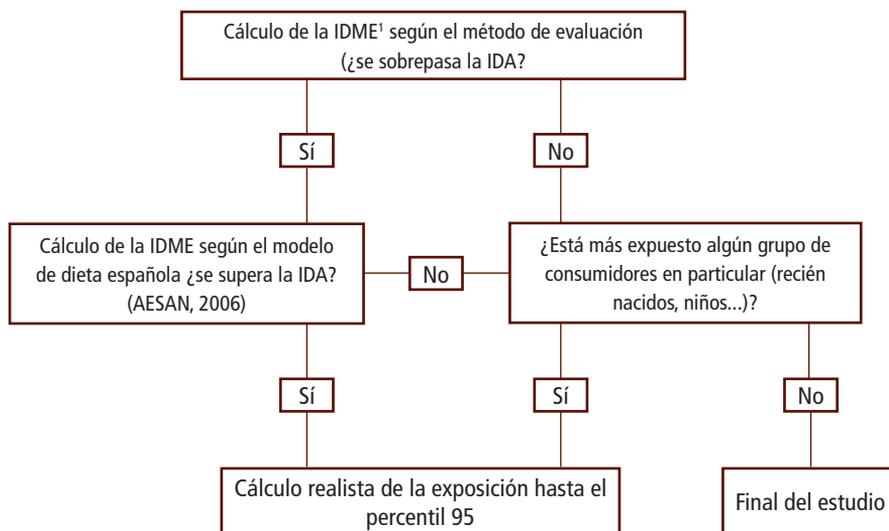
Parte VI. Estudio de consumo y evaluación del nivel de exposición del consumidor

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 (situaciones 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" (Figura 2):



¹Ingesta Diaria Máxima Estimada.

Figura 2. Estimación del nivel anticipado de la ingestión (árbol de decisión).

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 el modelo de dieta española y cálculo de la exposición hasta el percentil 95).

VI. 2.1 Método de evaluación de la ingesta diaria máxima

El método de evaluación, 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 o bebidas por cada kilogramo de peso corporal) (Hallas-Moller, 1995).

- 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 kilogramo de peso corporal.

El procedimiento para el cálculo de la IDME según este método de evaluación se esquematiza en la Tabla 2.

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 2. Etapas para el cálculo de la ingesta mediante el método de evaluación			
Etapas de cálculo	Alimentos líquidos	Alimentos sólidos	Alimentos sólidos de primera transformación
Consumo máximo alimento por Kg p.c. ¹	100 ml=1/10 l	25 g=1/40 Kg	25 g=1/40 Kg
Corrección por contenido de coadyuvante en los alimentos	Sólo 1/4 parte lo contienen	Sólo 1/4 parte lo contienen	Sólo 1/2 (la mitad) lo contienen
Cantidad máxima de alimentos ingeridos (por Kg p.c.) que contienen el coadyuvante	1/10 x 1/4=1/40 l	1/40 x 1/4=1/160 kg	1/40 x 1/2=1/80
IDME µg/kg p.c.	=N.R. ² en µg/l x 1/40	=N.R. ² en µg/kg x 1/60	=N.R. ² en µg/kg x 1/80

IDME total=IDME alimentos líquidos + IDME alimentos sólidos.

¹p.c.=peso corporal; ²N.R.=nivel de residuos.

VI. 2.2 Método de cálculo de la IDME según el modelo de dieta española o equivalente (AESAN, 2006)

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.

VI. 2.3 Método de cálculo realista del nivel anticipado de la ingesta al percentil 95

Esta estimación del nivel anticipado de la ingesta se realiza a partir de encuestas individuales de consumo de la población general (del mismo tipo que el estudio INCA (Volatier, 2000) o de los grupos de población con más exposición (niños...). Se tendrán en cuenta los consumos más elevados de alimentos vectores (percentil 95) 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.

Referencias

- AESAN (2006). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Modelo de dieta española para la determinación de la exposición del consumidor a sustancias químicas. Disponible en: http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/modelo_dieta_espanola.pdf [acceso: 30-4-2010].
- AFSSA (2003). Agence Francaise de Securite Sanitaire des Aliments. Lignes directrices pour la constitution d'un dossier relatif a l'emploi d'un auxiliaire technologique en alimentation humaine.
- 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.
- Volatier, J.L. (2000). Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires. Ediction TEC &DOC Lavosier.