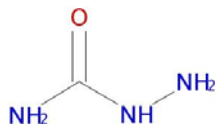


SEMICARBAZIDE

Aanwezigheid van nitrofuranresiduen in garnalen (dossier Sci Com 2006/58)
 Sci Com Advies 18-2003: Aanwezigheid van residuen van nitrofuranen in eipoeder (dossier Sci Com 2003/18)



Figuur 1.11.1. Structuur van semicarbazide SEM, aminoureum, amidoureum, carbamylhydrazine, hydrazine carboxamide, H₂N-NH-CO-NH₂, CAS nr. 57-56-7
 (CAS nr. 563-41-7 voor het chloridezout, i.e. waarmee de meeste toxiciteitstudies werden uitgevoerd)

Voorkomen & Vorming

Er zijn verschillende bronnen voor de aanwezigheid van SEM in levensmiddelen (EFSA, 2005):

1. residu van contactmateriaal: SEM is een thermisch afbraakproduct van azodicarbonamide, een blaasmiddel dat gebruikt werd in de kunststof afsluitingen van metalen deksels van potjes en flessen, zoals bv. voor groenten, honing, mayonaise, e.d. (het gebruik is verboden vanaf 02/08/2005) (Nestmann *et al.*, 2005). Dit is waarschijnlijk de belangrijkste bron van SEM in levensmiddelen.
2. geneesmiddelresidu: SEM is een metaboliet van nitrofurazon, een veterinair geneesmiddel dat thans niet meer toegelaten is in de EU. SEM wordt dusdanig gebruikt als indicator voor het illegaal gebruik van nitrofurazon bij opbrengstdieren.
3. SEM kan gevormd worden uit de deegverbeteraar azodicarbonamide, een product dat verboden is in de EU (maar niet in bv. de VS) (Noonan *et al.*, 2008).
4. SEM kan gevormd worden als een reactieproduct van hypochloriet met levensmiddelenadditieven zoals carrageen en met diverse levensmiddelen, zoals eiwitpoeder dat in het bijzonder arginine bevat. Er werd een aanzienlijke vorming van SEM waargenomen uit creatine, arginine en ureum in de aanwezigheid van hypochloriet (Hoenicke *et al.*, 2004). Er wordt geoordeeld dat het zeer onwaarschijnlijk is dat het gebruik van gechloteerd water als technisch hulpmiddel (bv. voor het wassen van groenten en fruit) leidt tot detecteerbare residuen van SEM in gewassen levensmiddelen. Idem voor wat het gebruik van hypochloriet betreft voor de ontsmetting van de apparatuur en oppervlaktes; wanneer voldoende gespoeld wordt, zal er geen SEM gevormd worden (Hoenicke *et al.*, 2004).
5. Sporen van SEM kunnen van nature aanwezig zijn wanneer levensmiddelen gedroogd worden of t.g.v. nog niet-geïdentificeerde mechanismen (Saari & Peltonen, 2004). Azodicarbonamide zou ook gebruikt worden in bepaalde pesticide formuleringen en in industriële toepassingen. Andere bronnen van SEM die op basis van structurele gelijkenis gesuggereerd werden, maar ondertussen weerlegd werden, zijn de herbiciden triazofos, diflufenzopyr en roxarsone.

Toxiciteit

De carcinogeniciteit van SEM werd aangetoond bij muizen (vasculaire en longtumoren bij wijfjes bij dosissen van 130-160 mg/kg lg per dag), maar niet bij ratten. Een vergelijking van TD₅₀ waarden met deze voor andere gesubstitueerde hydrazines, toont aan dat SEM hydrochloride één van de minst krachtige hydrazines die voor carcinogeniciteit getest werden, is. Uit literatuurgegevens blijkt dat SEM mutageen is, maar in bepaalde *in vitro* testsystemen niet clastogeen is, in het bijzonder bij afwezigheid van een exogeen metabolisatie systeem. Er werden negatieve resultaten gerapporteerd in *in vivo* studies m.b.t. DNA-schade in lever en longen van muizen en voor de micronucleus test bij de muis. De EFSA concludeerde dat de zwakke genotoxiciteit die voor SEM waargenomen wordt *in vitro*, *in vivo* niet tot uitdrukking komt (EFSA, 2005). SEM is dus een niet-genotoxisch carcinogeen waarvoor een mechanisme met een drempel kan worden aangenomen.

M.b.t. de acute toxiciteit werd voor muizen een LD₅₀ (orale, intraperitoneaal, subcutaan en intraveneus) van 123-176 mg/kg lg en voor ratten van 212 mg/kg lg (intraperitoneaal) gerapporteerd (EFSA, 2005).

Blootstellingsschatting

Tabel 1.11.1. Blootstelling aan SEM (µg/kg lg per dag) (EFSA, 2005)

Bron	Inname	Opmerking

fiche 1.11. Semicarbazide (SEM)

Versie 22/03/2010

Migratie uit deksels	0,35-1,4	Zuigelingen (zuigelingen- en babyvoeding)
	0,02	Volwassen
Brood	/ *	t.g.v. met azodicarbonamide behandeld meel
Gepaneerde dierlijke producten	0,017	(lg = 60 kg)
Eiproducten	0,008	
Carrageenan	0,005	

* verboden; import brood quasi nihil

Risicokarakterisatie

Uitgaande van lineaire extrapolatie van de toename in tumorincidentie in wijfjesmuizen werd geschat dat levenslange blootstelling van de mens aan ~ 0.2 mg/kg lg per dag overeenkomt met een maximaal toegevoegd kankerrisico van 1 per miljoen. Voor baby's werd hieruit een toelaatbare blootstelling van 30 mg/kg lg per dag afgeleid (RIVM, 2003).

De EFSA concludeerde dat gezien de lage concentraties waaraan SEM wordt aangetroffen in de voeding, het risico voor carcinogeniciteit verwaarloosbaar is (EFSA, 2005).

Richtlijnen / Limieten

Koninklijk Besluit van 3 juli 2005 betreffende materialen en voorwerpen van kunststof bestemd om met voedingsmiddelen in aanraking te komen: verbiedt het gebruik van azodicarbonamide in contact materialen vanaf 02/08/2005 (verpakkingen die van vóór deze datum dateren, mogen nog verkocht worden).

Beschikking nr. 2002/657/EG van de Commissie van 14 augustus 2002 ter uitvoering van Richtlijn 96/23/EG van de Raad wat de prestaties van analysemethoden en de interpretatie van resultaten betreft: Minimaal vereiste prestatielimiet (MRPL)¹ van 1µg/kg voor nitrofurazon in pluimveevlees en aquaproducten.

SEM wordt geanalyseerd als merkerresidu voor de illegale toediening van furazolidon aan opbrengstdieren. SEM kan zowel vrij als gebonden aan proteïnen aanwezig zijn.

Mitigatie

Naleving van de Europese wetgeving is een garantie voor de afwezigheid van SEM dat afkomstig is van furazolidon of van azodicarbonamide in levensmiddelen. Zorgvuldig spoelen van de installaties en de machines met water na reiniging / desinfectie met chloorproducten zou de kans tot SEM vorming door een reactie met hypochloriet moeten verminderen.

Opmerkingen

/

Referenties

EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Semicarbazide in food. (Question number EFSA-2003-235) *The EFSA Journal* 219, 1-36. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/afc_op_ej219_semicarbazide_en2.pdf

Hoenicke K., Gatermann R., Hartig L., Mandix M. & Otte S. (2004) Formation of semicarbazide (SEM) in food by hypochlorite treatment: is SEM a specific marker for nitrofurazone abuse? *Food Additives and Contaminants* 21, 526-537.

Nestmann E., Lynch B., Musa-Veloso K., Goodfellow G., Cheng E., Haighton L. & Lee-Brotherton V. (2005) Safety assessment and risk-benefit analysis of the use of azodicarbonamide in baby food jar closure technology: Putting trace levels of semicarbazide exposure into perspective - A review. *Food Additives & Contaminants* 22(9),875 — 891.

Noonan G., Begley T. & Diachenko G. (2008) Semicarbazide formation in flour and bread. *J. Agric. Food Chem.* 56(6), 2064-2067.

RIVM (2003) Advies naar aanleiding van het voorkomen van Semicarbazide in babyvoeding. http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639827&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=10889

Saari L. & Peltonen K. (2004) Novel source of semicarbazide: levels of semicarbazide in cooked

¹ het minimale gehalte van een analyt in een monster dat aangetoond en bevestigd moet worden. Dit is bedoeld om de analytische prestaties voor stoffen waarvoor geen toelaatbaar gehalte is vastgesteld, te harmoniseren

fiche 1.11. Semicarbazide (SEM)

Versie 22/03/2010

crayfish samples determined by LC/MS/MS. *Food Additives and Contaminants* 21, 825-832.