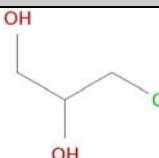
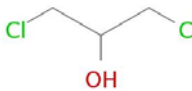


<b>CHLOROPROPANOLEN</b>	
	
<b>Figuur 1.3a.1. Structuur van 3-MCPD</b> <b>3-chloro-1,3-propanediol, α-chlorohydrin,</b> <b>CAS nr. 96-24-2</b>	<b>Figuur 1.3a.2. Structuur van 1,3-DCP</b> <b>1,3-dichloro-2-propanol,</b> <b>CAS nr. 96-23-1</b>
<b>Voorkomen &amp; Vorming</b>	
<p>Chloropropanolen worden in het algemeen gevormd als gevolg van een reactie tussen een bron van chloor (bv. gechloreerd water of zout) in levensmiddelen of materialen die met levensmiddelen in contact komen, en een lipidebron. Chloropropanolen worden in het bijzonder in kleine hoeveelheden aangetroffen in plantaardige producten waarvan de eiwitten met behulp van zoutzuur werden gehydrolyseerd, nl. 'gehydrolyseerd plantaardig eiwit' ('acid-hydrolysed vegetable proteins' of acid-HVP's). Tijdens dit proces kunnen bij hoge temperatuur vet- en oliecomponenten in de grondstoffen gechloreerd worden en chloropropanolen vormen. Meestal is de concentratie van chloropropanolen in acid-HVP's &lt; 1 mg/kg, maar hogere concentraties tot enkele honderden mg/kg zijn mogelijk in individuele stalen. Deze acid-HVP's komen voor in ketjap en andere sojasauzen en worden veel gebruikt als smaakstof in sauzen en dressings (bv. vis- en oestersaus, vleesdressing), bereide maaltijden, soepen, zoute snacks, bouillonblokjes, etc. Chloropropanolen kunnen in sommige levensmiddelen ook voorkomen ten gevolge van proces- en bewaarcondities of -minder frequent- door migratie vanuit de verpakking (behandeld met epichloorhydrine behandelde harsen) (FAO/WHO, 2005; EC DG Health and Consumer Protection, 2004; Hamlet <i>et al.</i>, 2002; SCF, 2001). Zo worden chloropropanolen gevormd tijdens het roosteren van granen en mout gebruikt voor het brouwen van bier. Grillen en toasten bleek het 3-MCPD gehalte substantieel te verhogen in brood en kaas (Crews <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Eens gevormd, is de stabiliteit van chloropropanolen (3-MCPD) afhankelijk van de pH en de temperatuur van de hittebehandeling. Hoe hoger de pH en hoe hoger de temperatuur, des te groter de afbraaksnelheid van chloropropanolen (3-MCPD) (IFST, 2003).</p> <p>Het JECFA merkt op dat beschikbare gegevens suggereren dat 1,3-DCP geassocieerd is met hoge concentraties van 3-MCPD in levensmiddelen. Het gehalte van 1,3-DCP zou lager zijn dan het gehalte van 3-MCPD in sojasaus en aanverwante producten, alsook in acid-HVP voedingsingrediënten. Echter, in vleesproducten zouden de concentraties van 1,3-DCP in het algemeen hoger zijn dan van 3-MCPD. Bovendien wordt 1,3-DCP in sommige gevallen aangetroffen in afwezigheid van 3-MCPD, waaruit blijkt dat 1,3-DCP onafhankelijk van 3-MCPD gevormd kan worden (JECFA, 2006; FAO/WHO, 2005).</p>	
<b>Toxiciteit</b>	
<p>Onderzoek met proefdieren heeft aangetoond dat 3-MCPD en 1,3-DCP carcinogeen zijn wanneer ze gedurende een langere periode en in hoge dosissen worden toegediend.</p> <p>De toediening van 3-MCPD gedurende 2 jaar via het drinkwater aan ratten veroorzaakte een verhoogde incidentie van nieradenomen (in de 2 geslachten), van Leydig-celtumoren van de testes, borsttumoren bij de mannetjes (fibroadenomen), en adenomen en carcinomen van de voorhuid (JECFA, 2002).</p> <p>De <i>in vitro</i> waargenomen genotoxische eigenschappen van 3-MCPD lijken zich niet te manifesteren <i>in vivo</i>. De niertumoren waren secundair aan de met de behandeling gepaard gaande verhoogde incidentie van chronische progressieve nefropathie. De toegenomen incidentie van Leydig-celtumoren zou het gevolg zijn van een hormonale promotie (geassocieerd met een afname gekoppeld aan de behandeling van het testosterongehalte en een toename van oestradiol, prolactine, progesteron en FSH en LH). De borsttumoren bij de mannetjes zouden ondergeschikt zijn aan de hormonale activiteit van de tumoren van de Leydig-cellen die functioneel actief zijn. De tumoren van de voorhuid zouden secundair zijn aan de verstoring van de hormoonhuishouding van dieren met Leydig-celtumoren.</p> <p>In een 2 jaar durende studie bij ratten veroorzaakte 1,3-DCP (toegediend via het drinkwater) een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen, van papillomen en carcinomen van de tongplaveiscellen, van schildklieradenomen en carcinomen en van adenomen en carcinomen van de niertubuli (M) (COC, 2001). De nier- en schildkliertumoren kunnen secundair zijn aan een aanhoudende celproliferatie. Op het niveau van levertumoren tonen het bewijs van hepatotoxiciteit</p>	

evenals de negatieve resultaten van de UDS-test op de lever van ratten *in vivo* een niet-genotoxische wijze van optreden aan. Tumoren van de tong zouden kunnen resulteren uit een mechanisme van chronische irritatie. Evenwel, bij gebrek aan aanvullende gegevens kan een genotoxisch werkingsmechanisme niet worden uitgesloten (COC, 2004).

1,3-DCP is genotoxisch *in vitro* en het metabolisme van 1,3-DCP zou een intermediair reactief epoxide kunnen produceren dat schade aan het DNA zou kunnen veroorzaken. Twee recente studies *in vivo* - een micronucleustest op beenmerg bij ratten en een UDS-test op rattenlever - waren negatief (COM, 2003).

Op basis van een LOAEL van 1,1 mg/kg per dag, waarbij nog steeds nierhyperplasie waargenomen werd bij knaagdieren (ofschoon statistisch niet significant), en een veiligheidsfactor van 500, werd voor 3-MCPD een (PM)TDI van 2 µg/kg lg afgeleid. Voor 1,3-DCP wordt geen (PM)TDI voorgesteld omdat uit de beschikbare studies duidelijk blijkt dat 1,3-DCP *in vitro* genotoxisch is (JECFA, 2007; FAO/WHO, 2005; EC DG Health and Consumer Protection, 2004; SCF, 2001).

Door afwezigheid van gegevens m.b.t. het werkingsmechanisme dat aan de oorsprong ligt van de vorming van tumoren, concludeerde het JECFA (2006) dat een genotoxisch werkingsmechanisme niet kan worden uitgesloten voor 1,3-DCP. Een BMDL<sub>10</sub> van 3,3 mg/kg lg per dag werd berekend op basis van de incidentie van dieren met tumoren (niveau van alle organen die getroffen zijn door de behandeling) (JECFA, 2006).

Een BMD analyse van de resultaten van een 2 jarige studie naar renale tubulaire hyperplasie bij mannelijke en vrouwelijke ratten die via drinkwater aan 3-MCPD in drinkwater blootgesteld werden, resulteerde in BMDL<sub>10</sub> waarden van 0,87 mg/kg lg per dag en van 19,47 mg/kg lg per dag voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke ratten (Hwang *et al.*, 2009).

### **Blootstellingsschatting**

Een uitgebreide blootstellingsberekening van 3-MCPD via de voeding werd uitgevoerd door EC DG Health and Consumer Protection (2004). De deelnemende EU lidstaten waren Oostenrijk, Denemarken, Finland, Frankrijk, Duitsland, Ierland, Nederland, Zweden, Noorwegen en het Verenigd Koninkrijk. Voor alle deelnemende lidstaten was de 3-MCPD inname van volwassenen significant lager dan de (PM)TDI van 2 µg/kg lg/dag (Tabel 1.3.1.). De hoogst gerapporteerde waarde was de P95 inname voor Nederland, nl. 1,38 µg/kg lg/dag. Naast sojasaus, blijken brood, vlees en bier significant bij te dragen aan de 3-MCPD inname. De belangrijkste reden hiervoor is eerder een hoge consumptie van deze levensmiddelen dan een hoge concentratie van 3-MCPD in deze levensmiddelen.

**Tabel 1.3a.1. Innameschatting (µg/kg lg per dag) van 3-MCPD voor volwassenen en kinderen (DG Health and Consumer Protection, 2004)**

	Volwassenen		Kinderen	
	gemiddelde	P95	gemiddelde	P95
[3-MCPD] zoals gerapporteerd	0,05 - 0,36	0,14 - 1,38	0,12-0,50	0,42 - 1,70
Scenario: [3-MCPD] sojasaus = 0,02 mg/kg verondersteld	0,02 - 0,36	0,05 - 1,16	0,012 - 0,49	0,04 - 0,99

De gemiddelde inname voor 1,3-DCP via levensmiddelen (waaronder sojasaus en sojasaus producten) varieert tussen 0,008 en 0,051 µg/kg lg per dag voor de algemene bevolking en de P95 inname (incl. kinderen) tussen 0,025 en 0,136 µg/kg lg per dag (JECFA, 2007). Vleesproducten leveren de hoogste bijdrage (45-99%), gevolgd door sojasaus en sojasausproducten (30%).

### **Risicokarakterisatie**

In studies op nationaal niveau waarbij een groot aantal levensmiddelen beschouwd werden, varieerde de gemiddelde 3-MCPD inname van 1% tot 35% van de (PM)TDI. Voor de hogere percentielen van blootstelling (P95), varieerde de geschatte inname van 3% tot 85% en maximaal tot 115% van de (PM)TDI voor kinderen (Deze schattingen zijn gebaseerd op 3-MCPD concentraties die gemeten werden vóór de implementatie van corrigerende maatregelen door de overheid of de voedingsindustrie.) (JECFA, 2007, 2006).

Op basis van een BMDL<sub>10</sub> van 0,87 mg/kg lg per dag (Hwang *et al.*, 2009) en een gemiddelde inname van 0,36 µg/kg lg per dag voor volwassenen en van 0,49 µg/kg lg per dag voor kinderen (DG Health and Consumer Protection, 2004), wordt een MOE van respectievelijk 2400 en 1800 bekomen. Een P95 inname van 1,16 µg/kg lg per dag voor volwassenen en van 0,99 µg/kg lg per dag voor kinderen komt overeen met een MOE van 750 - 880.

M.b.t. 1,3-DCP berekende het JECFA MOE waarden van 65.000 en 24.000 op basis van enerzijds een algemene, gemiddelde inname van 0,051 µg 1,3-DCP / kg lg per dag (kinderen inbegrepen) en een hoge inname van 0,136 µg 1,3-DCP / kg lg per dag, en anderzijds een BMDL<sub>10</sub> van 3,3 mg/kg lg per dag. Op basis van deze MOE waarden blijkt 1,3-DCP relatief gezien geen risico van hoge prioriteit voor de volksgezondheid te zijn (JECFA, 2007, 2006).

(Op basis van een BMDL<sub>10</sub> van 9,62 mg/kg lg per dag voor niercarcinomen en –adenomen bij mannelijk ratten en de vermelde JECFA innameschatting, bekomen Williams *et al.*(2010) een MOE tussen 100.000 en 70.000).

### Richtlijnen / Limieten

*Verordening (EG) nr. 1881/2006 van de Commissie van 19 december 2006 tot vaststelling van de maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen:*

Het Europese maximumgehalte voor 3-MCPD in sojasaus en gehydrolyseerd plantaardig eiwit bedraagt 0,02 mg/kg. Deze limiet gebaseerd op een product met 40% droge stof, wat overeenkomt met een maximaal gehalte van 0,05 mg/kg in de droge stof.

Echter, op het niveau van de Codex Alimentarius wordt momenteel overwogen om een hoger maximaal gehalte van 0,4 mg/kg toe te laten voor vloeibare specerijen (EFSA, 2008).

### Mitigatie

Door aanpassingen in de productieprocessen werd de afgelopen jaren een aanzienlijke verlaging van het 3-MCPD gehalte in de levensmiddelen met acid-HVP als ingrediënt bereikt. Zo kon door gebruik te maken van vetarmere eiwitten en door technische aanpassingen van het productieproces (o.a. door stoomdestillatie) het chloropropanolgehalte van acid-HVP's gereduceerd worden tot minder dan 0,1 mg/kg product. Daarnaast bleek het mogelijk te zijn om sojasaus vrij van chloropropanolen te produceren door gebruik te maken van moderne biotechnologische technieken waarbij de eiwitten enzymatisch worden gesplitst.

### Opmerkingen

Chloropropanolen kunnen vrij (als diol) voorkomen in levensmiddelen alsook onder veresterde vorm. Zo werden 3-MCPD-esters waargenomen in rauwe geitenmelk en moedermelk, én in geraffineerde oliën en vetten (en bijgevolg ook de levensmiddelen die deze oliën en vetten als ingrediënt bevatten). Deze esters zouden gevormd worden tijdens de productie van vetten en oliën bij hoge temperatuur.

**Zie Fiche 1.3.b**

### Referenties

COC (2004) Carcinogenicity of 1,3-dichloropropan-2-ol (1,3 DCP) and 2,3-dichloropropan-1-ol (2,3 DCP) Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment Statement COC/04/S2 – June 2004

<http://www.iacoc.org.uk/statements/statement123dichloropropanjune2004.htm>

COC (2001) Carcinogenicity of 1,3-dichloropropan-2-ol (1,3 DCP) and 2,3-dichloropropan-1-ol (2,3 DCP) Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment Statement COC/01/S1 - May 2001.

<http://www.iacoc.org.uk/statements/statement123dichloropropanmay2001COC01S1.htm>

COM (2003). Statement On The Mutagenicity Of 1,3-Dichloropropan-2-ol. Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment Statement COM/03/S4 - October 2003. <http://www.iacom.org.uk/statements/COM03S4.htm>

Crews C., Brereton P. & Davies A. (2001) The effects of domestic cooking on the levels of 3-monochloropropanediol in foods. *Food Additives and Contaminants* 18, 271-280.

European Commission Directorate-General Health and Consumer Protection, Report of experts participating in Scientific Cooperation task 3.2.9 . "Collection and collation of data on levels of 3-monochloropropanediol (3-MCPD) and related substances in foodstuffs", June 2004.

[http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/mcpd\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/mcpd_en.htm)

EFSA (2008) Statement of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain (CONTAM) on a request from the European Commission related to 3-MCPD esters (Question No EFSA-Q-208-258).

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178696990062.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178696990062.htm)

FAO/WHO (2005) Joint FAO/WHO food standards programme Codex Committee on Food Additives and Contaminants – Discussion paper on chloropropanols.

[http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/intactivit/fa37\\_32\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/intactivit/fa37_32_e.pdf)

Hamlet C., Sadd P., Crews C., Velíšek J. & Baxter D. (2002) Occurrence of 3-chloro-propane-1,2-diol

- (3-MCPD) and related compounds in foods: a review. *Food additives and Contaminants* 19 (7) 619-631.
- Hwang M., Yoon E., Kim J., Jang D. & Yoo T. (2009) Toxicity value for 3-monochloropropane-1,2-diol using a benchmark dose methodology. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53, 102–106.
- IFST (2003) 3-MCPD in foods. Information statement of the Institute of Food Science and Technology. <http://www.ifst.org/uploadedfiles/cms/store/ATTACHMENTS/3mcpd.pdf>
- JECFA (2007) Evaluation of certain food additives and contaminants: Report of the sixty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, Italy, 2006. WHO technical report series no. 940. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_940\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_940_eng.pdf)
- JECFA (2006) Summary and conclusions of the sixty-seventh meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (7 July 2006). Rome, 20-29 June 2006. <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>
- JECFA (2002) Safety Evaluation of certain food additives and contaminants, 3-chloro-1,2-propanediol, JECFA Food Additives Series 48. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je18.htm>
- Scientific Committee on Food (2001) Opinion of the Scientific Committee on Food on 3-monochloropropane -1,2-diol (3-MCPD). [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out91\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out91_en.pdf)
- Stadler R. & Goldmann T. (2008) Acrylamide, chloropropanols and chloroproanol esters, furan. In: Comprehensive Analytical Chemistry. Volume 51. Food Contaminants and Residue Analysis. Pico Y. (Ed.), Wilson and Wilson's, Elsevier, p. 705-714.
- Williams G., Leblanc J.-C. & Setzer W. (2010) Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: (CAS No. 96-23-1) 1,3-dichloro-2-propanol (DCP). *Food and Chemical Toxicology* 48, S57-S62.