

BİLİMSEL GÖRÜŞ

Krom(III)-, demir(II)- ve selenyum-hümik asit/fulvik asit ş elat ve gıda takviyelerine beslenme amaçlı eklenen katkılı humifulvat

1

Panelin Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdaya Eklenen Besin Kaynaklarına İliş kin Bilimsel Görüş ü

(Soru No EFSA-Q-2006-191, EFSA-Q-2006-192, EFSA Q-2006-193, EFSA-Q-2006-194)

5 Haziran 2009'da kabul edildi

PANEL ÜYELERİ

Aguilar, UR Charrondiere, Dusemund B, Galtier P, Gilbert J, Gott DM, Grilli S, R. Guertler, GEN Kass, J. Koenig, C. Lambré, JC. Larsen, JC. Leblanc, A. Mortensen, D. Parent-Massin, I. Pratt, IMCM Rietjens, I. Stankovic, P. Tobback, T. Verguieva, RAWoutersen.

ÖZET

Avrupa Komisyonu'nun Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne yaptığı bir talebin ardından, Gıdaya Eklenen Gıda Katkı Maddeleri ve Besin Kaynakları Bilimsel Panelinden demir(II)-, krom(III)- ve selenyum-hümik asit/fulvik asit ş elat ve katkılı (noktalı) humifulvat.

Mevcut görüş , yalnızca krom demir ve selenyumun belirli kaynaklarının veya bir dizi mineralin (potasyum, magnezyum, demir, çinko, manganez, bakır, molibden ve selenyum dahil) amaçlanan katkılı humifulvatta güvenliği ve biyoyararlanımı ile ilgilidir. genel nüfus için, gıda takviyelerinde kullanılmak üzere. Demir, krom ve selenyum ile katkılı humifulvatta bulunan diğer minerallerin tüketilebilecek miktarlar açısından güvenliği bu Panelin görev alanı dışındadır.

¹ Alıntı amacıyla: Gıdaya Eklenen Gıda Katkı Maddeleri ve Besin Kaynakları Panelinin krom(III)-, demir(II)- ve selenyum-hümik asit/fulvik asit ş elat ve aş ağıdaki gıda takviyelerine beslenme amaçlı eklenen humifulvat hakkındaki Bilimsel Görüş ü Avrupa Komisyonu'ndan bir talep. EFSA Dergisi (2009) 1147, 1-36

Hümik asit/fulvik asit ş elatlarından demir, krom, selenyum veya diğer herhangi bir mineralin biyoyararlanımını gösteren hiçbir veri sağlanmamış tır.

Dilekçe sahibi, hümik maddelerin serbest metal bağlama kapasitesi doyduğunda veya yüksek konsantrasyonda bir metal iç erdiğinde, hümik maddelerin bu metali onu bağlayabilecek protein tipi moleküllere aktaracağını belirtmektedir. Dilekçe sahibi, serbest metal bağlama kapasitesinin yüksek olması durumunda hümik maddelerin serbest veya metaloproteinlere bağlı metallere kompleks oluş turacağını belirtmiş tir.

Panel, hümik asit/fulvik asit ş elatlarından (HFC'ler) ve katkılı humifulvattan demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımının kanıtlanmadığı ve HFC'lerin ve ilave (noktalı) humifulvatın gerçek doygunluk seviyesinin olduğu sonucuna varır. ayrıca karakterize edilmemiş tir. Bu nedenle teoride HFC kaynaklarından demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımı diğer kaynaklardan daha düşük olabilir. Kaynağın, diğer kaynaklar tarafından sağlanan metallere ş elasyonuna neden olabileceği ve bunun da metallere biyoyararlanımının azalmasına neden olabileceği varsayılabilir. Bu nedenle Panel, hümik asit/fulvik asit ş elatlarından demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımının sınırlı olabileceği veya hatta hiç olmayacağı sonucuna varırken, kaynağın diğer kaynaklardan gelen metallere ve besin maddelerinin biyoyararlanımını azaltabileceği ihtimali vardır. diyet dış lanamaz.

Dilekçe sahibi ayrıca hümik asitlerin kolaylıkla tanımlanabilen bileş ikler olmadığını da belirtmiş tir. Menş e yerleri, basit kalitatif kimyasal analizlerden veya diğer herhangi bir araş tırmadan daha karakteristik olabilir. Bu nedenle Heyet, sunulan spesifikasyonların, yalnızca Macaristan'daki Balaton Gölü'nün kuzey kıyılarında bulunan turbadan kaynaklanan ve bu Görüş te açıklanan malzemeyle ilgili olabileceği sonucuna varmış tir.

1 g demir(II)-hümik asit/fulvik asit ş elatının (Fe(II)- HFC) ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, günde 68 mg hümik/fulvik asit ve 7 mg demir(II), yani 1,1 mg olacaktır. 60 kg'lık bir kiş i için hümik/fulvik asit/kg canlı ağırlık/gün ve 0,12 mg demir/kg canlı ağırlık/gün. Demir miktarı, Uzman grubu Vitaminler ve Mineraller (EVM) tarafından önerilen ek alım için 17 mg/gün kılavuz değerinin altındadır.

1 g krom(III)-hümik asit/fulvik asit ş elatının (Cr(III)-HFC) ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, günde 97 mg hümik/fulvik asit ve 58 µg krom, yani 1,6 mg hümik/fulvik olacaktır. 60 kg'lık bir kiş i için asit/kg canlı ağırlık/gün ve 1 µg krom/kg canlı ağırlık/gün. Krom miktarı, EVM tarafından olumsuz sağık etkileri olmadan olması beklenen bir seviye olarak belirtilen yaklaşık 150 µg Cr(III)/kg vücut ağırlığı/gün (yaklaş ık 10 mg/kış i) olan toplam günlük alımın altındadır. ayrıca Dünya Sağık Örgütü'nün (WHO) krom takviyesinde aş ılmaması gereken seviye olarak kabul ettiği 250 µg/gün seviyesinin de altındadır.

1 g selenyum-hümik asit/fulvik asit ş elatının (Se HFC) ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, 97 mg hümik/fulvik asit ve 57 µg selenyum/gün, yani 1,6 mg hümik/fulvik asit/kg vücut ağırlığı/gün ve 60 kg'lık bir kiş i için 0,95 µg selenyum/kg vücut ağırlığı/gün. Selenyum miktarı, 300 µg/gün olan selenyum için önerilen EC Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesinin (UL) altındadır.

İlave humifulvatın ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, mevcut bu bileş enlerin gerçek seviyelerine bağlı olarak mineral seviyeleri ile 330 mg takviyeli humifulvata kadar olan seviyelere ulaş acaktır. Dilekçe sahibi tarafından sağlanan spesifikasyonlara göre, 330 mg takviyeli humifulvatın günlük 82,5 mg humifulvat, 43,6 mg potasyum, 17,8 mg magnezyum, 16,8 mg demir, 11,9 mg ç inko, 3,6 mg doz sağılayacağı hesaplanabilir.

manganez, 2,4 mg bakır, 0,21 mg molibden ve 0,15 mg selenyum. 60 kg'lık bir kiş i için bu günlük dozlar ş u ş ekildedir: 1,38 mg humifulvat/kg canlı ağırlık/gün, 0,73 mg potasyum/kg canlı ağırlık/gün, 0,3 mg magnezyum/kg canlı ağırlık/gün, 0,28 mg demir/kg canlı ağırlık/gün, 0,20 mg çinko /kg canlı ağırlık/gün, 60 µg manganez/kg canlı ağırlık/gün, 40 µg bakır/kg canlı ağırlık/gün, 3,5 µg molibden/kg canlı ağırlık/gün ve 2,5 µg selenyum/kg canlı ağırlık/gün.

Potasyum miktarı, EVM tarafından 2003 yılında önerilen ek potasyum alımı (3 700 mg/gün) için kılavuz seviyesinden önemli ölçüde düş üktür.

Magnezyum miktarı, Gıda Bilimsel Komitesi (SCF) tarafından kolaylıkla ayrış abilen magnezyum tuzları için belirlenen Tolere Edilebilir Üst Seviye olan 250 mg/gün magnezyumun altındadır.

Demir miktarı, EVM tarafından önerilen ek alım için 17 mg/gün kılavuz değerinin hemen altındadır.

Çinko miktarı, SCF tarafından önerilen 25 mg/gün'lük tüm kaynaklardan çinko için Tolere Edilebilir Üst Düzeyin %47,6'sıdır. Diyetteki diğer kaynaklara ek olarak takviye edilmiş humifulvat kullanımı ile çinko için UL'nin aş ılabileceği göz ardı edilemez.

Manganez miktarı, EVM tarafından önerilen ek alım için 4 mg/gün kılavuz seviyesinin altındadır.

Bakır miktarı, SCF tarafından türetilen 5 mg/gün'lük tüm kaynaklardan bakır için UL'nin %48'ine karş ılık gelir. Diyetteki diğer kaynaklara ek olarak takviye edilmiş humifulvat kullanımıyla bakır için UL'nin aş ılabileceği göz ardı edilemez. Molibden miktarı, SCF tarafından belirlenen tüm kaynaklardan yaklaşık 600 µg/gün olan UL'den daha düş üktür. Molibden için UL'nin, diğer diyet kaynaklarına ek olarak takviye edilmiş humifulvat kullanımıyla aş ılabileceği göz ardı edilemez.

Selenyum miktarı, tüm kaynaklardan selenyum için önerilen EC Toleranslı Üst Alım Seviyesi olan 300 µg/gün'ün altındadır. Yüksek alım seviyesinde ilave humifulvat kullanımı da dahil olmak üzere beklenen selenyum alımının UL'yi aş ması beklenmemektedir.

Panel, UL'nin demir, potasyum ve manganez için ortalama toplam maruziyette (diyet artı takviye) ve magnezyum, selenyum ve krom dış ındaki tüm mineraller için yüzde 97,5'te aş ıldığını not eder .

Dört kaynağın hepsinden hümk asit/fulvik aside toplam maruz kalma, günde 344,5 mg hümk asit/fulvik asit ş elatı (HFC) olabilir (demir, krom, selenyum ve katkılı HFC'den 68 + 97 + 97 + 82,5 mg/gün) , sırasıyla) 60 kg'lık bir kiş i için 5,7 mg HFC/kg vücut ağırlığı/gün tutarındadır.

HFC'ler üzerinde sağlanan toksikolojik çalış malar sınırlıdır. Dilekçe sahibi, HFC malzemesinin toksisitesini araş tırnan 28 günlük bir toksisite çalış masından elde edilen verileri sağlamış tır. Yetiş kin sıçanlar, 28 gün boyunca günde 5, 15 veya 50 mg/kg veya 3 hafta boyunca günde 150 veya 500 mg/kg seviyelerinde HFC ile beslendi. Panel, bu çalış madan 50 mg HFC/kg vücut ağırlığı/gün değerinde bir NOAEL elde etmiş tır.

Dilekçe sahibi ayrıca, beagle köpeklerinde potasyum humat takviyesiyle yapılan 6 aylık (180 günlük) tekrarlanan doz oral toksisite çalış masının sonuçlarını da açıklamış tır. Panel, 7 mg HFC/kg canlı ağırlık/gün'e eş değer, 15 mg/kg vücut ağırlığı/gün'lük takviye edilmiş potasyum humat tozu için bir NOAEL türetmiş tır.

Panel, sıçanlarda yapılan 28 günlük toksisite çalış masından elde edilen NOAEL ile tahmini insan maruziyeti arasındaki güvenlik marjının yalnızca 8,8 olduğu ve 180 günlük beagle köpek çalış masından elde edilen NOAEL ile tahmini insan maruziyeti arasındaki güvenlik marjının olduğu sonucuna varmış tır. 1.2.

Bu nedenle Panel, sunulan verilerin demir(II)- krom(III)- ve selenyum hümik asit/fulvik asit ş elat ve katkılı (noktalı) humifulvatın önerilen kullanımının ve kullanım düzeylerinin güvenliğini göstermek için yetersiz olduğu sonucuna varmış tır.

Anahtar kelimeler:

Gıda takviyeleri, krom (III), demir (II), selenyum, hümik asit/fulvik asit ş elat, CAS Kayıt Numarası 75350-40-2.

İÇİNDEKİLER

Panel Üyeleri	1
Özet	1 Tablo
iç indekiler	5 Avrupa Komisyonu tarafından sağlanan arka plan
sağlanan arka plan	7 Avrupa Komisyonu tarafından sağlanan görev tanımı
tanımı	7
Teş ekkür	7
Değerlendirme	8 1.
Giriş	8 2. Teknik veriler
veriler	8 2.1.
Kimya	8 2.2.
Özellikler	10 2.3.
Üretim süreci	12 2.4. Gıdalarda analiz yöntemleri
yöntemleri	13 2.5.
Kaynağın eklendiği gıdalarda reaksiyon ve akıbet	13 2.6.
İhtiyaç durumu ve önerilen kullanımlar	13 2.7 .
Mevcut yetkiler ve değerlendirmelere iliş kin bilgiler	14 2.7.1.
Ütü	14 2.7.2.
krom	14 2.7.3.
Selenyum	15 2.7.4.
Çinko	15 2.7.5.
Magnezyum	16 2.7.6.
Potasyum	16 2.7.7.
Manganez	16 2.7.8.
Bakır	16 2.7.9.
Molibden	16 2.8.
Maruziyet	17 2.8.1. Demir(II) -hümik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)
asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)	17 2.8.2. Krom (III)-hümik asit/fulvik asit ş elat (Cr(III)-HFC)
HFC)	17 2.8.3. Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)
Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)	18 2.8.4. Tamamlanmış (noktalı) humifulvate
Tamamlanmış (noktalı) humifulvate	19 2.8.4.1.
Potasyum	19 2.8.4.2.
Magnezyum	19 2.8.4.3.
Çinko	20 2.8.4.4.
Manganez	21 2.8.4.5.
Bakır	21 2.8.4.6.
Molibden	21 2.8.4.7. Demir ve selenyum
Demir ve selenyum	22 2.8.5. Hümik asit/fulvik asit toplam maruz kalma
Hümik asit/fulvik asit toplam maruz kalma	22 3. Biyolojik ve toksikolojik veriler
Biyolojik ve toksikolojik veriler	23 3.1.
Biyoyararlanım	23 3.2.
Toksikolojik Çalış malar	24 3.2.1. Akut toksisite
Akut toksisite	24 3.2.2. Sub-kronik toksisite
Sub-kronik toksisite	24 3.2.3. Üreme ve geliş imsel toksisite
Üreme ve geliş imsel toksisite	25 3.2.4.
Genotoksosite	26 3.2.5. İnsan çalış maları
İnsan çalış maları	26 3.2.6. Diğer çalış malar
Diğer çalış malar	26 4.
Tartış ma	27

EFSA'ya sağlanan belgeler	31
Referanslar
31 Sözlük / Kısaltmalar	36

AVRUPA KOMİSYONU TARAFINDAN SAĞLANAN ARKA PLAN

Avrupa Topluluğu mevzuatı, belirli besin kategorilerinde beslenme amacıyla kullanılabilir besin maddelerini, belirli besinlerin kaynakları olarak listeler.

Komisyon, gıda takviyelerine beslenme amacıyla eklenen krom(III)-, demir(II)- ve selenyum-humik asit/fulvik asit ş elatının ve katkılı (noktalı) humifulvat EU-®'nin değerlendirilmesi için bir talep aldı. İlgili Topluluk yasama önlemi:

- Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi 2002/46/EC, Üye Devletlerin gıda takviyeleri ile ilgili yasalarının yaklaş ırılmasına ilişkin².

AVRUPA KOMİSYONU TARAFINDAN VERİLEN GÖREV Ş ARTLARI

(EC) No 178/2002 Yönetmeliğinin 29 (1) (a) Maddesi uyarınca, Avrupa Komisyonu, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesinden demir(II)'nin güvenliği ve biyoyararlanımına ilişkin değerlendirilmesine dayalı olarak bilimsel bir görüş sunmasını ister. -, krom(III)-, ve selenyum-hümik asit/fulvik asit ş elat ve takviyeli (noktalı) humifulvat EU-® gıda takviyelerinde beslenme amacıyla eklenmiş tir.

TEŞ EKKÜRLER

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, Gıdaya Eklenen Gıda Katkı Maddeleri ve Besin Kaynakları Çalış ma Grubu B üyelerine bu görüş ü hazırladıkları için teşekkür eder: D. Boskou, R. Charrondiere, B. Dusemund, D. Gott, T. Hallas-Møller, KFAM Hulshof, J. König, C. Le Donne, D. Parent-Massin, IMCM Rietjens, GJA Speijers, P. Tobback, T. Verguieva, R. A. Woutersen.

² OJ L 183, 12.7.2002, s.51.

DEĞERLENDİRME

1. Giriş

Mevcut görüş , yalnızca gıda takviyelerinde kullanılmak üzere genel nüfusa yönelik belirli demir, krom ve selenyum kaynaklarının ve diğer minerallerin güvenliği ve biyoyararlanımı ile ilgilidir. Demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin (potasyum, magnezyum, çinko, manganez, bakır ve molibden) tüketilebilecek miktarlar açısından güvenliği bu Panelin görev alanı dış ındadır.

2. Teknik veriler

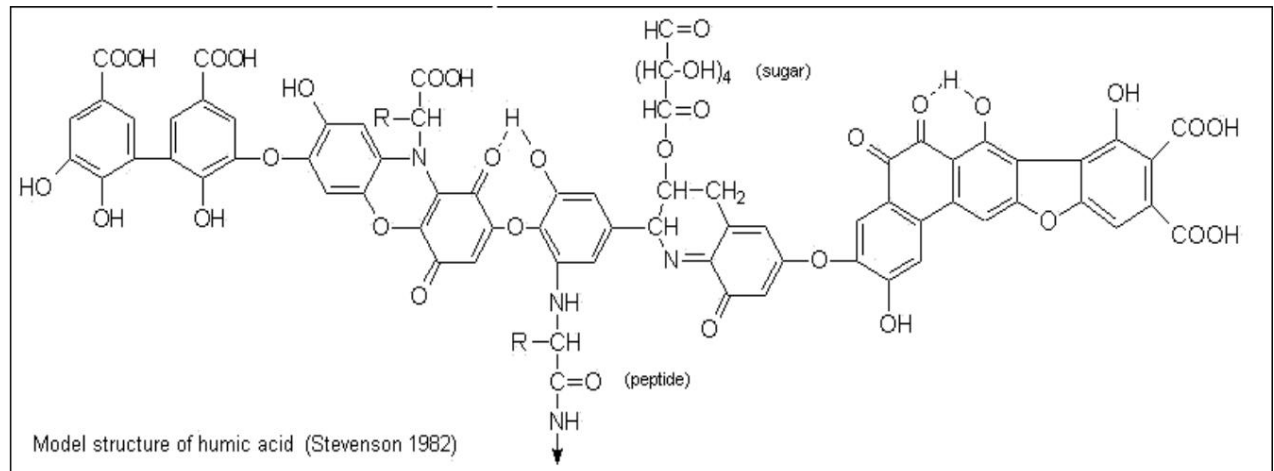
2.1. Kimya

Hümik ve fulvik asitler, protokatekuik asit, vanilik asit, vanilin, resorsinol, ferulik asit, benzoik asit ve bitki hücre duvarlarında ligninin bozunmasından kaynaklanan diğer siklik polifenoller içeren çok ikameli poliaromatik heterosiklik makromoleküllerdir.

Hümik ve fulvik asitler karboksil, hidroksil ve karbonil grupları ile fenoller, kinonlar ve semikinonlar açısından zengindir (Bruneton, 1995; Bravo, 1998; Yoshino, 1998). Her bir makromolekül içinde, aromatik gruplar amino asitler, amino ş ekerler, peptitler ve diğer alifatik karbon zincirleri ile bağlanır (Buffle, 1977).

Hümik maddeler, negatif yüklü metal kompleks oluş turucu ligandlardır. Metal iyonlarının hümik asit kompleksi içindeki aromatik ve alifatik karboksil ve fenolik hidroksil gruplarına bağlanabileceği, hümik maddelerin bir iyon değış tirici olarak hareket etmesine, düş ük atomik kütleyle sahip metal iyonlarını serbest bırakmasına ve daha ağır metalleri ş elatlamasına izin veren birkaç bölge vardır (Aiken ve ark . al., 1985; Norden ve Dabek-Zlotorynska, 1997; Wershaw, 1989; Gramss ve diğerleri, 1999). Bu özellikler, reaktif bölgelerin eter metilasyonu veya asetilasyonu ile ortadan kalkar (Frimmel ve Christman, 1988).

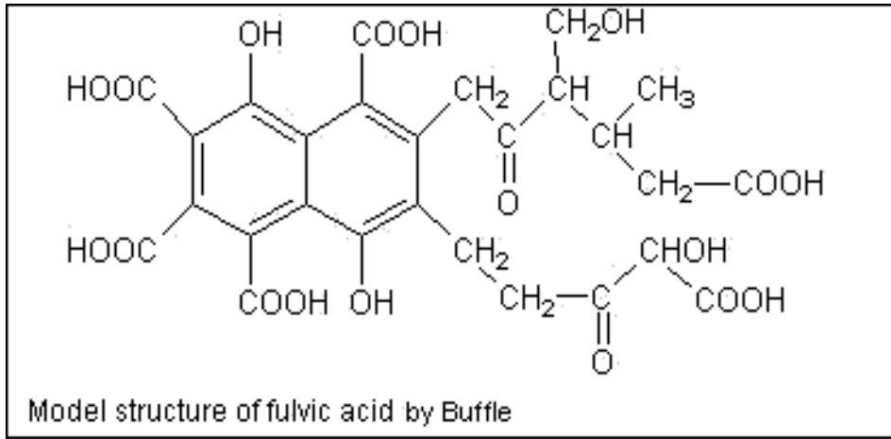
Baş vuru sahibi tarafından hümik asit için sağlanan varsayımsal yapı, Ş ekil 1'de gösterilmektedir.



Ş ekil 1. Hümik asidin yapısal formülü (Stevenson, 1982'den alınmış tır).

Hümik asitlerin değiş ken moleküler bileş imi nedeniyle, hümik asitler tarafından ş elatlanan metaller için çok çeş itli ayrış ma sabitleri mevcuttur.

Fulvik asitlerin, nispeten daha yüksek sayıda karboksil ve fenolik fonksiyonel grup tarafından yansıtılan, genellikle hümik asitlerden daha fazla oksijen açısından zengin ve karbon açısından fakir olduğu bilinmektedir. Hümik asit karş ılığına benzer ş ekilde fulvik asit, karboniller, hidroksiller, fenoller, kinonlar ve semikinonlar dahil olmak üzere birçok reaktif fonksiyonel grup içerir. Bu reaktif gruplar, fulvik asidi hem metal ş elatlama hem de antioksidan aktivite için aday yapar. Fülvik asitlerin moleküler ağırlıklarının hümik asitlerden daha düşük olduğu düşünölmektedir. Ş ekil 2, dilekçe sahibi tarafından sağlanan ş ekliyle fulvik asidin moleküler yapısının bir örneğini sunmaktadır.



Ş ekil 2. Fülvik asidin yapısal formölü (Buffle, 1977'den alınmış tır).

Hümik asitlerin ve fulvik asitlerin değiş ken moleküler bileş imi nedeniyle, hümik/fulvik asit ş elatlarının moleküler kütlesi birkaç yüz ila 300.000 g/mol'ün üzerindedir.

Demir(II)-humik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)

Demir(II)-hümik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC), sıvı veya toz halinde kahverengi renkli bir malzemedir. Toz formunun suda ç özünürlüğü sınırlıdır.

Demir(II)-humik asit/fulvik asit ş elatının eş anlamlısı demir(II)-humat/fulvat'tır.

Krom(III)-hümik asit/fulvik asit ş elat (Cr(III)-HFC)

Krom(III)-hümik asit/fulvik asit ş elatı (Cr(III)-HFC), sıvı veya toz halinde kahverengi renkli bir malzemedir. Toz formunun suda ç özünürlüğü sınırlıdır.

Krom(III)-hümik asit/fulvik asit ş elatının eş anlamlısı krom(III) humat/fulvat'tır.

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC), sıvı veya toz halinde kahverengi renkli bir malzemedir. Toz formunun suda ç özünürlüğü sınırlıdır.

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elatının eş anlamlısı selenyum humat/fulvat'tır.

Tamamlanmış (noktalı) humifulvate (eklenmiş HFC)

Eklenen humifulvate, karakteristik kokusu olan koyu kahverengi bir tozdur. Dilekçe sahibi, parçacık boyutunun 200 µm'nin altında olduğunu belirtir. Eklenen humifulvatın ana bileş eni, doğal kaynaklı hümik ve fulvik asitlerin bir karış ımı olan humifulvattır.

Spesifik mineraller aş ağıda spesifikasyon bölümünde verilen seviyelere eklenir.

Humifulvatın ana hümik asit bileş eni, moleküler kütle aralığı 5 000 - 100 000 g/mol olan hümik asittir. Fülvik asit miktarı oldukça düş üktür (<10 %). Dilekçe sahibi, fulvik asitlerin ortalama moleküler kütesinin yaklaşık ık 2000 g/mol olduğunu ve gerçek ortalama moleküler kütlelerin ş u koş ullara bağlı olduğunu belirtir: sıcaklık, pH, iyonik kuvvet

vesaire.

Dilekçe sahibi, eklenen humifulvatın %70-80'inin suda ç özünür olduğunu belirtir. Geri kalanı, ç özünmeyen hümik madde ve ç özünmeyen hümik/fulvik asit metal tuzlarıdır.

Eklenmiş humifulvate'in eş anlamlısı, noktalı humifulvate'dir. Bir CAS Sicil Numarası mevcut değil.

2.2. Özellikler

Turba ekstraktının bileş imi (humik maddeler)

Mevcut görüş ün ş elatları için kullanılan hümik asit/fulvik asit malzemesi, patentli bir teknoloji uygulanarak karbonifer bitkilerden elde edilen turbadan çıkarılır.

Tablo 1 ve 2, hümik asit/fulvik asit ş elatları (HFC'ler) için dilekçe sahibi tarafından sağlanan spesifikasyonları sunmaktadır.

Tablo 1. Krom(III)-, demir(II)- ve selenyum-humik asit/fulvik asit ş elatında bulunan hümik asit/fulvik asit maddesinin kimyasal bileş imi .

Bileş en	toplam ağırlığın yüzdesi
organik madde	55-70
Karbon	20-39
Hidrojen	3-4
Azot	2
Toplam protein içeriği	10,5
kül içeriği	~ 30

Tablo 2. Dilekçe sahibi tarafından sağlanan hümik maddelerdeki amino asit içeriği.

Amino asit	toplamın yüzdesi	Amino asit	toplamın yüzdesi
aspartat	16,9	izolösin	5,2
Glutamat	13,1	Lizin	4,5
glisin	10,4	prolin	3,9
Alanin	8,4	arginin	3,3
valin	7,8	fenilalanin	2,9
treonin	7,1	histidin	2,0
lösin	6,1	metiyonin	1,9
serin	5,2	tirozin	1,3

Dilekçe sahibi ayrıca hümkik asitlerin kolaylıkla tanımlanabilen bileş ikler olmadığını ve menş e yerlerinin basit nitel kimyasal analizlerden veya diğer herhangi bir araş tırmadan daha karakteristik olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle Heyet, sunulan spesifikasyonların, yalnızca Macaristan'daki Balaton Gölü'nün kuzey kıyılarında bulunan turbadan kaynaklanan ve bu Görüş te açıklanan malzemeyle ilgili olabileceğini not eder.

Demir(II)-humik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)

İlave demir(II) katkılı demir(II)-humik asit/fulvik asit ş elat müstahzarı, 95-97 gr hümkik madde/100 gr toz ve 7,8-8 gr demir (II)/100 gr toz içerir.

Nem 1 - 3,5 gr/100 gr tozdur.

Hümkik maddelerin saflığı %80-90'dır. Dilekçe sahibi, aş ağıdaki safsızlıkların varlığını belirtmiş tir: %10-20 bitki kalıntıları, 4,5 mg/kg kuru ş elat materyalinde kurş un (Pb), 7,9 mg/kg'da arsenik (As), tespit edilemeyen cıva (Hg) ve 0.5 mg/kg'da kadmiyum (Cd).

Krom(III)-humik asit/fulvik asit ş elat(Cr(III)-HFC)

İlave krom(III) katkılı krom(III)-humik asit/fulvik asit ş elat müstahzarı, 96-98 g hümkik madde/100 g toz ve 57 - 58 mg krom(III)/100 g toz içerir. Nem 1 - 3,5 gr/100 gr tozdur.

Hümkik maddelerin saflığı %80-90'dır. Dilekçe sahibi, aş ağıdaki safsızlıkların varlığını belirtmiş tir: %10-20 bitki kalıntıları, 4,5 mg/kg kuru ş elat materyalinde kurş un (Pb), 7,9 mg/kg'da arsenik (As), tespit edilemeyen cıva (Hg) ve 0.5 mg/kg'da kadmiyum (Cd).

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)

İlave selenyum katkılı selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat preparasyonu 96-98 gr hümkik madde/100 gr toz ve 57 - 58 mg selenyum/100 gr toz içerir.

Nem 1- 3,5 gr/100 gr tozdur.

Hümkik maddelerin saflığı %80-90'dır. Dilekçe sahibi, aş ağıdaki safsızlıkların varlığını belirtmiş tir: %10-20 bitki kalıntıları, 4,5 mg/kg kuru ş elat materyalinde kurş un (Pb), 7,9 mg/kg'da arsenik (As), cıva (Hg) tespit edilememiş tir, ve 0.5 mg/kg'da kadmiyum (Cd).

Tamamlanmış (noktalı) humifulvate

Dilekçe sahibi, karış ımın bileş enlerinin ve her bir bileş enin oranlarının aş ağıdaki gibi olduğunu belirtmiş tir: humifulvat 250,g/kg, potasyum 132,g/kg, magnezyum 54 g/kg, demir 51 g/kg, çinko 36 g/kg , manganez 11 g/kg, bakır 7,25 mg/kg, molibden 0,63 g/kg, selenyum 0,45 g/kg.

Dilekçe sahibi ayrıca malzemenin ağır metal içeriklerinin ş u ş ekilde olduğunu belirtmiş tir: kurş un $\leq 0,17$ g/kg, arsenik $< 0,17$ g/kg, alüminyum $< 3,33$ g/kg.

Panel, kurş un spesifikasyonlarının 629/2008 sayılı Komisyon Tüzüğünde (EC) belirlenenlerden daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Panel, Komisyon Tüzüğü (EC) No 629/2008'e göre maksimum kurş un, cıva ve

Takviye edici gıdalarda satılan kadmiyum sırasıyla 3,0 mg/kg, 0,1 mg/kg ve 1 mg/kg olmalıdır.

2.3. Üretim süreci

Dilekçe sahibi, organik bitki materyalinin tamamlanmamış doğal ayrış masının (humifikasyonunun) bir turba yan ürününün, hümik maddelerin, öncelikle Macaristan'daki Balaton Gölü'nün kuzey kıyılarında bulunan Macar turbasından türetildiğini belirtmiş tir. Hümik maddeler, oral tüketime yönelik sıvı ve kuru formdaki besin takviyesine dahil edilmek üzere bir konsantre halinde iş lenir.

Demir(II)-, krom(III)- ve selenyum hümik asit/fulvik asit ş elatını üretmek için turba, süzölmüş suda (sıcaklık 50 C) %1 KOH ç özeltisi ile 1 kg/10 litre ekstrakt oranında ekstrakte edilir. Ekstrakte edilme süresi 16 saattir (50°C'de).

24 saat dinlendirildikten sonra üst faz çelik kaplara ayrış tırılır. Malzeme, yeterli mikrobiyolojik kalite elde etmek için iyonizasyon ile iş lenir. Ekstrakt, bir membran filtrasyon iş lemi uygulanarak konsantre edilir.

Demir(II)-humik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)

Demir(II)-hümik asit/fulvik asit ş elatı hazırlamak için her kg konsantreye 2,38 g $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ eklenir ve malzeme vakumla kurutulur.

Krom(III)-humik/fulvik asit ş elat (Cr(III)-HFC)

Krom(III)-hümik asit/fulvik asit ş elatını hazırlamak için her kg konsantreye $KCr(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ formunda 4 mg Cr(III) eklenir ve malzeme vakumlu kurutma ile kurutulur.

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elatı hazırlamak için, her kg konsantre için 5,9 mg sodyum-selenit eklenir (2,68 mg Se/kg konsantreye karş ılık gelir) ve malzeme vakumlu kurutma ile kurutulur.

Ek humifulvate

Dilekçe sahibi, humifulvate'in özel genç turbadan %1'lik KOH solüsyonu vasıtasıyla ekstrakte edildiğini belirtmektedir. Ekstrakt daha sonra ç ökeltilir ve ç ökelmemiş katı daha sonra atılır. Süpernatant koloidal karış ım, farklı metal tuzlarının sulu ç özelteleri ile desteklenir ve elde edilen ilave edilmiş humifulvat koloidal ç özelteler, çok sıkı koş ullar altında spreyle kurutulur. Üretim süreci ş u tuzların eklenmesini içerir: K_2HPO_4 , $MgSO_4$, $ZnSO_4$, $MnSO_4$, $CuSO_4$, $CoSO_4$, $FeSO_4$, Na_2SeSO_3 , $NaVO_3$, $(NH_4)_6Mo_7O_{24}$. Ortaya çıkan toz öğütölür, elenir ve çift katmanlı alüminyum folyo torbalara paketlenir. Dilekçe sahibi, ilave humifulvat için yapılan baş vurunun malzemesinin, yalnızca ilave kobalt ve vanadyumun yokluğunda belirtilen prosedürden farklı olduğunu belirtir.

2.4. Gıdalarda analiz yöntemleri

Dilekçe sahibi, demir, krom ve selenyumun İndüktif Eşleşmiş Plazma - Atomik Emisyon Spektroskopisi (ICP-AES) yöntemleri kullanılarak tespit edilebileceğini ve humik asit/fulvik asit içeriğinin sadece çöktürme yöntemiyle saf müstahzarda tespit edilebileceğini belirtmiştir.

Ek humifulvate için dilekçe sahibi, kaynağın yalnızca gıda takviyesi olarak kullanıldığını ve gıdalarda kullanılmadığını ve bu nedenle gıdalarda tayini için herhangi bir analitik yöntemin geliştirilmediğini belirtmiştir. Dilekçe sahibi ayrıca, ilke olarak, bilinen herhangi bir metal belirleme yöntemiyle, metal içeriği temelinde gıdalardaki miktarının belirlenebileceğini belirtmektedir.

2.5. Kaynağın eklendiği gıdalarda reaksiyon ve akıbet

Eklenmiş humifulvatın toz formunun stabilitesine ilişkin bir ara rapor sunuldu ve tozun depolamada en az iki yıla kadar stabil olduğunu ortaya koydu.

11,6 mg potasyum, 5 mg magnezyum, 4,67 mg demir, 3,33 mg çinko, 1 mg manganez, 0,667 mg bakır, 0,167 mg vanadyum, 0,067 mg kobalt, 0,058 molibden, 0,042 mg selenyum ilaveli humifulvate içeren kapsüllerde bozulma belirtisi görülmedi 2 yıllık gözlem sürecinde bulundu.

2.6. İhtiyaç durumu ve önerilen kullanımlar

Demir(II) -humik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)

Dilekçe sahibi, demir(II)-humik asit/fulvik asit ş elatının (Fe(II)-HFC), hap başına 34 ± 2 mg humik/fulvik asit ve $3,5 \text{ mg} \pm 1 \text{ mg}$ demir(II) içeren haplarda kullanılacağını belirtmiştir. Hap başına, sırasıyla günde 68 mg humik/fulvik asit ve 7 mg demir(II) sağlayan günde 2 hap önerilen doz ile.

Krom (III)-humik asit/fulvik asit ş elat (Cr(III)-HFC)

Dilekçe sahibi, krom(III)-humik asit/fulvik asit ş elatının (Cr(III)-HFC), hap başına $48,5 \pm 2$ mg humik/fulvik asit ve $29 \mu\text{g} \pm 1 \mu\text{g}$ krom(III) içeren haplarda kullanılacağını belirtmiştir. Hap başına, sırasıyla günde 97 mg humik/fulvik asit ve 58 μg krom sağlayan günde 2 hap önerilen doz ile.

Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)

Dilekçe sahibi, selenyum-humik asit/fulvik asit ş elatının (Se-HFC), hap başına $48,5 \pm 2$ mg humik/fulvik asit ve hap başına $23,5 \mu\text{g} \pm 2,5 \mu\text{g}$ selenyum içeren haplarda, önerilen 2 dozda kullanılacağını belirtmiştir. Sırasıyla günde 97 mg humik/fulvik asit ve 57 μg selenyum sağlayan günlük haplar.

Tamamlanmış (noktalı) humifulvate

Dilekçe sahibi, katkılı humifulvatın farklı teknolojik formlarda, yani kapsüller, tabletler, efervesan tabletler ve meyve suyu ile tatlandırılmış şuruplar gibi kullanıldığını belirtmiştir.

önerilen günlük doz 330 mg veya bu dozun yarısı veya üçte biri kadardır. Eklenen humifulvatın 250 g/kg humifulvate içerdiği göz önüne alındığında, günde 330 mg eklenen humifulvate miktarı, günde 82.5 mg humifulvat dozunu sağlar.

2.7. Mevcut yetkiler ve değerlendirmeler hakkında bilgi

Demir(II)- krom(III) ve selenyum-humik asit/fulvik asit

Bu hümkik asit/fulvik asit ş elatları için ve ayrıca hümkik asit/fulvik asit için herhangi bir izin veya değerlendirme mevcut değildir.

Demir, krom, selenyum, çinko, manganez, bakır, molibden, potasyum ve magnezyum

Çeş itli görüş ler, mevcut görüş ün çeş itli hümkik asit/fulvik asit ş elat preparasyonlarında bulunan minerallere maruz kalmanın gerekliliklerini ve güvenliğini ve mümkün olduğunda türetilmiş Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi (UL) değerlerini değerlendirmiştir. Bu veriler Tablo 3 ile 5'te verilmiştir.

2.7.1. Ütü

Demir için Gıda Bilimsel Komitesi (SCF), günlük alımın %15'inin emildiğini varsayarak, 0.5-1 yaş ve 1-3 yaşındaki bebekler için sırasıyla 6 mg ve 4 mg'lık günlük alımları tavsiye etti. Yetiş kinler için, %10 absorpsiyon varsayılarak, önerilen diyet demir alımının yetiş kin erkeklerde 8 ila 10 mg/gün ve üreme çağındaki yetiş kin kadınlarda 15 ila 20 mg/gün olduğu tahmin edilmektedir (SCF, 1993; IOM, 2001; DA-CH, 2000).

Üst limitlerle ilgili olarak, 2004 yılında EFSA'nın Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler Bilimsel Paneli, mevcut verilerin demir için Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi (UL) oluş turmak için yetersiz olduğu sonucuna varmış tır. Bu görüş , özellikle yemek yemeden alındığında, günlük 50-60 mg ek hem olmayan demir preparatlarının kısa süreli oral dozundan sonra, olumsuz gastrointestinal etkilerin (örn. mide bulantısı, epigastrik rahatsızlık, kabızlık) rapor edildiğini belirtmektedir. Ayrıca 60 mg/kg vücut ağırlığı akut oral dozun öldürücü olabileceği, ancak yaklaşık 10-20 mg demir/kg vücut ağırlığı altındaki oral dozların akut sistemik toksisiteye neden olmadığı sonucuna varılmış tır (EFSA, 2004).

ABD Gıda ve Beslenme Kurulu (FNB), 14 yaş ve üstü bireyler için 45 mg/gün ve daha genç yaş grupları için 40 mg/gün olarak bir UL belirlemiştir (IOM, 2001).

Vitaminler ve Mineraller Uzman Grubu (EVM), demir için Güvenli Üst Düzey oluş turmak için yeterli uygun veri olmadığı sonucuna varmış tır (EVM, 2003). Ayrıca, sadece rehberlik amacıyla, yaklaşık 17 mg/gün (60 kg'lık bir yetiş kin için 0,28 mg/kg canlı ağırlık/gün'e eş değer) ek alımının, insanların çoğunda olumsuz etkilere yol aç masının beklenmeyeceği de belirtilmiştir tır.

2.7.2. Krom

Krom için SCF, kromun esas ve metabolizmasına ilişkin verilerin çok seyrek olması nedeniyle Komite'nin herhangi bir gereklilik belirtmediğini belirtmiştir tır (SCF, 1993).

Son zamanlarda, Almanya (DGE), Avusturya (ÖGE) ve İsviçre (SGE) Beslenme Dernekleri ortaklaş a yetiş kinler için 30-100 µg/gün'lük yeterli bir günlük alım miktarı belirlediler (DA-CH, 2000). ABD'de Gıda ve Beslenme Kurulu, farklı yaş grupları için krom için Yeterli Alım Miktarlarını (AI) türetmiş tir, örneğin 19 ila 50 yaş ındaki erkekler ve kadınlar için sırasıyla 35 µg/gün ve 25 µg/gün (IOM, 2001).

2003 yılında, SCF krom için bir UL türetmedi çünkü mevcut insan verileri ve ç özünebilir üç değerlikli krom tuzlarının deney hayvanlarında subkronik, kronik ve üreme toksisitesine iliş kin çalış malarından elde edilen veriler, doz tepki iliş kileri hakkında net bilgi sağlamadı (SCF) , 2003a). Ayrıca ABD Gıda ve Beslenme Kurulu, hayvan ve insan çalış malarından elde edilen verilerin, ç özünür krom (III) tuzları için bir UL oluş turmak için yetersiz olduğu sonucuna varmış tır (IOM, 2001). Birleş ik Krallık Vitaminler ve Mineraller Uzman Grubu, krom için güvenli bir üst seviye elde etmek için genel olarak insan ve hayvan çalış malarından elde edilen verilerin yetersiz olduğu sonucuna varmış tır. Bununla birlikte, EVM'nin görüş üne göre, günde vücut ağırlığının kilogramı baş ına yaklaşık 0,15 mg üç değerlikli krom (veya 10 mg/kiş i) günlük toplam alımının, olumsuz sağ lık etkileri olmaksızın beklenebilir (EVM, 2003). DSÖ krom takviyesinin 250 µg/gün'ü geç memesi gerektiğini düş ünmüş tür (WHO, 1996).

2.7.3. Selenyum

SCF tarafından 1993 yılında yetiş kinler için günde 55 µg selenyumluk bir Popülasyon Referans Alımı (PRI) belirlenmiş tir (SCF, 1993). SCF ayrıca 300 µg/gün selenyum için bir UL belirlemiş tir (SCF, 2000a), EVM ise toplam selenyum için 450 µg/gün Güvenli Üst Düzey (SUL) türetmiş tir (EVM, 2003). ABD FNB, UL'nin 400 µg/gün olduğunu tahmin etmiş tir (NAS, 2000). Hem SCF UL hem de FNB'ninki aynı zamanda hamile ve emziren kadınlar için de geçerlidir ve SCF, çocuklar için bir UL'nin türetilmesini destekleyecek özel bir veri olmadığı yorumunu yaparken, çocukların daha fazla selenyumun olumsuz etkilerine yetiş kinlerden daha duyarlıdır. Bu nedenle, UL'yi yetiş kinlerden çocuklara vücut ağırlığı temelinde tahmin etmenin uygun olduğu sonucuna vardılar (SCF, 2000a). Bu, 1-3 yaş arası çocuklar için 60 µg/gün, 4-6 yaş arası çocuklar için 90 µg/gün ve 15-17 yaş arası çocuklar için 250 µg/gün arasında değiş en UL'ler sağ ladı. Besin kaynaklarına iliş kin özel yasal hükümler, bebekler ve küçük çocuklar için üretilmiş gıdalar için geçerlidir.

2.7.4. Çinko

Çinko için Avrupa Nüfus Referans Alımı (PRI), yetiş kin erkekler ve kadınlar için sırasıyla 9.5 mg/gün ve 7.0 mg/gün'dür (SCF, 1993). ABD'de, son kılavuzlar yetiş kin erkekler ve kadınlar için sırasıyla 11 mg/gün ve 8 mg/gün günlük alımları önermektedir (IOM, 2001).

SCF, tüm kaynaklardan çinko için 25 mg/gün'lük bir UL belirlemiş tir (bakır durumunun çok çeş itli ilgili göstergeleri üzerindeki herhangi bir olumsuz etki için insanlarda 50 mg/gün NOAEL'e dayalı olarak) (SCF, 2003b) . BK EVM, ek çinko için günde 25 mg'lık bir SUL belirlemiş tir (EVM, 2003).

2.7.5. Magnezyum

Magnezyum için, SCF (1993) yetiş kinler için 150-500 mg/gün Kabul Edilebilir Alım Aralığı belirlemiştir.

SCF (2001), yetiş kinler ve 4 yaş ından büyük çocuklar için normalde yiyecek ve içeceklerde bulunan magnezyum içermeyen magnezyum oksit gibi kolayca ç özünebilen magnezyum tuzları ve bileş ikler için 250 mg/günlük bir UL belirlemiştir.

2.7.6. Potasyum

Potasyum için önerilen alımlar 3 100 - 3 500 mg/gün aralığındadır (SCF, 1993).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, Tolere Edilebilir Üst Potasyum Alım Düzeyleri hakkında bir görüş yayınlamıştır (EFSA, 2005). Mevcut verilerin bir UL oluş turmak için yetersiz olduğu sonucuna varıldı.

BK EVM, potasyum için bir SUL oluş turmak için yeterli veri olmadığı sonucuna varmıştır. Olumsuz etkilere neden olduğu bildirilen potasyum miktarları değiş kendir ve formülasyonu içeren faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, rehberlik amacıyla, 3 700 mg potasyum/gün'e kadar olan ek dozların, açık yan etkiler olmaksızın görüldüğü sonucuna varmış lardır (bu, 60 kg'lık bir yetiş kinde 60 mg/kg canlı ağırlık/gün'e eş değerdir), ancak iliş kili olabilir. endoskopi ile teş his edilen gastrointestinal lezyonlar ile. Rehberlik düzeyinin vücut ağırlığı bazında çocuklara ekstrapolasyonu uygun olmayabilir (EVM, 2003).

2.7.7. Manganez

Ş u anda manganez için resmi bir Önerilen Diyet Ödeneği yoktur. SCF, kabul edilebilir bir alım aralığı olarak 1-10 mg/gün olarak tahmin etmiştir (SCF, 1993).

SCF, manganez için bir UL belirleyemeyecekleri sonucuna varmıştır (SCF, 2000b). Ayrıca Birleş ik Krallık EVM, manganez için bir SUL oluş turmak için verilerin yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, rehberlik amacıyla, genel popülasyonda diyete ek olarak 4 mg/gün'e kadar ek manganez alımının olumsuz etkilere neden olmayacağına makul olduğunu belirtmiş lerdir (0,07 mg/kg vücut ağırlığına eş değer). 60 kg bir yetiş kin için (EVM, 2003).

2.7.8. Bakır

Yetiş kinler için 1.1 mg'lık bir AB Nüfus Referans Alımı (PRI) 1992'de belirlenmiştir (SCF, 1993).

SCF, Tolere Edilebilir Üst Bakır Alım Düzeyleri hakkında bir görüş yayınlamıştır ve yetiş kinler için 5 mg/gün ve çocuklar için 1-4 g/gün UL değeri elde etmiştir (SCF, 2003c).

2.7.9. Molibden

SCF, insanların molibden gereksinimlerine iliş kin güvenilir tahminlerin olmadığı ve EC tarafından mevcut alımların yeterli ve güvenli görünmesi dış ında tavsiye edilen bir alımın belirlenmediği sonucuna varmıştır (SCF, 1993). Daha yakın zamanlarda, IOM önerilen günlük alım miktarını 45 µg/gün olarak belirledi (IOM, 2001) ve Beslenme Dernekleri

Almanya (DGE), Avusturya (ÖGE) ve İsviçre (SGE), ortaklaşa yetişkinler için 50 - 100 µg/gün arasında yeterli bir günlük alım miktarı belirlemiştir (DA-CH, 2000).

SCF, yetişkinler için 600 µg/günlük bir UL belirlemiştir. Çocuklar için, vücut ağırlıklarına dayalı ekstrapolasyonla elde edilen UL, küçük çocuklar için 100 µg/gün ile ergenler için 500 µg/gün arasında değişmiştir (SCF, 2000c).

2.8. Maruziyet

Dilekçe sahibi, hümkik ve fulvik asitlerin yiyeceklerde bulunmadığını belirtmiştir.

Hümkik asitler, başta bataklık topraklarından elde edilen su olmak üzere bitki materyalinin biyolojik ve kimyasal dönüşümü sonucu musluk suyunda bulunabilir.

2.8.1. Demir(II)-hümkik asit/fulvik asit ş elat (Fe(II)-HFC)

Gıdaların demir içeriği büyük ölçüde değişir ve toprak, iklim koşulları ve işleme gibi faktörler benzer gıdaların demir içeriğini etkileyebilir. Sonuçlar analitik yöntemlerdeki farklılıklardan da etkilenebilir. Toplam demir açısından zengin besinler arasında karaciğer ve sakatat, av eti ve sığır eti; tahıllar, tahıl ürünleri ve bakliyatlar da orta ila yüksek düzeylerde içerir. Zayıf demir kaynakları arasında süt ve süt ürünleri bulunurken, domuz eti, kümes hayvanları ve yeşil sebzeler orta düzeyde konsantrasyonlar içerir (EFSA, 2004).

Hümkik/fulvik aside beklenen maruz kalma, Avrupa ülkelerindeki gıda ve katkı maddelerinden alınan demir hakkında bilgi, dilekçe sahibi tarafından önerildiği üzere Demir (II)-hümkik asit/fulvik asit ş elatı kullanılarak beklenen demir maruziyeti ve Toler Edilebilir Üst Alım Düzeyleri Tablo 3'te özetlenmiştir. SCF'ye göre, Avrupa ülkelerinde gıdalardan alınan ortalama ve yüzde 97.5 demir alımı sırasıyla 10 ila 17 mg/gün ve 17 ila 29 mg/gün arasında değişmektedir. Dilekçe sahibi, takviye kullanımından kaynaklanan maruziyetin 68 mg hümkik/fulvik asit ve 7 mg demir(II)/gün, yani 1,1 mg hümkik/fulvik asit/kg vücut ağırlığı/gün ve 0,12 mg demir/kg canlı ağırlık/gün olacağını belirtmektedir. 60 kg'lık bir kişi için.

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, takviye olarak demir (II)-hümkik/fulvik asit ş elatının kullanılması yoluyla beklenen demire maruz kalmanın, günde 17 ila 24 mg arasında değişen toplam günlük demir alımıyla sonuçlanacağını kaydetmiştir. ortalama seviye ve diğer demir içeren gıda takviyelerini almayan yüksek tüketiciler için 24 ila 36 mg/gün arasındadır.

2.8.2. Krom (III)-humik asit/fulvik asit ş elat (Cr(III)-HFC)

Üç değerlikli krom, gıda kaynağında doğal olarak bulunur. Gıdaların krom içeriği, mevcut gıda bileşimi veri tabanlarında yer almamaktadır. Bu nedenle, alım yalnızca toplam diyetler veya yinelenen porsiyon teknikleri kullanılarak değerlendirilebilir.

1997'de Birleşik Krallık'ta yapılan Toplam Diyet Çalışması (TDS), ortalama krom maruziyetinin 100 µg/gün ve 97.5. percentilde 170 µg/gün olduğunu bildirirken, 2001 Fransız TDS'si krom için ortalama 77 µg/gün maruziyeti göstermiştir. 15 yaşından büyük yetişkinler ve 3 - 14 yaşındaki çocuklar için 68 µg/gün ve yetişkinler için 126 µg/gün ve çocuklar için 124 µg/gün olan 97.5. percentilde (Leblanc, 2005).

Dilekçe sahibi, takviye kullanımından kaynaklanan maruziyetin 97 mg hümik/fulvik asit ve 58 µg krom/gün, bunun da 1.6 mg hümik/fulvik asit/kg canlı ağırlık/gün ve 1 µg krom/kg canlı ağırlık/gün olacağını belirtmektedir. kg kiş i

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, krom (III)-hümik/fulvik asit ş elatının takviye olarak kullanılması yoluyla beklenen kroma maruz kalmanın, ortalama olarak 135 ila 158 µg/gün arasında değiş en toplam günlük krom alımıyla sonuçlanacağını kaydetmiş tir. krom içeren diğer gıda takviyelerini almayan yüksek tüketiciler için 184 ile 228 µg/gün arasındadır (Tablo 3).

2.8.3. Selenyum-humik asit/fulvik asit ş elat (Se-HFC)

Selenyum, diyetin doğal bir bileş enidir ve tahıllar ve kabuklu yemiş ler gibi bitkisel gıdaların yanı sıra et ve deniz ürünlerinde de bulunur. Toprakta bitki büyümesi için mevcut olan selenyum miktarı ve buna karş ılık gelen insanlar tarafından selenyum alımındaki farklılıklar, bölgeler ve ülkeler arasında önemli ölçüde değiş mektedir (SCF, 2000a).

Tablo 3'te gösterildiği gibi, Avrupa ülkelerinde gıdalardan ortalama ve yüzde 97.5 selenyum alımı sırasıyla 24 - 72 µg/gün ve 70 - 108 µg/gün arasında değiş mektedir. Dilekçe sahibi, takviye kullanımından kaynaklanan maruziyetin günde 97 mg hümik/fulvik asit ve 57 µg selenyum, yani 1,6 mg hümik/fulvik asit/kg vücut ağırlığı/gün ve 0,95 µg selenyum/kg vücut ağırlığı/gün olacağını belirtmektedir. sırasıyla kg kiş i.

Heyet, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, takviye olarak selenyum hümik/fulvik asit ş elatının kullanılması yoluyla beklenen selenyuma maruz kalmanın, ortalama düzeyde 81 ve 129 µg/gün arasında değiş en toplam günlük selenyum alımıyla sonuçlanacağını kaydetmiş tir. Diğer selenyum içeren gıda takviyelerini almayan yüksek tüketiciler için 127 ve 165 µg/gün (Tablo 3).

Tablo 3. Demir, krom ve selenyum alımı ve demir(II)-, krom (III) ve selenyum-humik/fulvik asit ş elatından hümik/fulvik asit (HFC)'ye beklenen maruz kalma hakkında özet bilgi

	HFC	Ütü			Krom			Selenyum		
		(mg/gün)	Miktar (mg/gün)	Alım (mg/gün)	Miktar (µg/gün)	Alım (µg/gün)	Miktar (g/gün)	Alım (µg/gün)	Miktar (g/gün)	Alım (µg/gün)
			Ortalama P95	Ortalama P95		Ortalama P95		Ortalama P95		Ortalama P95
Önerilen Günlük alım		m 8-10 f 15-20			m 35-100 f 25-100					
Önerilen maksimum veya Tolere Edilebilir Üst Alım seviyesi (UL)		17 S* GL**			10000 S* GL**			300		
Avrupa'daki gıdalardan alım aralığı			10-17 17-29		77-100 126-170			24-72 70-108		
Hümik asit/fulvik asit ş elat	68									
Demir(II)-HFC		7			58					
Krom (III)-HFC	97									

Selenyum-HFC	97								57	
Takviye, diğer kullanımlar ve gıda alımından beklenen toplam maruz kalma			17-24	24-36		135-158	184-228		81-129	127-165

* S = takviyeler için

** GL = rehberlik değeri

2.8.4. Tamamlanmış (noktalı) humifulvate

Dilekçe sahibi, takviye kullanımından kaynaklanan maruz kalmanın, mevcut bu bileş enlerin gerçek seviyelerine bağlı olarak mineral seviyeleri ile birlikte 330 mg takviyeli humifulvata kadar seviyelere ulaş acağını belirtmektedir. Dilekçe sahibi tarafından sağlanan özelliklere göre, 330 mg katkılı humifulvatın günlük 82,5 mg humifulvat ve 43,6 mg potasyum, 17,8 mg magnezyum, 16,8 mg demir, 11,9 mg çinko, 3,6 mg manganez, 2,4 mg doz sağlayacağı hesaplanabilir. bakır, 0,21 mg molibden ve 0,15 mg selenyum. 60 kg'lık bir kiş i için bu günlük dozlar ş u ş ekildedir: 1,38 mg humifulvat/kg canlı ağırlık/gün, 0,73 mg potasyum/kg canlı ağırlık/gün, 0,3 mg magnezyum/kg canlı ağırlık/gün, 0,28 mg demir/kg canlı ağırlık/gün, 0,2 mg çinko /kg canlı ağırlık/gün, 60 µg manganez/kg canlı ağırlık/gün, 40 µg bakır/kg canlı ağırlık/gün, 3,5 µg molibden/kg canlı ağırlık/gün ve 2,5 µg selenyum/kg canlı ağırlık/gün.

Humifulvat'a beklenen maruz kalma, Avrupa ülkelerinde gıda ve takviyelerden potasyum, magnezyum, çinko, manganez, bakır ve molibden alımına iliş kin bilgi, dilekçe sahibi tarafından önerildiği üzere takviyeli humifulvat kullanılarak bu mikro besinlere beklenen maruz kalma ve Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi Tablo 4 ve 5'te özetlenmiş tir.

2.8.4.1. Potasyum

Önemli potasyum kaynakları arasında patates, meyve ve yemiş ler, sebzeler, süt ürünleri (peynir hariç) ve yemiş ler bulunur. Potasyum ağırlıklı olarak zayıf organik asitlerle birlikte gıdalarda bulunur. Potasyum mineral, kaynak ve sofrasularında da bulunur, ancak içerik önemli ölçüde değış ir (EFSA, 2005).

EFSA'ya göre , Avrupa ülkelerinde gıdalardan alınan ortalama ve yüzde 95 ila 97,5'lik potasyum alımı sırasıyla 2 653 - 4 000 mg/gün ve 4 183 - 5 504 mg/gün aralığındadır (Tablo 4).

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, ilave humifulvat kullanımı yoluyla beklenen potasyum maruziyetinin, yaklaşık 44 mg/gün'lük bir ilave alımla sonuçlanacağını ve bunun da 2.697 ile 4.044 mg/gün arasında değış en toplam günlük potasyum alımına yol aç acağını kaydetmiş tir. ortalama düzeyde ve diğer potasyum içeren gıda takviyelerini almayan yüksek tüketiciler için 4 227 ile 5 548 mg/gün arasındadır (Tablo 4).

2.8.4.2. Magnezyum

Magnezyum gıdalarda her yerde bulunur, ancak içeriği önemli ölçüde değış ir. Yapraklı sebzelerin yanı sıra tahıllar ve kabuklu yemiş ler genellikle et ve süt ürünlerinden (280 mg/kg'dan az) daha yüksek magnezyum içeriğine (60-2700 mg/kg) sahiptir. Yağlar, rafine ş ekerler ve saf alkol iç ermez

Mg. Et, çoğu balık türü, meyve, çoğu sebze ve süt ürünleri 250 mg/kg yaş ağırlıktan daha az Mg içerir. Kakao ve bitter çikolata, kabuklu yemiş ler, karidesler, soya fasulyesi, tereyağlı fasulye ve pancar yeş illikleri 1000 mg/kg'ın üzerinde Mg içerir. Tahıl ve tahıl ürünlerinin Mg içeriği, tam arpa, tam çavdar veya buğday unu veya kahverengi pirinç te bulunan yüksek konsantrasyonlarla (1 100 - 1 800 mg/kg) büyük ölçüde iş lemeye bağlıdır (SCF, 2001; EVM, 2003).

SCF'ye (2001) göre, Avrupa ülkelerinde gıdalardan ortalama ve yüzde 97.5 magnezyum alımları sırasıyla 208 ila 353 mg/kiş i/gün ve 350 ila 628 mg/kiş i/gün arasında değiş mektedir (Tablo 4).

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, takviye edilmiş humifulvat kullanımı yoluyla beklenen magnezyum maruziyetinin, takviyelerden yalnızca yaklaşık 18 mg/gün olan toplam günlük magnezyum alımına ve bunun da yaklaşık 226 - 371 mg'lık bir toplam günlük magnezyum alımına yol açacağını kaydetmiş tir. ortalama düzeyde ve diğer magnezyum içeren gıda takviyelerini almayan yüksek tüketiciler için 368 ila 646 mg arasındadır (Tablo 4).

2.8.4.3. Çinko

Çinko gıdalarda yaygın olarak dağılır. İyi gıda çinko kaynakları arasında kırmızı et, tam buğday, kuru üzüm ve rafine edilmemiş tahıllar (yüksek çinko içeriği, düşük bulunabilirlik) bulunur. Süt, meyve ve sebzelerde çinko düşük tür (Sandstead ve Smith Jr, 1996).

SCF'ye (2003b) göre, Avrupa'da yetiş kinlerde ortalama çinko alımı 7,5 ila 12,1 mg/gün arasında değiş mektedir. 97.5. persentilde en yüksek alım değerleri 15 - 20.5 mg/gün olmuş tur (Tablo 4).

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, takviye edilmiş humifulvat kullanımı yoluyla beklenen çinko maruziyetinin, ortalama düzeyde 19,4 ila 24 mg/gün arasında değiş en ve 26,9 - 32,4 mg/gün'e kadar değiş en toplam günlük çinko alımıyla sonuçlanacağını kaydetmiş tir. Diğer çinko içeren gıda takviyelerini almayan yüksek tüketiciler için gün (Tablo 4).

Tablo 4. Potasyum, magnezyum ve çinko alımı ve (noktalı) humifulvata beklenen maruz kalma hakkında özet bilgi

	HFC (mg/gün)	Potasyum			Magnezyum			Çinko		
		Miktar (mg/gün)	Ortalama Alım (mg/gün)	P95 veya P97.5	Amunt (mg/gün)	Ortalama Alım (mg/gün)	P95 veya P97.5	Amunt (mg/gün)	Ortalama Alım (mg/gün)	P95 veya P97.5
Önerilen Günlük Alım		3 100			150-500			E 9.5 F 7.25		
Önerilen maksimum veya Tolere Edilebilir Üst Alım seviyesi (UL)		3 700 S* GL**			250 S*					
Avrupa'daki gıdalardan alım aralığı			2653-4000	183-5504		208-353	350-628		7.5-12.1	15-20.5
Tamamlanmış (noktalı) humifulvate	82.5	44			18			12		

Takviye, diğer kullanımlar ve gıda alımından beklenen toplam maruz kalma			2697-4044	227-5548		226-371	368-646		19.4-24	26.9-32.4
--	--	--	-----------	----------	--	---------	---------	--	---------	-----------

* S = takviyeler için

** GL = rehberlik değeri

2.8.4.4. Manganez

Manganez gıdalarda, özellikle yeş il sebzelerde (2 mg/kg), yemiş lerde (14,9 mg/kg), ekmekte (8 mg/kg) ve diğer tahıllarda (6,81 mg/kg) bulunur. Ç ay, 2.71 mg/kg iç eren zengin bir manganez kaynağıdır ve manganez alımına en büyük katkıyı sağlar (EVM, 2003).

Toplam diyet çalış malarına göre (MAFF, 1997; Leblanc, 2005), Avrupa ülkelerinde gıdalardan ortalama ve yüzde 97.5 manganez alımı sırasıyla 2.3 ila 4.9 mg/gün ve 4.8 ila 8.2 mg/gün aralığındadır (Tablo 5).

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, katkılı humifulvat kullanımı yoluyla beklenen manganez maruziyetinin, günde 3,6 mg'lık bir ek alımla sonuç lanacağını ve günde 5,9 ila 8,5 mg arasında değ iş en toplam günlük manganez alımına yol aç acağını kaydetmiş tir. diğer manganez iç eren takviyeleri almayan yüksek tüketiciler için ortalama seviye ve 8,4 ile 11,8 mg/gün arasındadır (Tablo 5).

2.8.4.5. Bakır

Yiyecekler, bakır alımının ana kaynağıdır ve özellikle kabuklu yemiş lerde (8 mg/kg), kabuklu deniz hayvanlarında ve sakatatta (40 mg/kg) yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Diğer iyi kaynaklar tam kepekli tahıllar ve tam tahıllı ürünlerdir (EVM, 2003; SCF, 2003c).

Tablo 5'te gösterildiği gibi, farklı Avrupa ülkelerinde yetiş kinlerin gıdalardan alınan ortalama bakır alımları ortalama olarak 1 - 2,2 mg/gün ve yüksek düzeyde 1,2 - 4,2 aralığında tahmin edilmiş tir.

Heyet, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, takviye edilmiş humifulvat kullanımı yoluyla beklenen bakıra maruz kalmanın, ortalama düzeyde 3,4 ila 4,6 mg/gün arasında ve yüksek düzeylerde 6,6 mg/gün'e kadar değ iş en toplam günlük bakır alımıyla sonuç lanacağını kaydetmiş tir. bakır iç eren diğer gıda takviyelerini almayan tüketiciler (Tablo 5).

2.8.4.6. Molibden

İyi molibden kaynakları sorgum, sebzeler (düzeyi toprak iç eriğine bağı lı olarak), baklagiller (fasulye), tahıllar (tahıllar, buğ day tohumu), organ eti (karaciğer, böbrek), süt ve yumurtadır.

Tahıllardaki molibdenin yaklaşık %40'ı öğütme sırasında kaybolur. Meyveler, kök sebzeler ve kas eti zayıf kaynaklardır (SCF, 2000c).

Günlük alım tahminleri, toprak tipine bağı lı olarak bölgesel olarak büyük farklılıklar gösterir. Yetiş kinler için, farklı ülkelerdeki ortalama molibden alım tahminlerinin temsili aralığı ortalama olarak 80-250 µg/gün ve yüksek seviyede 96-500 µg/gün'dür (SCF, 2000c) (Tablo 5).

Panel, dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, katkılı humifülvat kullanımı yoluyla beklenen molibden maruziyetinin, ortalama düzeyde 290 ila 460 µg/gün arasında değişen toplam günlük molibden alımıyla sonuçlanacağını kaydetmiş tir. diğer molibden içeren takviyeleri almayan yüksek tüketiciler (Tablo 5).

Tablo 5. Manganez, bakır ve molibden alımı ve (noktalı) humifülvat'a beklenen maruz kalma hakkında özet bilgi

	HFC	Manganez			Bakır			Molibden		
	(mg/gün)	Alım (mg/gün)			Alım (mg/gün)			Alım(µg/gün)		
		Miktar	Ortalama	P95 veya P97.5	Amun t	Kötü	P95 veya P97.5	Amun t	Kötü	P95 veya P97.5
Önerilen Günlük alım		1-10			1.1			45-100		
Önerilen maksimum veya Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi (UL)		4S*			5			600		
Avrupa'daki gıdalardan alım aralığı				4.8- 2.3-4.9 8.2		1-2,2 1,2- 4,2			80-250	96-500
Tamamlanmış (noktalı) humifülvate	82.5	3.6			2.4			210		
Takviye, diğer kullanımlar ve gıda alımından beklenen toplam maruz kalma			5.9- 8.5	8.4- 11.8		3.4- 4.6	3.6- 6.6		290- 460	306- 710

* S = takviyeler için

** GL = rehberlik değeri

2.8.4.7. Demir ve selenyum

Dilekçe sahibi tarafından belirtildiği gibi, 330 mg takviyeli humifülvat dozu, günlük 16.8 mg demir ve 150 µg/gün selenyum dozu sağlayacaktır. Panel, bildirilen alım miktarı göz önüne alındığında (bakınız Tablo 3), bunun ortalama olarak 26,8 ila 33,8 mg arasında ve diğer takviyeleri almayan yüksek düzeydeki tüketiciler için 33,8 ila 45,8 mg/gün arasında beklenen toplam demir alımıyla sonuçlanacağını kaydetti. Selenyum için, diğer takviyeleri almayan tüketiciler için potansiyel toplam ortalama alım 174 ve 222 µg/gün arasında ve yüksek alım 220 ve 258 µg/gün arasında olacaktır.

2.8.5. Hümkik asit/fulvik aside toplam maruz kalma

Dört kaynağın hepsinden hümkik asit/fulvik aside toplam maruz kalma, günde 344,5 mg hümkik asit/fulvik asit ş elatı (HFC) olabilir (demir, krom, selenyum ve katkılı HFC'den sırasıyla 68 + 97 + 97 + 82,5 mg/gün)) 60 kg'lık bir kiş i için 5,7 mg HFC/kg vücut ağırlığı/gün'e karş ılık gelir.

3. Biyolojik ve toksikolojik veriler

3.1. biyoyararlanım

Hümik asit/fulvik asit ş elatlarından demir, krom veya selenyum veya diğer minerallerin biyoyararlanımı hakkında veri sağlanmamış tır.

Hümik maddelerin in vivo olarak metalloproteinlere ve metalloproteinlerden metal transfer etme yeteneğine sahip olduğu rapor edilmiş tir (Glynn, 1995). Dilekçe sahibi, hümik/fulvik asitlerin vücutta temel besinlerin ve minerallerin normal taşınmasını, emilmesini ve dağıtılmasını destekleme yeteneği gösterdiğini belirtmektedir.

Dilekçe sahibi ayrıca, hümik maddelerin serbest metal bağlama kapasitesi doyduğunda veya yüksek konsantrasyonda bir metal içerdğinde, hümik maddelerin bu metali onu bağlayabilen protein tipi moleküllere aktaracağını belirtir. Dilekçe sahibi ise, serbest metal bağlama kapasitesinin yüksek olması durumunda hümik maddelerin serbest veya metalloproteinlere bağlı metallerle kompleks oluş turacağını belirtmektedir.

Dilekçe sahibi, araş tırmaların hümik asidin in vivo emildiğini gösterdiğini belirtmiş tir (Frimmel ve Christman, 1988; Visser, 1987; Lind ve Glynn, 1999; Lehninger ve diğerleri, 1993).

Dilekçe sahiplerinden biri, hümik/fulvik asidin emilimiyle ilgili yalnızca birkaç çalış ma olduğunu, ancak sonuçların çeliş kili olduğunu belirtti: deneylerden birinde, tamamen etiketlenmiş yapay "hümik asit uygulandı ve etiketlenen yaklaşık 2/3'ü uygulandı. vücutta ortaya çıktı. Bununla birlikte, uygulanan malzemenin moleküler ağırlığı oldukça düş üktü ve dilekçe sahibi, malzemenin yapay olarak yapılmış düş ük moleküler ağırlıklı bir fulvik asit olarak kabul edilebileceğini belirtti. Buna karş ılık, "gerçek", kısmen etiketlenmiş bir hümik asit uygulandığında, malzemenin %0,1'inden azı deney hayvanlarının vücudunda görüldü, bu nedenle pratikte malzeme emilmemiş halde kaldı.

Dilekçe sahibi, her biri yaklaşık 250 g ağırlığındaki üç erkek albino fareyle gerçekleştirilen bir dizi deneyi anlatmış tir. Bir deneyde, iç me suyu %1 oranında 14C etiketli hümik asit (0.005 Ci/g) iç eriyordu. Baş ka bir deneyde, 14C iş aretli hümik asitlerin 2 ml %1'lik bir çözeltisi, bir mide tüpü aracılığıyla farelerin her birine tek bir doz halinde uygulandı ve üç üncü bir deneyde, safra kanalının çıkarıldığı fareler kullanıldı. kanüle edilmiş ve tuzlu suda (pH 7.0) 14C-iş aretli hümik asitlerin 0.5 ml %1'lik bir solüsyonu ip olarak enjekte edilmiş tir . Her deneyin sonunda kan, idrar ve safra gibi sıvıların 14C içeriği ve farelerin soluduğu havanın CO₂'si ile dış kı , idrar ve bazı iç organlarının 14C içeriği tahmin edildi. saptanmış tir. Bu sonuçlardan, hümik asitlerin, en azından kısmen, sıç anın mide-bağırsak yolu tarafından emilebildiği anlaş ıldı. 14C-evrensel olarak iş aretlenmiş hümik asitlerden 14CO₂ oluş umundan, farenin vücudunda hümik asit molekülünün önemli bir kısmının hızla metabolize edilebildiği gösterilmiş tir .

Hümik asitlerin iyodu bağlayarak iyotun biyokimyasal davranış ını değiş tirebilen iyot türevleri oluş turduğu ve bu da hayvanlarda ve muhtemelen insanlarda da alımın azalmasına neden olduğu bulunmuş tur (Hurrell, 1997; Fordyce ve diğerleri, 2000).

Panel, hümik asit/fulvik asit ş elatlarından (HFC'ler) ve katkılı (noktalı) humifulvattan demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımının kanıtlanmadığı ve hümik asit/ fulvik asit ş elatları (HFC'ler) ve katkılı (noktalı) humifulvat da karakterize edilmemiş tir.

Bu nedenle teoride HFC kaynaklarından demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımı diğer kaynaklardan daha düş ük olabilir. Ayrıca varsayılabilir ki,

kaynak, aslında diğer kaynaklar tarafından sağlanan metallerin ş elasyonuna neden olarak metallerin biyoyararlanımının azalmasına neden olabilir. Bu nedenle Panel, hümik asit/fulvik asit ş elatlarından demir, krom, selenyum veya diğer minerallerin biyoyararlanımının sınırlı olabileceği veya hatta hiç olmayacağı sonucuna varırken, kaynağın diğer kaynaklardan gelen metallerin ve besinlerin biyoyararlanımını azaltabileceği ihtimalinin de mevcut olduğu sonucuna varmış tır. diyet dış lanamaz.

3.2. Toksikolojik Çalış malar

Dilekçe sahibi, insan verilerinin yanı sıra kısa ve uzun vadeli toksikolojik hayvan çalış maları sunmaktadır. Bunlar aş ağıda açıklanmış tır.

İlave humifulvik asit için dilekçe sahibi, bu çalış malarda test edilen formülün, aş ağıdaki bileş ime sahip humifulvat artı ilave katyonlara atıfta bulunduğunu belirtmiş tir: Humifultate 75 mg (%47,86), toplam eklenen mineraller (iyon olarak) 81,7 mg (%52,14), potasyum (K₂HPO₄) 36,7 mg, magnezyum (MgSO₄ x 7.H₂O) 15 mg, demir (FeSO₄ x 7.H₂O) 14 mg, ç inko (ZnSO₄ x 7.H₂O) 10 mg, manganez (MnSO₄ x H₂O) 3 mg, bakır (CuSO₄ x 5.H₂O) 2 mg, vanadyum (NaVO₃) 500 µg, kobalt (CoSO₄ x 7.H₂O) 200 µg, molibden ((NH₄)₆Mo₇O₂₄) 175 µg ve selenyum (Na₂SeO₃) 125 µg olarak tanımlandı ve (HFC). Saf humifulvate kullanıldığında bu belirtilmiş tir. Heyet, spesifikasyonların ve üretim prosedürünün aksine, toksikolojik araş tırmalar için malzemede vanadyum ve kobalt bulunduğunu kaydetti.

3.2.1. Akut toksisite

Dilekçe sahibi, erkek ve diş i yetiş kin farelerde 10.000 mg'a kadar standardize edilmiş hümik/fulvik asit ş elat (HFC)/kg canlı ağırlık baş ına (eş değeri) verilen tek doz toksisite testlerinde hiç bir toksisite, büyük organ patolojisi veya ölüm belirtisinin bildirilmediğini belirtmiş tir. 4786 mg/kg humifulvata kadar). Dilekçe sahibi, sıç anlarda ve farelerde yapılan akut çalış maların, 1.000 mg HFC/kg vücut ağırlığını (478.6 mg/kg humifulvata eş değeri) aş an günlük dozlarda hiç bir toksisite göstermediğini belirtti. Dilekçe sahibi, 24 saat içinde 600 mg/kg HFC (287.3 mg/kg humifulvat sağlayan) verilen yetiş kin erkek ve diş i CFLP farelerinde hiç bir kilo kaybı veya makroskobik organ patolojisi belirtisi göstermediğini bildirdi (Kovacs, 1996). Tedavi sonrası gözlemin 14 günü boyunca hiç bir toksisite veya ölümcüllük belirtisi gözlenmedi.

EMA tarafından yapılan bir hümik asit değerlendirmesi (EMA, 1998), hümik asitlerin oral uygulamadan sonra düş ük toksisiteye sahip olduğunu ve sıç anlarda LD₅₀'nin 11 500 mg/kg canlı ağırlıktan daha yüksek olduğunu belirtir.

3.2.2. Sub-kronik toksisite

Dilekçe sahibi, birkaç yarı-kronik toksisite çalış masından elde edilen sonuçları bildirdi ve OECD yönergelerinin dikkate alındığını belirtti.

28 gün boyunca günde 5, 15 veya 50 mg/kg canlı ağırlık HFC ile beslenen yetiş kin sıç anlar, vücut ağırlıkları, klinik kimya, hematolojik değış kenler, enzim fonksiyonları veya organ ağırlıkları üzerinde HFC'nin hiç bir etkisini göstermedi (Gachaly ve diğerleri, 1994). Bununla birlikte, günde 150 veya 500 mg/kg vücut ağırlığı dozunda üç haftalık HFC, vücut ağırlıklarında ve karaciğer ve böbrek ağırlıklarında düş üş lerle iliş kilendirildi ve yazarlar bunu, iş tahta belgelenmemiş azalmalara bağladılar. Karaciğer ve böbrek ağırlığı üzerindeki etkilere ne ölç üde histolojik değış ikliklerin eş lik ettiği araş tırılmadığından, Panel bu çalış madan NOAEL'in yapıldığı ş ekliyle 50 mg/kg vücut ağırlığı/gün olduğu sonucuna varmış tır.

Dilekçe sahibi ayrıca, yetiş kin sıç an gruplarının 2, 4, 6 veya 8 hafta boyunca 60 veya 240 mg/gün hümk asit sağlayan potasyum humatla beslendiği bir çalış ma bildirdi (yaklaş ık 300 veya 1200 mg/kg canlı ağırlık/gün). 200 g vücut ağırlığı varsayılarak büyüme oranları, gıda tüketim oranları, fiziksel ç eviklik, böbrek ve karaciğer ağırlıkları, beyaz küre sayıları, kırmızı kan hücreleri sayıları, trombosit sayıları, ortalama kan hücresi hacimleri, ortalama trombosit hacimleri, plazma hemoglobin konsantrasyonları, hematokrit, ortalama kırmızı kan hücresi baş ına hemoglobin iç eriği ve kontrolle beslenen sıç anlarınkinden farklı olmayan ortalama kırmızı kan hücresi hemoglobin konsantrasyonları. 8 haftalık maruz kalma süresi boyunca herhangi bir yan etki, toksisite belirtisi veya ölüm olmamış tır.

Dilekçe sahibi ayrıca, beagle köpeklerde potasyum humat takviyesiyle yapılan altı aylık (180 günlük) tekrarlanan doz oral toksisite çalış masının sonuçlarını da açıklamış tır. Çalış ma, GLP ve OECD 409 kılavuzuna göre yapılmış tır. Bir ön çalış manın sonuçlarına göre seç ilen dozlar, 180 gün boyunca 0, 15, 50 ve 150 mg/kg vücut ağırlığı/gün'dür (günlük dozlara karşı lık gelir). 0, 7, 24 ve 71 mg/kg vücut ağırlığı/gün HFC). Dört tedavi grubunun her biri dört erkek ve dört kadından oluş uyordu. Plasebo veya 150 mg/kg vücut ağırlığı/gün alan grupların her biri ayrıca 2 erkek ve 2 diş i "iyileş me hayvanını" iç ermiş tır. Test maddesi, jelatin kapsül içinde oral uygulama ile günlük olarak (7 gün/hafta bazında) uygulandı. Bir, üç ve altı ay sonra plasebo veya 150 mg/kg canlı ağırlık/gün alan tüm hayvanlardan kan örnekleri alındı. Tüm hayvanlar, detaylı post-mortem inceleme için 6 ay sonra sakrifiye edildi.

180 gün boyunca 0 veya 15 mg/kg canlı ağırlık/gün (önerilen insan alımının 3,5 katına kadar) alan hayvanlar arasında fark yoktu. Kusma ve sulu dış kı bazen aynı dönem için 50 mg/kg vücut ağırlığı/gün tüketimi ile iliş kilendirilmiş tir. 180 gün boyunca 150 mg/kg canlı ağırlık/gün alan köpeklerin birkaç ında hafif miyokardiyal ve hepatik lezyonlar görüldü.

Takviye edici potasyum humat tozu tüketen köpekler, dolaş ımdaki molibden, selenyum ve vanadyum konsantrasyonlarında önemli artış lar sergilediler, bu da bu iz elementlerin emilim etkinliğinin arttığını gösteriyor. Minerallerin toksik birikimine veya gerekli besinlerin hızlandırılmış boş altım kayıplarına dair hiçbir kanıt yoktu.

Dilekçe sahibi, 15 mg/kg vücut ağırlığı/gün'lük takviye edilmiş potasyum humat tozu için 180 günlük bir NOAEL'in gözlemlendiğini belirtmiş tir. Dilekçe sahibi, bu ilave potasyum humat tozu miktarının 7 mg HFC/kg canlı ağırlık/gün'e eş değer olduğunu belirtmiş tir.

EMEA (EMEA, 1998) tarafından yapılan bir humik asit değerlendirmesi, sıç anlarda yapılan 30 günlük bir toksisite çalış masında, 100 mg/kg canlı ağırlık/günlük konsantre hümk asit veya bunun sodyum tuzunun oral doz seviyelerinin, fareler üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını bildirmektedir. Davranış ve hiçbir klinik rahatsızlığa neden olmadı. 90 gün boyunca günlük 300 mg/kg canlı ağırlık dozları alan köpeklerde de aynı sonuçların elde edildiği belirtildi.

3.2.3. Üreme ve geliş imsel toksisite

Dilekçe sahibi, eser minerallerden yoksun bir diyetle beslenen ve ya insanlar için tavsiye edilene eş değer günlük dozda HFC ya da eş değer miktarda inorganik eser mineral tuzları eklenmiş yetiş kin farelerle yapılan bir çalış mayı açıklamış tır; ağırlıkları (karaciğer, akciğer, böbrek, beyin, kalp, dalak), toplam çöp ağırlıkları, yavruların bireysel doğum ağırlıkları, günlük idrar hacimleri ve günlük dış kı ağırlıkları.

Bununla birlikte, önerilen insan dozunun 280 katına eş değer hümk asit verilen yetiş kin farelere

günlük doz, HFC ile beslenen farelere göre yaklaşık %20-30 daha az diyet demiri, çinko ve selenyum tuttu. Çalışma detayları verilmedi.

Hümik asitin EMEA değerlendirmesi (EMEA, 1998), 10 gebe sıçandan oluşan grupların, gebeliğin 5 ila 17. günleri arasında 5.000 sodyum humat/kg canlı ağırlık/gün veya 1.000 mg/kg canlı ağırlık/gün ile oral olarak tedavi edildiğini belirtmektedir. hamileliğin 5 ila 9. günleri veya 11 ila 15. günleri arasında. Hiçbir teratojenik etki görülmedi.

3.2.4. genotoksisite

Dilekçe sahibi, Salmonella typhimurium ters mutasyon testi kullanılarak HFC'nin Ames test kriterleri altında mutajenik aktivite göstermediğinin tespit edildiğini ve insan periferik kan lenfositlerini kullanan ek çalışmaların da HFC'nin mutajenik olmadığını ve Uygulanan test koşulları altında kromozom sapmalarının (clastogenesis) sayısı veya sıklığı. Çalışma detayları verilmedi.

Dilekçe sahibi ayrıca, kemik iliğinde yapılan bir mikronükleus testinde, on NMRI faresine (grup başına beş erkek ve beş dişi) bir kez gastrik entübasyon yoluyla 2 000 mg/kg'a kadar doz seviyelerinde potasyum humat tozu verildiğini bildirdi. 2 000 mg/kg canlı ağırlık test ögesinin tekli uygulaması, tedaviden 24 veya 48 saat sonra (plaseboya kıyasla) erkek ve dişi farelerde mikronükleer polikromatik eritrositlerin (MPCE'ler) sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmadı. Araştırmacılar, bu fare mikronükleus testinin koşulları altında, 2.000 mg/kg'lık tek bir dozda eklenmiş potasyum humat tozunun NMRI farelerinde mutajenik olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışma detayları verilmedi.

3.2.5. İnsan çalışmaları

Dilekçe sahibi, eklenmiş humifulvik asidin güvenlik ve tolere edilebilirlik profilinin, toplam 1125 hasta üzerinde yapılan insan çalışmalarında değerlendirildiğini belirtmiştir. Bu çalışmaların tedavi süresi 14 günden 72 aya kadar değişmekteydi ancak kullanılan HFC içeren şurubun dozları hakkında bilgi verilmedi. Tüm klinik raporlar ve bildirilen vakalar, bildirilen yan ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Dilekçe sahibi, 1994 yılından bu yana pazarlama döneminde ciddi yan etkilerin veya advers ilaç reaksiyonlarının ne üreticiye ne de sağlık yetkililerine bildirilmediğini belirtmiştir.

Tüm bu çalışmalar hümik asit/fulvik asitin güvenliğini araştırmak için tasarlanmamıştır.

3.2.6. Diğer çalışmalar

Çeşitli çalışmalar, örneğin ağır metallerin ortadan kaldırılması, desmutajenik etkiler (mutajenlerin hücre dışı durdurulması) ve antioksidan ve antikoagülan aktivite dahil olmak üzere hümik asitin biyolojik etkilerini bildirmiştir (Shankel, 1993; Sato ve diğerleri, 1987; Cozzi ve diğerleri, 1993). ; Ferdinandy, 1997 (yayınlanmamış); Klocking, 1991; Riede ve diğerleri, 1991), immün modülatör etkiler (Baj ve diğerleri, 1993), insan lökositlerinde Tümör Nekroz Faktörü alfa (TNF alfa) ürününün arttırılması ve interferon beta sentezi (IFN beta)

(İnglot ve ark., 1993), farelerde çinko fosfamid tarafından baskılanan bağırsıklık tepkilerini eski durumuna getirmek (Obminska-Domoradzka, 1993), peptik ülserde mide ve duodenal mukoza hasarını azaltmak (Brzozowsky, 1993), karaciğerde rejeneratif etkiler sergilemek (Malinski,

1993), kötü huylu tümör hücrelerinin üremesini inhibe etme (Jurcsik, 1994) ve belirli artrit türlerinin tedavisinde kullanma (Ruschev ve diğerleri, 1993).

Hümik asidin endokrin sistemin iş levini etkilediği belirtildi. Tiroid fonksiyonu üzerindeki etki farelerde de incelendi ve hümik asitlerin tiroksinin etkisini antagonize edebildiği gösterildi (Huang, 1994).

Tüm bu çalışmalar hümik asit/fulvik asitin güvenliğini araştırmak için tasarlanmamıştır.

4. Tartışma

Mevcut görüş, yalnızca gıda takviyelerinde kullanılmak üzere genel nüfusa yönelik demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin (potasyum, magnezyum, çinko, manganez, bakır ve molibden) belirli kaynaklarının güvenliği ve biyoyararlanımı ile ilgilidir.

Demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin tüketilebilecek miktarlar açısından güvenliği bu Panelin görev alanı dışındadır.

Hümik asit/fulvik asit ş elat kaynaklarından demir, krom, selenyum veya diğer minerallerin biyoyararlanımını gösteren hiçbir veri sağlanmamıştır.

Hümik maddelerin in vivo olarak metalloproteinlere ve metalloproteinlerden metal transfer etme yeteneğine sahip olduğu rapor edilmiştir (Glynn, 1995). Dilekçe sahibi, hümik/fulvik asitlerin vücutta temel besinlerin ve minerallerin normal taşınmasını, emilimini ve dağıtımını destekleme yeteneğini gösterdiğini belirtmiştir.

Dilekçe sahibi ayrıca, hümik maddelerin serbest metal bağlama kapasitesi doyduğunda veya yüksek konsantrasyonda bir metal içerdğinde, hümik maddelerin bu metali onu bağlayabilen protein tipi moleküllere aktaracağını da belirtmiştir. Dilekçe sahibi ise, serbest metal bağlama kapasitesinin yüksek olması durumunda hümik maddelerin serbest veya metalloproteinlere bağlı metallerle kompleks oluşturacağını belirtmiştir.

Panel, hümik asit/fulvik asit kaynaklarından demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımının kanıtlanmadığı ve hümik asit/fulvik asidin gerçek doyumluk seviyesinin de karakterize edilmediği sonucuna varmıştır. Bu nedenle, teoride HFC kaynaklarından demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımı diğer kaynaklardan daha düşük olabilir. Kaynağın, diğer kaynaklar tarafından sağlanan metallerin ş elasyonuna neden olabileceği ve bunun da metallerin biyoyararlanımının azalmasına neden olabileceği varsayılabilir. Bu nedenle Panel, hümik asit/fulvik asit ş elatlarından demir, krom, selenyum veya diğer minerallerin biyoyararlanımının kanıtlanmadığı ve hatta sınırlı olabileceği veya hiç bulunmayabileceği sonucuna varırken, kaynağın metallerin biyoyararlanımını azaltabileceği ve Diyetteki diğer kaynaklardan gelen besinler hariç tutulamaz.

Hümik asitlerin iyodu bağlayarak iyodo türevleri oluşturduğu bulunmuştur; bu türevler, iyotun biyokimyasal davranışını değiştirerek hayvanlarda ve muhtemelen insanlarda da azalmış bir alıma neden olabilir.

Dilekçe sahibi ayrıca hümik asitlerin kolaylıkla tanımlanabilen bileşikler olmadığını da belirtmiştir. Menşeyen yerleri, basit kalitatif kimyasal analizlerden veya diğer herhangi bir araştırmadan daha karakteristik olabilir. Bu nedenle Heyet, sunulan spesifikasyonların yalnızca bu Görüşte açıklanan ve özellikle Macaristan'daki Balaton Gölü'nün kuzey kıyılarında bulunan turbadan kaynaklanan malzemeye ilgili olabileceği sonucuna varmıştır.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, Tolere Edilebilir Üst Demir Alımı düzeyi hakkında bir görüş yayınlamış tır (EFSA, 2004). Mevcut verilerin, demir için Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesini belirlemek için yetersiz olduğu sonucuna varıldı. Bu görüş , özellikle gıdalardan ayrı olarak alınan hem olmayan ek demir preparatlarının günlük 50-60 mg'lık kısa süreli oral dozajından sonra advers gastrointestinal etkilerin (yani mide bulantısı, epigastrik rahatsızlık, kabızlık) rapor edildiğini belirtmektedir. Ayrıca, 60 mg/kg vücut ağırlığı akut oral dozun öldürücü olabileceği, ancak yaklaşık ık 10-20 mg demir/kg vücut ağırlığı altındaki oral dozların akut sistemik toksisiteye neden olmadığı sonucuna varılmış tır.

Vitaminler ve Mineraller Uzman Grubu (EVM, 2003) ayrıca demir için Güvenli Üst Düzey belirlemek için yeterli veri olmadığı sonucuna varmış tır. Ayrıca rehberlik amacıyla, yaklaşık ık 17 mg/gün (60 kg'lık bir yetiş kin için 0,28 mg/kg canlı ağırlık/gün'e eş değer) ek alımının insanların çoğunda olumsuz etkilere yol aç masının beklenmeyeceği de belirtilmiş tır.

Demir(II)-hümitik asit/fulvik asit takviyesi kullanımından kaynaklanan maruz kalma, günde 68 mg hümitik/fulvik asit ve 7 mg demir(II), 1,1 mg hümitik/fulvik asit/kg vücut ağırlığı/gün ve 0,12'dir. 60 kg'lık bir kiş i için mg demir/kg vücut ağırlığı/gün. Demir miktarı, EVM tarafından önerilen ek alım için kılavuz değerinin altındadır (EVM, 2003).

1 g krom(III)-hümitik asit/fulvik asit ş elatının (Cr(III)-HFC) ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, günde 97 mg hümitik/fulvik asit ve 58 µg krom, yani 1,6 mg hümitik/fulvik olacaktır. 60 kg'lık bir kiş i için asit/kg canlı ağırlık/gün ve 1 µg krom/kg canlı ağırlık/gün. Diyet ve takviyeden beklenen yüksek düzeyde krom alımı (3,8 µg/kg canlı ağırlık/güne eş değer 228 µg/gün'e kadar), yaklaşık ık 150 µg Cr(III)/kg canlı ağırlık/gün olan toplam günlük alımın altındadır (yaklaşık ık 10 mg/kış i), EVM tarafından olumsuz sağlık etkileri olmaksızın olması beklenebilecek bir seviye olarak belirtilmiş tır. Takviyenin sağladığı miktar da DSÖ'nün krom takviyesinin geç memesi gerektiğini düş üdüğü 250 µg/gün seviyesinin altındadır.

Minerallerin maruz kalma değerlendirmesi için, dikkate alınan belirli katkı maddesinin tek katkı kaynağı olduğu varsayılır.

1,0 g selenyum-hümitik asit/fulvik asit ş elatının (Se HFC) ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, günde 97 mg hümitik/fulvik asit ve 57 µg selenyum, yani 1,1 mg hümitik/fulvik asit/kg vücut ağırlığı/gün ve 60 kg'lık bir kiş i için 0,95 µg selenyum/kg vücut ağırlığı/gün. Diyet ve takviyeden beklenen yüksek selenyum düzeyi (165 µg/gün'e kadar), yetiş kin nüfus için önerilen 300 µg/gün selenyum EC UL değerinin altındadır.

İlave humifulvatın ek kullanımından kaynaklanan maruz kalma, mevcut bu bileş enlerin gerçek seviyelerine bağlı olarak mineral seviyeleri ile 330 mg katkılı humifulvata kadar olan seviyelere ulaş acaktır. Dilekçe sahibi tarafından sağlanan spesifikasyonlara göre, 330 mg katkılı humifulvatın günlük 82,5 mg humifulvate, 43,6 mg potasyum, 17,8 mg magnezyum, 16,8 mg demir, 11,9 mg çinko, 3,6 mg manganez, 2,4 mg doz sağlayacağı hesaplanabilir. bakır, 0,21 mg molibden ve 0,15 mg selenyum. 60 kg'lık bir kiş i için bu günlük dozlar ş u ş ekildedir: 1,38 mg humifulvat/kg canlı ağırlık/gün, 0,73 mg potasyum/kg canlı ağırlık/gün, 0,3 mg magnezyum/kg canlı ağırlık/gün, 0,28 mg demir/kg canlı ağırlık/gün, 0,2 mg çinko /kg canlı ağırlık/gün, 60 µg manganez/kg canlı ağırlık/gün, 40 µg bakır/kg canlı ağırlık/gün, 3,5 µg molibden/kg canlı ağırlık/gün ve 2,5 µg selenyum/kg canlı ağırlık/gün.

Potasyum miktarı, EVM (2003) tarafından önerilen ilave potasyum alımı için kılavuz seviyesinden (3 700 mg/gün) önemli ölç üde düş üktür.

Magnezyum miktarı, SCF tarafından kolaylıkla ayrışabilen magnezyum tuzları için belirlenen tolere edilebilir üst düzey olan 250 mg/gün magnezyumun altındadır (SCF, 2001).

Demir miktarı, EVM tarafından önerilen ek alım için 17 mg/gün kılavuz değerinin hemen altındadır (EVM, 2003).

Çinko miktarı, SCF tarafından önerilen 25 mg/gün'lük tüm kaynaklardan çinko için UL'nin %47,6'sıdır (SCF, 2002b). Avrupalı yetişkinlerin ortalama çinko alımı 7,5 ila 11,4 mg/gün ve yüksek seviye alımı 15 ila 20,5 mg/gün arasında değiştiğinden, çinko için UL'nin ek olarak takviye edilmiş humifulvat kullanımıyla aşılabilmesi göz ardı edilemez. diyetten diğer kaynaklar.

Manganez miktarı, EVM (2003) tarafından önerilen ek alım için 4 mg/gün kılavuz seviyesinin altındadır.

Bakır miktarı, SCF tarafından türetilen 5 mg/gün'lük tüm kaynaklardan bakır için Tolere Edilebilir Üst Düzeyin %48'ine karşılık gelir (SCF, 2003c). Bakır alımı ortalama olarak 1 ila 2,2 mg/gün ve yüksek düzeyde 1,2 ila 4,2 mg/gün arasında değiştiğinden, ek olarak ilave humifulvat kullanımıyla bakır için UL'nin aşılabilmesi göz ardı edilemez. diyetten diğer kaynaklara.

Molibden miktarı, SCF tarafından belirlenen tüm kaynaklardan elde edilen yaklaşık 600 µg/gün olan UL'den daha düşüktür (SCF, 2000c). Molibden alımı ortalama olarak 80 ila 250 µg/gün ve yüksek düzeyde 96 ila 500 µg/gün arasında değiştiğinden, ek olarak katkılı humifulvat kullanımıyla molibden için UL'nin aşılabilmesi göz ardı edilemez. diyetten diğer kaynaklara.

Selenyum miktarı, selenyum için tüm kaynaklardan önerilen 300 µg/gün (2000a) EC UL değerinin altındadır. Yüksek alım seviyesinde, katkılı humifulvat kullanımı da dahil olmak üzere beklenen selenyum alımının UL'yi aşması beklenmemektedir.

Panel, UL'nin demir, potasyum ve manganez için ortalama toplam maruziyette (diyet artı takviye) ve magnezyum, selenyum ve krom dışındaki tüm mineraller için yüzde 97.5'te aşıldığını not eder.

Dört kaynağın hepsinden hümik asit/fulvik aside toplam maruziyet 344,5 mg hümik asit/fulvik asit ş elatı (HFC)/gün olabilir (demir, krom, selenyum ve katkılı HFC'den 68 + 97 + 97 + 82,5 mg/gün, sırasıyla) 60 kg'lık bir kişi için 5,7 mg HFC/kg vücut ağırlığı/gün'e tekabül etmektedir.

Panel, HFC'nin çeşitli in vitro genotoksisite testlerinde (Salmonella typhimurium ters mutasyon testi ve insan periferik kan lenfositlerinde kromozom sapmaları için bir test) negatif olduğunun rapor edildiğini kaydetti. HFC'nin kemik iliğinde in vivo fare mikronükleus testinde de negatif olduğu bildirildi, ancak Panel bu çalışmada hedef dokunun (kemik iliği) maruz kaldığına dair kanıt olmadığını kaydetti.

Dilekçe sahibi, hümik asit/fulvik asit ş elat (HFC) malzemesinin toksisitesini araştırılan 28 günlük bir toksisite çalışmasından elde edilen verileri sağlamıştır. 28 gün boyunca günde 5, 15 veya 50 mg/kg canlı ağırlık HFC ile beslenen yetişkin sıçanlarda vücut ağırlıkları, klinik kimya, hematolojik değişkenler, enzim fonksiyonları veya organ ağırlıkları üzerinde HFC'nin hiçbir etkisi görülmedi. Bununla birlikte, günde 150 veya 500 mg/kg canlı ağırlık HFC'nin 3 haftalık uygulaması (günde 71.8 veya 239.3 mg/kg canlı ağırlık humifulvat sağlar) vücut ağırlıklarında ve karaciğer ve böbrek ağırlıklarında düşüşlerle ilişkilendirilmiş tir ve yazarlar bunu belgelenmemiş azalmalara bağlamıştır. iş tah içinde. Histopatoloji yapılmadığı için böbrek ve böbrek üzerine etkisinin olup olmadığı belirlenemedi.

karaciğer fonksiyonu olumsuzdu ya da değildi. Böylece Panel, bu çalışı madan 50 mg HFC/kg vücut ağırlığı/gün değerinde bir NOAEL elde eder.

Dilekçe sahibi ayrıca, beagle köpeklerinde potasyum humat takviyesiyle yapılan 6 aylık (180 günlük) tekrarlanan doz oral toksisite çalış masının sonuçlarını da açıklamış tır. Panel, bu çalışı madan, 7 mg HFC/kg canlı ağırlık/gün'e eş değer 15 mg/kg canlı ağırlık/gün'lük potasyum humat tozu takviyesi için bir NOAEL türetmiş tır.

Panel, sıçanlarda yapılan 28 günlük toksisite çalış masından elde edilen NOAEL ile tahmini insan maruziyeti arasındaki güvenlik marjının yalnızca 8,8 olduğu ve 180 günlük beagle köpek çalış masından elde edilen NOAEL ile tahmini insan maruziyeti arasındaki 1,2 olduğu sonucuna varmış tır. Bu nedenle Panel, sunulan verilerin demir(II)-, krom(III)- ve selenyum hümik asit/fulvik asit ş elat ve katkılı humifulvat için önerilen kullanım ve kullanım seviyelerinin güvenliğini göstermek için yetersiz olduğu sonucuna varmış tır.

SONUÇLAR

Panel, hümik asit/fulvik asit ş elatlarından (HFC'ler) ve katkılı (noktalı) humifulvattan demir, krom, selenyum ve diğer minerallerin biyoyararlanımının kanıtlanmadığı ve hümik asit/fulvik asitin gerçek doygunluk seviyesinin olduğu sonucuna varır. asit ş elatları (HFC'ler) ve katkılı (noktalı) humifulvat da karakterize edilmemiş tır.

Panel ayrıca ş u sonuca varıyor:

- hümik asit/fulvik asit ş elatlarından demir, krom, selenyum veya diğer minerallerin biyoyararlanımı sınırlı veya hatta hiç olmayabilir, oysa kaynağın diyetdeki diğer kaynaklardan gelen metallerin ve besin maddelerinin biyoyararlanımını azaltma olasılığı göz ardı edilemez. hariç.
- sağlanan teknik özellikler yalnızca bu belgede açıklanan malzeme ile ilgili olabilir. Öncelikle Gölün kuzey kıyılarında bulunan turbadan kaynaklanan görüş Macaristan'da Balaton;
- Sıçanlarda yapılan 28 günlük toksisite çalış masından elde edilen NOAEL ile tahmini insan maruziyeti arasındaki Güvenlik Marjı yalnızca 8,8'dir ve 180 günlük beagle köpek çalış masından elde edilen NOAEL ile tahmini insan maruziyeti arasındaki 1,2'dir.

Bu nedenle Panel, sunulan verilerin demir(II)- krom(III)- ve selenyum hümik asit/fulvik asit ş elat ve katkılı (noktalı) humifulvatın önerilen kullanımının ve kullanım düzeylerinin güvenliğini göstermek için yetersiz olduğu sonucuna varmış tır.

EFSA'YA SAĞLANAN BELGELER

1. Krom(III)- hümik/fulvik asit ş elatı dosyası. Ş ubat 2005. Gönderen Humic 2000 Co Ltd.
2. Demir(II)- hümik/fulvik asit ş elatı dosyası. Ş ubat 2005. Gönderen Humic 2000 Limited Ş irketi.
3. Selenyum-humik/fulvik asit ş elatı dosyası. Ş ubat 2005. Gönderen Humic 2000 Limited Ş irketi.
4. Eklenmiş (noktalı) humifulvate dosyası. Ş ubat 2005. Humet Plc tarafından sunuldu.

REFERANSLAR

Aiken G, McKnight D ve Wershaw R (eds), 1985. Toprak, Tortu ve Sudaki Humik Maddeler. Cilt 1, Jon Wiley and Sons, Inc.: New York. 673.

Baj Z ve diğerleri, 1993. Açta Pol. Ecz. 50(6), 481-89.

BfR (Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü), 2006. BfR tarafından sağlık değerlendirmesi. Konu - 01/25/2006 tarihli inceleme. AL5-2440-03-2707227g.

Bravo L, 1998. Polifenoller: Kimya, diyet kaynakları, metabolizma ve beslenme önem. Beslenme İncelemeleri, 56 (II), s. 317-331.

Brzozowsky T, ve diğ., 1993. Açta Pol. Ecz. 51, 103-107.

Bruneton J, 1995. Tıbbi Bitkilerin Farmakognozi-Fitokimyası. Paris, Fransa: Lavoiser Yayıncılık 915.

Buffalo JAE, 1977. Humik maddeler ve mineral iyonları ile etkileşimleri. AGHTM l'Université d'Orsay Uygulamalı Hidroloji Komisyonu Konferans Tutanakları, 3-10.

Cozzi R ve diğerleri, 1993. Doğal hümik asitlerin desmutajenik aktivitesi: mitomisin inhibisyonu C ve maleik hidrazit mutajenitesi. Mutasyon Araş tırması 299, 37-44.

DA-CH referans değerleri, 2000. Alman Beslenme Topluluğu, Avusturya Beslenme Topluluğu, İsviçre Beslenme Araş tırmaları Derneği, İsviçre Beslenme Derneği: Besin tüketimi için referans değerler, Umschau/Braus Verlag.

EFSA, 2004. 19 Ekim 2004'te kabul edilen Tolere Edilebilir Üst Demir Alım Düzeyi (Talep N° EFSA-Q-2003-018) ile ilgili olarak Komisyon'un talebi üzerine Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler Bilimsel Panelinin Görüş ü. EFSA Dergisi (2004) 125, 1-34.

EFSA, 2005. 22 Ş ubat 2005'te kabul edilen Potasyumun Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyi ile ilgili olarak Komisyon'un talebi üzerine Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler Bilimsel Panelinin Görüş ü. EFSA Journal (2005) 193, 1-19.

EMEA, 1998. Avrupa Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesi Ajansı. Veteriner İ laç ları Değerlendirme Birimi Londra, 22 Eylül 1998 Doc. Ref : EMEA-V-PHJ-wip 33711-1998

EVM (Vitaminler ve Mineraller Uzman Grubu), 2003. Vitaminler ve Mineraller İç in Güvenli Üst Düzeyler Mineraller: 232-239 ve EVM/99/17, revize edilmiş Ağustos 2002, 1-70. Ş u adreste [mevcuttur: http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf).

Ferdinandy P, 1997. SHA ve HA preparasyonlarının iskemi/reperfüzyona tabi tutulan izole çalış an sıç an kalbinde kardiyoprotektif etkileri (yayınlanmamış).

Fordyce FM, Johnson CC, Navaratna URB, Appleton JD & Dissanayake CB, 2000. Sri Lanka'da endemik guatr ile ilgili olarak toprakta, piriç te ve iç me suyunda selenyum ve iyot. Sci Tot Environ 263, 127-14.

Frimmel FH ve RF Christman (editörler), 1988. Humik Maddeler ve Hü mik Maddelerdeki Rollerini çevre. 1. baskı cilt 1. Wiley-Interscience Yayını, New York, 271.

Gachalyi A ve arkadaş ları, 1994. Sıç anlarda uzun süreli oral Humet-R dozunun etkisi. Budapeş te.

Glynn AW, 1995. Fulvik ve hü mik asitler, sıç an bağırsağında kadmiyum emilimini azaltır. Toksikoloji Arş ivleri 70, 28-33.

Gramss G, Ziegenhagen D ve Sorge S, 1999. Toprak hü mik ekstraktının ahş ap ve toprakla iliş kili mantarlar, bakteriler ve ticari enzimler tarafından bozunması. Mikrobiyal Ekoloji 37, 140-151.

Huang TS ve diğ., 1994. J. Endocrinol. Yatırım. 17, 787-791.

Hurrell RF, 1997. İ yotun biyoyararlanımı. Eur J Clin Nutr 51, S1 9-12.

Inglot AD ve diğ., 1993. Arch.Immunol. orada. Tecrübe. 41 73-80.

IOM (Tıp Enstitüsü), Ulusal Bilimler Akademisi, 2001. A Vitamini, K Vitamini, Arsenik, Bor, Krom, Bakır, İyot, Demir, Manganez, Molibden, Nikel, Silikon, Vanadyum ve Çinko için Diyet Referans Alımları. Ulusal Akademi Yayınları, Washington DC.

Jurcsik I, 1994. Int. Toplantısı hüyük Subst. Sos., 6. Toplantı. Editör: Senesi Nicola, Miano Teodoro s.: 1331-6. Yayıncı: Elsevier, Amsterdam.

Klocking HP, 1991. Doğal hüyük asitlerin ve sentetik fenolik polimerlerin hemostaz üzerindeki etkisi. Toksikoloji Ek Arş ıvi 14, s. 166-169.

Kovacs Mea, Nihai Rapor: 'Sınır Testi' yöntemiyle Farelerde Takviye Edilmiş Hüyük Asidin (DHS) Oral Akut Toksikite Çalış ması, 1996, Pharmaceutical Control and Development Laboratory Co., Ltd, Budapeş te.

Leblanc JC ve diğ.leri, 2005. 1. Fransız Toplam Diyet Çalış masından 18 elementin diyete maruz kalma tahminleri. Gıda Katkı Maddeleri ve Bulaş anlar 22, 624-641.

Lehninger A ve diğ.leri, 1993. Biyokimyanın İlkeleri. 2. baskı A. Lehninger, D. Nelson ve M. Cox (editörler). New York. Değerli Yayıncılar.

Lind Y ve Glynn AW, 1999. Hüyük maddelerin farelerde kadmiyumun emilimi ve dağılımı üzerindeki etkisi. Farmakoloji ve Toksikoloji 84, 267-273.

Malinski C ve diğ.leri, 1993. Açta Pol. Pharm 50, 413-416.

MAFF (Tarım, Balıkç ılık ve Gıda Bakanlığı), 1997. 1994 Toplam Diyet Çalış ması: Metaller ve diğ. elementler. Gıda Gözetimi Bilgi Formu No. 131. Kırtasiye Ofisi, Londra.

NAS, 2000. Ulusal Bilim Akademisi C Vitamini, Vitamin için Diyet Referans Alımları E, Selenyum ve Karotenoidler. Ulusal Akademi Yayınları, Washington DC.

Norden M ve Dabek-Zlotorynska E, 1997. Hüyük maddelerin fotodiyot dizili kılcal elektroforez ve lazer kaynaklı flüoresan algılama kullanılarak karakterizasyonu. Elektroforez 18, 292-299.

Obminska-Domoradzka B, 1993. Açta Pol. Ecz. 50, 501-506.

Riede UN ve diğerleri, 1991. İnsan gramtositlerinin hümat kaynaklı aktivasyonu. Virchows Archiv B Hücre Pathol 60, 27-34.

Rushev D ve diğerleri, 1993. Guminovye Veschestva Biosphere. Editörler: Orlov DS, s. 219
Yayıncı: Nauka, Moskova, Rusya.

Sandstead HH ve Smith Jr S, 1996. Çinko diyet önerilerini belirlemek için yaklaş ımların, son noktaların ve paradigmaların tartış ılması ve değerlendirilmesi. J Nutr 126, 2410'lar-2418'ler.

Sato T ve diğerleri, 1987. Hümik asit tarafından mutajenlerin adsorpsiyonu. Sci Tot Çevre 62, 305-310.

SCF (Scientific Committee on Food), 1993. Scientific Committee for Food Raporları (Otuz dördüncü seri).
Lüksemburg: Avrupa Toplulukları Resmi Yayın Ofisi, 1995.

SCF (Gıda Bilimsel Komitesi), 2000a. Gıda Bilim Kurulu Görüş ü
Selenyumun Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyinde. Ş u adreste
[mevcuttur: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g_en.pdf)

SCF (Gıda Bilim Kurulu), 2000b. Manganezin Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyine İliş kin Gıda Bilimsel Komitesinin Görüş ü (19 Ekim 2000'de ifade edilmiş tir).
Avrupa Komisyonu, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Genel Müdürlüğü, Direktörlük C – Bilimsel Görüş ler, C2 - Bilimsel Komitelerin Yönetimi II, Bilimsel İş birliği ve Ağlar, Gıda Bilimsel Komitesi, Brüksel, Belçika. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80f_en.pdf.

SCF (Gıda Bilim Kurulu), 2000c. Molibdenin Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyine İliş kin Gıda Bilimsel Komitesinin Görüş ü (28 Kasım 2000'de ifade edilmiş tir).
Avrupa Komisyonu, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Genel Müdürlüğü, Direktörlük C – Bilimsel Görüş ler, C2 - Bilimsel Komitelerin Yönetimi II, Bilimsel İş birliği ve Ağlar, Gıda Bilimsel Komitesi, Brüksel, Belçika. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf.

SCF (Scientific Committee for Food), 2001. Magnezyumun Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi Konusunda Gıda Bilimsel Komitesinin Görüş ü (26 Eylül 2001'de ifade edilmiş tir).
Avrupa Komisyonu, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Genel Müdürlüğü, C Müdürlüğü – Bilimsel Görüş ler, C2 - Bilimsel Komitelerin Yönetimi II, Bilimsel

İş birliği ve Ağlar, Bilimsel Gıda Komitesi, Brüksel, Belçika. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out105_en.pdf.

SCF (Gıda Bilim Kurulu), 2003a. Gıda Bilimsel Komitesinin üç değerlikli kromun tolere edilebilir üst alım düzeyi hakkındaki görüş ü (4 Nisan 2003'te ifade edilmiş tir). Avrupa Komisyonu, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Genel Müdürlüğü, C Müdürlüğü - Bilimsel Görüş ler, C2 - Bilimsel komitelerin yönetimi; bilimsel iş birliği ve ağlar. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out197_en.pdf

SCF (Gıda Bilim Kurulu), 2003b. Gıda Bilimsel Komitesinin Tolere Edilebilir Üst Çinko Alım Düzeyine İliş kin Görüş ü (5 Mart 2003 tarihinde ifade edilmiş tir). Avrupa Komisyonu, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Genel Müdürlüğü, Direktörlük C – Bilimsel Görüş ler, C3 - Bilimsel Komitelerin Yönetimi II, Bilimsel İş birliği ve Ağlar, Gıda Bilimsel Komitesi, Brüksel, Belçika. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out177_en.pdf.

SCF (Gıda Bilim Kurulu), 2003c. Gıda Bilimsel Komitesinin Tolere Edilebilir Üst Bakır Alım Düzeyine İliş kin Görüş ü (5 Mart 2003 tarihinde ifade edilmiş tir). Avrupa Komisyonu, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Genel Müdürlüğü, Direktörlük C – Bilimsel Görüş ler, C2 - Bilimsel Komitelerin Yönetimi II, Bilimsel İş birliği ve Ağlar, Gıda Bilimsel Komitesi, Brüksel, Belçika. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out176_en.pdf.

Shankel DMV ve diğ., 1993. Mutajenlerin Hücre Dış ı Durdurulması. Temel Yaş am Bilimleri 61, 65-74.

Stevenson FJ, 1982. Humus kimyası. Genesis, kompozisyon, reaksiyonlar. John Wiley ve Oğullar.

Visser SA, 1987. Hümk maddelerin mitokondriyal solunum ve oksidatif üzerindeki etkisi fosforilasyon.Sci Tot Environ 62, 347-354.

Wershaw RL, 1989. Membran modelinin hümk maddelerin emici etkileş imine uygulanması. Çevre Sağlığı Perspektifleri 83, 191-203.

DSÖ(Dünya Sağlık Örgütü), 1996. İnsan beslenmesinde ve sağlığında iz elementler, (İnsan sağlığı ve beslenmesinde eser elementlerin rolünün yeniden değerlendirilmesine iliş kin bir Rapor). Cenevre.

Yoshino M ve Murakami K, 1998. Demirin polifenolik bileş iklerle etkileş imi: antioksidan karakterizasyonuna uygulama. Analitik Biyokimya 257, 40-44.

SÖZLÜK / KISALTMALAR

YILLAR	Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Kaynakları Paneli
b	Vücut ağırlığı
CAS	Kimyasal Özet Hizmeti
AK	Avrupa Komisyonu
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EVM	Vitaminler ve Mineraller konusunda uzman grup
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FNB	Gıda ve Beslenme Kurulu
GLP	İyi Laboratuvar Uygulaması
HFC	Hümik asit/Fulvik asit ş elatları
ICP-AES	Endüktif Eş leş miş Plazma - Atomik Emisyon Spektroskopisi
MPCE'ler	Mikronükleer polikromatik eritrositler
NOAEL	Gözlenebilir Olumsuz Etki Düzeyi Yok
AT	Nüfus Referans Alımı
SCF	Gıda Bilim Kurulu
TDS	Toplam Diyet Çalış ması
UL	Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi
DSÖ	Dünya Sağlık Organizasyonu