

Rychlé zhodnocení zdravotního rizika 2-propanolu v lihovinách (Rapid risk assessment)

(veřejná část)

1. Identifikace a charakterizace nebezpečnosti 2-propanolu v lihovinách

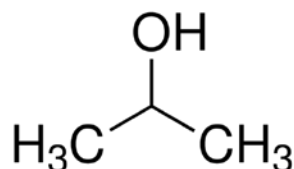
Charakteristika 2-propanolu

CAS NO.: 67-63-0

Další chemický název: Isopropyl alkohol, isopropanol, propan-2-ol

Chemický vzorec: $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$

Strukturní vzorec:



2-propanol je sekundární alkohol, kde je alkoholový uhlík vázán se dvěma dalšími uhlíky. Jedná se bezbarvou, hořlavou, kapalinu s výrazným zápachem.

1. Identifikace nebezpečnosti

1.1 Absorbce, distribuce, metabolismus a eliminace 2-propanolu a jeho metabolitů (ADME)

2-propanol se při požití absorbuje z 80 % během 30 minut, úplně pak do 2 hodin. Při požití velkého množství 2-propanolu to však může trvat i delší dobu. Také distribuce 2-propanolu do všech tkání organismu trvá až 2 hodiny (IPCS, 1997)

Vedle perorálního přívodu (ingesci) se 2-propanol se velmi snadno absorbuje do krve při vdechování jeho par a absorbuje se do organismu také kůží (IPCS, 1997).

V organismu se 2-propanol metabolizuje alkoholdehydrogenázou (ADH) v játrech až na aceton. Lidská alkohol dehydrogenáza má 10 x větší afinitu k etanolu (u metanolu se uvádí 20x vyšší afinita etanolu), než k 2-propanolu. Eliminační poločas je 2,5 až 3,2 hodiny. Podstatně pomalejší je však eliminace vzniklého acetonu, u člověka je poločas vylučování 22,4 hodiny. Pro srovnání je to u potkana přibližně 5 hodin. 20 až 50 % 2-propanolu se vylučuje v nezměněné podobě (IPCS, 1997).

Výše uvedené údaje však neberou v úvahu požití ve směsi s etanolem, případně i metanolem. To podmiňuje nejistotu uvedených údajů ADME.

ADME ve spojení s expozicí etanolu je popisováno zřídka. 10 pokusných osob pilo během 2 hodin pomerančový džus, který obsahoval 3,75 mg 2-propanolu/kg t.hm. a 1200 mg etanolu/kg t.hm. Po dvou hodinách byla průměrná koncentrace 2-propanolu v krvi $0,83 \pm 0,34$ mg/litr (IPCS, 1997).

1.2 Akutní účinky

2-propanol silně dráždí oči a sliznice. Způsobuje útlum CNS, ve velkých dávkách tlumí také kardiovaskulární systém. Tlumivě na CNS působí i metabolit aceton, čímž se zesiluje a prodlužuje tlumivý účinek. Eliminace acetonu může vyvolat mírnou acidózu (vznik acetátu). Posun NAD/NADH může tlumit glukoneogenezi a vést tak k hypoglykémii – ta je zvláště těžká u dětí při špatné výživě, hubnutí nebo po zátěži. Mohou se objevit příznaky opilosti, periferní vazodilatace a hypotermie (IPCS, 1997). V dechu exponované osoby může být cítit ovocný pach jako důsledek tvorby acetonu, který nebyl dále metabolizován (Tiess, 1985; Kalapos, 2003).

Klinické příznaky akutní intoxikace

Mezi příznaky intoxikace 2-propanolem patří zčervenání, bolesti hlavy, dezorientace, závratě, útlum CNS, bolest břicha, křeče, nevolnost, zvracení, hypotenze, tachykardie, anestézie, ztráta šlachových reflexů a kóma, případně smrt (IPCS, 1997).

1.3 Chronické účinky

U potkanů byla zjištěna teratogenita (snížená váha plodu a častější malformace kostry). Karcinogenní ani mutagenní účinky nebyly prokázány. 2-propanol zvyšuje jaterní a ledvinovou toxicitu halogenderivátů uhlovodíků (IPCS, 1997; OECD, UNEP).

2. Charakterizace nebezpečnosti – závěry z relevantních literárních informací

1. Akutní orální toxicita 2-propanolu dosahuje LD₅₀ u laboratorních potkanů v rozsahu 4710-5840 mg/kg, u myši 4475 mg/kg a králíků 5030 mg/kg (OECD, UNEP). Tyto údaje nesvědčí o vysoké akutní toxicitě.
2. Žádné nepříznivé efekty nebyly pozorovány u skupiny 8 zdravých mužů (dobrovolníků) ve věku 24-57 let, kteří pili denní dávku 2,6-6,4 mg 2-propanolu/kg t.hm. rozpuštěnou v sirupu po dobu 6 týdnů (IPCS, 1997). Pokud bychom dávku přepočítali na denní dávku na osobu (t.hm. 82 kg), jednalo by se o dávku 213 – 528 mg bez zjištěného negativního efektu.
3. Pro stanovení **ARfD** ale chybějí další relevantní toxikologické podklady.
4. Jiná situace platí pro chronickou expozici. EFSA stanovila pro 2-propanol **ADI** (acceptable daily intake) **2,4 mg/kg t. hm. /den**. ADI byl stanoven na základě NOAEL (No-observed-adverse-effect level) = 240 mg/kg t. hm./den pro toxicitu u březích samic králíků (EFSA, 2005). Toto ADI bylo stanoveno v souvislosti s používáním 2-propanolu jako nosiče pro ochucovadla přidávaného do nealkoholických nápojů.
5. Uvedené ADI je možno využít pro charakterizaci rizika chronické expozice 2-propanolu u dospělých osob. **Nejistota řešení** je spojena s faktem, že ADI nebere v úvahu přívod společně s etanolem (případně metanolem), přičemž obě látky jsou substrátem pro alkoholdehydrogenázu.

3. Expoziční dávky

CZVP SZÚ nemá k dispozici údaje o obsahu 2-propanolu v potravinách v ČR. Tyto údaje nejsou dostupné ani v dalších zemích. Nejsou také známé epidemiologické informace o otravách z potravin. Jak je známo, 2-propanol se využívá jako rozpouštědlo „nosič“ pro

aromatické látky do nápojů (soft drinks) v koncentraci do 600 mg/l (IPCS, 1997). Může být také přítomen v nízkých množstvích v různých potravinách obsahujících přídatné látky do potravin, protože jeho obsah je v nich limitován (viz nařízení EK č. 231/2012). Koncentrace v nealkoholických nápojích a dalších potravinách, kde byl 2-propanol použit jako rozpouštědlo při jejich výrobě, pak může dosahovat koncentrací **50 - 3000 mg/kg** (ICPS, 1997). Určitá data jsou k dispozici ve stanovisku EFSA (2005):

1. Potenciální přívod ze všech zdrojů byl u spotřebitelů v UK odhadnut na 1,3 mg/kg t.hm./den. 97,5% percentil tohoto přívodu byl odhadnut na 5,4 mg/kg t.hm./den.
2. Expozice odhadovaná ze spotřeby sycených nealkoholických nápojů u dospívající mládeže na úrovni 97,5% percentilu byla odhadnuta v 5 městech EU až na 10 mg/kg t.hm./den.

Informace o přirozeném výskytu 2-propanolu v lihovinách nejsou dostupné (IPCS, 1997).

Ani poměrně široké studie SZÚ prováděné v letech 1994-8 (Weidenhoffer et al., 1996, 1999) taková data neobsahují

1. Jestliže je 2-propanol v lihovinách stanoven ve „vyšších koncentracích“, pak se pravděpodobně jedná o výrobu lihovin s využitím denaturovaného lihu. Tuto „vyšší koncentraci“ ale nelze v této chvíli stanovit, protože chybí podkladová data.
2. Přítomnost může přicházet v úvahu tehdy, pokud by došlo k použití ochucovadel nebo přídatných látek, kde nosičem nebo reziduem je právě 2-propanol. Podkladová data pro verifikaci této situace však opět nejsou dostupná.

3.1 Modelové hodnocení expoziční dávky s využitím hodnoty ADI pro 2-propanol

Vycházejme z faktu, že by neměla být překračována navržená hodnota ADI ve výši **2,4 mg/kg t. hm. /den**. Tato hodnota je oficiálně platnou toxikologickou referenční hodnotou pro chronickou expozici v EU. Pak lze použít následující kritický expoziční scénář:

1. Konzumace lihoviny bude ve výši navržené maximální přijatelné dávky etanolu (SZU,2000) pro muže (24g = 30 ml/osobu/den) a ženy (16g = 20 ml/osobu/den).
2. Pokud by toto množství etanolu bude přijato ve 40% lihovině (v/v), jednalo by se zhruba o 75 ml této 40% lihoviny pro muže a 50 ml pro ženy.
3. Tělesná hmotnost osob byla arbitrárně určena podle studie individuální spotřeby potravin (SISP 04) na 82,5 kg pro muže a 67,7 kg pro ženy 18-59 roků stáří.
4. Pak by 100% ADI pro muže představovalo $82,5 \cdot 2,4 = 198$ mg 2-propanolu a pro ženy $67,7 \cdot 2,4 = 163$ mg.
5. Množství 198 mg 2-propanolu by mohlo být obsaženo v maximálně 75 ml 40% lihoviny, tj. 2,64 mg/ml (2640 mg/litr) a u žen 163 mg v 50 ml této 40% lihoviny, tj. 3,26 mg/ml (3260 mg/litr).
6. Hodnoty lze vyjádřit i na 100% etanol. Pak 30 ml etanolu nemůže obsahovat více než 198 mg 2-propanolu u mužů a 163 mg by mohlo být v 20 ml etanolu u žen. Tj. cca 7000 mg / litr 100% etanolu u mužů a 8150 mg / litr 100% etanolu u žen.
7. Vezměme v úvahu i fakt, že expoziční zdroje nejsou pouze lihoviny, ale také jiné potraviny, např. nealkoholické nápoje, které se často kombinují s lihovinami. Předpokládejme, že minimálně polovina dávky ADI bude naplněna přívodem

z dalších potravin (viz informace v části 3). Pak je potřeba hodnoty přívodu z lihovin ponížít.

8. Arbitrárně stanovme hodnotu max. přívodu 2-propanolu u mužů na 100 mg a 80 mg u žen (cca 50% ADI). Pak by hodnoty přepočtené na litr 100% etanolu činily asi 3300 mg / litr u mužů a 4000 mg / litr u žen.
9. Konečně, rozhodující je nižší hodnota stanovená u mužů, tedy hodnota **3300 mg 2-propanolu / litr 100% etanolu**.

Nejistoty expozičního scénáře:

1. Nebere v úvahu možné změny v ADME v důsledku simultánního přívodu etanolu, případně dalších alkoholů.
2. Nebere v úvahu možné odchylky v ADME u mužů a žen.
3. Nebere v úvahu vyšší spotřebu lihovin u velkého počtu osob v ČR (SISP 04), kterou lze na základě akceptovaných společenských pravidel označit za pravděpodobně nikoli „zdraví prospěšnou“. Bere v úvahu pouze spotřebu osob, které dbají doporučení podporující zdraví z hlediska spotřeby etanolu.

4. Charakterizace rizika

Klasickou rychlou charakterizaci zdravotního rizika (RRA) nelze provést, protože nejsou dostupná data o obsahu 2-propanolu v etanolu. Jediné, co lze provést, je zamyslet se nad výše popsaným modelem expozičních dávek:

1. Pokud budeme předpokládat, že 50% denní dávky 2-propanolu je naplněno přívodem z jiných potravin než jsou lihoviny, pak ADI bude u mužů ve věku 18-59 roků překročeno při obsahu 3300 mg / litr 100% etanolu, pokud bereme jak rozhodující denní konzumaci 75 ml 40% lihoviny u dospělých mužů.
2. Koncentrační hodnoty 2-propanolu ve 100% etanolu zjištěné nad touto hranicí lze proto považovat za „nepříjemné zvýšení zdravotního rizika“.
3. Pokud by se mělo „chránit zdraví“ při vyšší spotřebě etanolu, koncentrace by se úměrně snížila.

Závěry RRA:

Vzhledem k omezené dostupnosti prakticky všech relevantních dat potřebných pro zhodnocení zdravotního rizika 2-propanolu bylo provedeno rychlé hodnocení zdravotních rizik, které uvažuje mechanickou extrapolaci údajů pro situaci, kdy spotřebitel lihoviny nepřekračuje doporučené maximální denní dávky etanolu (24g u dospělých mužů a 16g u dospělých žen). Současně se předpokládá stejný toxický efekt jako při samostatné expozici 2-propanolu (nikoli ve směsi s etanolem, případně i metanolem). Za této situace je lihovina s obsahem více než 3300 mg 2-propanolu / litr 100% etanolu považována za „zdravotně rizikovou potravinu“.

Reference

EFSA, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Propan-2-ol as a carrier solvent for Flavourings. The EFSA Journal (2005)202, 1-10

IPCS, International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph 290: 2-Propanol (<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim290.htm>) 1997.

KALAPOŠ, M.P., On the mammalian acetone metabolism: from chemistry to clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2003, **1621**, 2, p. 122–139

OECD, 2-propanol, (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/67630.pdf>) UNEP Publications

TIESS, D., Zur Biotransformation Aceton (Propan-2-on)/Isopropanol (Propan-2-ol) in der Leber. *Z. Ges. Hyg.*, 1985, **31**, p. 530-531.

WEIDENHOFFER, Z., MITERA, J., KSANDROVÁ, I. Zdravotní rizika z cizorodých látek v lihovinách, Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR č. 1865-2, SZÚ, 1996, 56 s.

WEIDENHOFFER, Z. Zdravotní rizika z xenobiotik v lihových nápojích, Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR č. 3488-3, SZÚ, 1999, 116 s.

NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 231/2012, ze dne 9. března 2012, kterým se stanoví specifikace pro potravinářské přídatné látky uvedené v přílohách II a III nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008.

NEŠPOR, K. Rizika alkoholu ve zdraví a nemoci, Leták CZŽP SZÚ, Praha, 2000.

RUPRICH, J., DOFKOVÁ, M., ŘEHŮRKOVÁ, I., SLAMĚNÍKOVÁ, E., RESOVÁ, D. Individuální spotřeba potravin - národní studie SISP04. ČHPŘ SZÚ v Praze, 2006, dostupné na URL: <http://czvp.szu.cz/spotrebapotravin.htm> .