

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 juillet 2013

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à la demande d'autorisation d'emploi du 3,7,11- triméthylododécyne-3-ol (TMDDO) n° CAS 1604-35-9 dans des matériaux et objets en silicone destinés au contact alimentaire

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 6 septembre 2012 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à la demande d'autorisation d'emploi du 3,7,11-triméthylododécyne-3-ol (TMDDO) n° CAS 1604-35-9 dans des matériaux et objets en silicone destinés au contact alimentaire.

Dans un courrier du 15 janvier 2013 adressé à la DGCCRF, l'Anses a demandé des compléments d'information portant sur le rendement d'extraction du TMDDO ainsi que sur la nature chimique d'éventuels produits de réaction ou d'oligomères. Ces informations apportées par le pétitionnaire en date du 21 mars 2013 à la DGCCRF ont été enregistrées par l'Anses le 28 mars 2013.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Au niveau européen, l'ensemble des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires est régi par le règlement (CE) n°1935/2004.

En l'absence d'harmonisation européenne, les mesures spécifiques réglementaires concernant les silicones destinés au contact des aliments sont décrites dans l'arrêté français du 25 novembre 1992 relatif aux matériaux et objets en élastomères de silicone mis ou destinés à être mis au contact des denrées, produits et boissons alimentaires.

La présente demande porte sur l'ajout du 3,7,11-triméthyl-dodécyne-3-ol (TMDDO) dans la liste des substances autorisées, de l'Annexe I, Section II – Inhibiteurs de l'Arrêté français du 25 novembre 1992 relatif aux matériaux et objets en élastomères de silicone mis ou destinés à être mis au contact des denrées, produits et boissons alimentaires.

Conformément à l'arrêté du 13 novembre 1986, toute demande d'emploi en France d'une nouvelle substance destinée à la fabrication de matériaux et objets destinés au contact des aliments doit être accompagnée d'un dossier conforme à l'article 2 de cet arrêté.

L'avis du Conseil supérieur d'hygiène de France (CSHPF) du 9 décembre 1997 précise les éléments constitutifs du dossier de demande d'emploi d'une substance et l'instruction du 27 novembre 1986 détaille les protocoles d'expérimentation physio-toxicologique.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été menée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le groupe de travail pérenne (GT) «Évaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine» (GT ESPA), réuni le 17 septembre et le 13 décembre 2012, ainsi que le 18 avril 2013. Elle a porté sur les éléments suivants:

- Dossier technique du pétitionnaire ;
- Données bibliographiques et scientifiques transmises suite à une demande d'informations complémentaires par le GT ESPA.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ESPA

3.1. Analyse

Le dossier du pétitionnaire a été élaboré sur la base de la « Note for Guidance for Food Contact Materials » de l'EFSA (European Food Safety Authority) du 30 juillet 2008 et complété par les informations demandées exclusivement par les Autorités françaises :

- Fonction technologique – Justification technique de l'emploi de la substance : arguments techniques ou de toute nature en faveur de l'emploi de la substance ou matières, effets attendus, avantages escomptés, intérêt potentiel pour l'utilisateur et le consommateur.
- Inconvénients et avantages pour l'environnement.

3.2. Identité

Le 3,7,11-triméthyl-1-dodécyne-3-ol (TMDDO) aussi nommé 3,7,11-triméthyl-dodéc-1-yn-3-ol (IUPAC) ou 2,6,10-triméthyl-11-dodécyn-10-ol ou 3,7,11-triméthyl-3-hydroxy-1-dodécyne est identifié par le n° CAS 1604-35-9.

Les principales données relatives à l'identité du TMDDO figurent dans le tableau 1 ci-dessous :

Dénomination	3,7,11-triméthyl-1-dodécyne-3-ol (TMDDO)
Numéro CAS	1604-35-9
Formule brut	C ₁₅ H ₂₈ O
Formule semi-développée	$\text{HC} \equiv \text{C} - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{Me}}{\text{C}}} - (\text{CH}_2)_3 - \underset{\text{Me}}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CHMe}_2$
Masse molaire	224,38 g/mol

Tableau 1 : principales données relatives à l'identité du TMDDO

Le procédé de fabrication du TMDDO est décrit dans le brevet US 9828468.

La principale impureté identifiée par analyse chromatographique est le 6,10-diméthyl-undécane-2-one à une concentration inférieure à 0,29 %.

Les spectres chromatographiques révèlent en outre 3 autres pics, attribués à des substances non identifiées, qui ont été quantifiées sur la base de l'aire mesurée pour le TMDDO. Ces analyses ont permis de calculer la quantité totale des impuretés égale à 1,07 % soit une pureté du TMDDO de 98,93 % supérieure à la valeur minimale annoncée par le fournisseur de 98,5 %.

La demande du pétitionnaire ne concerne pas un mélange contenant le TMDDO.

3.2.1. Propriétés physico-chimiques

Le TMDDO est liquide à température ambiante (solide à -65°C) et son point d'ébullition est estimé à 290°C sous 1013 hPa. La stabilité du TMDDO a été évaluée par DSC (Differential Scanning Calorimetry) sous flux d'air. Le TMDDO est stable jusqu'à une valeur supérieure à 200°C, soit une température supérieure aux valeurs maximales normalement rencontrées lors de la fabrication des élastomères de silicone. Le TMDDO est non miscible dans l'eau et son coefficient de partage Eau/Octanol (Log P_{OW}) obtenu par calcul est de 5,21. Aucune autre information liée à la lipophilie de la TMDDO n'a été communiquée dans le dossier.

Le TMDDO réagit avec les groupements Si-H d'une matrice silicone mais il n'est pas susceptible d'être hydrolysé. Au regard des données obtenues par DSC, le TMDDO ne devrait pas être décomposé pendant le processus de fabrication des élastomères de silicone (substance stable à des températures supérieures à 200°C qui est la température maximale atteinte lors de la fabrication des matériaux en élastomères de silicone).

Aucune interaction du TMDDO résiduel contenu dans les silicones n'est envisagée avec les denrées alimentaires.

3.2.2. Utilisation intentionnelle de la substance

Lors de la vulcanisation à chaud des élastomères de silicone obtenus par moulage (procédé EVC (élastomères vulcanisables à chaud)), le TMDDO est utilisé comme inhibiteur de la catalyse de la réaction d'hydrosilylation par des composés du platine. La présence d'un inhibiteur empêche la réaction de se produire et permet de stocker des mélanges prêts à l'emploi pendant des durées suffisamment longues, requises par les impératifs industriels.

Actuellement, seul le 1-éthyl-1-cyclohexanol est autorisé comme inhibiteur de cette réaction dans la législation française (Arrêté du 25 novembre 1992). D'après le pétitionnaire, ce dernier présente des inconvénients tels que l'évolution trop rapide des mélanges pendant le stockage et une vitesse de vulcanisation non homogène à l'intérieur du matériau, dus à sa tension de vapeur trop élevée, ce qui n'est pas le cas du TMDDO.

Le pétitionnaire a mis en évidence, par des études réalisées en interne que l'utilisation du TMDDO comme inhibiteur améliore la durée de conservation des mélanges prêts à l'emploi tout en augmentant la productivité lors de la fabrication du silicone (Gambut et al. 2000, Karlson et al. 2001).

La teneur maximale de TMDDO utilisée dans la fabrication des élastomères de silicone est connue et exprimée en masse (données confidentielles fournies en annexe du dossier). Les cinq échantillons utilisés pour les analyses de TMDDO étaient conformes à la formulation de TMDDO présentée par le pétitionnaire.

Les matériaux en élastomères de silicones fabriqués avec du TMDDO sont destinés au marché des articles culinaires pour la cuisson de tous types d'aliments dans des conditions très variées : de -18°C à 250°C pour des durées de contact avec les aliments allant de quelques minutes à plus d'une heure pour la cuisson et jusqu'à plusieurs semaines pour la congélation.

3.2.3. Autorisations de la substance

Une demande d'autorisation du TMDDO est en cours d'examen auprès des autorités allemandes pour l'inscription de cette substance dans la liste de la recommandation du BfR XV Chapitre III relative aux matériaux silicones destinés au contact avec les aliments.

Le TMDDO a été notifié comme nouvelle substance dans le 6^{ème} amendement de la Directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

3.2.4. Données de migration

Migration spécifique

Aucune analyse de migration spécifique du TMDDO n'a été réalisée par le pétitionnaire. Cette donnée peut être omise dans le cas d'un monomère ou d'une substance de départ si la quantité résiduelle de la substance dans le produit fini a été déterminée à l'aide d'une méthode d'analyse adaptée (cf. paragraphe 3.2.5).

Migration globale

Concernant les tests de migration globale, aucune analyse n'a été réalisée sur des échantillons de silicone formulés avec le TMDDO, considérant que cette substance n'avait

pas d'impact sur la migration des autres constituants du matériau. Cette donnée n'est en général pas requise dans le cas d'une demande concernant un monomère, une substance de départ ou un additif.

Quantification et identification des oligomères et des produits de réaction

Aucune identification ou quantification des produits de réaction ou oligomères provenant des monomères, substances de départ ou additifs n'a été réalisée considérant que le TMDDO n'avait aucun impact sur la formation de ces substances lors de la polymérisation du silicone. Cette donnée peut être omise si une justification appropriée est apportée. Elle n'a donc pas été demandée par le GT ESPA car le pétitionnaire a fourni une revue bibliographique en complément d'information. Les conclusions de cette revue concourent à démontrer que les conditions d'utilisation du TMDDO comme inhibiteur de la réaction d'hydrosilylation ne favorisent pas la survenue de réactions alternatives : soit le TMDDO réagit avec le matériau silicone en se greffant dessus, soit il ne réagit pas et demeure dans le matériau fini sous sa forme chimique initiale.

3.2.5. Données sur la teneur résiduelle de la substance dans le matériau au contact

Méthode

Deux méthodes d'analyse (avec et sans ajouts dosés) sont décrites dans le dossier fourni par le pétitionnaire. Toutefois, le GT ESPA a demandé un complément d'information relatif au rendement d'extraction du TMDDO.

Afin de déterminer la teneur en TMDDO dans l'échantillon d'élastomère de silicone, le pétitionnaire a procédé à une extraction du TMDDO à l'aide de dichlorométhane (DCM, 40 mL). Il a estimé que le TMDDO était distribué de façon homogène entre les 24 mL de DCM récupérés lors de la phase d'extraction et les 16 mL de DCM restant dans le matériau et provoquant un gonflement de ce dernier. Il a proposé l'utilisation d'un facteur de correction de 1,67 (soit 40 divisé par 24) tenant compte de la perte en TMDDO à doser due à la rétention par le matériau du DCM.

L'utilisation de ce facteur de correction a pu être validée par le GT ESPA, puisque le pétitionnaire a présenté, dans les compléments d'information, des mesures de contrôle permettant de vérifier l'efficacité de la méthode d'extraction du TMDDO (dosage de la quantité résiduelle).

Estimation de la migration par calcul selon un scénario du pire cas

Un calcul de la migration spécifique du TMDDO a été effectué dans la situation du pire cas (Ratio Surface / Masse d'aliment de 16,7 dm²/kg) en considérant la migration complète du TMDDO dans les aliments établie sur la base de la teneur résiduelle mesurée comme non détectable avec la méthode des ajouts dosés (résultats figurant dans le rapport d'analyse annexé au dossier).

La quantité résiduelle de TMDDO est évaluée à 0,042 µg/g de matériau, et la migration maximale dans ce scénario du pire cas est de 18,5 µg de TMDDO / kg d'aliment.

Le pétitionnaire indique une valeur de 15 µg de TMDDO / kg d'aliment du fait d'une prise en compte différente de données chiffrées arrondies dans les calculs.

3.2.6. Propriétés microbiologiques

La substance n'est pas utilisée comme agent antimicrobien.

3.2.7. Impact du TMDDO sur l'environnement

Dans la directive n°67/548/CEE et ses amendements, cette substance est classée comme dangereuse pour l'environnement associé au symbole N « Toxique pour les organismes aquatiques – Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique ». Dans le règlement CE n°1272/2008, le TMDDO est classé H400 « Très toxique pour les organismes aquatiques » et H410 « Très toxiques pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme ». Le TMDDO n'est pas facilement biodégradable selon les critères OCDE.

3.2.8. Données toxicologiques

Génotoxicité

- **Test de mutation génique sur bactéries (test d'Ames)¹.**

L'étude du potentiel mutagène du TMDDO (pureté 98,9 %) a été conduite sur 2 espèces de bactéries : *Salmonella typhimurium* (TA 98, 100, 1535, 1537) et *Escherichia coli* (WP2 uvrA). Les 5 doses testées en triplicate de TMDDO dans 2 essais indépendants vont de 0 à 5000 µg/boîte pour l'essai 1, et de 0 à 2500 µg/boîte pour l'essai 2 (pré-incubation de 60 min à 37°C). Les contrôles² négatifs (DMSO) et selon les souches, les contrôles positifs (MNNG, NOPD, AAC, 4-NQQ et 2AA) ont été réalisés avec et sans activation métabolique (S9).

L'étude menée selon la ligne directrice n°471 de l'OCDE indique une absence d'activité mutagène du TMDDO sur 2 espèces bactériennes.

- **Test de mutation génique sur culture de cellules de mammifères³**

La recherche « in vitro » de la capacité du TMDDO (pureté 98,9 %) à induire une mutation du gène HPRT (locus Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase) a été conduite sur des cultures en monocouche de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO substrain K1). Quatre essais indépendants ont été réalisés respectivement en absence et en présence d'une activation métabolique exogène (S9 mix). L'essai préliminaire de cytotoxicité (non BPL) avec les cellules a permis de spécifier les doses de TMDDO pour les essais de mutagénèse, les concentrations testées sont comprises entre 1,0 et 2300 µg/ml. Les doses (en duplicate) qui ont pu être analysées pendant 4h dans 3 essais indépendants sont comprises entre 0,25 et 26 µg/ml. Les contrôles négatifs et positifs ont été réalisés à l'aide respectivement de diméthylsulfoxyde (DMSO), d'éthylméthane sulfonate (EMS) et de 3-méthylcholanthrène (MCA).

¹ Laboratoire BASF, Etudes n°40M0025/054015, janvier 2006.

² DMSO : Diméthylsulfoxyde ; MNNG : N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ; NOPD : 4-nitro-o-phenylendiamine ; AAC : 9-aminoacridine ; 4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide ; 2AA : 2-aminoanthracène.

³ Laboratoire BASF, Etudes n°50M0025/054126, mai 2006.

En conclusion, le TMDDO n'a pas montré d'activité mutagène dans les essais de mutagénèse sur locus spécifique de cellules de mammifère CHO (selon les lignes directrices OCDE (n°476, 1997) et EPA (1998), et selon la Directive 2000/32/CE).

- **Test d'aberrations chromosomiques sur culture de cellules de mammifères⁴**

Ce test permet de rechercher si le TMDDO présente des activités clastogènes (aberrations structurales des chromosomes) et aneugènes (changement du nombre de chromosomes) sur des fibroblastes pulmonaires d'hamster chinois (cellules V79). Les concentrations de TMDDO maximales testées sont comprises entre 5 et 12,5 µg/ml dans les 2 expériences indépendantes en absence d'activation métabolique et comprises entre 4 et 20 µg/ml en présence d'activation métabolique (S9 mix). Pour les faibles concentrations, l'analyse sur un nombre réduit de métaphases observables n'a pas permis de conclure. Pour les fortes concentrations testées, la forte proportion de cellules lysées n'a pas permis l'analyse des fréquences de métaphases. Les résultats de ces essais montrent que le TMDDO n'induit pas d'augmentation significative dans le nombre d'aberration de métaphases après 4 h et 18 h de traitement suivi de préparations des métaphases comprises entre 10 et 24 h selon l'expérience. Un effet significatif dans la seconde expérience sans activation métabolique à la dose de 12,5 µg/ml sur un seul critère d'analyse (5% cellules aberrantes, jonctions incluses) n'a pas été considéré comme pertinent biologiquement. La signification de ce critère n'est généralement pas considérée comme un critère de clastogénéicité. De plus la valeur de 5% est, selon le pétitionnaire, comprise dans les valeurs historiques de contrôle du laboratoire. La cytotoxicité importante du TMDDO n'a pas permis de réaliser des analyses aux plus fortes concentrations.

En conclusion, dans les conditions d'expérimentation présentée, le TMDDO peut être considéré comme n'induisant pas d'effet clastogène ou aneugène dans des cellules V79 in vitro.

- **Autres éléments de toxicologie**

Une fiche de sécurité (TMDDO, BASF ; 11 pages datées du 1/09/2011) pour le TMDDO a été fournie par le pétitionnaire. Les informations toxicologiques rapportées concernent une DL50 comprise entre 500 et 2000 mg/kg (selon un protocole OCDE 423), une irritation cutanée (test d'irritation cutanée sur le lapin effectuée selon un protocole OCDE 404) et une irritation oculaire (test d'irritation oculaire sur le lapin effectuée selon un protocole OCDE 405). Aucun élément supplémentaire concernant la toxicité et la toxicologie n'a été trouvé pour le TMDDO dans les bases scientifiques étudiées, mis à part des informations d'ordre écologique (toxicité aquatique aiguë et chronique de grade 1).

Conclusion relative aux données toxicologiques

Les études suivent les recommandations des lignes directrices de l'OCDE correspondantes. Elles ont été jugées recevables par le GT ESPA. Ces études ne mettent pas en évidence de potentiels mutagène et clastogène, en conséquence le GT ESPA considère comme pertinentes les études présentées.

⁴ Laboratoire BASF, Etudes n°32M0025/054127, mai 2006.

3.3. CONCLUSIONS DU GT ESPA

Le dossier du pétitionnaire est conforme aux spécifications de la « Note for Guidance for Food Contact Materials » de l'EFSA et a été complété par certaines informations spécifiques requises par la réglementation française pour les matériaux et objets en élastomères de silicone.

Au vu du dossier soumis, et des compléments d'information apportés par le pétitionnaire, dans les conditions d'usage présentées conduisant à une limite de migration ne dépassant pas 0,05 mg/kg d'aliment⁵, le GT ESPA émet un avis favorable à la demande d'autorisation d'emploi du 3,7,11-triméthylododécyne-3-ol (TMDDO) n° CAS 1604-35-9, d'une pureté minimale de 98,9%, dans la fabrication des matériaux et objets en silicone destinés au contact alimentaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GT ESPA.

Le directeur général

Marc Mortureux

⁵ Limite de migration spécifique recommandée dans les lignes directrices du document européen « Note for guidance » - Version du 30 juillet 2008.

MOTS-CLES

MCDA, TMDDO, Silicone, Arrêté du 25/11/1992.

BIBLIOGRAPHIE

- Arrêté du 13 novembre 1986 relatif aux dossiers de demande d'autorisation d'emploi des constituants de matériaux et objets mis ou destinés à être mis au contact des denrées, produits et boissons alimentaires.
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs aux matériaux au contact des denrées alimentaires Séances du 14 octobre et du 9 décembre 1997 (Demandes d'autorisation d'emploi).
- Directive n°67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.
- Efssa, European Food Safety Authority, "Note for guidance for petitioners presenting an application for the safety assesment of a substance to be used in food contact materials prior to its autorisation », (Updated on 30/07/2008).
- Gambut L, Garel L, (2000) *Recent Research Development in Organic Chemistry*, 121-131.
- Karlson A, Albertsson AC, (2001) A new method for the determination of a hydrosilanzation inhibitor applied to measurement during of a silicone elastomer, *Journal of Applied Polymer Science*, 2349-2353.
- Instruction du 27 novembre 1986 concernant l'application de l'arrêté du 13 novembre 1986 relatif aux dossiers de demande d'autorisation d'emploi des constituants de matériaux et objets mis ou destinés à être mis au contact des denrées, produits...
- Règlement n° 1272/2008 du 16/12/08 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006