

Rapport de la 3ème réunion du "Comité européen permanent de recherches pour la protection des populations contre les risques d'intoxication à long terme" : 10-12 avril 1957, à Ascona (Suisse) = Bericht über die 3. Konferenz des "Ständigen europäischen F...

Objektyp: **Group**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **48 (1957)**

Heft 4

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Rapport

de la 3^{ème} réunion du «Comité européen permanent de recherches pour la protection des populations contre les risques d'intoxication à long terme»

10-12 avril 1957, à Ascona (Suisse)

I. Introduction, Création du Comité permanent

Les observations faites tout d'abord avec des substances cancérogènes ont montré qu'il existe dans le milieu ambiant des agents qui, agissant de manière prolongée, même à très petites doses, peuvent avoir des effets nocifs à longue échéance.

La recherche de ces agents et la protection de l'humanité contre leurs dangers représentent des tâches urgentes à l'échelle mondiale. Ces tâches ne peuvent être accomplies que par une étroite collaboration internationale. C'est pourquoi la «Communauté allemande de recherche» («Deutsche Forschungsgemeinschaft») avait invité diverses personnalités à une séance qui eut lieu à Godesberg-les-bains (Bad Godesberg, Allemagne), le 1^{er} mai 1954 et qui portait la désignation de «Réunion de savants de l'Europe occidentale consacrée à la protection contre le cancer»¹).

Le succès qu'eut cette réunion incita ses participants à se réunir de nouveau et la deuxième séance eut lieu à Wageningen (Hollande) sous la présidence du Professeur Truhaut (France), les 6 et 7 juillet 1956, avec la participation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO) et de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). C'est lors de cette 2^{ème} réunion que fut décidé d'étendre le champ d'activité à tous les risques que peut représenter pour la santé l'addition de *substances étrangères aux denrées alimentaires*; on y décida également de tenir annuellement de telles réunions.

La 3^{ème} réunion eut lieu à Ascona (Suisse) du 10 au 12 avril 1957, sous la présidence du Professeur Dols (Hollande); elle fut organisée par le Service fédéral de l'hygiène publique à Berne, sous le patronage de la Commission fédérale de l'alimentation.

L'expérience a montré que les substances étrangères rencontrées dans les denrées alimentaires ne sont pas seules à présenter des risques pour la santé; en effet, on rencontre dans le milieu ambiant d'autres facteurs susceptibles de provoquer chez l'homme des effets nocifs à très long terme. C'est pourquoi il fut décidé à Ascona de créer un

*«Comité européen permanent de recherches pour la protection des populations
contre les risques d'intoxication à long terme».*

Ce Comité a établi les directives suivantes pour son activité:

1. Le Comité est une communauté indépendante d'hommes de science dont le but est de rechercher, dans l'intérêt général, quels sont les risques d'intoxication à long terme dus à des agents exogènes et comment on peut s'en protéger.
2. Il s'occupe des divers facteurs exogènes qui, par action prolongée, peuvent mettre la santé humaine en danger, selon leur importance pratique et sans se laisser influencer par des considérations formelles.
3. Le but de son travail est de créer les bases nécessaires de recherche pour la protection de la santé publique et de les mettre à la disposition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO) et de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), ainsi qu'à toutes les autorités législatives internationales, européennes et nationales et aux autres Services qui en ont besoin.
4. Une réunion annuelle doit être organisée. Elle aura lieu chaque fois dans un pays différent et on y traitera les sujets les plus importants pour la protection des populations.
5. A part les membres du Comité permanent, des collaborateurs scientifiques de l'OMS/WHO et de la FAO seront toujours invités à ces réunions. Y seront invités en outre des experts scientifiques européens provenant d'instituts universitaires de recherche, de milieux administratifs et de l'industrie, spécialistes des sujets traités.
6. L'organisation des réunions incombera aux pays où elles auront lieu et leur présidence sera assumée par un des membres du Comité.
7. Tous les membres du Comité, de même que les autres participants, assisteront aux réunions en tant que personnalités indépendantes et non comme représentants de groupements ou de Services intéressés.
8. Les réunions poursuivront les objectifs suivants:
 - a) échange d'informations dans le cadre de l'Europe;
 - b) rapprochement des diverses conceptions en la matière;
 - c) promotion et coordination de la recherche européenne dans ce domaine;
 - d) orientation et conseil des instances nationales et internationales qui s'occupent de la santé publique.

Le Comité permanent est composé des membres suivants, dûment élus à Ascona:

- | | | |
|-----------------------|---------------------|------------|
| a) Membres d'honneur: | Prof. H. von Euler, | Suède |
| | Prof. A. Virtanen, | Finlande |
| | Prof. O. Warburg, | Allemagne |
| b) Membres: | Dr C. Bessler, | Italie |
| | Prof. E. Boyland, | Angleterre |
| | Prof. A. Castille, | Belgique |

| | |
|----------------------|-----------|
| Prof. M. J. L. Dols, | Hollande |
| Prof. H. Druckrey, | Allemagne |
| Prof. O. Högl, | Suisse |
| Prof. L. Schmid, | Autriche |
| Prof. R. Truhaut, | France |
| Dr E. Uhl, | Danemark |

II. Résultats de la réunion

Les résultats de la réunion sont présentés comme suit:

1. Recommandations pour l'examen biologique des additifs alimentaires.
2. Critères de pureté pour les additifs alimentaires.
3. Proposition d'une liste européenne de colorants pour denrées alimentaires.
4. Liste des colorants essayés qui sont à rejeter – du point de vue toxicologique – pour les denrées alimentaires.
5. Divers.

1. Recommandations pour l'examen biologique des additifs alimentaires *)

Comme il arrive rarement qu'on puisse reconnaître la nocivité d'une substance sur la base de considérations théoriques, c'est l'essai biologique, c'est-à-dire l'essai sur l'animal, qui a la plus grande importance. C'est pourquoi une grande partie de la réunion d'Ascona a été consacrée à l'examen de ce point.

La façon de procéder pour l'examen biologique des substances chimiques qu'on envisage d'ajouter intentionnellement aux denrées alimentaires dépend de la nature de ces substances ainsi que des conditions et du mode d'emploi. C'est pourquoi on ne peut formuler que des recommandations générales. Les conditions expérimentales et l'appréciation des résultats doivent être laissées à la discrétion des experts chargés de l'exécution des essais. Les principes généraux acceptés par la Conférence s'accordent avec ceux proposés à Godesberg-les-bains ¹⁾, à Wageningen et à Rome ²⁾; ces principes sont les suivants:

- A. L'emploi de substances étrangères comme additifs alimentaires ne peut être autorisé que si celles-ci n'ont produit aucun effet toxique, après administration orale ou parentérale de longue durée, chez deux espèces de mammifères au moins (dont l'une n'est de préférence pas un rongeur) et ce en quantités beaucoup plus élevées que celles qu'on ajouterait aux denrées alimentaires. L'observation doit être poursuivie sur les animaux d'une espèce pendant toute leur vie et porter sur deux générations au moins.

*) Les recommandations ci-après concernent essentiellement les essais consacrés à l'examen de la toxicité *chronique*, en conformité avec l'activité du Comité permanent.

B. Aucune substance connue comme étant cancérigène pour l'homme ne devrait être ajoutée aux denrées alimentaires ou s'y trouver. Aucune substance dûment reconnue cancérigène, à n'importe quelle dose, chez n'importe quelle espèce animale et administrée de n'importe quelle façon, ne peut être considérée comme inoffensive pour la consommation humaine.

Il faut tenir compte des points suivants pour les essais sur l'animal:

- a) Le traitement doit commencer chez une espèce lorsque les animaux sont jeunes et devrait être poursuivi pendant deux générations.
- b) Le nombre des animaux survivant à l'âge auquel on peut s'attendre à des effets toxiques tardifs doit être suffisamment grand pour permettre un calcul statistique sûr. Ceci signifie que, pour les rats par exemple, 15 animaux de chaque groupe d'animaux mâles et femelles devraient être encore en vie après deux ans.
- c) Dans les essais destinés à déterminer des effets de toxicité à très long terme, tels que les effets cancérigènes, il est désirable d'utiliser l'administration parentérale aussi bien que l'administration orale.
- d) Dans les essais mentionnés sous c) les niveaux de dosage utilisés doivent être les plus élevés compatibles avec une longue survie des animaux.
- e) Dans les essais destinés à déterminer la toxicité subaiguë, la quantité maximum de substance utilisée doit être suffisante pour avoir un effet toxique net.
- f) Si la substance examinée est administrée par injections parentérales d'une solution aqueuse, celle-ci doit être isotonique.
- g) Des lots convenables d'animaux témoins doivent être traités de façon analogue aux lots en expérimentation. Ils doivent recevoir la même alimentation et les mêmes injections mais sans la substance étudiée.
- h) Il faut accorder une attention particulière à l'état de santé des animaux utilisés, entre autres aux infections, par exemple avec des cysticerques pour le rat ou des ectomelia pour la souris.

En présentant les résultats les informations suivantes devraient être données:

1. Identité, pureté, caractères physiques et chimiques des substances ou du mélange de substances et des dissolvants ou véhicules utilisés.
2. Concentration de la substance examinée dans le régime à l'état sec ou humide, ou dans le dissolvant ou le véhicule, et quantité moyenne de régime consommée.
3. Espèce, souche, sexe, âge et état de santé des animaux.
4. Composition du régime alimentaire.
5. Condition et voie d'administration, dose totale et fractionnement dans le temps.
6. Nombre des animaux au début de l'expérience.

7. Durée de survie de tous les animaux.
8. Durée du traitement.
9. Temps au bout duquel la mortalité atteint 50 %.
10. Temps au bout duquel la première manifestation toxique ou la première tumeur est apparue.
11. Localisation et nature histologique des tumeurs.
12. Indications relatives aux témoins, en particulier:
 - a) nombre d'animaux;
 - b) pourcentage et type des tumeurs spontanées dans la souche utilisée;
 - c) nombre d'animaux ayant permis de calculer le pourcentage de tumeurs spontanées;
 - d) si une substance toxique ou cancérigène de référence est utilisée pour le contrôle positif: nature de ce composé et indications concernant sa pureté.

Il convient d'accorder une attention particulière aux substances qui exercent une action co-cancérigène.

Il est recommandé aux expérimentateurs de se communiquer leurs résultats et d'échanger leur matériel de travail, les substances et les souches d'animaux nécessaires pour exécuter les essais.

2. Normes de pureté pour les additifs alimentaires

Comme on ne peut se rendre compte des propriétés physiologiques des substances que lorsqu'elles sont bien définies et le plus pur possible, ce qui permet aussi d'éviter des effets secondaires indésirables, on a examiné le problème des critères de pureté pour les additifs alimentaires en général et en particulier pour les colorants pour denrées alimentaires. Il en est résulté les *recommandations* suivantes:

a) Des critères de pureté pour les additifs alimentaires ne peuvent se rapporter qu'à des substances ou des groupes de substances déterminés. Ce n'est que lorsque le Comité de recherches aura établi des listes positives de ces additifs alimentaires que la mise au point des critères de pureté pourra être faite.

b) En principe l'indication de la quantité d'impuretés doit être rapportée à l'additif alimentaire.

c) Les critères de pureté doivent figurer sur des fiches de renseignements («Data Sheets»).

d) Les valeurs-limites maximales acceptables pour les impuretés toxiques doivent être rassemblées dans des listes établies pour les substances prises individuellement ou en groupes, compte tenu de la pureté pharmacologiquement nécessaire et des possibilités techniques. Il faudra également prendre en considé-

ration la quantité maximale admissible de la substance toxique en question dans la quantité de nourriture ingérée quotidiennement.

e) La contamination par des substances cancérigènes doit tout particulièrement être exclue.

Impuretés minérales

Des valeurs-limites individuelles doivent être fixées pour les substances très toxiques (l'arsenic, les chromates, le mercure, le plomb, le sélénium, l'uranium et les substances radioactives).

Une valeur-limite commune sera fixée pour les substances moins toxiques.

Impuretés organiques

a) *Colorants*

Pour les colorants hydrosolubles, par ex. les colorants sulfonés, c'est par extraction à l'éther ou à l'éther isopropylique qu'on peut le mieux isoler les composants non sulfonés ainsi que les impuretés organiques telles que les amines libres, les hydrocarbures polycycliques, les phénols et les substances similaires.

Une valeur-limite aussi faible que possible devra être fixée pour ces impuretés; on y joindra l'indication du pH auquel l'extraction a été conduite.

Pour autant que les colorants liposolubles soient encore autorisés, on établira pour eux – compte tenu de leur nature – des exigences semblables. Dans le cas de colorants mélangés à d'autres substances, les indications concernant la quantité d'impuretés doivent être rapportées au colorant pur.

Homogénéité

Du fait qu'une homogénéité presque parfaite à l'examen chromatographique ne peut être techniquement obtenue que pour certains colorants, on fixera un degré de pureté suffisant sur la base d'échantillons-types correspondant à des colorants essayés du point de vue biologique. On ne fixera pas une méthode standard d'examen. Les composants principaux du colorant examiné doivent être identiques à ceux de l'échantillon-type et représenter la plus grande partie du colorant. La présence de composants accessoires de même nature ne conduira pas à contestation.

Si l'on rencontre dans le chromatogramme du colorant examiné des composants qui n'existent pas en quantité notable dans l'échantillon-type, l'emploi de ce colorant ne pourra être autorisé qu'après l'avoir soumis à un nouvel examen biologique.

Supports et coupages inoffensifs

tels que sel de cuisine, sulfate de sodium, dextrine, amidon et sucre devront figurer sans exception dans les normes à établir.

b) *Agents conservateurs*

Pour établir des normes pour ces substances, on peut se servir de leurs critères de pureté tels qu'on les trouve dans les Pharmacopées et aussi dans la Pharmacopée internationale; toutefois, ces critères de pureté ne sont pas toujours applicables à des additifs alimentaires. Il faudra également tenir compte des critères de pureté qui existent déjà pour les agents conservateurs dans divers pays.

c) *Antioxydants*

Les participants sont priés de se renseigner quant aux critères de pureté qui existent déjà pour ces substances.

d) *Agents édulcorants et autres additifs alimentaires*

Les considérations exposées sous b) et c) s'appliquent aussi à ces substances.

e) *Dissolvants et autres matières auxiliaires techniques*

Ceux de ces produits qui sont utilisés dans la fabrication des denrées alimentaires doivent figurer également au programme des recherches; ils doivent être exempts de constituants toxiques.

3. Proposition d'une liste européenne de colorants pour denrées alimentaires

Au cours des séances précédentes on avait déjà élaboré un projet de liste européenne de colorants pour denrées alimentaires. Ces colorants ayant été examinés très soigneusement, on a pu choisir à Ascona les meilleurs d'entre eux et en proposer ainsi la *liste européenne* ci-dessous. Dans l'état actuel de nos connaissances, ces colorants peuvent être considérés comme *inoffensifs* pour colorer les denrées alimentaires.

| Couleur | No | Dénomination principale | Schultz ³⁾ (7e éd. 1931) No | Colour Index ⁴⁾ (1924) No | Hecht ⁵⁾ No |
|---------------|----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|
| <i>rouge</i> | 1 | azorubine | 208 | 179 | 38 |
| | 2 | rouge solide E | 210 | 182 | 39 |
| | 3 | amarante | 212 | 184 | 40 |
| | 4 | ponceau 4 R (anciennnt nouvelle coccine) | 213 | 185 | 41 |
| | 5 | ponceau 6 R | 215 | 186 | 42 |
| | 6 | érythrosine | 887 | 773 | 93 |
| | 7 | écarlate GN | — | — | 34 |
| | 8 | cochenille | 1381 | 1239 | 107 |
| | 9 | orseille | 1386 | 1242 | 141 |
| | 10 | anthocyanines | 1394 | — | 112 |
| <i>orange</i> | 1 | jaune orangé S (Sunset Yellow FCF) | — | — | 29 |
| | 2 | orangé GGN | — | — | 32 |
| | 3 | bixine | 1387 | 1241 | 109 |
| <i>jaune</i> | 1 | jaune acide R | 172 | 16 | 23 |
| | 2 | jaune de résorcine (chrysoïne S) | 186 | 148 | 26 |
| | 3 | tartrazine | 737 | 640 | 64 |
| | 4 | jaune de quinoléine | 918 | 801 | 97 |
| | 5 | curcumine | 1374 | 1238 | 139 |
| <i>vert</i> | 1 | chlorophylle et ses complexes cuivriques | 1403 | 1249a | 110 |
| <i>bleu</i> | 1 | bleu d'indanthrène RS | 1228 | 1106 | 104 |
| | 2 | indigocarmin (indigotine) | 1309 | 1180 | 105 |
| <i>noir</i> | 1 | noir brillant BN | — | — | 58 |

Remarque: Les couleurs ont été classées d'après le spectre et les colorants de chaque couleur d'après Schultz³⁾.

Les participants considèrent avantageux l'emploi de colorants tels que le carotène, la riboflavine, etc., qui sont des composants naturels des denrées alimentaires usuelles et dont certains sont essentiels à la vie, pourvu que leur quantité ne dépasse pas celle rencontrée dans l'alimentation habituelle.

4. Liste des colorants essayés qui sont à rejeter – du point de vue toxicologique – pour les denrées alimentaires

| Couleur | No | Dénomination principale | Schultz ³⁾ (7 ^e éd. 1931) No | Colour Index ⁴⁾ (1924) No | Hecht ⁵⁾ No |
|---------------|----|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|
| <i>rouge</i> | 1 | rouge de méthyle | 250 | 211 | 43 |
| | 2 | rouge trypan | 434 | 438 | — |
| | 3 | soudan III | 532 | 248 | 53 |
| | 4 | soudan IV | 541 | 258 | 55 |
| | 5 | parafuchsine | 779 | 676 | — |
| | 6 | fuchsine | 780 | 677 | 75 |
| | 7 | rhodamine B | 864 | 749 | 88 |
| | 8 | éosine soluble dans l'eau | 881 | 768 | 90 |
| <i>orange</i> | 1 | chrysoïdine | 27 | 20 | 3 |
| | 2 | soudan I (orangé liposoluble E) | 33 | 24 | 6 |
| | 3 | soudan II (orangé liposoluble XX) | 92 | 73 | 13 |
| | 4 | orangé I | 185 | 150 | 25 |
| | 5 | orangé SS (orangé liposoluble TX) | — | — | 12 |
| <i>jaune</i> | 1 | jaune naphthol S | 19 | 10 | 2 |
| | 2 | 4-diméthylaminoazobenzène (jaune de beurre) | 28 | 19 | 145 |
| | 3 | jaune AB | 30 | 22 | 4 |
| | 4 | o-aminoazotoluène | 73 | 17 | 146 |
| | 5 | jaune OB | 75 | 61 | 11 |
| | 6 | auramine O | 752 | 655 | 65 |
| | 7 | fluorescéine | 880 | 766 | 89 |
| <i>vert</i> | 1 | vert Guinée B | 764 | 666 | 69 |
| | 2 | vert lumière SF jaunâtre | 765 | 670 | 70 |
| | 3 | vert de méthyle | 788 | 684 | 79 |
| | 4 | vert solide FCF | — | — | 74 |
| <i>bleu</i> | 1 | bleu trypan | 471 | 477 | 50 |
| | 2 | bleu brillant FCF | 770 | 671 | 73 |
| | 3 | bleu Evans | — | — | 51 |
| <i>violet</i> | 1 | violet acide 6 B | 805 | 697 | 82 |
| <i>brun</i> | 1 | brun soudan RR | — | — | 35 |
| | 2 | brun thiazine R | — | — | 60 |
| <i>noir</i> | 1 | nigrosines | 985/6 | 864/5 | 99 |
| | 2 | noir 5410 | — | — | 62 |

Remarque: Les couleurs ont été classées d'après le spectre et les colorants de chaque couleur d'après Schultz³⁾.

5. Divers

Un premier projet de liste positive pour les agents conservateurs a été examiné brièvement, mais il a été décidé de renvoyer la discussion et les décisions à la prochaine réunion.

Liste des participants

La liste des participants figure à la fin de ces rapports.

Bibliographie

- 1) «Résultats d'une Journée pour la Prophylaxie du Cancer» ayant réuni les Spécialistes d'Europe Occidentale sous l'Egide de la «Deutsche Forschungsgemeinschaft» (DFG) à Bad Godesberg (1er mai 1954), 28 pages.
- 2) Unio Internationalis contra Cancrum Acta **13** (No 2, 1957) 171-363: «Symposium sur les risques de cancérisation pouvant résulter de la présence de substances étrangères dans les aliments», Rome (Italie), 10-15 août 1956.
- 3) G. Schultz: «Farbstofftabellen», 7ème édition, 1931. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschaft m.b.H.
- 4) F. M. Rowe: «Colour Index», 1924. The Society of Dyers and Colourists, Angleterre.
- 5) G. Hecht: «Nomenclature des toxicités des matières colorantes et leur admissibilité pour les denrées alimentaires dans divers pays». Communication No 6 de la «Deutsche Forschungsgemeinschaft» du 1er décembre 1955, 2ème édition, 1957.

Bericht

über die 3. Konferenz des «Ständigen europäischen Forschungskomitees für den Schutz der Bevölkerung vor chronisch-toxischen Umweltschädigungen»

10.-12. April 1957, in Ascona (Schweiz)

I. Einleitung, Gründung des Forschungskomitees

Die zuerst bei krebserzeugenden Substanzen gewonnenen Erkenntnisse haben gezeigt, dass es in der menschlichen Umwelt Agentien gibt, die besonders bei langdauernder Einwirkung auch in kleinsten Dosen verhängnisvolle Spätwirkungen haben.

Die Erforschung solcher Krankheitsursachen und der Schutz der Menschheit vor ihren Gefahren sind ebenso dringende wie weltweite Aufgaben. Sie können nur durch eine enge internationale Zusammenarbeit gelöst werden.

Aus diesem Grunde hatte die «Deutsche Forschungsgemeinschaft» am 1. Mai 1954 zu einer «Tagung westeuropäischer Wissenschaftler zur Verhütung des Krebs» in Bad Godesberg eingeladen ¹⁾.

Der überaus erfolgreiche Verlauf veranlasste die Abhaltung einer zweiten Konferenz. Diese fand am 6. und 7. Juli 1956 in Wageningen (Holland) unter dem Vorsitz von Prof. Truhaut (Frankreich) und unter Beteiligung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und derjenigen für Ernährung und Landwirtschaft (FAO) statt. Hier wurde das Arbeitsgebiet auf alle gesundheitlichen Risiken ausgedehnt, die durch die Anwendung von *Fremdstoffen in Lebensmitteln* entstehen können. Gleichzeitig wurde beschlossen, die Zusammenkünfte regelmässig jährlich zu wiederholen.

Die 3. Konferenz fand vom 10. bis 12. April 1957 unter dem Präsidium von Prof. Dols (Holland) in Ascona (Schweiz) statt; sie wurde vom Eidgenössischen Gesundheitsamt, Bern, organisiert und stand unter dem Patronat der Eidgenössischen Ernährungscommission.

Die weitere Erfahrung hatte inzwischen ergeben, dass die Möglichkeiten einer gesundheitlichen Gefährdung nicht auf die Verwendung von Fremdstoffen in Lebensmitteln beschränkt sind, sondern dass auch andere Umweltfaktoren eine Gefahr für die menschliche Gesundheit bedeuten können, vor allem durch extrem chronische Schädigungen.

Aus diesem Grunde wurde in Ascona beschlossen, ein

*«Ständiges europäisches Forschungskomitee für den Schutz der Bevölkerung
vor chronisch-toxischen Umweltschädigungen»*

zu schaffen. Dieses Komitee hat für seine Arbeit folgende Richtlinien aufgestellt:

1. Das Komitee ist eine unabhängige Gemeinschaft von Wissenschaftern zur Erforschung und Verhütung chronisch-toxischer Umweltschädigungen im Dienste des allgemeinen Wohls.
2. Es soll sich mit den verschiedenen äusseren Agentien beschäftigen, die die menschliche Gesundheit bei dauernder Einwirkung schädigen können, und zwar nach Massgabe ihrer praktischen Bedeutung, ohne Rücksicht auf formale Gesichtspunkte.
3. Das Ziel der Arbeit ist die Schaffung der notwendigen Forschungsgrundlagen für den Schutz der Volksgesundheit im Dienste der Weltorganisation für Gesundheit (WHO) und für Ernährung und Landwirtschaft (FAO) sowie aller internationalen, europäischen und nationalen Behörden und anderen Stellen, die diese Forschungsgrundlagen benötigen.
4. Alljährlich soll unter ständigem Wechsel des Gastlandes eine Konferenz stattfinden. Sie soll dem Gebiet gewidmet sein, das für den Schutz der Bevölkerung am wichtigsten ist.
5. Zu den Tagungen sollen ausser den Mitgliedern des ständigen Komitees stets auch wissenschaftliche Mitglieder der WHO und FAO sowie je nach den zu behandelnden Themata europäische Forscher eingeladen werden, die Experten für die betreffenden Wissensgebiete sind, und zwar Experten aus akademischen Forschungsinstituten, von Behörden und aus der Industrie.
6. Die Organisation der jährlichen Tagungen wird vom Gastland, das Präsidium derselben von einem Mitglied des Komitees übernommen.
7. Alle Mitglieder des Komitees und ebenso alle Teilnehmer an den Konferenzen leisten ihre Mitarbeit grundsätzlich als unabhängige Forscher und nicht als Vertreter irgendwelcher Stellen oder Interessen.
8. Die Konferenzen dienen folgenden Zielen:
 - a) dem intereuropäischen Erfahrungsaustausch;
 - b) der Angleichung der Auffassungen;
 - c) der Förderung und Koordinierung der europäischen Forschung auf diesem Gebiet;
 - d) der Orientierung und Beratung der nationalen und internationalen Gremien, die sich mit dem Schutz der Volksgesundheit befassen.

Diesem Forschungskomitee gehören die folgenden durch die Versammlung gewählten Herren an:

- a) Ehrenmitglieder: Prof. H. von Euler, Schweden
 Prof. A. Virtanen, Finnland
 Prof. O. Warburg, Deutschland
- b) Mitglieder: Dr. C. Bessler, Italien
 Prof. E. Boyland, England
 Prof. A. Castille, Belgien

| | |
|----------------------|-------------|
| Prof. M. J. L. Dols, | Holland |
| Prof. H. Druckrey, | Deutschland |
| Prof. O. Högl, | Schweiz |
| Prof. L. Schmid, | Oesterreich |
| Prof. R. Truhaut, | Frankreich |
| Dr. E. Uhl, | Dänemark |

II. Ergebnisse der Konferenz

Die Ergebnisse der Konferenz lassen sich in folgende Gruppen zusammenfassen:

1. Methodik für die biologische Untersuchung der Lebensmittelzusätze.
2. Reinheitsanforderungen an Lebensmittelzusätze.
3. Vorschlag für eine europäische Liste von Lebensmittelfarbstoffen.
4. Liste der Farbstoffe, die vom toxikologischen Standpunkt zur Färbung von Lebensmitteln ungeeignet sind.
5. Verschiedenes.

1. Methodik für die biologische Untersuchung der Lebensmittelzusätze *)

Da es selten vorkommt, dass die Schädlichkeit einer Substanz auf Grund rein theoretischer Ueberlegungen abgeleitet werden kann, kommt der biologischen Untersuchung, d.h. dem Tierversuch, grösste Bedeutung zu. Aus diesem Grunde hat die Konferenz von Ascona sich in erster Linie der Diskussion dieser Frage gewidmet.

Die Methodik für die biologische Untersuchung von Substanzen, die als absichtliche Lebensmittelzusätze zu betrachten sind, hängt von der Natur dieser Substanzen sowie von den Bedingungen und Arten ihrer Anwendung ab. Infolgedessen können nur allgemeine Empfehlungen formuliert werden. Die Wahl der Versuchsbedingungen und die Auswertung der Resultate müssen dem Forscher überlassen werden, der für die Versuche verantwortlich ist. Die von der Konferenz angenommenen allgemeinen Richtlinien stimmen weitgehend mit denen überein, die in Bad Godesberg ¹⁾, in Wageningen und in Rom ²⁾ vorgeschlagen wurden. Diese Richtlinien sind die folgenden:

- A. Fremdstoffe sollen als Lebensmittelzusätze nur dann zugelassen werden, wenn sie in chronischen Tierversuchen bei langdauernder Gabe an mindestens zwei Arten von Säugetieren (wovon womöglich eine den Nagetieren nicht angehört) keine toxischen Wirkungen zeigen. Die Verabreichung soll

*) Die folgenden Empfehlungen beschränken sich – der Aufgabenstellung des «Forschungskomitees» entsprechend – im wesentlichen auf die toxikologische Prüfung in *chronischen* Versuchen.

oral und parenteral und in Mengen erfolgen, welche die mögliche Konzentration in der Nahrung stark überschreiten. Die Versuche sollen bei einer Tierart die ganze Lebensdauer und wenigstens zwei Generationen umfassen.

- B. Ist von einer Substanz bekannt, dass sie beim Menschen Krebs erzeugen kann, so sollte sie keinesfalls in Lebensmitteln vorhanden sein oder denselben zugesetzt werden. Eine Substanz, die bei irgendeiner Tierart, bei irgendwelcher Dosierung und in irgendeiner Applikationsform sich als krebserregend erwiesen hat, kann nicht als unbedenklich für die menschliche Ernährung betrachtet werden.

Folgende Punkte sind bei den Tierversuchen zu berücksichtigen:

- a) Mit der Behandlung soll begonnen werden, wenn die Versuchstiere noch jung sind, wobei die Versuche sich auf zwei Generationen zu erstrecken haben.
- b) Die Anzahl der Tiere, die ein Alter erreichen, bei welchem späte toxische Wirkungen erwartet werden können, soll gross genug sein, um eine zuverlässige statistische Auswertung der Resultate zu erlauben. Dies bedeutet zum Beispiel für Ratten, dass 15 Tiere in jeder Gruppe männlicher und weiblicher Tiere nach zwei Jahren noch am Leben sein sollten.
- c) Bei den Versuchen zur Bestimmung der extrem chronischen Toxizität wie z.B. der cancerogenen Wirksamkeit ist es erwünscht, sowohl die parenterale Applikation als auch die orale Verabreichung durchzuführen.
- d) Bei den unter c) erwähnten Versuchen soll die Dosierung in der höchsten erträglichen Menge, die noch ein langes Ueberleben der Tiere gestattet, erfolgen.
- e) Bei Bestimmung der subakuten Toxizität soll die höchste verwendete Dosis gross genug sein, um einen eindeutigen toxischen Effekt auszulösen.
- f) Wenn die Substanz durch parenterale Injektion von wässrigen Lösungen appliziert wird, müssen diese Lösungen isotonisch sein.
- g) Geeignete Gruppen von Kontroll-Tieren sollen in ähnlicher Art wie die Versuchsgruppen behandelt werden. Die Kontroll-Tiere sollen dieselbe Kostform und / oder dieselben Injektionen erhalten, aber ohne die zu untersuchende Substanz.
- h) Besondere Aufmerksamkeit ist dem Gesundheitszustand der Versuchstiere zu schenken, wobei die Infektion z.B. mit *Cysticercus* bei Ratten oder *Ectomelia* bei Mäusen speziell zu beachten ist.

Bei der Darstellung der Ergebnisse sollten die folgenden Angaben gemacht werden:

1. Identität, Reinheit, physikalische und chemische Eigenschaften der verwendeten Substanzen oder Substanzgemische sowie der Lösungsmittel oder Trägersubstanzen.

2. Gehalt der Kostform an der zu untersuchenden Substanz, bezogen auf die feuchte oder trockene Kost, oder Gehalt daran im Lösungsmittel oder in der Trägersubstanz; durchschnittliche Menge des verbrauchten Futters.
3. Art, Stamm, Geschlecht, Alter und Gesundheitszustand der Tiere.
4. Zusammensetzung der Kostform.
5. Gesamtdosis und Verteilung der Verabreichung während der Dauer des Versuchs; Bedingungen und Art der Verabreichung.
6. Anzahl der Tiere bei Beginn der Versuche.
7. Ueberlebenszeiten aller Tiere.
8. Länge der Behandlungsperiode.
9. Zeit, nach welcher die Sterblichkeit 50 % erreicht.
10. Zeit, nach welcher die erste toxische Erscheinung oder der erste Tumor auftritt.
11. Lokalisation und histologische Natur der Tumoren.
12. Angaben betreffend die Kontrollversuche, insbesondere:
 - a) Anzahl der Tiere;
 - b) Relativer Anteil und Art der spontanen Tumoren bei den verwendeten Tieren;
 - c) Anzahl der Tiere, auf welche dieser Anteil berechnet wurde;
 - d) Art und Reinheit irgendwelcher toxischer oder cancerogener Vergleichs-substanzen, die für die positiven Kontrollen verwendet wurden.

Besondere Aufmerksamkeit sollte den Substanzen geschenkt werden, die eine co-cancerogene Wirkung ausüben.

Den Forschern wird nahegelegt, ihre Erfahrungen sich gegenseitig zugänglich zu machen und die für die Ausführung der Versuche nötige Ausrüstung, die Substanzen und Tierstämme auszutauschen.

2. Reinheitsnormen für die Lebensmittelzusätze

Ueber die physiologischen Eigenschaften einer Substanz kann man sich nur dann Rechenschaft geben, wenn diese Substanz in wohl definierter und möglichst reiner Form vorliegt. Dies gestattet auch, unerwünschte Sekundäreffekte zu vermeiden. Aus diesem Grunde wurde die Frage der Reinheitsnormen für Lebensmittelfarbstoffe sowie für Lebensmittelzusätze im allgemeinen behandelt. Daraus haben sich die folgenden *Empfehlungen* ergeben:

a) Reinheitsnormen für Lebensmittelzusätze können sich nur auf bestimmte Substanzen oder Substanzgruppen beziehen. Erst bei Vorliegen positiver, vom Forschungskomitee aufgestellter Listen solcher Zusätze, kann daher die Ausarbeitung von Reinheitsanforderungen erfolgen.

b) Grundsätzlich soll sich die Angabe der Menge der Verunreinigungen auf den reinen Lebensmittelzusatz beziehen.

c) Die Reinheitsanforderungen sind in die Normenblätter («Data Sheets») einzubeziehen.

d) Die maximal vertretbaren Grenzwerte für toxische Verunreinigungen sind für die einzelnen Substanzen oder Substanzgruppen in Listen zusammenzustellen, unter Berücksichtigung der pharmakologisch notwendigen und technisch erreichbaren Reinheit. Dabei ist die maximal zulässige Zufuhr der betreffenden toxischen Substanz in der täglich aufgenommenen Nahrung ebenfalls in Rechnung zu stellen.

e) Die Verunreinigung mit carcinogenen Substanzen soll soweit als irgend möglich ausgeschlossen sein.

Anorganische Verunreinigungen

Für hochtoxische Substanzen (Arsen, Blei, Chromate, Quecksilber, Selen, Uran und radioaktive Stoffe) sind Einzelgrenzwerte festzulegen.

Für weniger toxische Stoffe ist ein gemeinsamer Grenzwert zu fixieren.

Organische Verunreinigungen

a) *Farbstoffe*

Bei wasserlöslichen, z.B. sulfonierten Farbstoffen lassen sich unsulfonierte Bestandteile sowie organische Verunreinigungen, wie freie Amine, polycyclische Kohlenwasserstoffe, Phenole und dergleichen am besten als Aether- oder Isopropyläther-Extrakt erfassen. Für diesen ist ein möglichst niedriger Grenzwert unter Angabe des pH, bei welchem die Extraktion durchgeführt worden ist, festzulegen.

An fettlösliche Farbstoffe, soweit sie noch zugelassen werden, sind sinngemäss die gleichen Anforderungen zu stellen.

Die Angaben über die Menge der Verunreinigungen sind, soweit Verschnitte vorliegen, auf den reinen Farbstoff zu beziehen.

Einheitlichkeit

Da eine nahezu vollkommene Einheitlichkeit bei der chromatographischen Prüfung nur bei einzelnen Farbstoffen technisch erreichbar ist, wird der genügende Reinheitsgrad anhand von Typmustern, die biologisch geprüften Farbstoffen entsprechen, festgelegt. Eine Standard-Untersuchungsmethode wird nicht fixiert. Die Hauptkomponenten sollten bei den zu prüfenden Farbstoffen identisch und vorwiegend sein. Gleichartige Nebenkomponten sind nicht zu beanstanden.

Treten im Chromatogramm des geprüften Farbstoffes Komponenten auf, die im Typmuster nicht in nennenswerter Menge vorhanden sind, so kann die Verwendung dieses Farbstoffes nur nach neuerlicher biologischer Prüfung als zulässig erklärt werden.

Harmlose Träger- und Verschnittsubstanzen

wie Kochsalz, Natriumsulfat, Dextrin, Stärke und Zucker, sind in den aufzustellenden Normen erschöpfend aufzuführen.

b) *Konservierungsmittel*

Für die Aufstellung von Normen können die Reinheitsanforderungen der Arzneibücher und der Pharmacopoea Internationalis als Grundlage dienen, soweit sie für Lebensmittelzusätze anwendbar sind.

Die Angaben über Reinheitsanforderungen an Konservierungsmittel, die in verschiedenen Ländern bereits vorliegen, sollen ebenfalls berücksichtigt werden.

c) *Antioxydantien*

Die Teilnehmer werden ersucht, Nachforschungen über bereits vorhandene Reinheitsanforderungen anzustellen.

d) *Künstliche Süsstoffe und andere Lebensmittelzusätze*

Hier gelten ähnliche Gesichtspunkte wie unter b) und c).

e) *Lösungsmittel und andere technische Hilfsstoffe*

die bei der Herstellung von Lebensmitteln Verwendung finden, sollen in die Untersuchungen einbezogen werden und müssen frei von toxischen Bestandteilen sein.

3. Vorschlag für eine europäische Liste von Lebensmittelfarbstoffen

Anlässlich der früheren Versammlungen wurde bereits ein Entwurf für eine europäische Lebensmittelfarbstoffliste ausgearbeitet. Da eine Reihe von Farbstoffen sorgfältig geprüft worden war, konnten in Ascona die günstigsten davon ausgewählt und zur nachfolgenden *europäischen Liste von Farbstoffen* zusammengestellt werden. Nach dem heutigen Stand des Wissens können diese Farbstoffe zur Färbung von Lebensmitteln als *unbedenklich* angesehen werden.

| Lebensmittel-farbe | Nr. | Hauptbezeichnung | Schultz ³⁾ (7. Aufl. 1931) Nr. | Colour Index ⁴⁾ (1924) Nr. | Hecht ⁵⁾ Nr. |
|--------------------|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>rot</i> | 1 | Azorubin | 208 | 179 | 38 |
| | 2 | Echtrot E | 210 | 182 | 39 |
| | 3 | Amaranth | 212 | 184 | 40 |
| | 4 | Ponceau 4 R (früher Neucoccin) | 213 | 185 | 41 |
| | 5 | Ponceau 6 R | 215 | 186 | 42 |
| | 6 | Erythrosin | 887 | 773 | 93 |
| | 7 | Scharlach GN | — | — | 34 |
| | 8 | Cochennille | 1381 | 1239 | 107 |
| | 9 | Orseille | 1386 | 1242 | 141 |
| | 10 | Anthocyanine | 1394 | — | 112 |
| <i>orange</i> | 1 | Gelborange S (Sunset Yellow FCF) | — | — | 29 |
| | 2 | Orange GGN | — | — | 32 |
| | 3 | Bixin | 1387 | 1241 | 109 |
| <i>gelb</i> | 1 | Säuregelb R | 172 | 16 | 23 |
| | 2 | Resorzingelb (Chrysoin S) | 186 | 148 | 26 |
| | 3 | Tartrazin | 737 | 640 | 64 |
| | 4 | Chinolingelb | 918 | 801 | 97 |
| | 5 | Curcumin | 1374 | 1238 | 139 |
| <i>grün</i> | 1 | Chlorophyll und dessen Kupferkomplexe | 1403 | 1249a | 110 |
| <i>blau</i> | 1 | Indanthrenblau RS | 1228 | 1106 | 104 |
| | 2 | Indigocarmin (Indigotin) | 1309 | 1180 | 105 |
| <i>schwarz</i> | 1 | Brillantschwarz BN | — | — | 58 |

Bemerkung: Die Farben sind nach dem Spektrum und die einzelnen Farbstoffe in diesen Gruppen nach *Schultz*³⁾ geordnet.

Die Teilnehmer sehen einen Vorteil in der Verwendung von Farbstoffen wie Carotin, Riboflavin und anderen, die natürliche und z.T. lebenswichtige Bestandteile der gebräuchlichen Lebensmittel sind, vorausgesetzt, dass deren Menge diejenige in den gebräuchlichen Kostformen nicht wesentlich überschreitet.

4. Liste der Farbstoffe, die geprüft und vom toxikologischen Standpunkt aus zur Färbung von Lebensmitteln als ungeeignet befunden worden sind

| Lebensmittel- farbe | Nr. | Hauptbezeichnung | Schultz ³⁾ (7. Aufl. 1931) Nr. | Colour Index ⁴⁾ (1924) Nr. | Hecht ⁵⁾ Nr. |
|------------------------|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>rot</i> | 1 | Methylrot | 250 | 211 | 43 |
| | 2 | Trypanrot | 434 | 438 | — |
| | 3 | Sudan III | 532 | 248 | 53 |
| | 4 | Sudan IV | 541 | 258 | 55 |
| | 5 | Parafuchsin | 779 | 676 | — |
| | 6 | Fuchsin | 780 | 677 | 75 |
| | 7 | Rhodamin B | 864 | 749 | 88 |
| | 8 | wasserlösliches Eosin | 881 | 768 | 90 |
| <i>orange</i> | 1 | Chrysoidin | 27 | 20 | 3 |
| | 2 | Sudan I (fettlösliches Orange E) | 33 | 24 | 6 |
| | 3 | Sudan II (fettlösliches Orange XX) | 92 | 73 | 13 |
| | 4 | Orange I | 185 | 150 | 25 |
| | 5 | Orange SS (fettlösliches Orange TX) | — | — | 12 |
| <i>gelb</i> | 1 | Naphtolgelb S | 19 | 10 | 2 |
| | 2 | 4-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb) | 28 | 19 | 145 |
| | 3 | Gelb AB | 30 | 22 | 4 |
| | 4 | o-Aminoazotoluol | 73 | 17 | 146 |
| | 5 | Gelb OB | 75 | 61 | 11 |
| | 6 | Auramin O | 752 | 655 | 65 |
| | 7 | Fluorescein | 880 | 766 | 89 |
| <i>grün</i> | 1 | Guineagrün B | 764 | 666 | 69 |
| | 2 | Lichtgrün SF gelblich | 765 | 670 | 70 |
| | 3 | Methylgrün | 788 | 684 | 79 |
| | 4 | Echtgrün FCF | — | — | 74 |
| <i>blau</i> | 1 | Trypanblau | 471 | 477 | 50 |
| | 2 | Brillantblau FCF | 770 | 671 | 73 |
| | 3 | Evansblau | — | — | 51 |
| <i>violett</i> | 1 | Säureviolett 6 B | 805 | 697 | 82 |
| <i>braun</i> | 1 | Sudanbraun RR | — | — | 35 |
| | 2 | Thiazinbraun R | — | — | 60 |
| <i>schwarz</i> | 1 | Nigrosine | 985/6 | 864/5 | 99 |
| | 2 | Schwarz 5410 | — | — | 62 |

Bemerkung: Die Farben sind nach dem Spektrum und die einzelnen Farbstoffe in diesen Gruppen nach Schultz³⁾ geordnet.

5. Verschiedenes

Ein erster Entwurf für eine positive Liste von Konservierungsmitteln wurde kurz besprochen. Es wurde beschlossen, die Diskussion und allfällige Beschlüsse der nächsten Konferenz zu überlassen.

Teilnehmerliste

Die Teilnehmerliste befindet sich am Schluss der Berichte.

Literatur

- 1) Ergebnisse einer Tagung westeuropäischer Wissenschaftler zur Prophylaxe des Krebses bei der «Deutschen Forschungsgemeinschaft» (DFG) in Bad Godesberg am 1. Mai 1954, 28 Seiten.
- 2) *Unio Internationalis contra Cancrum Acta* **13**, 171-363 (Nr. 2, 1957); «Symposium on Potential Cancer Hazards from Chemical Additives and Contaminants to Foodstuffs», Rom (Italien), 10.-15. August 1956.
- 3) *G. Schultz*: «Farbstofftabellen», 7. Auflage, 1931. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschaft m.b.H.
- 4) *F. M. Rowe*: «The Colour Index», 1924. The Society of Dyers and Colourists, England.
- 5) *G. Hecht*: «Toxikologische Daten von Farbstoffen und ihre Zulassung für Lebensmittel in verschiedenen Ländern»; Mitteilung Nr. 6 der «Deutschen Forschungsgemeinschaft», 1. Dezember 1955, 2. Auflage 1957.

Report

of the 3rd Meeting of the
«Permanent European Committee for Research on the Protection
of the Population against chronic Toxicity Hazards»

10-12th April 1957, Ascona (Switzerland)

I. Introduction, Nomination of the Permanent Committee

Experience gained with carcinogenic substances has shown that exogenous agents exist which may cause long-term toxic effects, even in small amounts, when acting repeatedly for a long time. The investigation of these agents and the protection of the population against their hazards are urgent tasks, which require intimate international cooperation. For this reason the «Deutsche Forschungsgemeinschaft» invited various West European scientists to a meeting held in Bad Godesberg on May 1st 1954, to discuss the protection of the population against cancer. The success of this meeting encouraged the participants to meet again and their second meeting was held in Wageningen (Holland) on July 6 and 7th, 1956, under the presidency of Prof. Truhaut (France), with the participation of the World Health Organization (WHO) and the Food and Agriculture Organization (FAO). It was decided to extend the field of activity to the toxicity hazards resulting generally from the addition of *extraneous substances* (the so-called food-additives) to *foodstuffs*, and to hold similar meetings annually in the future.

The third meeting was held in Ascona (Switzerland) on April 10-12th, 1957, and was organized by the Swiss Federal Public Health Service, Berne, under the patronage of the Swiss Federal Nutrition Commission, and the presidency of Prof. Dols (Holland).

Further experience has shown that human health may be chronically endangered by other agents than the extraneous substances encountered in foodstuffs. For this reason it was decided in Ascona to appoint a

«Permanent European Committee for Research on the Protection of the Population against chronic Toxicity Hazards».

This Committee has agreed upon the following directions for its activity:

1. This Committee is an independent association of scientists for research into, and protection against, chronically toxic exogenous hazards, in the general interest.
2. It will study the various environmental factors that – under prolonged action – may endanger human health. These factors will be examined according to their practical importance, without being influenced by theoretical considerations.

3. The purpose of its work is to provide a scientific basis for the protection of public health and to put the findings at the disposal of the World Health Organization (WHO) and the Food and Agricultural Organization (FAO) as well as all international, European and national legislative authorities and other Services which may need them.
4. Meetings will be organized annually, each time in a different country, to discuss the most important subjects concerning the protection of the population.
5. Beside the members of the Permanent Committee, scientific representatives of the WHO and FAO will be invited to the meetings; European scientific experts from university research institutes, legislative authorities and industry, specialists in the subjects under discussion, will also be invited.
6. The country where the meeting will be held shall undertake its organization and the President will be chosen from the Committee members.
7. All Committee members and other participants of the meetings will be present as independent persons and not as representatives of vested interests or interested Services.
8. The Meetings will have the following aims:
 - a) to exchange information among the European countries;
 - b) to bring various points of view together;
 - c) to advance and coordinate European research in the field;
 - d) to orientate and advise national and international organizations concerned with public health.

The following members, duly elected in Ascona, belong to the Permanent Committee:

- | | |
|----------------------|------------------------------|
| a) Honorary Members: | Prof. H. von Euler, Sweden |
| | Prof. A. Virtanen, Finland |
| | Prof. O. Warburg, Germany |
| b) Members: | Dr. C. Bessler, Italy |
| | Prof. E. Boyland, England |
| | Prof. A. Castille, Belgium |
| | Prof. M. J. L. Dols, Holland |
| | Prof. H. Druckrey, Germany |
| | Prof. O. Högl, Switzerland |
| | Prof. L. Schmid, Austria |
| | Prof. R. Truhaut, France |
| | Dr. E. Uhl, Denmark |

II. Results of the Meeting

The results of the Meeting are presented as follows:

1. Recommendations for the biological examination of food additives.
2. Standards of purity for food additives.
3. Proposed European list of food colours.
4. List of tested colours considered as unsuitable for foods from the toxicological point of view.
5. Miscellaneous.

1. Recommendations for the biological examination of food additives *)

Since the toxicity of a substance may seldom be deduced from theoretical considerations, the biological examination, i. e. tests on animals, is of utmost importance. For this reason a great part of the Ascona Meeting was devoted to this subject.

The procedure used in the toxicological evaluation of chemicals considered as intentional food additives depends upon the nature of the substances, conditions and mode of use. For this reason only general recommendations can be formulated and the experimental details and the evaluation of the results must be the responsibility of the experts carrying out the investigations. The main principles, which are in general agreement with those proposed at Bad Godesberg ¹⁾, Wageningen and Rome ²⁾, accepted by the participants are:

- A. Substances should be permitted as food additives only if no toxic effects are produced after long-term administration to at least two species of mammals (one preferably not a rodent) orally or parenterally, in amounts much greater than they are ever present in human food. The animals of one species should be observed for their total life span and over two generations at least.
- B. No substance which is known to cause cancer in man should be added to or be present in foods. Any compound which has been shown conclusively to be a carcinogen at any dose level, for any species of animal, following administration by any route should not be considered innocuous for human consumption.

The following points should be considered for the tests on the animals:

- a) The treatment of one species should commence when the animals are young and be continued over two generations.

*) According to the aims of the Permanent Committee the following recommendations are essentially limited to the investigation of *chronic* toxicity.

- b) The number of animals surviving to the age at which late toxic effects may be expected should be large enough to ensure a reliable statistical evaluation. This means that in rats, for example, 15 animals in each group of male and female animals should be alive after two years.
- c) In testing for chronic toxicity such as carcinogenic activity, it is desirable to employ parenteral as well as oral administration.
- d) In the tests mentioned under c) the dose level employed should be the highest which permits long survival of the animals.
- e) In subacute toxicity tests the highest dose level employed should be sufficient to give a definite toxic effect.
- f) If the chemical is administered by parenteral injection of aqueous solutions, the solution should be isotonic.
- g) Suitable groups of control animals should be treated in comparable way with the experimental groups. They should receive the same diet and / or the same injections without the substance under investigation.
- h) Particular attention should be given to the state of health of the experimental animals to infections, for instance with cysticercus in the rat or ectomelia in the mouse.

In presenting the results the following information should be given:

1. Identity, purity, physical and chemical properties of the substances or the mixture of substances and of the solvents or vehicles used.
2. Concentration of the material under investigation in the wet or dry diet, or in the solvent or vehicle used and average amount of food consumed.
3. Species, strains, sex, age and state of health of animals.
4. Composition of the diet.
5. Dosage schedule and total dose; conditions and ways of administration.
6. Number of animals at the beginning of the experiment.
7. Survival times of all animals.
8. Length of the period of treatment.
9. Time at which 50 % of the animals were dead.
10. Time at which the first toxic effect or the first tumour appeared.
11. Sites and histological nature of the tumours.
12. Information relative to the controls, particularly:
 - a) the number of animals;
 - b) the rate and type of spontaneous tumours in the animals used;
 - c) the number of animals on which this rate is based;
 - d) the nature and purity of any toxic or carcinogenic reference compound used in positive control experiments.

Particular attention should be given to substances which have co-carcinogenic action.

It is recommended that the investigators make available their experience and exchange equipment, substances and animal strains.

2. Standards of purity for food additives

In order to investigate the physiological properties of a substance it is necessary that the latter be defined and pure, in order to avoid undesirable secondary effects. For this reason standards of purity for food additives in general and more especially for food colours were discussed and the following *recommendations* formulated:

a) Standards of purity for food additives can only apply to defined substances or groups of substances. It is only when positive lists of food additives have been prepared by the Committee that corresponding standards of purity can be defined.

b) In principle the amounts of impurities must be expressed in relation to the undiluted food additive.

c) The standards of purity are to be included in the «Data Sheets».

d) The maximum limits acceptable for the toxic impurities in single substances or groups of substances will be collected in lists on consideration of what is pharmacologically advisable and technically attainable. The maximum permissible amount of the toxic substance under consideration in the food ingested daily must also be taken into account.

e) Contamination with carcinogenic substances must be particularly excluded.

Inorganic Impurities

Individual limits must be indicated for highly toxic substances (Arsenic, Chromates, Lead, Mercury, Selenium, Uranium and radioactive substances) and a general limit for the less toxic substances.

Organic Impurities

a) *Colours*

In water-soluble colours, e.g. sulphonated colours, non-sulphonated constituents as well as organic impurities such as free amines, polycyclic hydrocarbons, phenols and similar substances are best determined by ether or isopropyl ether extraction. A very low limit should be fixed for these substances and the pH of the extraction must be defined.

Similar and appropriate recommendations should be formulated for fat-soluble colours, as far as these are still authorized. Indications of the amount of impurities should be expressed in relation to the undiluted colour.

Homogeneity

Since almost perfect homogeneity, as determined by chromatographic examination, can be technically attained for certain colours only, an acceptable

degree of purity based on standardized samples of biologically tested colours will be defined. No standard method for determination of homogeneity will be put forward. The main components of the colours tested should be identical with those of the samples and represent its main constituent. Related impurities should not be considered separately.

If chromatographic examination of the colour shows components which are not present in the standard sample, it will then be authorized only after undergoing a new biological examination.

Carriers and Diluents

The use of materials such as common salt, sodium sulphate, dextrin, starch and sugar must be declared in the lists to be prepared.

b) *Preservatives*

For the formulation of standards of purity those mentioned in the various pharmacopoeias, including the Pharmacopoeia Internationalis, may be used as base. They are not always applicable to food additives. For this reason the standards of purity already accepted in various countries should be considered.

c) *Antioxidants*

The participants are requested to investigate existing standards of purity.

d) *Artificial Sweeteners and other Food Additives*

Similar points of view as those expressed under b) and c) apply to these substances.

e) *Solvents and other Technical Auxiliary Substances*

used in the manufacture of foodstuffs must be included in the investigations; they must not contain toxic components.

3. Proposed European list of food colours

In the preceding meetings a project of European list of food colours had been worked out. Since the colours mentioned in this list had been very carefully selected, it was possible in Ascona to pick out a small number of the most favourable of them to make the following *European list of food colours*. In the present state of our knowledge these colours may be regarded as *innocuous*.

| Shade | No. | Usual Name | Schultz ³⁾ (7th ed. 1931) No. | Colour Index ⁴⁾ (1924) No. | Hecht ⁵⁾ No. |
|---------------|-----|--------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>red</i> | 1 | Azorubine | 208 | 179 | 38 |
| | 2 | Fast Red E | 210 | 182 | 39 |
| | 3 | Amaranth | 212 | 184 | 40 |
| | 4 | Ponceau 4 R (Cocheneal Red A) | 213 | 185 | 41 |
| | 5 | Ponceau 6 R | 215 | 186 | 42 |
| | 6 | Erythrosine | 887 | 773 | 93 |
| | 7 | Scarlet GN | — | — | 34 |
| | 8 | Carmine | 1381 | 1239 | 107 |
| | 9 | Orseille | 1386 | 1242 | 141 |
| | 10 | Anthocyanins | 1394 | — | 112 |
| <i>orange</i> | 1 | Sunset Yellow FCF | — | — | 29 |
| | 2 | Orange GGN | — | — | 32 |
| | 3 | Bixin | 1387 | 1241 | 109 |
| <i>yellow</i> | 1 | Fast Yellow | 172 | 16 | 23 |
| | 2 | Resorcine Yellow (Chrysoin S) | 186 | 148 | 26 |
| | 3 | Tartrazine | 737 | 640 | 64 |
| | 4 | Quinoline Yellow | 918 | 801 | 97 |
| | 5 | Curcumin | 1374 | 1238 | 139 |
| <i>green</i> | 1 | Chlorophyll and its Copper Complexes | 1403 | 1249a | 110 |
| <i>blue</i> | 1 | Indanthrene Blue RS | 1228 | 1106 | 104 |
| | 2 | Indigotine | 1309 | 1180 | 105 |
| <i>black</i> | 1 | Brilliant Black BN | — | — | 58 |

Note: The shades are classified according to the spectrum and the colours of each shade according to *Schultz*³⁾.

The participants consider advantageous the use of coloured substances such as carotene, riboflavin and others, which are natural components of usual foods and in some cases essential to life, provided that they are present in concentrations not exceeding those found in ordinary diets.

4. List of tested colours considered as unsuitable for foods from the toxicological point of view

| Shade | No. | Usual Name | Schultz ³⁾ (7th ed. 1931) No | Colour Index ⁴⁾ (1924) No. | Hecht ⁵⁾ No. |
|---------------|-----|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>red</i> | 1 | Methyl Red | 250 | 211 | 43 |
| | 2 | Trypan Red | 434 | 438 | — |
| | 3 | Sudan III | 532 | 248 | 53 |
| | 4 | Sudan IV | 541 | 258 | 55 |
| | 5 | Parafuchsine | 779 | 676 | — |
| | 6 | Fuchsine | 780 | 677 | 75 |
| | 7 | Rhodamine B | 864 | 749 | 88 |
| | 8 | Eosine water-sol. | 881 | 768 | 90 |
| <i>orange</i> | 1 | Chrysoidine | 27 | 20 | 3 |
| | 2 | Sudan I (oil Orange E) | 33 | 24 | 6 |
| | 3 | Sudan II (oil Orange XX) | 92 | 73 | 13 |
| | 4 | Orange I | 185 | 150 | 25 |
| | 5 | Orange SS (oil Orange TX) | — | — | 12 |
| <i>yellow</i> | 1 | Naphtol Yellow S | 19 | 10 | 2 |
| | 2 | 4-Dimethylaminoazobenzene (Butter Yellow) | 28 | 19 | 145 |
| | 3 | Yellow AB | 30 | 22 | 4 |
| | 4 | o-Aminoazotoluol | 73 | 17 | 146 |
| | 5 | Yellow OB | 75 | 61 | 11 |
| | 6 | Auramine O | 752 | 655 | 65 |
| | 7 | Fluorescein | 880 | 766 | 89 |
| <i>green</i> | 1 | Guinea Green B | 764 | 666 | 69 |
| | 2 | Light Green SF yellowish | 765 | 670 | 70 |
| | 3 | Methyl Green | 788 | 684 | 79 |
| | 4 | Fast Green FCF | — | — | 74 |
| <i>blue</i> | 1 | Trypan Blue | 471 | 477 | 50 |
| | 2 | Brilliant Blue FCF | 770 | 671 | 73 |
| | 3 | Evans Blue | — | — | 51 |
| <i>violet</i> | 1 | Acid Violet 6 B | 805 | 697 | 82 |
| <i>brown</i> | 1 | Sudan Brown RR | — | — | 35 |
| | 2 | Thazinbrown R | — | — | 60 |
| <i>black</i> | 1 | Nigrosines | 985/6 | 864/5 | 99 |
| | 2 | Black 5410 | — | — | 62 |

Note: The shades are classified according to the spectrum and the colours of each shade according to Schultz³⁾.

5. Miscellaneous

A first project of positive list of preservatives has been briefly examined. It was decided to postpone the discussion and the decisions to the next Meeting.

List of Participants

This list figures at the end of this report.

Bibliography

- 1) «Summary of a meeting of West European Scientists on the prophylaxis of cancer held by the «Deutsche Forschungsgemeinschaft» (DFG) in Bad Godesberg, on May 1st, 1954, 28 pages.
- 2) *Unio Internationalis contra Cancrum Acta* **13** (Nr. 2, 1957) 171-363; «Symposium on Potential Cancer Hazards from Chemical Additives and Contaminants to Foodstuffs», Rome (Italy), 10-15 August, 1956.
- 3) *G. Schultz*: «Farbstofftabellen», 7th edition 1931. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschaft m.b.H.
- 4) *F. M. Rowe*: «The Colour Index», 1924. The Society of Dyers and Colourists, England.
- 5) *G. Hecht*: «Data on toxicity of dyestuffs and their admission as food colours in different countries»; Communication Nr 6 of the «Deutsche Forschungsgemeinschaft», 2nd ed., 1957.

Liste des participants

- Allemagne* Prof. Dr. H. Druckrey, Laboratorium der chirurg. Universitätsklinik, Hugstetterstrasse 55, *Freiburg i.B.*
Priv. Doz. Dr. med. G. Hecht, Pharmakologisches Institut, Friedrich-Ebert-Strasse 217, *Wuppertal-Elberfeld*
Prof. Dr. S. W. Souci, Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Leopoldstrasse 175, *München 23*
- Angleterre* Prof. E. Boyland, D. Sc., Chester Beatty Research Institute, Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Fulham Road, *London, S. W. 3*
Dr. M. H. C. Williams, Imperial Chemical Industries Ltd., Dyestuffs Division, Hexagon House, Blackley, *Manchester 9*
- Autriche* Prof. Dr. L. Schmid, II. Chem. Universitäts-Laboratorium, Währingerstrasse 38, *Wien IX*
- Belgique* Prof. A. Castille, Faculté de Médecine, Institut de Pharmacie, 10 Rue Van Even, *Louvain*
- Danemark* Dr. E. Uhl, The National Health Service of Denmark, Food and Nutrition Division, 2 Meldahlsgade, *Copenhagen V*
- France* R. Souverain, Inspecteur Divisionnaire, Service de la Répression des Fraudes, 42 bis Rue de Bourgogne, *Paris 7e*
Prof. R. Truhaut, Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Université de Paris, 4 Avenue de l'Observatoire, *Paris 6e*
- Grèce* Prof. Dr. G. Joachimoglou, Odos Lykeion 3a, *Athènes*
- Hollande* Prof. Dr. Ir. M. J. L. Dols, Ministerie van Landbow, Visserij en Voedselvoorziening, Emmapark 1, *'S-Gravenhage*
Dr. H. van Genderen, Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Sterrenbos 1, *Utrecht*
Dr. Ir. J. P. K. van der Steur, Unilever N. V., Museumpark 1, *Rotterdam*
- Italie* Dr. C. Bessler, Alto Commissariato per l'Igiene e la Sanità Pubblica, *Roma*
Dr. U. Saffiotti, Clinica del Lavoro dell'Università di Milano, Via S. Barnaba 8, *Milano*
- Pologne* Prof. S. Krauze, 24 Rue Chocimska, *Varsovie*
- Suède* Prof. H. von Euler, Direktor des Vitamin-Institutes für organisch-chemische Forschung, Postbox 6073, *Stockholm 6*

Suisse Dr R. Franzoni, Secrétaire de la Ligue nationale Suisse pour la lutte contre le cancer, Mariabergstrasse 30, *Rorschach*
Prof. Dr O. Högl, Chef du Contrôle des denrées alimentaires, Service fédéral de l'hygiène publique, Bollwerk 27, *Berne*
Dr chim. E. Lang, c/o Ciba S. A., Klybeckstrasse 141, *Bâle*
Dr chim. G. de Meuron, c/o J. R. Geigy S. A., Schwarzwaldallee 215, *Bâle*

Organisations

FAO Prof. Dr. A. G. van Veen, Senior Supervisory Officer, Nutrition Division, Viale delle Terme di Caracalla, *Rome*

WHO R. A. Chapman, Ph. D., Scientist, Food Additives, Section of Health Laboratory Methods, Palais des Nations, *Genève*

CIIA Prof. Dr C. R. Shabetai, Bureau international permanent de Chimie analytique, 18 Avenue de Villars, *Paris 7e*

SFHP = Service fédéral de l'hygiène publique, Bollwerk 27, *Berne*
Directeur Dr méd. A. Sauter
J. Ruffy, Chef de section I

CFA = Commission fédérale de l'alimentation
Ministre Dr E. Feisst, Président de la CFA, Gerechtigkeitsgasse 55, *Berne*
Dr chim. C. Del Boca, c/o Nestlé S. A., *Vevey*
Prof. Dr A. Fleisch, Institut suisse des Vitamines, Bugnon 7, *Lausanne*
Dr méd. S. Neukomm, Centre anticancéreux romand, Hôpital Cantonal, *Lausanne*
Dr M. Staub, Chimiste cantonal, Laboratoire cantonal, Fehrenstrasse 15, *Zürich 7/32*

