



НАУЧНО СТАНОВИЩЕ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ОРГАН ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

БЕЗОПАСНОСТ И ЕФИКАСНОСТ НА IMP (disodium 5'-inosinate/ динатриев 5'-инозинат), ПРОДУЦИРАН ОТ *Corynebacterium stationis* КССМ 80161 ЗА ВСИЧКИ ВИДОВЕ ЖИВОТНИ

Европейската комисия е възложила на Европейския орган по безопасност на храните (EFSA/ЕОБХ) да изготви научно становище за **безопасност на динатриев 5'-инозинат (IMP)**, получен чрез ферментация от *Corynebacterium stationis* КССМ 80161. Заявената употреба на продукта е като сензорна добавка (ароматизиращ агент) във фуража или във водата за пиене, при всички видове животни. Европейският орган по безопасност на храните е изпълнил заданието чрез Панела за добавки и продукти или вещества във фуражи (FEEDAP), като част от неговата структура.

Продуциращият щам не е генетично модифициран; в крайния продукт не се намират жизнеспособни клетки на продуциращия щам, нито токсични продукти като резултат от ферментативния процес; в генома на използвания щам не се установяват гени, които да обуславят антимикробна резистентност. На база на тези данни се прави извод, че продуктът е безопасен от гледна точка на продуциращия щам.

IMP, произведен с участие на посочения щам, се смята за безопасен и ефикасен за прицелните животни, за консуматорите и за околната среда; не се приема като токсичен при вдишване, нито като дразнител на кожата или на очите; не е дермален сенсibiliзатор.

Панелът FEEDAP е изразил резерви по отношение на заявена употреба на продукта във водата за пиене на животни, поради опасения за нарушаване на хигиенните й характеристики; направено е заключение, че добавката е ефикасна при условия за употреба, предложени от заявителя.

ВЪВЕДЕНИЕ

Обща информация и техническо задание

Регламент (ЕО) № 1831/2003¹ установява правилата, които уреждат реда за разрешаване в Общността на добавки за влагане във фуражи. Член 4, пар. 1 от същия регламент предвижда всяко лице, което кандидатства да получи разрешение за употреба на фуражна добавка (или за нова употреба на фуражна добавка), да подаде заявление в съответствие с член 7.

¹ Регламент (ЕО) № 1831/2003 на Европейския парламент и на Съвета от 22 септември 2003 година относно добавки за използване при храненето на животните. OJ L 268, 18.10.2003, р. 29.

Европейската комисия е получила заявление от CJ Europe GmbH² за разрешаване на продукта **динатриев 5'-инозинат (ИМР)**, за употреба като фуражна добавка при всички видове животни.

Добавката принадлежи към:

- **категория:** сензорни добавки;
- **функционална група:** ароматизиращи съединения.

Съгласно член 8 от Регламент (ЕО) № 1831/2003, EFSA следва да верифицира заявлението, данните и документите, представени от заявителя и да оцени дали и доколко фуражната добавка отговаря на условията, посочени в член 5. В изпълнение на задължението си, ЕОБХ е предоставил научно становище за безопасност за целевите животни, за консуматорите и потребителите (хора, които работят с добавката) и за околната среда. Оценена е и ефикасността на добавката **динатриев 5'-инозинат (ИМР)**, при условията за употреба, предложени от заявителя.

ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Оцененият продукт представлява динатриева сол инозин 5'-монофосфат (синоними: динатриев 5'-инозинат; динатриев инозинат; ИМР), който е резултат от ферментативен процес, в резултат от действието на **негенетично модифициран** щам на *Corynebacterium stationis* (КССМ 80161).

До момента, в Европейския съюз, този продукт не е бил разрешаван като фуражна добавка.

Европейския орган по безопасност на храните е изготвял научно становище относно безопасност и ефикасност на disodium 5'-ribonucleotides, disodium 5'-guanylate, disodium 5'-inosinate за всички видове животни (EFSA FEEDAP Panel, [2014](#)). **Динатриев 5'-инозинат** в този случай е бил произведен чрез хидролиза на РНК и има валидно разрешение за употреба като сензорна добавка за употреба при всички видове животни (Регламент (ЕС) 2018 / 238³).

Динатриев 5'-инозинат е оценен и от Научния комитет по храните на Европейската комисия (SCF; European Commission, [1991](#)), и от Съвместния експертен комитет WHO/FAO по храните (JECFA; WHO, [1974](#), [1993](#)). Разрешен е като добавка в храни (Е631) ('добавки, различни от оцветители и подсладители', 'група I - с максимално ниво на влагане 500 mg / kg', 'други добавки, които може да бъдат регулирани в комбинация')⁴.

ДАНИ И МЕТОДОЛОГИЯ

Данни

Заявителят е предоставил техническо досие, в подкрепа на заявено желание да получи разрешение за употреба на ИМР (**динатриев 5'-инозинат**), субстанция, продуцирана от *C. stationis* КССМ 80161, като фуражна добавка.

² CJ Europe GmbH, Ober der Roeth 4, 65824 Schwalbach am Taunus, Germany.

³ Commission Implementing Regulation (EU) 2018/238 of 15 February 2018 concerning the authorisation of disodium 5'-ribonucleotides, disodium 5'-guanylate and disodium 5'-inosinate as feed additives for all animal species. OJ L 53, 23.02.2018, p.1.

⁴ Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives Text with EEA relevance OJ L 295, 12.11.2011, p. 1.

В научната оценка Панелът FEEDAP е взел предвид приложените към заявлението данни, предходни свои становища, други източници на информация, както и доклада на EURL – Европейска референтна лаборатория (за фуражни добавки), който съдържа данни и заключения⁵ относно методите за анализ при контрола на IMP.

Методология

Подходът, следван от Панела FEEDAP за оценка на безопасността и ефикасността на IMP, произведен от *C. stationis* КССМ 80161, е в съответствие с принципите, установени в Регламент (ЕО) № 429/2008⁶, и приложимите към обекта на оценка указания:

- Ръководство за проучвания относно безопасността на употребата на добавката за потребители / работници (панел на EFSA FEEDAP, [2012](#));

- Ръководство за идентичността, характеристиката и условията на използване на фуражните добавки (EFSA FEEDAP Panel, [2017a](#));

- Ръководство за характеристика на микроорганизмите, използвани като фуражни добавки или като производствени организми (панел на EFSA FEEDAP, [2018a](#));

- Ръководство за оценка на безопасността на фуражните добавки за целевите видове (EFSA FEEDAP Panel, [2017b](#));

- Ръководство за оценка на безопасността на фуражите добавки за консуматорите (EFSA FEEDAP панел, [2017c](#));

- Ръководство за оценка на ефикасността на фуражните добавки (EFSA FEEDAP Panel, [2018b](#));

- Ръководство за оценка на безопасността на фуражните добавки за околната среда (EFSA FEEDAP Panel, [2019](#)).

ОЦЕНКА

Оценката касае безопасност и ефикасност на IMP (динатриев 5'-инозинат), продуциран в резултат от ферментация от *C. stationis* КССМ 80161, като сензорна добавка (ароматизиращо съединение) във фуражи и във водата за пиене при всички видове животни.

Характеризиране

Характеризиране на продуциращия организъм

Заявителят е посочил, че IMP се продуцира от щам *Corynebacterium ammoniagenes*, депозиран в Корейския център за микроорганизми (КССМ), с номер на вписване КССМ 80161⁷. Представените в подкрепа на токсаномичната идентификация данни за щамата доказват принадлежността му към *C. stationis* spp.

⁵ Обобщеният доклад може да бъде намерен на електронен адрес: <https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/finrep-fad2018-0094-imp.pdf>

⁶ Регламент (ЕО) № 429/2008 на Комисията от 25 април 2008 година относно подробни правила за прилагане на Регламент (ЕО) № 1831/2003 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на подготовката и представянето на заявления и оценката и разрешаването на фуражни добавки (1)

⁷ Technical dossier/Section II/ Annex/Confidential Annex/Annex_CONFID_II_2_01.

Производственият щам е тестван според посоченото в техническото досие Ръководство за характеризирание на микроорганизми, използвани като фуражни добавки или като продуциращи организми (EFSA FEEDAP Panel, [2018a](#)), съставено от FEEDAP (EFSA FEEDAP Panel, [2018a](#)).

След извършване на WGS (пълно геномно секвениране/Whole-Genome Sequencing) на продуциращия щам, той е бил проучен за наличие на гени, обуславящи антимикробна резистентност. Направени са изследвания за определяне на наличие на токсини и фактори за вирулентност.

Производствен процес

Описаният в досието производствен процес създава условия за правилно протичане на ферментация, с участието на *C. stationis* КССМ 80161, в качеството му на активен агент.

ХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ДОБАВКАТА

В IUPAC⁸, динатриевият 5'-инозинат е известен с наименованието:

Disodium [(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -3,4-dihydroxy-5-(6-охо-3H-purin-9-yl) oxolan-2-yl] methyl phosphate (synonyms inosin-5'-monophosphatedisodium; sodium5-inosinate; inosine5'-monophosphatedisodium).

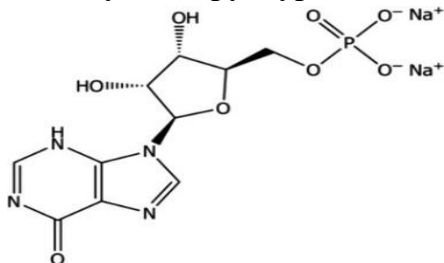
CAS⁹ № 4691-65-0

EINECS¹⁰ № 225-146-4

Молекулна маса: 527.12 g/mol (392.17 g/mol, като анхидрид)

Молекулна формула: C₁₀H₁₁N₄Na₂O₈P·7.5H₂O

Молекулна структура:



По спецификация, добавката съдържа $\geq 97\%$ IMP (на база сухо вещество) и $\leq 28.5\%$ вода. Анализът на 5 партиди е показал средна стойност IMP 99.4% на база сухо вещество (от 98.6–99.9%), със средно съдържание на вода от 25.7% (от 25.1–26.2%).

Заявителят е представил резултати от анализи за замърсявания (в 3 партиди):

- **тежки метали** – под границата на откриване (LODs);
- **микотоксини** – Aflatoxins (B1, B2, G1, G2), ochratoxin A, zearalenone, deoxynivalenol, fumonisins B1 и B2 **под LODs** за съответните микотоксини;
- **нитрофурани** – (furazolidone, furaltadone, nitrofurazone and nitrofurantoin) и нитрофуранови метаболити (amino oxazolidinone, amino morpholino oxazolidinone, semi carbazide, amino hydantoin) – **под LODs** за съответните субстанции;

⁸ International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)

⁹ Chemical Abstracts Service (CAS)

¹⁰ European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS)

- **пестициди** – проведени са анализи за наличие на **358** пестицида, не е било установено замърсяване с нито един от тях.

Изследвани са били още три партии (за **диоксини и полихлорирани дибензофурани и бифенили**) – няма резултати, които поражда опасения относно безопасността на крайния продукт.

Микробиологично замърсяване: *Salmonella spp.* – отсъства в 25 g, дрожди < 100 CFU/g, плесени ≤ 100 CFU/g, *Enterobacteriaceae* < 10 CFU/g и *Escherichia coli* < 10 CFU/g.

Три партии са били изследвани трикратно за наличие на **жизнеспособни клетки** от продуциращия щам, както и за **наличие на ДНК** (чрез PCR – полимеразно-верижна реакция).

Разтворимост: във вода – 3.6 g/L; потенциал за **разпрашаване** – (изследвано по метода Stauber–Neubach) – 6.4 to 6.7 g/m³. **Големината на честиците** – измерени чрез пресяване са под 105 μm в диаметър и 45% под 44 μm в диаметър – 17% (w/w).

СТАБИЛНОСТ

С цел определяне срока на годност са били изследвани три проби – при температура 25°C, 60% относителна влага (RH) за период от 36 месеца, при съхранение в биг-бегове, което съответства на търговската опаковка. Не са били установени загуби до 36-я месец.

Изследвана е и стабилността в минерални премикси за пилета за угояване (без холинхлорид): вложени са били 5% добавка, при температура 25°C, 60% влага, за 6 месеца (в затворени опаковки). При тези опити също не са били констатирани загуби на активно вещество.

Във водата за пиене на животните, при влагане на 1.0 g в 1L, при 30°C и съхраняване при 25°C и 40°C, не са били установени загуби след 24 часа.

УСЛОВИЯ НА УПОТРЕБА

Добавката, според **заявената употреба**, може да се влага във фуражи (вкл. допълващи) или във водата за пиене на животните. Заявителят предлага максимално ниво на влагане **във фуражи** – 50 mg IMP/kg фураж. **Във водата** – 25 mg/L при зайци, домашни птици и свине; за останалите видове животни, заявителят препоръчва, количеството да не надвишава това, което животните биха поели за ден с фуража.

БЕЗОПАСНОСТ

Опасения за безопасността на продукта IMP може да произтекат от характеристики на активната субстанция или от остатъци в крайния продукт с произход от ферментативния процес.

От химична гледна точка, оценяваният краен продукт е с **висока чистота** – неидентифицираните субстанции в добавката представляват по-малко от 1%.

Продуциращият щам не е генно модифициран, показано е че не носи гени за антимикробна резистентност; след пълна геномна секвенция е доказано, че не са налице предпоставки, по време на ферментацията, да се синтезират токсични продукти. В крайния продукт не са намерени жизнеспособни клетки на

продуциращия щам. Всичко изброено дотук показва, че **не са налице опасения за безопасността на продукта за прицелните животни, консуматорите и за околната среда.**

ИМР се разпределя във всички тъкани на животни и растения. Ролята на субстанцията в пуриновия метаболизъм е добре известна, а също и разпадането ѝ до урея и алантоин (при бозайници, с изключение на примати).

Препоръчителните нива на употреба на ИМР във фуражи са в границите на сумарните нуклеотидни нива, които са налични в соево и рибно брашно, и са съответно 38 и 75 mg общо количество нуклеотиди/kg (Mateo и Stein, 2004). Следователно, няма основания за безпокойство за целевите животни, когато диетите са допълнени с ИМР при нива от **50 mg/kg фураж**. Заявителят е поставил условие за прилагане на добавката във водата за пиене на животните, според което приемът следва да съответства на приема на добавката за един ден, ако е вложена във фураж. Панелът FEEDAP има резерви за употреба на добавката чрез водата за пиене на животните, тъй като добавката понижава хигиенните ѝ показатели (EFSA FEEDAP Panel, 2010).

Добавката се метаболизира и екскретира ефективно от тялото на прицелните животни, което гарантира безопасност на консуматорите. В подкрепа на твърдението, Панелът FEEDAP подчертава, че същата субстанция е разрешена и като добавка в храни, с ниво на влагане от 500 mg/kg.

Не се очаква, употребата на добавката в нивата предложени от заявителя, да доведат до повишаване на нивата в околната среда, още повече съединението се намира естествено в тъканите на животни и растения. Така е направен извод, че продуктът не представлява заплаха за околната среда.

Панелът FEEDAP прави извод, че ИМР, продуциран от *C. stationis* КССМ 80161 е безопасен при предложените условия на употреба за прицелни животни, консуматорите и за околната среда. Панелът изказва резерви по отношение на употребата на добавката във водата за пиене на животните, като се аргументира с влошаване на хигиенните показатели.

БЕЗОПАСНОСТ ЗА ПОТРЕБИТЕЛИТЕ

Ефекти върху дихателната система

Потенциал за разпрашаване: три производствени партии от добавката са изследвани по метода Stauber–Neubach – резултатът показва стойности до 6.7 g/m³. Добавката показва брой частици < 100 с размери < 50 µm в диаметър. Стойностите показват, че при вдишване на добавката, потребителите не са изложени на опасност.

Проведен е валиден инхалационен тест при лабораторни животни. Опитът е извършен при женски и мъжки плъхове, съгласно Ръководство 403¹¹: резултатите показват, че LC₅₀ е по-висока от 5.23 mg/L – което показва ниска токсичност.

Ефекти за кожата и очите

Опитите за определяне дразнене на:

- кожата са проведени съгласно OECD Guideline 439. Резултатите показват, че липсват данни за дразнене на кожата;

¹¹ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) guideline 403

- очите са проведени съгласно OECD Guideline 437. Резултатите показват, че липсват данни за дразнене на очите.

Валиден тест е проведен и за определяне на потенциала на субстанцията да причини дермална сенсibiliзация (OECD Guideline 429 (local lymph-node assay) и Method B42 за определяне на кожна сенсibiliзация (local lymph-node assay)), съгласно изискванията на Регламент (ЕО) № 440/2008 на Комисията от 30 май 2008 година¹² (REACH).

Заключение: IMP, продуциран от *C. stationis* КССМ 80161 се смята за нетоксичен при вдишване, не дразни кожата и очите, не е кожен сенсibiliзатор.

ЕФИКАСНОСТ

IMP е вписан в Наръчник на ароматизиращи компоненти (Burdock, 2010) от Асоциацията на производителите на аромати и екстракти (FEMA), като подобрител на вкуса, т.е. **вещество без специфичен вкус, но което има способност да подчертава съществуващи аромати**. Освен това, IMP притежава разрешение за употреба съгласно Регламент (ЕС) № 1129/2011 на Комисията относно добавки в храни.

Панелът FEEDAP приема, че ефектът на IMP да засилва вкуса на храни е документиран добре, следователно не е необходимо по-нататъшно демонстриране на ефикасност, когато се касае за влагане във фуражи или във водата за пиене на животни.

ИЗВОДИ

Добавката се произвежда от негенетично модифициран щам на *C. stationis*, КССМ 80161; в крайния продукт не са открити жизнеспособни клетки от продуциращия щам. Добавката не поражда опасения относно безопасността на посочения щам.

IMP, произведен от *C. stationis* КССМ 80161, се приема за безопасен за целевите видове животни, за консуматорите, потребителите и околната среда. Употребата на добавката с водата за пиене на животните поражда опасения за влошаване на хигиенните ѝ характеристики.

Панелът FEEDAP заключава, че добавката е ефикасна и допринася за подобряване на аромата на фуражи или водата за пиене на животните.

Източник:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6140>
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6140>

Изготвил:

Д-р Марина Загорова

Център за оценка на риска по хранителната верига

¹² Регламент (ЕО) № 440/2008 на Комисията от 30 май 2008 година за определяне на методи за изпитване в съответствие с Регламент (ЕО) № 1907/2006 на Европейския парламент и на Съвета относно регистрацията, оценката, разрешаването и ограничаването на химикали (REACH). (OJ L 142, 31.5.2008, p. 1–739).

Други материали, които касаят безопасност по хранителната верига, са достъпни на електронен адрес: <http://corhv.government.bg>

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056

Ф-НК-7.6-5/0

