

Synthetisch ingrediënt voor kauwgombasis (REV-7)

Synthetic chewing gum base ingredient (REV-7)

Beoordeling van de veiligheid voor de consument, volgens de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten

Assessment of safety for the consumer, in accordance with European Regulation 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients

aan / to:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
the Minister of Health, Welfare and Sport

Nr. 2009-03 BNV, Den Haag, 23 april 2009
No. 2009-03 BNV, The Hague, April 23, 2009

Inhoudsopgave

Samenvatting en conclusies	4
1 Inleiding	6
2 Volledigheid en juistheid van het dossier	7
2.1 Administratieve gegevens	7
2.2 Algemene beschrijving van het voedingsmiddel	7
2.3 Classificatie van het voedingsmiddel voor beoordeling	7
2.4 Informatievergaring over het voedingsmiddel	7
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager	8
2.6 Overige beoordelingen	8
2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager	8
3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens	9
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel	9
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocedé op het voedingsmiddel	10
3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedingsmiddel gebruikte organisme	11
3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedingsmiddel	11
3.5 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedingsmiddel	12
3.6 XII Microbiologische informatie over het voedingsmiddel	12
3.7 XIII Toxicologische informatie over het voedingsmiddel	12
 BIJLAGEN	
Literatuur	36
De commissie	39
Samenvatting van het dossier	41

Contents (English translation)

Summary and conclusions	20
1 Introduction	22
2 Completeness and accuracy of the dossier	23
2.1 Administrative details	23
2.2 General description of the food	23
2.3 Classification of the food for assessment	23
2.4 Collection of information regarding the food	23
2.5 Brief summary provided by the applicant	24
2.6 Other assessments	24
2.7 The applicant's labelling proposal	24
3 Interpretation and evaluation of the data submitted	25
3.1 I Specification of the novel food	25
3.2 II Effects of the production process applied to the food	26
3.3 III History of the organism used as the source of the food	27
3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food	27
3.5 XI Nutritional information on the food	28
3.6 XII Microbiological information on the food	28
3.7 XIII Toxicological information on the food	29
 APPENDICES	
Literature	36
The Committee	39
Summary of the dossier	41

Samenvatting en conclusies

De aanvrager, de firma Revolymer, heeft een veiligheidsdossier ingediend over een synthetisch polymeer als ingrediënt voor kauwgombasis (het onoplosbare deel van kauwgom). Het betreft een reactieproduct van de polymeren *polyisoprene-graft-maleic anhydride* (PIP-g-MA) en *monomethoxy polyethyleneglycol* (MPEG), en wordt door de aanvrager aangeduid als REV-7. Korthedshalve wordt die aanduiding ook in dit rapport gebruikt. Het product is ontwikkeld omdat door de toepassing ervan kauwgomresten gemakkelijker van allerlei oppervlakken te verwijderen zouden zijn. Het dossier is voor de aanvrager opgesteld door de firma Herbal Sciences. De aanvrager stelde in het dossier dat het nieuwe ingrediënt als inert bestanddeel van kauwgom normaal gesproken niet wordt ingeslikt en verteerd, en dat de polymeren zelf niet toxicologisch relevant zijn. Klinische studies of toxicologische onderzoeken in proefdieren waren dan ook niet opgenomen in het oorspronkelijke dossier. De commissie VNV had in principe geen bezwaar tegen die redenering. Wel benadrukte de commissie het belang van een goede productspecificatie bij een dergelijke aanpak. Verder had de commissie kritiek op de kwaliteit van een deel van de aangeleverde informatie. Na vragen van de commissie heeft de aanvrager in verschillende documenten belangrijke wijzigingen en aanvullingen op het dossier verstrekt, waarna de beoordeling kon worden afgerond.

Het dossier beschrijft het productieproces voor REV-7. In essentie is dit de koppeling van polymeren uit de uitgangsstoffen MPEG en PIP-g-MA. Deze beide stoffen zijn geen gebruikelijke ingrediënten voor voedingsmiddelen, en er vindt geen zuivering van het product plaats na de synthese. Daarom is volgens de commissie VNV bij de veiligheidsbeoordeling bijzondere aandacht vereist voor de productspecificatie, inclusief alle mogelijke laagmoleculaire componenten in het eindproduct. Gedurende de beoordelingsperiode heeft de aanvrager daarom verbeterde specificaties opgesteld voor de beide uitgangsstoffen en voor het eindproduct, in overleg met de leveranciers van MPEG en PIP-g-MA. Ook microbiologische criteria zijn in de specificatie opgenomen. Verder heeft de aanvrager informatie verstrekt over het opschalen van het productieproces en over de analyse van vier productbatches volgens de nieuwe specificatie. Daarbij heeft de aanvrager ook aanvullende informatie gegeven over de gebruikte analysemethoden. Volgens de commissie VNV volstaat de nieuwe specificatie van het product en de beschrijving van het productieproces.

De kauwgombasis wordt bij normaal gebruik niet ingeslikt. Toch is een schatting van het gebruik bij de voorgestelde toepassing van REV-7 nodig voor de beoordeling van de veiligheid, in het bijzonder ten aanzien van de laagmoleculaire componenten. De aanvrager verwijst voor schattingen van het gemiddelde gebruik van kauwgom naar verschillende documenten, die niet allemaal in het dossier zijn opgenomen. Gebaseerd op de hoogste schatting van het gemiddelde gebruik (1,6 gram kauwgom per dag) schat de aanvrager het gebruik door *heavy users* (95^e percentiel) op 4,8 gram kauwgom per dag. Bij het voorgestelde gehalte van REV-7 in kauwgom zou dit overeenkomen met 0,72 gram REV-7. Die waarde is vervolgens voor berekeningen in het dossier gebruikt. Hoewel niet alle achterliggende informatie beschikbaar was, vindt de commissie VNV het aannemelijk

dat de aanvrager een voorzichtig hoge schatting van het gebruik van kauwgom heeft gehanteerd.

Na vragen van de commissie VNV heeft de aanvrager nauwkeurig onderzocht welke stoffen in REV-7 kunnen voorkomen, naast de gewenste polymeren. Dit betreft de monomeren isopreen, maleic anhydride en ethyleenoxide, oligomeren, residuen van de oplosmiddelen hexaan en methanol, de additieven butylhydroxytolueen (BHT) en melkzuur, de metalen aluminium, lithium en nikkel, zware metalen, en de stoffen 1,4-dioxaan, formaldehyde, mono- en diethyleenglycol en drie methylglycoethers. Waar mogelijk heeft de aanvrager de grenswaarden voor deze stoffen in de productspecificatie vergeleken met referentiewaarden uit de wetgeving of uit andere literatuur. Op aandringen van de commissie VNV heeft de aanvrager vastgelegd dat het gehalte ethyleenoxide onder de bepaalbaarheidsgrens van 0,2 mg/kg moet liggen. De commissie VNV ziet verder geen bezwaren voor de veiligheid van REV-7 ten aanzien van de genoemde componenten bij de maximale gehalten die in de productspecificatie zijn opgenomen.

In het dossier en de aanvullende informatie is ook experimenteel onderzoek met REV-7 opgenomen. Onderdeel daarvan is een later toegevoegd toxicologisch onderzoek in ratten bij orale toediening gedurende 28 dagen. Daarbij werden geen nadelige effecten opgemerkt ten gevolge van de toediening van het nieuwe ingrediënt. De gemiddelde blootstelling in de hoogste dosisgroep in dit onderzoek bedroeg 6862 mg/kg bw/d. Dat is 572 maal hoger dan de door de aanvrager geschatte dagelijkse inname van 0,72 g REV-7 door een *heavy user* van REV-7 met een lichaamsgewicht van 60 kg. Ook beschrijft de aanvrager een *in vitro* mutageniteitsonderzoek in bacteriën (Ames test), waarbij geen aanwijzingen werden gevonden voor mutagene activiteit van REV-7. Verder verwijst men naar een onderzoek door de fabrikant van PIP-g-MA naar eventuele sensitiserende eigenschappen van die stof in muizen (Local Lymph Node Assay). Omdat dit onderzoek geen volledig uitsluitel gaf, heeft de aanvrager REV-7 in een vergelijkbare proefopzet laten testen. Uit dit onderzoek bleek dat REV-7 geen sensitiserende eigenschappen heeft.

De commissie VNV concludeert uit het totaal van de verstrekte informatie dat REV-7 veilig kan worden gebruikt als onderdeel van kauwgombasis, mits het product voldoet aan de door de aanvrager opgestelde specificatie.

1 Inleiding

Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV) van het Agentschap voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert het ministerie van VWS over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. Deze advisering is onderdeel van de Europese toelatingsprocedure voor nieuwe voedingsmiddelen die is vastgelegd in EU verordening 258/97 (EC97). Dit rapport is het verslag van een zogenoemde eerste beoordeling volgens deze procedure. De tekst van het rapport is opgesteld door het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, in nauwe samenspraak met de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen (commissie VNV).

Op 30 juli 2007 ontving het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen de eerste versie van het veiligheidsdossier voor het product "Synthetisch ingrediënt voor kauwgombasis (REV-7)". Op 12 september 2007, 10 oktober 2007, en 22 februari 2008 werden volgende versies van het dossier ingediend. De laatstgenoemde versie is de definitieve aanvraag, die door de aanvrager ook aan de Europese Commissie is gestuurd (Her08). Het product REV-7 is een nieuw synthetisch polymeer, te gebruiken als ingrediënt voor kauwgombasis (het geheel van onoplosbare bestanddelen in kauwgom).

Het dossier is in een aantal bijeenkomsten besproken door een werkgroep uit de commissie VNV en door de gehele commissie. Omdat het dossier op een aantal belangrijke onderdelen tekortschoot heeft BNV meerdere malen om extra informatie gevraagd bij de aanvrager. De aanvrager heeft het dossier daarop aangevuld op 9 juni 2008 (Her08a), op 12 september 2008 (Her08b), op 7 november 2008 (Her08c), en op 12 maart 2009 (Her09). Sommige van deze documenten bevatten een aantal bijlagen en referenties. De uiteindelijke adviestekst is tenslotte door de commissie VNV getoetst in een plenaire vergadering op 24 maart 2009. Dit rapport is de weergave van de bevindingen van deze commissie.

2 Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De aanvrager is de firma Revolymmer Ltd (Revolymmer Technology Centre, Mostyn, Holywell, Flintshire CH8 9HE, Verenigd Koninkrijk). Het bedrijf Herbal Sciences International Ltd (The Seed Bed Centre, Langston Road, Loughton, Essex IG10 3TQ, Verenigd Koninkrijk) heeft namens de aanvrager het dossier opgesteld en heeft de correspondentie gevoerd met het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen.

2.2 Algemene beschrijving van het voedingsmiddel

De aanvraag betreft een gepatenteerd synthetisch polymeer, REV-7 genaamd, voor gebruik als ingrediënt in kauwgombasis. De aanvrager betoogt dat een stof gebruikt als kauwgombasis niet als additief wordt gezien, maar wel als voedingsmiddel. Dit blijkt uit het *procedural manual* van het Codex Alimentarius Committee (Cod07). Omdat REV-7 geen geschiedenis van veilig gebruik in de voeding heeft, is een beoordeling van de veiligheid van dit product als nieuw voedingsmiddel aangewezen.

2.3 Classificatie van het voedingsmiddel voor beoordeling

De aanvrager beargumenteert in het dossier dat het nieuwe voedingsmiddel volgens Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a) moet worden ingedeeld in klasse 1, subklasse 1.1. Dat wil zeggen: het betreft een eenvoudig mengsel uit een niet genetisch gemodificeerde bron die binnen de Europese Gemeenschap al eerder voor de voeding is gebruikt. Als onderbouwing van een geschiedenis van gebruik voert de aanvrager aan dat synthetische polymeren en natuurlijk polyisopreen al langer worden verwerkt in kauwgombasis. De aanvrager had in een eerdere versie van het dossier aangegeven dat de bron nog niet eerder voor de voeding was gebruikt, zodat het product in subklasse 1.2 zou vallen.

De commissie is van mening dat dit product thuishoort in subklasse 1.2, omdat het een nieuw synthetisch bestanddeel betreft. De informatie in hoofdstuk 6 van het dossier over het gebruik van andere synthetische of natuurlijke polymeren in kauwgombasis, ziet de commissie slechts als achtergrondinformatie. De overige vereiste dossieronderdelen zijn identiek voor producten in subklassen 1.1 en 1.2.

2.4 Informatievergaring over het voedingsmiddel

De informatie die essentieel is voor de beoordeling van de veiligheid van consumptie van het voedingsmiddel in klasse 1, subklasse 1.2, is gespecificeerd aan de hand van de onderstaande thema's die zijn voorgeschreven in Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a):

- I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel
- II Effecten van het gevolgde productieprocedé op het voedingsmiddel
- III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedingsmiddel gebruikte organisme
- IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedingsmiddel
- XI Informatie over de voedingswaarde van het voedingsmiddel
- XII Microbiologische informatie over het voedingsmiddel
- XIII Toxicologische informatie over het voedingsmiddel

De aanvrager heeft de informatie in het dossier in grote lijnen gestructureerd volgens de Europese aanbeveling. Thema III is echter niet aan de orde, omdat het gaat om een synthetisch product. Thema XIII is opgedeeld in twee delen, omdat een apart hoofdstuk is opgenomen over mogelijke allergeniteit. Tenslotte heeft de aanvrager een hoofdstuk toegevoegd over eerder gebruik van andere polymeren in kauwgombasis. De algemene structuur van het eigenlijke dossier was toereikend, maar de meeste informatie die nodig was voor de veiligheidsbeoordeling van dit product is door de firma verstrekt als aanvullende informatie in antwoord op vragen van de commissie VNV.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

Het dossier bevat een samenvatting die aan de andere EU lidstaten is toegezonden, zoals is vereist volgens Verordening (EG) nr. 258/97 (EC97). Deze samenvatting is ook als bijlage bij dit rapport gevoegd.

2.6 Overige beoordelingen

Er zijn de commissie geen andere beoordelingen van dit product bekend.

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Het dossier bevatte geen etiketteringsvoorstel van de aanvrager, hoewel dit is vereist volgens artikel 8 van Verordening (EG) nr. 258/97 (EC97). In aanvullende informatie besprak de aanvrager alleen de voedingswaarde etikettering voor REV-7 (Her08c). In Nederland wordt de etikettering van voedingsmiddelen overigens niet beoordeeld door het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, maar door het Regulier Overleg Warenwet.

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel

Het product, dat door de aanvrager REV-7 wordt genoemd, wordt gevormd door een reactie tussen de polymeren *polyisoprene-graft-maleic anhydride* (PIP-g-MA) en *monomethoxy polyethyleneglycol* (MPEG). MPEG kan reageren met de maleic anhydride zijgroepen in PIP-g-MA, waardoor vertakte polymeren ontstaan. Tijdens de productie van REV-7 wordt verder alleen water toegevoegd. In het dossier zijn als bijlagen specificaties opgenomen voor de beide uitgangsstoffen en voor het uiteindelijke product. Na vragen van de commissie VNV heeft de aanvrager deze specificaties aangepast. De definitieve specificaties zijn te vinden in de bijlagen 4D, 5B en 6D (Her08b, Her09).

Zowel PIP-g-MA als MPEG zijn commercieel verkrijgbare synthetische producten. De uitgangsstof PIP-g-MA wordt voornamelijk gebruikt voor de productie van lijmstoffen. De aanvrager vermeldt dat deze stof wordt geproduceerd door isopreen monomeren te laten polymeriseren tot polyisopreen, dat men vervolgens weer laat reageren met maleic anhydride. Daardoor worden reactieve *maleic anhydride* zijgroepen gekoppeld aan de lineaire polymeren. Bij de productie van REV-7 kunnen deze zijgroepen reageren met MPEG, waarbij de gewenste vertakte polymeren worden gevormd. In de aanvraag wordt PIP-g-MA besproken van de firma Kuraray.

Het beschreven MPEG preparaat bestaat uit lineaire polymeren, met aan één kant een methoxygroep. Het andere uiteinde van het molecuul kan reageren met de maleic anhydride zijgroepen in PIP-g-MA. Een overmaat aan MPEG blijft onveranderd achter in het eindproduct. Het dossier beschrijft MPEG van de firma Clariant. De aanvrager wijst er verder op dat verschillende PEG-preparaten toepassingen kennen als bestanddeel van medicijnen en cosmetica en als voedseladditief.

In het oorspronkelijke dossier waren meetwaarden voor verschillende parameters uit de productspecificatie verspreid over verschillende plaatsen in het dossier. In de aanvullende informatie heeft de aanvrager de analyseresultaten van vier nieuwe productbatches in één tabel weergegeven (Tabel1 in Her08b). De commissie heeft navraag gedaan bij de aanvrager over een onjuiste nummering van de batches in deelrapporten in bijlage 2B bij dit document. De aanvrager heeft daarop bevestigd dat alle analyses op dezelfde vier productbatches zijn uitgevoerd. Om misverstanden te voorkomen over een aantal wijzigingen in de productspecificatie, heeft de aanvrager later een nieuw overzicht van de analyseresultaten verstrekt (in Her09). In dit document heeft de aanvrager ook verklaard om in het vervolg MPEG te zullen gebruiken dat melkzuur in plaats van *4-methyloctanoic acid* als additief bevat.

De commissie VNV hecht veel belang aan een goede specificatie voor dit product, temeer omdat er na de synthese geen verdere zuiveringsstappen worden uitgevoerd. Naast de polymeren kunnen daardoor ook andere bestanddelen van de uitgangsstoffen in het eindproduct aanwezig zijn. De specificatie voor REV-7 bevat dan ook waarden voor restanten van monomeren en oligomeren, oplosmiddelen, additieven, (zware) metalen en enkele andere onzuiverheden. De consequenties van de mogelijke aanwezigheid van

deze stoffen voor de veiligheidsbeoordeling worden afzonderlijk besproken in paragraaf 3.7 van dit rapport. In de specificatie zijn daarnaast nog enkele algemene eigenschappen en microbiologische vereisten opgenomen. De commissie VNV is van mening dat het product REV-7 met deze specificatie voldoende is beschreven. De analyse van vier partijen REV-7 toont aan dat de stof in overeenstemming met deze specificatie kan worden geproduceerd. De grenswaarde voor ethyleenoxide werd na een vraag van de commissie VNV in de definitieve versie van de productspecificatie verlaagd tot 0,2 mg/kg. In drie van de vier geanalyseerde productbatches leek aanvankelijk dat die waarde werd overschreden, maar na nader onderzoek was dat volgens de aanvrager toch niet het geval. De commissie VNV benadrukt dat de aanvrager ervoor verantwoordelijk is dat het product aantoonbaar aan de specificatie voldoet.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieproces op het voedingsmiddel

Het dossier vermeldt dat REV-7 wordt geproduceerd door PIP-g-MA en MPEG onder verhitting in een vaste verhouding te laten reageren. In het dossier wordt het reactieverloop beschreven aan de hand van FT-IR absorptiespectra. Bij de reactie worden geen oplosmiddelen gebruikt. Indien nodig kan water worden toegevoegd aan het einde van de reactie om door hydrolyse alsnog te voldoen aan de specificatie voor het gehalte aan intacte maleic anhydride groepen. De gevormde massa wordt vervolgens in stukjes verdeeld, die bruikbaar zijn voor de productie van kauwgom. Aanvankelijk behandelde het dossier alleen *pilot-scale* synthese. De firma heeft aanvullende informatie verstrekt over het opschalen van het productieproces (Her08a). De firma verklaart daarin HAZOP- en HACCP- principes te hanteren en accreditatie na te streven volgens een standaard van het British Retail Consortium. Uit aanvullende informatie blijkt verder dat de aanvrager bij de producenten van PIP-g-MA en MPEG navraag heeft gedaan naar alle mogelijke onzuiverheden in deze producten, en de verkregen informatie heeft verwerkt in de productspecificatie. Met de firma Kuraray, producent van PIP-g-MA, zijn bovendien afspraken gemaakt over procesbeheersingsmaatregelen om verontreiniging van PIP-g-MA via de gebruikte apparatuur tegen te gaan (Her08b).

In bijlage 14 van het dossier zijn gegevens opgenomen over de stabiliteit van het preparaat gedurende 12 weken bij 40°C en 75% luchtvochtigheid. Monsters werden genomen na 0, 6 en 12 weken. Van deze monsters werd het vochtgehalte bepaald, en tevens werden microbiologische en chromatografische analyses uitgevoerd. Daarbij werden enkele verschillen gevonden in vochtgehalte, in één van de microbiologische analyses en in de hoeveelheid vrij MPEG ten opzichte van gebonden MPEG. Ondanks deze verschillen concludeert de aanvrager dat het product voldoende stabiel is onder deze (kunstmatige) omstandigheden. In bijlage 14 wijst men er tevens op dat er nog een onderzoek loopt naar stabiliteit onder normale bewaarcondities gedurende 12 maanden.

Volgens de commissie VNV is het productieproces voor REV-7 voldoende beschreven door de aanvrager. Uit de beschikbare informatie blijkt dat voldoende aandacht wordt besteed aan het beheersen van parameters die voor de veiligheid van het eindproduct van belang zijn. Na overleg met de leveranciers van de uitgangsstoffen

MPEG en PIP-g-MA zijn specificaties opgesteld voor deze stoffen en voor het eindproduct, en zijn afspraken gemaakt over procesbeheersingsmaatregelen voor de synthese van PIP-g-MA. Uit het gepresenteerde stabiliteitsonderzoek komen geen bijzondere aandachtspunten naar voren, zolang het product aan de opgestelde specificatie blijft voldoen.

3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedingsmiddel gebruikte organisme

REV-7 heeft geen geschiedenis van gebruik. Op deze plaats in het dossier wordt uitleg gegeven over andere bestanddelen van kauwgombasis. De informatie in hoofdstuk 6 van het dossier is hierop een aanvulling, en gaat tevens in op regelgeving voor zulke stoffen in de Verenigde Staten. Daar is een aantal synthetische polymeren toegelaten voor gebruik in kauwgombasis, maar synthetisch polyisopreen hoort daar niet bij. Polyisoprenen uit natuurlijke bronnen mogen echter wel worden gebruikt. Daaronder zijn polyisoprenen met zowel *cis*- als *trans*- configuraties.

De commissie VNV beschouwt dit onderdeel slechts als achtergrondinformatie.

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedingsmiddel

Volgens het dossier zal REV-7 worden gebruikt als ingrediënt in kauwgombasis. Dat is de gebruikelijke aanduiding voor een mengsel van stoffen dat wordt gebruikt als de (onoplosbare) basis van kauwgom, waaraan later de andere ingrediënten zoals zoetstoffen en smaakstoffen worden toegevoegd. REV-7 kan worden toegevoegd aan de kauwgombasis om ervoor te zorgen dat de resten van de kauwgom gemakkelijker te verwijderen zijn van allerlei oppervlakken. Volgens de aanvrager zal het uiteindelijke gehalte REV-7 in de kauwgom maximaal 15% w/w bedragen.

Voor een schatting van het gebruik van kauwgom verwijst de aanvrager naar een aantal bronnen: Zo schat de firma Wrigley's het gemiddelde kauwgomgebruik in het Verenigd Koninkrijk op 120 tot 130 porties per jaar. Dit zou overeenkomen met 360-390 gram kauwgom per jaar, of 0,99-1,07 gram per dag. Verder verwijst de aanvrager naar een document van het *Codex Committee on Food Additives and Contaminants* uit 2006 (Cod06). Uit een voetnoot in dit document blijkt dat het gemiddelde dagelijkse gebruik van kauwgom in de EU wordt geschat op 1 gram per dag, maar een bron voor dat cijfer wordt niet vermeld. Omdat geen gegevens bekend zijn over de verdeling van de inname onder de verschillende gebruikers, hanteert de aanvrager vervolgens de vuistregel dat inname voor het 95^e percentiel ruwweg overeen zal komen met drie maal de gemiddelde inname (WHO 85), dus op basis van de twee genoemde schattingen ongeveer 3 gram kauwgom per dag. Verder verwijst de aanvrager naar een rapport van de UK Food Advisory Committee uit 1994, waarin een gebruik van 4,5 gram kauwgom per dag werd genoemd voor *heavy users* (appendix 15 in Her08). Volgens de aanvrager is dit cijfer waarschijnlijk gebaseerd op het 97,5^e percentiel. Tenslotte zouden commerciële databases volgens de aanvrager het gemiddelde gebruik van kauwgom schatten op 0,4 tot 0,6 kilogram per jaar,

of 1,1 tot 1,6 gram per dag (de rapporten waaruit deze cijfers komen zijn niet opgenomen in het dossier). De eerder genoemde ruwe extrapolatie geeft dan een gebruik van 4,8 gram per dag voor het 95^e percentiel. Bij het maximale gehalte van 15% w/w voor REV-7 in kauwgom komt dit overeen met een gebruik van 0,72 gram REV-7 per dag. Dit getal is verder door de aanvrager gebruikt voor berekeningen in het dossier.

Hoewel niet alle genoemde gegevensbronnen beschikbaar waren voor de beoordeling, acht de commissie VNV het toch aannemelijk dat de aanvrager een voorzichtig hoge inschatting heeft gemaakt van de te verwachten inname van REV-7 bij het voorgestelde gebruik ervan in kauwgom. Ten aanzien van de polymeren in het product moet daarbij ook worden opgemerkt dat de onoplosbare delen van kauwgom bij normaal gebruik voor het grootste deel niet worden doorgeslikt, maar worden weggegooid.

3.5 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedingsmiddel

De aanvrager wijst erop dat het een kenmerk van kauwgombasis is dat het niet wordt geabsorbeerd, en dus geen voedingswaarde heeft (in tegenstelling tot sommige andere componenten van kauwgom). De aanvrager gaat op deze plaats in het dossier in op de mogelijke aanwezigheid van andere stoffen die voor de veiligheidsbeoordeling van belang kunnen zijn. De gegevens over dergelijke stoffen worden in dit rapport besproken in paragraaf 3.7.

3.6 XII Microbiologische informatie over het voedingsmiddel

Het oorspronkelijke dossier vermeldt de microbiologische analyse van drie proefbatches REV-7, volgens een methode uit de Europese Farmacopee voor plastics die worden gebruikt bij farmaceutische producten. In de aanvullende informatie (Her08b) zijn gegevens te vinden over de microbiologische analyse van vier productbatches na het opschalen van het productieproces. Daarbij zijn deels andere, gebruikelijke analysemethoden toegepast. Verder stelt de aanvrager dat microbiële verontreiniging van het product onwaarschijnlijk is vanwege de hoge temperatuur bij de productie en het hanteren van HACCP procedures. De gehanteerde microbiologische criteria zijn opgenomen in de definitieve specificatie voor REV-7 (appendix 4D in Her09).

Volgens de commissie VNV is de microbiologische veiligheid van REV-7 voldoende onderbouwd.

3.7 XIII Toxicologische informatie over het voedingsmiddel

3.7.1 Polymeren

De aanvrager benadrukt dat in het algemeen geen nadelige effecten te verwachten zijn van polymeren met een molecuulgewicht groter dan 1000 dalton (zie bijvoorbeeld EFSA08). Daarom concentreert men zich in het dossier vooral op laagmoleculair materiaal en op mogelijke verontreinigingen in REV-7. In de aanvullende informatie heeft

de aanvrager desgevraagd meer gegevens verstrekt over zulke stoffen en heeft men ook de productspecificatie aangepast. Verder wordt in het dossier afzonderlijk aandacht besteed aan eventuele mutagene of allergene eigenschappen van REV-7. Aanvankelijk was geen toxicologisch onderzoek beschikbaar met REV-7, maar de firma heeft later alsnog resultaten overlegd van een toxicologisch onderzoek in ratten bij orale toediening gedurende 28 dagen (besproken in paragraaf 3.7.3).

Volgens het dossier is over de uitgangsstof PIP-g-MA geen specifieke toxicologische informatie beschikbaar. Er zou wel toxicologisch onderzoek gedaan zijn aan polyisopreen, waarbij zou zijn bepaald dat de orale LD50 in de rat boven de 2.000 mg/kg bw zou liggen. Dit onderzoek is niet opgenomen in het dossier, maar de aanvrager verwijst als bron naar een productbrochure van de firma Kuraray over *Liquid Isoprene Rubber* uit 2003.

In de tekst over de uitgangsstof MPEG refereert de aanvrager aan een advies van de EFSA over het gebruik van PEG als coating voor voedingssupplementen (EFSA06). In dit document wordt verwezen naar de ADI van maximaal 10 mg/kg bw, die door JECFA is vastgesteld voor PEG, en de *group TDI* van 5 mg/kg bw die door de SCF werd bepaald voor PEG en triethyleenglycol. Op basis van deze *group TDI* rekent men in het dossier vervolgens met het getal van 300 mg/d als bovengrens voor de inname van MPEG door een persoon van 60 kg. Bij een dagelijks gebruik van 0,72 g REV-7 door een *heavy user* wordt deze bovengrens benaderd als men kijkt naar het totale gehalte MPEG. Volgens het dossier zal echter het grootste deel van deze polymeren niet vrijkomen uit de kauwgom. In het dossier wordt een experiment beschreven, waarin een hoeveelheid kauwgom met 12% w/w REV-7 in gesimuleerd speeksel werd gebracht in een opstelling die een kauwbeweging nabootste. Na 60 minuten werd onderzocht hoeveel MPEG was vrijgekomen uit het monster. In een ander experiment werd een hoeveelheid REV-7 overnacht geroerd in een gesimuleerd maagsap. Onder deze omstandigheden bleken slechts zeer kleine hoeveelheden MPEG vrij te komen uit REV-7.

Volgens de commissie VNV is het aannemelijk dat REV-7 voornamelijk bestaat uit inerte polymeren, waarvan bij normaal gebruik het overgrote deel niet wordt doorgeslikt. De commissie heeft geen bezwaar tegen de aanpak van de aanvrager voor dit type product, waarbij het zwaartepunt van de veiligheidsbeoordeling ligt bij de analyse van laagmoleculaire componenten in het product, aangevuld met een beperkte hoeveelheid andere experimentele gegevens. Wel is volgens de commissie bij deze benadering een degelijke productspecificatie van essentieel belang voor de veiligheid.

3.7.2 Laagmoleculaire componenten

Residuen van monomeren en oligomeren

Theoretisch kan REV-7 monomeren en oligomeren bevatten, afkomstig van de synthese van PIP-g-MA en MPEG. In de specificatie voor REV-7 zijn daarom grenswaarden opgenomen voor isopreen en maleic anhydride (beide uit PIP-g-MA), ethyleenoxide (uit MPEG), en oligomeren uit beide uitgangsstoffen.

Isopreen is een monomeer dat wordt gebruikt voor de productie van PIP-g-MA. De stof is geclassificeerd als mogelijk carcinogeen voor de mens (IARC99), maar is ook in

lage gehalten aanwezig in biologische systemen als een normale metabooliet. Uit aanvullende informatie bij het dossier blijkt dat isopreen niet aantoonbaar is in REV-7 bij een bepaalbaarheidsgrens van 0,05 mg/kg (Her08c). De theoretische dagelijkse inname van isopreen uit REV-7 zou daardoor voor een *heavy consumer* maximaal 36 ng kunnen bedragen. Deze hoeveelheid is zeer klein vergeleken met de natuurlijke blootstelling aan isopreen, inclusief de endogene productie in de mens (NTP08).

In de specificatie voor het gebruikte MPEG is een grenswaarde opgenomen voor ethyleenoxide van 10 mg/kg (Her09). Die stof wordt gebruikt voor de synthese van MPEG, maar is tevens geclassificeerd als carcinogeen voor de mens (IARC94). In aanvullende informatie bij het dossier werd de afwezigheid van ethyleenoxide in de onderzochte vier batches REV-7 gemeld bij een aantoonbaarheidsgrens van 1 mg/kg (Her08b). In eerdere rapporten van het SCF en de EFSA is echter de aanbeveling opgenomen om het gehalte aan ethyleenoxide verder te beperken tot onder de huidige aantoonbaarheidsgrens van 0,2 mg/kg (SCF02, EFSA06). Na een vraag van de commissie VNV heeft de aanvrager de laatstgenoemde grenswaarde overgenomen in de specificatie voor REV-7 (Her08c). Volgens dit document bedroeg het gehalte aan ethyleenoxide in drie van de vier geanalyseerde batches REV-7 meer dan 0,2 mg/kg. Uit vervolgonderzoek concludeerde de aanvrager echter dat het werkelijke gehalte aan ethyleenoxide ook voor deze batches onder de 0,2 mg/kg lag (Her09).

In het oorspronkelijke dossier was een grenswaarde voor oligomeren van 0,6% opgenomen in de specificatie voor REV-7. In antwoord op vragen van de commissie VNV verklaarde de aanvrager dat de aanvankelijk gerapporteerde waarden niet overeenkwamen met de werkelijke aanwezigheid van oligomeren met een molecuulgewicht kleiner dan 1000 dalton. Die uitspraak werd onderbouwd met aanvullend onderzoek volgens andere methoden (Her08a, Her08b, Her08c). In de uiteindelijke specificatie voor REV-7 zijn afzonderlijke grenswaarden opgenomen voor oligomeren uit PIP-g-MA en MPEG (beide werden gesteld op minder dan 50 mg/kg).

Volgens de uiteindelijke specificatie zal REV-7 minder dan 0,1% vrij maleic anhydride bevatten (Her09). Bij dit maximale gehalte zou een *heavy user* 0,72 mg per dag van deze stof binnen kunnen krijgen. De *group Tolerable Daily Intake* (TDI) voor *maleic anhydride* en *maleic acid* is vastgesteld op 0,5 mg/kg bw (SCF86). Daaruit volgt dat de geschatte maximale inname van maleic anhydride uit REV-7 voor een persoon van 60 kg 2,4% zou bedragen van de TDI-waarde.

Volgens de commissie VNV is de veiligheid van het product ten aanzien van residuen van monomeren en oligomeren voldoende gegarandeerd door de grenswaarden die in de specificatie voor REV-7 zijn opgenomen.

Oplosmiddelresiduen

Het dossier beschrijft dat residuen van hexaan (volgens de aanvrager gaat het om *n*-hexaan) en methanol aanwezig zouden kunnen zijn als gevolg van het gebruik van deze oplosmiddelen bij de synthese van de uitgangsstoffen. In de specificatie van REV-7 is opgenomen dat het gehalte hexaan lager dan 0,75 mg/kg moet zijn. De vier onderzochte batches voldoen aan deze eis (Her08b). Omdat maximaal 15% REV-7 in kauwgom zal

worden gebruikt, komt het gehalte hexaan in kauwgom ten gevolge van het gebruik van dit ingrediënt op maximaal 0,11 mg/kg. In de Europese richtlijn 88/344/EEC (EC 97b, geconsolideerde versie van 23 december 1997) worden maximale gehalten hexaan voor bepaalde typen voedingsmiddelen genoemd: 1 mg/kg voor vet, olie of cacao boter, en hogere normen voor bepaalde - met name genoemde - ontvette producten. Kauwgom valt niet onder de genoemde producten, maar het gehalte hexaan ligt onder de laagste vastgestelde norm in dit document. Bij het voorgestelde gebruik van REV-7 zal de inname van restanten hexaan zeer gering zijn.

Voor methanol is een grenswaarde van 2 mg/kg vastgelegd in de specificatie voor REV-7. In de vier onderzochte productbatches was het gehalte methanol onder de bepaalbaarheidsgrens van 1 mg/kg. Volgens de specificatie kan een gebruik van maximaal 15% REV-7 in kauwgom resulteren in een gehalte methanol in die kauwgom van 0,3 mg/kg. De aanvrager wijst erop dat volgens Europese wetgeving methanol tot 10 mg/kg in voedingsmiddelen is toegestaan (EC97b).

Volgens de commissie VNV volstaan de grenswaarden voor hexaan en methanol in de specificatie voor REV-7.

Additieven

De aanvrager merkt op dat de uitgangsstof PIP-g-MA butylhydroxytolueen (BHT) kan bevatten als stabilisator tot maximaal 1000 mg/kg. Daarom heeft men in de definitieve specificatie voor REV-7 een theoretische maximumwaarde van 570 mg BHT per kg opgenomen. De gemeten waarden voor BHT in vier batches REV-7 liggen echter lager (77-317 mg/kg). In het dossier is aangegeven dat REV-7 tot maximaal 15% zal worden gebruikt in kauwgom. Bij een maximaal gehalte van 570 mg/kg BHT in REV-7 kan die kauwgom dus uit deze bron 85,5 mg BHT per kg bevatten. Dat is lager dan de grenswaarde van 400 mg/kg voor BHT in kauwgom, die in Europa is toegestaan (EC95). Deze grenswaarde betreft echter het totaal van de antioxidanten gallaten, TBHQ en BHT en BHA. Ook kunnen andere ingrediënten van de kauwgom deze antioxidanten bevatten. De producent van de kauwgom moet uiteindelijk voldoen aan de voorwaarden die voor dat product gelden. Door de JECFA is een ADI vastgesteld voor BHT van maximaal 0,3 mg/kg bw (JECFA04). Voor een persoon van 60 kg komt dat overeen met een maximale dagelijkse inname van 18 mg BHT. De in dit dossier geschatte inname van 0,72 g REV-7 door een *heavy user* zou volgens de specificatie van REV-7 overeenkomen met ten hoogste 0,41 mg BHT, of 2,3% van de ADI bij een lichaamsgewicht van 60kg.

In tussenversies van de specificatie voor REV-7 was een grenswaarde opgenomen voor de stof 4-methyloctaanzuur, die als additief aan het gebruikte MPEG werd toegevoegd. In de geanalyseerde batches REV-7 lag het gehalte 4-methyloctaanzuur onder de 70 mg/kg (Her09). In hetzelfde document heeft de aanvrager echter aangegeven in het vervolg MPEG te zullen gebruiken, waaraan melkzuur is toegevoegd in plaats van 4-methyloctaanzuur. Het maximale gehalte melkzuur is in de specificatie van REV-7 gesteld op 430 mg/kg (Her09). Melkzuur is toegelaten voor gebruik als levensmiddelenadditief onder nummer E270. Volgens de

JECFA was het niet nodig om een numerieke ADI vast te stellen voor deze stof (JECFA74).

Volgens de commissie VNV volstaan de grenswaarden voor BHT en melkzuur in de specificatie voor REV-7.

Metalen

In de uiteindelijke specificatie voor REV-7 heeft de aanvrager een grenswaarde opgenomen voor het totaal aan zware metalen van 0,5 mg/kg (Her09). Op basis van deze productspecificatie zou de dagelijkse inname door een *heavy user* van één van deze elementen uit REV-7 theoretisch ten hoogste 0,36 µg kunnen bedragen. Voor een persoon van 60 kg komt dat overeen met 0,006 µg/kg bw per dag. Die waarde ligt ruimschoots onder de TDI-waarden uit de literatuur voor de afzonderlijke zware metalen (6 µg/kg bw voor antimoon, 1 µg/kg bw voor arseen, 0,5 µg/kg bw voor cadmium, 3,6 µg/kg bw voor lood en 2 µg/kg bw voor anorganisch kwik) (WHO03, Baa01). Die conclusie blijft ook geldig als de recent door EFSA bepaalde *tolerable weekly intake* van 2,5 µg/kg bw voor cadmium wordt gehanteerd (EFSA09). Bij de analyse van REV-7 werden overigens afzonderlijke waarden geregistreerd voor antimoon, arsenicum, cadmium, lood en kwik (ieder op of onder een grenswaarde van 0,1 mg/kg in Her08b). Bij deze waarden zal de werkelijke blootstelling aan zware metalen uit REV-7 nog lager zijn dan in de bovenstaande schatting op basis van de productspecificatie.

Volgens het dossier kan REV-7 aluminium bevatten uit de uitgangsstof PIP-g-MA. Het gehalte aluminium in REV-7 bedraagt volgens de productspecificatie maximaal 3 mg/kg (Her09). De maximale inname door een *heavy user* komt daardoor op 2,16 µg aluminium per dag, of 0,252 µg/kg bw per week voor een persoon van 60 kg. Dit is slechts een fractie van de *provisional tolerable weekly intake* (PTWI) voor aluminium van 1mg/kg bw (JECFA06).

Het is verder volgens de aanvrager van belang om het gehalte lithium te bepalen voor REV-7, omdat bij de productie van isopreen (als precursor voor PIP-g-MA) een lithium-katalysator wordt gebruikt. Deze wordt na de polymerisatie weggewassen, maar sporen ervan zouden in REV-7 kunnen achterblijven. Volgens de specificatie kan REV-7 maximaal 0,5 mg/kg lithium bevatten (Her09). De maximale dagelijkse inname uit REV-7 door een *heavy user* bedraagt daardoor 0,36 µg, of 0,006 µg/kg bw voor een persoon van 60 kg. Dat is slechts een fractie van de *group TDI* van 0,01 mg/kg bw voor lithium in enkele verbindingen (SCF95).

Volgens het dossier kan REV-7 als verontreiniging nikkel bevatten uit de uitgangsstof PIP-g-MA. In de specificatie voor REV-7 is een grenswaarde voor nikkel opgenomen van 0,5 mg/kg (Her09). Volgens de schatting van de aanvrager zou een *heavy user* daarom dagelijks maximaal 0,36 µg nikkel binnenkrijgen, of 0,006 µg/kg bw voor een persoon van 60 kg. Dit is slechts een fractie van de TDI van 50 µg/kg bw (Baa01). Het gehalte nikkel in de vier geanalyseerde batches REV-7 was lager dan de grenswaarde uit de specificatie.

Volgens de commissie VNV volstaan de grenswaarden voor de genoemde metalen in de specificatie voor REV-7.

Andere onzuiverheden uit de uitgangsstoffen

In de definitieve specificatie voor REV-7 zijn ook grenswaarden voor een aantal andere stoffen opgenomen, die kunnen voorkomen in het als grondstof gebruikte MPEG (Her09). De aanvrager bespreekt deze stoffen in de aanvullende informatie bij het dossier (Her08b, Her08c, Her09). Mono- en diethyleenglycol en 1,4-dioxaan zijn bekende bijproducten bij de synthese van PEG-preparaten (EFSA06). De JECFA heeft bij het bepalen van de ADI voor PEG rekening gehouden met de aanwezigheid van deze verbindingen (JECFA09).

Voor mono- en diethyleenglycol is een *group TDI* bepaald van 0,5 mg/kg bw (SCF86, SCF02a). Aangezien de specificatie voor REV-7 grenswaarden bevat voor monoethyleenglycol en diethyleenglycol van respectievelijk 200 mg/kg en 30 mg/kg, zal een *heavy user* dagelijks maximaal 0,166 mg innemen van deze stoffen samen. Voor iemand van 60 kg komt dat overeen met 0,0028 mg/kg bw, of 0,56% van de genoemde *group TDI*.

De specificatie voor REV-7 bevat ook grenswaarden voor de verbindingen methylmonoglycol, methyldiglycol en methyltriglycol. De reden hiervoor is dat deze stoffen zijn opgenomen in de specificatie voor de uitgangsstof MPEG (Her09). De aanvrager verwees naar een overzicht uit 2005 van de Europese Commissie van monomeren en additieven voor bepaalde materialen die met voedingsmiddelen in contact komen. In dit document was een tijdelijke TDI-waarde (*group t-TDI*) van 0,05 mg/kg bw opgenomen voor methyl monoglycol (*ethyleneglycol monomethyl ether*) en een aantal verwante verbindingen. Bij het aanvankelijk genoemde gehalte methylmonoglycol van maximaal 5 mg/kg zou een *heavy user* per dag maximaal 3,6 µg van deze stof binnen kunnen krijgen uit 0,72 g REV-7. Voor een persoon van 60 kg zou dit 0,12% van de genoemde *group t-TDI* waarde bedragen. Geen van de drie methylglycolethers uit de specificatie is echter nog te vinden in de meest recente versie van de genoemde lijst (EC08). BNV heeft bij de aanvrager navraag gedaan naar bruikbare recente referentiewaarden voor deze stoffen. Uit het antwoord van de firma blijkt dat zulke gegevens niet beschikbaar zijn (Her09). Wel heeft de aanvrager op basis van nieuwe analyses de grenswaarden in de productspecificatie voor REV-7 kunnen verlagen tot 3 mg/kg voor methylmonoglycol, 4 mg/kg voor methyldiglycol en 7 mg/kg voor methyltriglycol. Deze waarden komen overeen met een maximale dagelijkse inname van respectievelijk 2,2 µg, 2,9 µg en 5,0 µg door een *heavy user* van REV-7. De aanvrager hanteert vervolgens een beslisboom (Kro04) volgens de zogenoemde TTC -benadering (*Threshold of Toxicological Concern*) om te onderbouwen dat geen veiligheidsrisico te verwachten is bij een inname van minder dan 90 µg per dag voor ieder van deze stoffen. De commissie accepteert de bovenstaande onderbouwing voor de berekende lage blootstelling aan de methylglycolen.

Voor de stof 1,4-dioxaan heeft de aanvrager een grenswaarde van 2 mg/kg in REV-7 gespecificeerd. Volgens de schatting van de aanvrager zal een *heavy user* daarom dagelijks maximaal 1,44 µg van deze stof consumeren uit 0,72 g REV-7, ofwel 0,024 µg/kg bw voor een persoon van 60 kg. In het *11th Report on Carcinogens* wordt de stof geclassificeerd als *reasonably anticipated to be a human carcinogen* (NTP08). Omdat waargenomen carcinogene effecten in proefdieren waarschijnlijk op een niet-genotoxisch mechanisme berusten, kan een NOAEL waarde worden gehanteerd, die is bepaald op

10 mg/kg bw/d (SCF02a). Deze NOAEL-waarde is ruim 400.000 maal hoger dan de geschatte maximale inname uit REV-7. In een andere recente publicatie werden overigens orale NOAEL waarden vastgesteld voor 1,4-dioxaan van 52 mg/kg bw/d in de rat en 170 mg/kg bw/d in de muis (Kan08). De aanvrager noemt deze referentie niet in het dossier, maar de veiligheidsmarge zou bij gebruik van deze waarden nog groter zijn.

In de uiteindelijke specificatie voor REV-7 is een grenswaarde opgenomen voor formaldehyde van 3 mg/kg. Deze stof kan als onzuiverheid in het product voorkomen door het gebruik van MPEG bij de synthese. De aanvrager wijst erop dat in de EU een *specific migration limit* voor formaldehyde uit *food contact materials* is vastgesteld van 15 mg/kg. Deze waarde betreft overigens het totaal aan formaldehyde en hexamethyleentetramine (EC08). Daarmee ligt het gehalte aan formaldehyde in REV-7 ruim onder het maximaal toegestane gehalte in voedingsmiddelen ten gevolge van migratie uit plastics (waarbij men uitgaat van een dagelijkse consumptie van 1 kg van die voedingsmiddelen). Door gebruik van REV-7 zou een heavy user 2,16 µg formaldehyde per dag kunnen consumeren. Dat is zeer gering in vergelijking met de blootstelling uit andere bronnen, waaronder endogeen formaldehyde in gebruikelijke voedingsmiddelen (WHO89).

Volgens de commissie VNV volstaan de grenswaarden in de specificatie voor REV-7 ten aanzien van deze onzuiverheden uit de grondstof MPEG.

3.7.3 Experimenteel onderzoek aan het eindproduct

28-dagen toxicologisch onderzoek in ratten

In het oorspronkelijke dossier waren geen gegevens opgenomen over toxicologisch onderzoek in proefdieren met het nieuwe voedingsmiddel. Als aanvulling op het dossier heeft de aanvrager in september 2008 alsnog resultaten overlegd van een proefdierstudie in ratten. Het betreft een GLP-studie, uitgevoerd volgens OECD Guideline 407 (Bijlage 3B in Her08b). Vier groepen van ieder 10 mannelijke en 10 vrouwelijke ratten kregen voer met respectievelijk 0, 30.000, 50.000, of 80.000 ppm REV-7. Dat resulteerde in een gemiddelde inname in die groepen van 0, 2394, 4160 en 6879 mg/kg bw/d bij de mannelijke ratten en 0, 2352, 4182 en 6844 mg/kg bw/d bij de vrouwelijke. Er werden geen nadelige effecten waargenomen, die aan de toediening van REV-7 toe te schrijven waren. De onderzoekers concludeerden daarom dat in dit 28-dagen onderzoek een NOAEL voor REV-7 van 80.000 ppm in het voer was vastgesteld. Gemiddeld over de beide seksen bedroeg de hoogst geteste inname 6862 mg/kg bw/d. Volgens de schatting van de aanvrager zou een *heavy user* dagelijks 0,72 g REV-7 kunnen gebruiken, wat bij een lichaamsgewicht van 60kg overeenkomt met 12 mg/kg bw/d. In het proefdieronderzoek is dus maximaal 572 keer zoveel REV-7 toegediend (de afleiding op pagina 15 van Her08b is onjuist).

De commissie VNV ziet geen bezwaren tegen de conclusies in dit onderzoeksrapport.

Ames test

In het dossier zijn de resultaten opgenomen van een *in vitro* mutageniteitsonderzoek aan REV-7 (Ames-test). In het beschreven onderzoek in vijf stammen van *Salmonella*

typhimurium, met en zonder metabole activatie, werden geen aanwijzingen gevonden voor mutagene activiteit.

De commissie VNV vond het in principe niet nodig om mutageniteit experimenteel uit te sluiten. Het beschreven onderzoek geeft geen aanleiding tot commentaar.

Allergeniteit

Het dossier behandelt in een apart hoofdstuk eventuele allergene eigenschappen van REV-7. De verstrekte informatie over allergische reacties tegen latex is niet erg relevant, omdat het polyisopreen dat gebruikt wordt voor de productie van PIP-g-MA synthetisch is. Bijlagen 25 en 26 bij het dossier beschrijven experimentele gegevens over resp. PIP-g-MA en REV-7 in een *local lymph node assay* (LLNA) in muizen. In die proefopzet wordt onderzocht of contact met de huid kan leiden tot een overgevoeligheidsreactie. Voor PIP-g-MA werd in het eerste onderzoek van de leverancier Kuraray een waarde gevonden, die precies overeenkomt met de grenswaarde die bepaalt of een stof als *sensitiser* moet worden gezien. Doordoor kon niet worden uitgesloten dat PIP-g-MA een overgevoeligheidsreactie kan veroorzaken. In hetzelfde onderzoek wordt geconcludeerd dat polyisopreen geen *sensitiser* is. De aanvrager speculeert dat het resultaat voor PIP-g-MA wellicht is veroorzaakt door de aanwezigheid van de intacte maleic anhydride zijgroepen, die reageren bij de synthese van REV-7. Uit het vervolgonderzoek dat in opdracht van de aanvrager is uitgevoerd blijkt in ieder geval dat REV-7 geen *sensitiser* is.

Volgens de commissie VNV zijn er geen aanwijzingen voor eventuele allergene eigenschappen van REV-7.

Summary and conclusions

The applicant, a company named Revolmer, submitted a safety dossier on the use of a synthetic polymer as an ingredient for chewing gum base material (or 'gum base', the insoluble component of chewing gum). The material in question is a reaction product of the polymers polyisoprene-graft-maleic anhydride (PIP-g-MA) and monomethoxy-polyethylene glycol (MPEG), referred to by the applicant as REV-7. For convenience, this name has been adopted for use in this report. The product has been developed with a view to making gum easier to remove from a variety of surfaces. The dossier was compiled for the applicant by a company named Herbal Sciences. In the dossier, the applicant asserts that the new ingredient, as an inert component of chewing gum, would not normally be swallowed and digested, and that the polymers themselves are not toxicologically significant. For this reason, no clinical study data or toxicological animal study data were provided in the original dossier. The Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee) did not dispute the premises behind this approach. However, the Committee did stress the importance of good product specification in the context of such an approach. In addition, the Committee was critical of the quality of some of the information provided. In response to questions raised by the Committee, the applicant submitted several documents, containing significant changes to the dossier and providing supplementary information, thus enabling the assessment process to be brought to a conclusion.

The dossier describes the production process for REV-7. In essence this entails the bonding of polymers from the starting materials MPEG and PIP-g-MA. Neither of these substances is normally used as an ingredient in food, and the product does not undergo further refinement after the synthesis. The VNV Committee therefore took the view that, for the purpose of safety assessment, particular attention should be paid to the product specification, including all the low-molecular-weight (LMW) components that might be found in the end product. In the course of the assessment period, the applicant accordingly submitted improved specifications for both starting materials and for the end product, in consultation with its suppliers of MPEG and PIP-g-MA. Microbiological criteria are also included in the specification. The applicant also provided information about scaling up of the production process and about the analysis of four product batches against the new specification. Supplementary information on the analysis methods used was submitted as well. The VNV Committee is of the opinion that the new product specification and production process definition are adequate.

Chewing gum base material is not normally swallowed. Nevertheless, an estimate of the amount of any REV-7-based gum likely to be used is necessary for assessment of the ingredient's safety, particularly as associated with LMW components. For estimates of typical levels of gum usage, the applicant referred to various documents, not all of which were included in the dossier. On the basis of the highest estimate of average usage (1.6 grams of gum per day), the applicant estimated that a heavy user (95th percentile) could be expected to consume 4.8 grams of chewing gum per day. Given the proposed content of REV-7 in the gum, this would imply exposure to 0.72 grams of REV-7. That

figure was accordingly used as a basis for the calculations presented in the dossier. Although not all the supporting information was made available, the VNV Committee considers it reasonable to suppose that the applicant has erred on the side of caution and adopted a high estimate of chewing gum usage levels.

In response to questions raised by the VNV Committee, the applicant performed a detailed analysis to establish what substances (other than the intended polymers) could be found in REV-7. It was established that the monomers isoprene, maleic anhydride and ethylene oxide, oligomers, residues of the solvents hexane and methanol, the additives butylated hydroxytoluene (BHT) and lactic acid, the metals aluminium, lithium and nickel, heavy metals, and the substances 1,4-dioxane, formaldehyde, mono- and diethylene glycol and three methyl glycol ethers were liable to be present. Where possible, the applicant compared the limits for these substances included in the product specification with the reference values given in the legislation or other literature. At the prompting of the VNV Committee, the applicant established that the level of ethylene oxide had to be below the detection limit of 0.2 mg/kg. The VNV Committee concluded that the information on the composition of REV-7 gave no cause for concern regarding the substance's safety, assuming the maximum levels included in the product specification.

The dossier and the supplementary information also included data from experimental research with REV-7. One of the studies reported was a toxicological study, in which the substance was administered orally to rats for twenty-eight days. The study detected no adverse effects attributable to use of the new ingredient. The average exposure in the highest-dose group in this research was 6,862 mg/kg bw/d. That is 572 times higher than the daily intake of 0.72 grams of REV-7 estimated by the applicant for a heavy user with a bodyweight of 60 kg. The applicant additionally described a bacterial *in vitro* mutagenicity study (Ames test), which revealed no evidence of mutagenic activity on the part of REV-7. Also cited was a local lymph node assay carried out on mice by the manufacturer of PIP-g-MA, with a view to investigating the possibility of that substance having sensitizing properties. Because the assay could not definitely exclude the possibility under consideration, the applicant investigated the properties of REV-7 using a similar study design. The conclusion of the applicant's study was that REV-7 did not have sensitizing properties.

On the basis of the entire body of information made available, the VNV Committee concluded that REV-7 can safely be used as an ingredient of chewing gum base material, provided that the product meets the specification defined by the applicant.

1 Introduction

The Novel Foods Unit (BNV) of the Medicines Evaluation Board (CBG) advises the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) on the safety of novel foods. This advisory mechanism is part of the European authorisation procedure for novel foods, as provided for in EU Regulation 258/97 (EC97). This report concerns a so-called 'initial assessment' under this procedure. The report has been prepared by the Novel Foods Unit, in close consultation with the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee).

On 30 July 2007, the Novel Foods Unit received the first version of the safety dossier for the product 'Synthetic chewing gum base ingredient (REV-7)'. On 12 September 2007, 10 October 2007 and 22 February 2008, subsequent versions of the dossier were submitted. The last of those versions formed the definitive application, which was also submitted to the European Commission by the applicant (Her08). The product REV-7 is a novel synthetic polymer, for use as an ingredient of chewing gum base material (or 'gum base', the body of insoluble components in chewing gum).

The dossier was discussed at several meetings by a VNV subcommittee and by the VNV Committee as a whole. Because the dossier was initially considered lacking in a number of important respects, the BNV asked the applicant for extra information on several occasions. In response, the applicant supplemented the dossier on 9 June 2008 (Her08a), on 12 September 2008 (Her08b), on 7 November 2008 (Her08c) and on 12 March 2009 (Her09). Some of the documents in question include several appendices and references. The final version of the report was considered by the VNV Committee at a plenary session on 24 March 2009. This report reflects the VNV Committee's findings.

2 Completeness and accuracy of the dossier

2.1 Administrative details

The applicant is a company called Revolymer Ltd (Revolymmer Technology Centre, Mostyn, Holywell, Flintshire CH8 9HE, UK). The company Herbal Sciences International Ltd (The Seed Bed Centre, Langston Road, Loughton, Essex IG10 3TQ, UK) compiled the dossier on the applicant's behalf and corresponded with the Novel Foods Unit.

2.2 General description of the food

The application concerns a patented synthetic polymer, known as REV-7, intended for use as an ingredient in chewing gum base material. The applicant contended that a substance used as chewing gum base material should not be regarded as an additive, but as a food. This contention is supported by the procedural manual of the Codex Alimentarius Committee (Cod07). Because REV-7 has no history of safe use in foodstuffs, it is necessary to assess the safety of this product as novel food.

2.3 Classification of the food for assessment

In the dossier, the applicant argues that the novel food should be placed in class 1, subclass 1.1, as described in Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a). Such classification implies that the food is a simple mixture of material from a non-genetically modified source, which has previously been used in foodstuffs within the European Community. As evidence of the history of use, the applicant makes the point that synthetic polymers and natural polyisoprene are established components of chewing gum base material. In a previous version of the dossier, the applicant indicated that the source had not previously been used in foodstuffs, so that the product should be placed in subclass 1.2.

The Committee takes the view that this product belongs to subclass 1.2, because it is a new synthetic component. The Committee accordingly regards the information contained in section 6 of the dossier, concerning the use of other synthetic and natural polymers in chewing gum base material, merely as background information. In other respects, the same requirements apply to the information to be provided in the dossier regardless of whether the product belongs to subclass 1.1 or subclass 1.2.

2.4 Collection of information regarding the food

The information that is required for assessment of the safety of the consumption of a food belonging to class 1, subclass 1.2, is listed below. The topics are as specified in Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a):

- I Specification of the novel food
- II Effects of the production process applied to the food
- III History of the organism used as the source of the food
- IX Anticipated intake and extent of use of the food
- XI Nutritional information on the food
- XII Microbiological information on the food
- XIII Toxicological information on the food

The structure of the information presented in the dossier is broadly in line with the European recommendation. However, topic III is not relevant, since the product is synthetic. The information on topic XIII is subdivided, insofar as a separate section has been devoted to potential allergenicity. Finally, the applicant has added a passage on the previous use of other polymers in chewing gum base material. The general structure of the dossier itself is acceptable, but most of the information that was required for the safety assessment of this product was provided by the company in the form of responses to questions raised by the VNV Committee.

2.5 Brief summary provided by the applicant

The dossier contains a summary that has been sent to the other EU member states, as required under EC Regulation 258/97 (EC97). The summary is appended to this report.

2.6 Other assessments

The Committee is not aware of any other assessments of this product.

2.7 The applicant's labelling proposal

The dossier did not contain a labelling proposal by the applicant, although such a proposal is required by article 8 of EC Regulation 258/97 (EC97). In the supplementary information provided, the applicant addressed only the nutrition labelling of products containing REV-7 (Her08c). It should be pointed out that, in the Netherlands, the labelling of foods is not assessed by the Novel Foods Unit, but by the Regular Food and Commodities Act Consultative Committee.

3 Interpretation and evaluation of the data submitted

3.1 I Specification of the novel food

The product, which is referred to by the applicant as REV-7, is formed by a reaction between the polymers polyisoprene-graft-maleic anhydride (PIP-g-MA) and monomethoxy-polyethylene glycol (MPEG). MPEG can react with the maleic anhydride side groups in PIP-g-MA to form branched polymers. During the production of REV-7, the only substance added to the polymers is water. Appended to the dossier were specifications of both starting materials and of the end product. The applicant modified these specifications in response to questions raised by the VNV Committee. The definitive specifications are presented in appendices 4D, 5B and 6D (Her08b, Her09).

Both PIP-g-MA and MPEG are commercially available synthetic products. The starting material PIP-g-MA is used mainly for the production of adhesives. The applicant states that this substance is produced by the polymerization of isoprene monomers to form polyisoprene, which is then reacted with maleic anhydride. This involves the coupling of reactive maleic anhydride side groups to the linear polymers. In the production of REV-7, these side groups react with MPEG to form the desired branched polymers. The PIP-g-MA discussed in the application was sourced from a company called Kuraray.

The MPEG preparation described consists of linear polymers, with a methoxy group at one end. The other end of the molecule can react with the maleic anhydride side groups in PIP-g-MA. The excess MPEG remains in its original state in the end product. The dossier describes MPEG sourced from a company called Clariant. The applicant draws attention to the fact that various PEG preparations have applications as components in pharmaceuticals and cosmetics and as food additives.

Measured data concerning various parameters within the product specification were scattered through the original dossier. In the supplementary information, the applicant presented the analysis results for four new product batches in one table (Table 1 in Her08b). The Committee asked the applicant about the incorrect numbering of batches in the sub-reports contained in appendix 2B to this document. In response, the applicant confirmed that all the analyses were performed on the same four product batches. In order to prevent misunderstandings regarding a number of changes to the product specification, the applicant subsequently submitted a new schedule of the analysis results (in Her09). In the latter document, the applicant also indicated that, in the future, the intention was to use MPEG to which lactic acid had been added, rather than 4-methyloctanoic acid.

The VNV Committee considers it very important that the product is properly specified, particularly in view of the fact that no further purification takes place after synthesis. The latter circumstance means that components of the starting materials other than the polymers are liable to find their way into the end product. The specification for REV-7 consequently includes values for residual monomers and oligomers, solvents, additives, (heavy) metals and certain other impurities. The safety implications of the possible presence of such substances are discussed in subsection 3.7 of this report. The

specification also covers certain other general properties and microbiological requirements. The VNV Committee takes the view that the specification constitutes an adequate definition of the product REV-7. Analysis of four batches of REV-7 has demonstrated that the substance can be manufactured to the specification. In response to a question raised by the VNV Committee, the limit for ethylene oxide was reduced to 0.2 mg/kg in the definitive version of the product specification. Initially, it appeared that this value was exceeded in three of the four analysed product batches. However, according to the applicant, further research showed that this was not the case. The VNV Committee would stress that the applicant is responsible for ensuring that the product demonstrably conforms to the specification.

3.2 II Effects of the production process applied to the food

The dossier states that REV-7 is produced by heating PIP-g-MA and MPEG together in fixed proportions to induce a reaction. In the dossier, the course of the reaction is described on the basis of FT-IR absorption spectra. No solvents are used in the reaction. If necessary, water can be added at the end of the reaction, so as to ensure by means of hydrolysis that the level of intact maleic anhydride groups is consistent with the specification. The mass of material formed by the reaction is then divided into pieces suitable for use in the production of chewing gum. The original version of the dossier dealt with only pilot-scale synthesis. However, the applicant subsequently provided supplementary information about how the production process was to be scaled up (Her08a). This information indicated that HAZOP and HACCP principles would be followed and that accreditation on the basis a British Retail Consortium standard would be sought. From the supplementary information, it was also apparent that the applicant had asked the PIP-g-MA and MPEG producers to provide details of all the impurities that were liable to be found in these products, and had adjusted the product specification accordingly. Furthermore, agreement had been reached with Kuraray, the producer of PIP-g-MA, concerning the process control measures to be implemented with a view to preventing the PIP-g-MA being contaminated by the equipment used to produce it (Her08b).

Appendix 14 to the dossier includes data on the stability of the preparation when stored for twelve weeks at 40°C and 75 per cent atmospheric humidity. These data were obtained by analysing samples of the preparation taken after zero, six and twelve weeks. The analyses looked at moisture content and at microbiological and chromatographic characteristics. The results revealed certain variations in moisture content, in one of the microbiological parameters and in the amount free MPEG relative to bound MPEG. The applicant nevertheless concluded that the product was sufficiently stable under the (artificial) test conditions. Appendix 14 also indicated that a study was in progress to shed light on the product's stability when stored under normal conditions for a period of twelve months.

The VNV Committee considers that the production process for REV-7 has been adequately described by the applicant. The information made available indicates that

sufficient attention has been paid to control of the parameters that are relevant to the safety of the end product. Following consultation with the suppliers of the starting materials (MPEG and PIP-g-MA), specifications have been drawn up both for these substances and for the end product, and arrangements have been made regarding the PIP-g-MA synthesis process control measures. The stability study data give no cause for concern, provided that the product continues to meet the specification.

3.3 III History of the organism used as the source of the food

There is no history of REV-7 use. Consequently, the section of the dossier that would normally be devoted to the history of the organism used as the source was used to present information about other components of chewing gum base material. The content of section 6 of the dossier supplements the latter information, and describes the regulations governing such substances in the USA. There, a number of synthetic polymers have been licensed for use in chewing gum base material, although synthetic polyisoprene is not one of them. However, the use of polyisoprenes from natural sources – both those with cis-configurations and those with trans-configurations – is permitted.

The VNV Committee has treated the information contained in this section of the dossier simply as background information.

3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food

According to the dossier, REV-7 is to be used as an ingredient in chewing gum base material. The phrase 'chewing gum base material' is usually used to describe a mixture of substances that form the (insoluble) basis of chewing gum, to which other ingredients, such as sweeteners and flavourings are subsequently added. The object of adding REV-7 to chewing gum base material is to facilitate the removal of chewing gum residues from various surfaces. According to the applicant, the final level of REV-7 in chewing gum will not exceed 15 per cent by weight.

For estimated data on the levels of chewing gum usage, the applicant cites a number of sources: The company Wrigley's has estimated, for example, that chewing gum use in the UK averages 120 to 130 portions per year. This equates to between 360 and 390 grams of gum a year, or 0.99 to 1.07 grams a day. The applicant also draws attention to a document published in 2006 by the Codex Committee on Food Additives and Contaminants (Cod06). A footnote in that document states that the average daily use of chewing gum in the EU is estimated to be 1 gram per day; however, the source of this figure is not given. Because no data are available regarding the distribution of intake levels within the user population, the applicant has assumed that intake at the 95th percentile is likely to be roughly three times average intake (WHO 85). On the basis of the two cited estimates, this suggests a 95th-percentile intake of roughly 3 grams of chewing gum per day. In connection with this estimate, the applicant also cited a 1994 report by the UK Food Advisory Committee, which suggested that heavy users made use of 4.5 grams of chewing gum per day (appendix 15 to Her08). According to the applicant,

this figure is likely to represent the 97.5th percentile. Finally, the applicant stated, commercial databases put average chewing gum use at 0.4 to 0.6 kilograms per year, or 1.1 to 1.6 grams per day (although the reports from which these figures were taken were not included in the dossier). On the basis of the three-to-one ratio used for rough extrapolation, this would suggest 4.8 grams per day at the 95th usage percentile. Given a maximum level of REV-7 in chewing gum of 15 per cent by weight, this equates to the use of 0.72 grams of REV-7 per day. This figure was ultimately adopted by the applicant for the calculations presented in the remainder of the dossier.

Although not all the cited data sources were available for the assessment, the VNV Committee considers it reasonable to suppose that the applicant has erred on the side of caution and adopted a high estimate of chewing gum usage and thus of REV-7 intake. Where the polymers are concerned, it should also be remembered that the insoluble components of chewing gum are not normally swallowed in any significant quantities, but are thrown away.

3.5 XI Nutritional information on the food

The applicant makes the point that chewing gum base material is not absorbed and therefore has no nutritional value (unlike some of the other components of chewing gum). The applicant accordingly devotes the section of the dossier that would normally contain nutritional information largely to the possible presence of other substances that could be relevant to the safety assessment. The data on such substances are discussed in subsection 3.7 of this report.

3.6 XII Microbiological information on the food

The original dossier reported the microbiological analysis of three test batches of REV-7. The analyses were performed in accordance with a method given in the European Pharmacopoeia for the testing of plastics used in pharmaceutical products. In addition, the supplementary information (Her08b) included data on the microbiological analysis of four batches produced after the production process had been scaled up. These data were obtained partly using other established analytical methods. The applicant also stated that microbial contamination of the product was unlikely, because of the high temperatures involved in production and the application of HACCP procedures. The microbiological criteria adopted have been incorporated into the definitive specification for REV-7 (appendix 4D in Her09).

The VNV Committee considers that the microbiological safety of REV-7 has been adequately demonstrated.

3.7 XIII Toxicological information on the food

3.7.1 Polymers

The applicant emphasizes that, generally speaking, no adverse effects are to be expected with polymers whose molecular weight is more than 1000 daltons (see, for example, EFSA08). The dossier accordingly focuses on low-molecular-weight (LMW) material and on possible contaminants in the REV-7. When asked to do so, the applicant provided supplementary information on these substances and revised the product specification. The dossier also pays particular attention to the possibility of REV-7 possessing mutagenic or allergenic properties. Initially, no toxicological research data were available for REV-7, but the company subsequently submitted the results of a toxicological study, in which the substance was administered orally to rats over a period of twenty-eight days (see subsection 3.7.3 for discussion).

According to the dossier, no specific toxicological information is available regarding the starting material PIP-g-MA. It is claimed that polyisoprene *has* been the subject of toxicological research, however, from which it was concluded that in rats, the oral LD50 is more than 2,000 mg/kg bw. No report on this research was provided in the dossier, but the applicant cited as the source of the data a product brochure on liquid isoprene rubber published by Kuraray in 2003.

In the passage on the starting material MPEG, the applicant refers to an EFSA opinion on the use of PEG as a coating for dietary supplements (EFSA06). In this document, reference is made to the ADI of up to 10 mg/kg bw set for PEG by JECFA, and the group TDI of 5 mg/kg bw set for PEG and triethylene glycol by the SCF. On the basis of this group TDI, the dossier's authors put the MPEG intake limit for a person weighing 60 kg at 300 mg per day. In view of the reported overall MPEG content, a heavy user who uses 0.72 grams of REV-7 a day is liable to come close to this limit. However, the applicant argues that most of the polymers will not be released from the chewing gum. The dossier describes an experiment, in which a quantity of chewing gum containing REV-7 at a level of 12 per cent by weight was placed in a rig that simulated the action of chewing, in the presence of artificial 'saliva'. After sixty minutes, the sample was analysed to determine its free MPEG content. In another experiment, a quantity of REV-7 was stirred overnight in simulated gastric juice. In both cases, only a small amount of MPEG was released from the REV-7.

The VNV Committee considers it reasonable to assume that REV-7 consists largely of inert polymers, very small proportions of which are swallowed in the context of normal use. Where a product such as this is concerned, the Committee has no objection to the approach adopted by the applicant, i.e. to concentrate the safety assessment on analysis of the product's LMW components, and to consider relatively few experimental data on other matters. However, when such an approach is adopted, the Committee regards a precise product specification as a safety prerequisite.

3.7.2 LMW components

Monomer and oligomer residues

Theoretically, REV-7 may contain monomers and oligomers derived from the synthesis of PIP-g-MA and MPEG. The specification for REV-7 therefore includes limits on the levels of isoprene and maleic anhydride (both originating from PIP-g-MA), ethylene oxide (from MPEG), and oligomers from both starting materials.

Isoprene is a monomer that is used in the production of PIP-g-MA. The substance is classified as possibly carcinogenic to humans (IARC99). However, in low concentrations it is present in biological systems as a normal metabolite. The supplementary information submitted in support of the dossier indicates that isoprene is not demonstrably present in REV-7, at a detection limit of 0.05 mg/kg (Her08c). Hence, a heavy consumer's theoretical maximum daily intake of isoprene from REV-7 is 36 ng. This is very low in relation to natural exposure to isoprene, including endogenously produced isoprene (NTP08).

The specification for the MPEG used in REV-7 production limits the ethylene oxide content to 10 mg/kg (Her09). The latter substance is used in the synthesis of MPEG, but is also classified as a human carcinogen (IARC94). The supplementary information supporting the dossier states that, at a detection limit of 1 mg/kg, the analysis of four batches of REV-7 failed to find any ethylene oxide (Her08b). Nevertheless, earlier reports by the SCF and the EFSA had recommended that the ethylene oxide content be further reduced to below the current detection limit of 0.2 mg/kg (SCF02, EFSA06). In response to a question raised by the VNV Committee, the applicant has incorporated the latter limit into the specification for REV-7 (Her08c). According to this document, the ethylene oxide content in three of the four analysed batches of REV-7 was higher than 0.2 mg/kg. However, on the basis of follow-up research, the applicant has since concluded that the true ethylene oxide content in these batches was less than 0.2 mg/kg as well (Her09).

In the specification for REV-7 included in the original dossier, the oligomer content was limited to 0.6 per cent. In response to questions raised by the VNV Committee, the applicant stated that the values initially reported did not accurately reflect the actual level of oligomers with a molecular weight of less than 1000 daltons. This revised view was supported by supplementary data from research carried out using other methods (Her08a, Her08b, Her08c). The final version of the REV-7 specification includes separate limits on the level of oligomers from PIP-g-MA and MPEG (both set at 50 mg/kg).

REV-7 conforming to the finalized specification will contain less than 0.1 per cent free maleic anhydride (Her09). At this maximum level, a heavy user could theoretically take in 0.72 mg of this substance per day. The group tolerable daily intake (TDI) is set at 0.5 mg/kg bw for maleic anhydride and maleic acid (SCF86). Hence, for a person weighing 60 kg, the estimated maximum intake of maleic anhydride from REV-7 is 2.4 percent of the TDI value.

The VNV Committee believes that the limits incorporated into the specification for REV-7 are sufficient to ensure that the levels of monomer and oligomer residues in the product are safe.

Solvent residues

The dossier indicates that the product might contain residues of hexane (*n*-hexane, according to the applicant) and methanol, since both of these solvents are used in synthesis of the starting materials. The REV-7 specification states that the hexane content must be lower than 0.75 mg/kg. The four analysed batches all satisfied this requirement (Her08b). Because the REV-7 content of chewing gum will be no more than 15 per cent, the maximum hexane content in gum made with REV-7 would be 0.11 mg/kg. European Directive 88/344/EEC (EC 97b, consolidated version of 23 December 1997) gives maximum hexane levels for various types of food: 1 mg/kg in fat, oil and cocoa butter, and higher standards for certain named defatted products. Chewing gum is not among the named products, but the hexane content cited by the applicant is less than the lowest standard set in the directive. The intake of residual hexane associated with the proposed use of REV-7 will be very low.

The specification for REV-7 limits the methanol content to 2 mg/kg. In the four product batches analysed, the methanol content was below the detection limit of 1 mg/kg. The methanol content in chewing gum containing up to 15 per cent REV-7 that meets the specification would therefore be no more than 0.3 mg/kg. The applicant makes the point that European legislation permits a methanol content of to 10 mg/kg in foods (EC97b).

Where hexane and methanol are concerned, the VNV Committee believes that the limits incorporated into the specification for REV-7 are sufficient.

Additives

The applicant states that the starting material PIP-g-MA may contain the stabilizer butylated hydroxytoluene (BHT) in levels of up to 1,000 mg/kg. The definitive specification for REV-7 accordingly limits the BHT content to a theoretical maximum of 570 mg/kg. However, the actual BHT levels measured in the four production batches of REV-7 were significantly below this limit (77 to 317 mg/kg). The dossier indicates that REV-7 will account for no more than 15% of any chewing gum that is made using it. Given a maximum BHT content of 570 mg/kg in REV-7, the resulting gum will contain no more than 85.5 mg of BHT from this source per kilogram. That compares with a maximum BHT content of 400 mg/kg permitted in chewing gum in Europe (EC95). However, the latter figure is actually the overall limit for various antioxidants (gallates, TBHQ, BHT and BHA), and other ingredients of the chewing gum may contain these antioxidants. It would be up to the producer of the gum to ensure that the finished product complied with the applicable requirements. The JECFA has defined an ADI for BHT of 0.3 mg/kg bw (JECFA04). For a person weighing 60 kg, that equates to a maximum daily intake of 18 mg of BHT. A heavy user taking in the 0.72 g of specification-compliant REV-7 referred to in the dossier would take in no more than 0.41 mg of BHT a day, or 2.3 per cent of the ADI for a person weighing 60 kg.

The earlier revised versions of the specification for REV-7 included a limit for the substance 4-methyloctanoic acid, which was added to the MPEG used in REV-7 production. In the analysed batches of REV-7, the level of 4-methyloctanoic acid was found to be less than 70 mg/kg (Her09). However, in the same document, the applicant

indicated that, in the future, MPEG will be used to which lactic acid has been added, rather than 4-methyloctanoic acid. The maximum level of lactic acid allowed for in the REV-7 specification is 430 mg/kg (Her09). Lactic acid is admitted for use as a food additive under reference number E270. According to the JECFA, it was not necessary to set an ADI for this substance (JECFA74).

Where BHT and lactic acid are concerned, the VNV Committee believes that the limits incorporated into the specification for REV-7 are sufficient.

Metals

The finalized specification for REV-7 incorporates an overall limit for heavy metals: 0.5 mg/kg (Her09). On the basis of this product specification, a heavy user's REV-7-associated daily intake of any one of the elements could theoretically be up to 0.36 µg. For a person weighing 60 kg, that equates to 0.006 µg/kg bw per day, which is well below the TDI values cited in the literature for individual heavy metals (6 µg/kg bw for antimony, 1 µg/kg bw for arsenic, 0.5 µg/kg bw for cadmium, 3.6 µg/kg bw for lead and 2 µg/kg bw for (inorganic) mercury (WHO03, Baa01). This conclusion still applies if the tolerable weekly intake for cadmium of 2.5 µg/kg bw is considered, that was recently determined by EFSA (EFSA09). In the analysis of the REV-7 production batches, separate values were recorded for antimony, arsenic, cadmium, lead and mercury (each of which was on or below the limit of 0.1 mg/kg in Her08b). These values suggest that the actual exposure to heavy metals from REV-7 will be even lower than the specification-based estimate cited above.

According to the dossier, REV-7 may contain aluminium derived from the starting material PIP-g-MA. The product specification limits the aluminium content of REV-7 to 3 mg/kg (Her09). Hence, the intake of a heavy user could be up to 2.16 µg of aluminium per day, or 0.252 µg/kg bw per week for a person weighing 60 kg. This is a small fraction of the provisional tolerated weekly intake (PTWI) for aluminium of 1 mg/kg bw (JECFA06).

According to the applicant, it is also important to determine the lithium content of REV-7, because a lithium catalyst is used in the production of isoprene (a precursor to PIP-g-MA). Although this catalyst is flushed out after polymerization, traces could find their way into REV-7. The specification accordingly limits the lithium content of REV-7 to 0.5 mg/kg (Her09). A heavy user's REV-7-associated daily intake of lithium could therefore be up to 0.36 µg, or 0.006 µg/kg bw for a person weighing 60 kg. That is a small fraction of the group TDI of 0.01 mg/kg bw for lithium in several compounds (SCF95).

The dossier indicates that REV-7 could contain nickel derived from the starting material PIP-g-MA. The specification limits the nickel content of REV-7 to 0.5 mg/kg (Her09). On the basis of the applicant's estimated data, a heavy user could therefore take in up to 0.36 µg of nickel daily, or 0.006 µg/kg bw for a person weighing 60 kg. This is a small fraction of the TDI of 50 µg/kg bw (Baa01). The nickel content found in the four analysed batches of REV-7 was lower than the limit set in the specification.

Where the said metals are concerned, the VNV Committee believes that the limits incorporated into the specification for REV-7 are sufficient.

Other impurities derived from the starting materials

The definitive specification for REV-7 also sets limits on the levels of certain other substances, which may find their way into the MPEG used in production (Her09). The applicant considers these substances in the supplementary information provided in support of the dossier (Her08b, Her08c, Her09). Mono- and diethylene glycol and 1,4-dioxane are known by-products of the synthesis of PEG preparations (EFSA06). The JECFA has accordingly taken account of the potential presence of these compounds when defining the ADI for PEG (JECFA09).

For mono- and diethylene glycol, a group TDI of 0.5 mg/kg bw is set (SCF86, SCF02a). Since the specification for REV-7 limits the levels of monoethylene glycol and diethylene glycol to 200 mg/kg and 30 mg/kg respectively, a heavy user's daily intake of these substances collectively could be up to 0.166 mg. For a person weighing 60 kg, that corresponds to 0.0028 mg/kg bw, or 0.56 per cent of the group TDI.

In the specification, the applicant has also set limits on the levels of the compounds methyl monoglycol, methyl diglycol and methyl triglycol. This reflects the fact that these substances are covered by the specification for the starting material MPEG (Her09). In this context, the applicant drew attention to a list of monomers and additives used for certain food contact materials, which was published by the European Commission in 2005. The list cited a temporary TDI value (group t-TDI) of 0.05 mg/kg bw for methyl monoglycol (ethylene glycol monomethyl ether) and several related compounds. A heavy user could take in up to 3.6 µg of methyl monoglycol from 0.72 g of REV-7, if it were present at 5 mg/kg in REV-7 (the maximum level originally specified). For a person weighing 60 kg, this intake would equate to 0.12 per cent of the group t-TDI mentioned previously. However, none of the three methyl glycols covered by the specification is included in the most recent version of the list (EC08). The BNV asked the applicant to provide usable recent reference values for these substances, but was informed that such data are not available (Her09). Based on new analytical results, the applicant has reduced the specification limits for methyl monoglycol, methyl diglycol and methyl triglycol in REV-7 to 3 mg/kg, 4 mg/kg, and 7 mg/kg, respectively. This corresponds to a daily intake of these substances of up to 2.2 µg, 2.9 µg, and 5.0 µg, by a heavy user of REV-7. In order to substantiate that an intake of less than 90 µg per day for each of these substances would not constitute a safety concern, the applicant uses a decision tree, according to the so-called Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach (Kro04). The VNV Committee accepts this approach for the calculated low level exposure to methyl glycols.

The applicant has limited the level of 1,4-dioxane permitted in REV-7 to 2 mg/kg. On the basis of the applicant's estimated data, a heavy user could therefore consume up to 1.44 µg of this substance in 0.72 g of REV-7 daily, which is the equivalent of 0.024 µg/kg bw for a person weighing 60 kg. In the 11th Report on Carcinogens, 1,4-dioxane is classified as 'reasonably anticipated to be a human carcinogen' (NTP08). Because the carcinogenic effects observed in laboratory animals are likely to be based on a non-genotoxic mechanism, it is reasonable to assume a NOAEL, which is put at 10 mg/kg bw/d (SCF02a). This value is more than 400,000 times higher than the

estimated maximum intake of 1,4-dioxane from REV-7. In another recent publication, oral NOAEL values for 1,4-dioxane were put at 52 mg/kg bw/d in rats, and 170 mg/kg bw/d for mice (Kan08). The applicant does not mention this reference in the dossier, although using these values would result in a larger margin of safety.

The finalized specification for REV-7 limits the formaldehyde content to 3 mg/kg. This impurity could find its way into the product from the MPEG used in its synthesis. The applicant points out that, in the EU, a specific migration limit of 15 mg/kg applies to formaldehyde from food contact materials. This value in fact applies to the overall content of both formaldehyde and hexamethylenetetramine (EC08). Thus, the formaldehyde level in REV-7 is well below the maximum that food is permitted to contain as a result of migration from plastics (assuming a daily consumption of 1 kg of any such food). A heavy user of chewing gum made with REV-7 could be exposed to up to 2.16 µg of formaldehyde a day from that source. That amount is very small in comparison with exposure from other sources, including the endogenous formaldehyde in common foods (WHO89).

Where these impurities originating from the MPEG used in REV-7 synthesis are concerned, the VNV Committee believes that the limits incorporated into the specification for REV-7 are sufficient.

3.7.3 Experimental studies conducted using the end product

Twenty-eight-day toxicological study with rats

The original dossier contained no data from toxicological research into the possible effects of the novel food on laboratory animals. However, in September 2008, the applicant supplemented the dossier with data from a study involving laboratory rats. The research was a GLP study, conducted in accordance with OECD Guideline 407 (Appendix 3B in Her08b). Four groups, each consisting of ten male and ten female rats were given a diet containing, respectively, no REV-7 and REV-7 in concentrations of 30,000, 50,000, and 80,000 ppm. This resulted in average intakes in the four groups of zero, 2,394, 4,160 and 6,879 mg/kg bw/d in the male rats and 0, 2,352, 4,182 and 6,844 mg/kg bw/d in the females. No adverse effects attributable to the REV-7 were observed. The researchers concluded that the results were indicative of a NOAEL for REV-7 of 80,000 ppm in the animal feed. Averaged over the two sexes, the highest tested intake was 6,862 mg/kg bw/d. According to the applicant's estimated data, a heavy user could be exposed to up to 0.72 grams of REV-7 per day, which corresponds to 12 mg/kg bw/d in a person weighing 60 kg. In the animal research, therefore, up to 572 times as much REV-7 was administered (the calculation on page 15 of Her08b is incorrect).

The VNV Committee sees no reason to question the conclusions of the research report.

Ames test

The dossier includes the results of an *in vitro* mutagenicity study of REV-7 (Ames test). The study found no signs of mutagenic activity in five strains of *Salmonella typhimurium*, with and without metabolic activation.

The VNV Committee did not consider that the experimental exclusion of mutagenicity was strictly necessary and sees no reason to comment on the reported research.

Allergenicity

The dossier devotes a separate section to the possibility of REV-7 having allergenic properties. The information provided regarding allergic reactions to latex is not particularly relevant, because the polyisoprene used in the production of PIP-g-MA is synthetic. Appendices 25 and 26 to the dossier describe experimental data on PIP-g-MA and REV-7 obtained from a local lymph node assay (LLNA) using mice. This type of study indicates whether a substance can cause skin sensitization. The findings of the first study carried out by the supplier Kuraray indicated a value for PIP-g-MA that was exactly equal to the level above which a substance should be regarded as a sensitizer. Hence, the possibility that PIP-g-MA is capable of causing skin sensitization could not be excluded. The findings of the same study indicated that polyisoprene was not a sensitizer. The applicant speculates that the result for PIP-g-MA is likely to be attributable to the presence of intact maleic anhydride side groups, which react during the synthesis of REV-7. Follow-up research carried out for the applicant demonstrates that REV-7 itself is not a sensitizer.

The VNV Committee sees no reason to believe that REV-7 may have allergenic properties.

Literatuur / Literature

- Baa01 Baars *et al.*, 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025. (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>)
- Cod06 Codex Alimentarius Commission. Codex Committee on Food Additives and Contaminants. Thirty-eighth Session, 24-28 April 2006. Agenda item 6 (b). Food Additives Provisions of the Codex General Standard for Food Additives. (Reference provided with the REV-7 dossier, as JECFA, 2006a)
- Cod07 Codex Alimentarius Commission. 17th Procedural Manual.
http://www.codexalimentarius.net/web/procedural_manual.jsp (definition of food on page 41)
- EC95 European Community. European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners (consolidated version: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1995L0002:20060815:NL:PDF>).
- EC97 European Community. Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. Official Journal of the European Communities 1997; L43: 1-6.
- EC97a European Community. 97/618/EC. Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities 1997; L253: 1-36.
- EC97b European Community. Council Directive 88/344/EEC of 13 June 1988 on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients. Official Journal L 157, 24 June 1988, pp. 28-33 (consolidated version, 23-12-1997: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1988L0344:19971223:EN:PDF>).
- EC08 European Commission working document on food contact materials. Substances listed in EU directives on plastics in contact with food.
(http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/foodcontact/eu_substances_en.pdf).
- EFSA06 Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to an application on the use of polyethylene glycol (PEG) as a film coating agent for use in food supplement products. The EFSA Journal (2006) 414, 1-22.
(http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620766563.htm)
- EFSA08 European Food Safety Authority. Note for guidance for petitioners presenting an application for the safety assessment of a substance to be used in Food Contact Materials prior to its authorisation. Version updated on 30/7/2008.
(http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Document/CEF_note_for_guidance_FCM_evaluation_2008.08.07.pdf?ssbinary=true).

- EFSA09 European Food Safety Authority. Cadmium in food. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. The EFSA Journal (2009) 980, 1-139.
(http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/contam_op_ej980_cadmium_en_rev.1,0.pdf?ssbinary=true)
- Her08 Herbal Sciences International. REV-7, a new polymer for low tack gum base. An application for novel foods approval in the EU. February 2008.
- Her08a Herbal Sciences International. Addendum to the Revolymer novel food dossier – Response to the request for further information from the VNV Expert Committee. June 2008.
- Her08b Herbal Sciences International. Revolymer novel food application – Addendum 2. Response to questions raised by the VNV Expert Working Group. September 2008.
- Her08c Herbal Sciences International. Revolymer novel food application – Addendum 3. Request for further information from the VNV Expert Working Group. November 2008.
- Her09 Herbal Sciences International. Revolymer novel food application – Addendum 4. Request for further information from the VNV Expert Working Group. March 2009.
- IARC94 Ethylene oxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 60 (1994), p. 72 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/volume60.pdf>)
- IARC99 Isoprene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71 (1999), p.1015 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-44.pdf>)
- JECFA74 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobial, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO food additives series No. 5. Lactic acid and its ammonium, calcium, potassium and sodium salts. WHO, Geneva, 1974 (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je86.htm>).
- JECFA04 Butylated Hydroxytoluene. Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_259.htm).
- JECFA06 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-seventh meeting, summary and conclusions. 7 July 2006 (<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>).
- JECFA09 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Polyethylene glycols. In: Combined Compendium of Food Additive Specifications, online edition. (<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-316.pdf>), accessed on 30 January 2009.
- Kan08 Kano *et al.*, 2008. Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice. J. Toxicol. Sci. 33, 141-153.
- Kro04 Kroes *et al.*, 2004. Structure-based thresholds of Toxicological Concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food Chem. Tox. 42, 65-83.

- NTP08 Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>)
- SCF86 Reports of the Scientific Committee for Food. Seventeenth series, 1986. (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_17.pdf).
- SCF95 Reports of the Scientific Committee for Food. Thirty-third series, 1995 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_33.pdf).
- SCF02 Opinion of the Scientific Committee on Food on impurities of ethylene oxide in food additives, 6 May 2002. (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out127_en.pdf).
- SCF02a Opinion of the Scientific Committee on Food on impurities of 1,4-dioxane, 2-chloroethanol and mono- and diethylene glycol in currently permitted food additives and in proposed use of ethyl hydroxyethyl cellulose in gluten-free bread, 4 December 2002. (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out156_en.pdf).
- WHO85 Guidelines for the study of dietary intakes of chemical contaminants. World Health Organization. Geneva, 1985. ISBN 9241700874.
- WHO89 Formaldehyde. International programme on chemical safety. Environmental health criteria 89. World Health Organization. Geneva, 1989 (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc89.htm#SubSectionNumber:5.1.4>)
- WHO03 Antimony in drinking water. Background for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization. Geneva, 2003. (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/antimony.pdf)

De commissie / The Committee

- Prof. dr. G.J. Mulder, *voorzitter / chairman*
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden
professor emeritus toxicology, Leiden University
- Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, *adviseur / advisor*
hoogleraar dermatologie/allergologie; UMC Utrecht
professor of dermatology/allergology; University Medical Centre Utrecht
- Dr. ir. M. Dekker
levensmiddelentechnoloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
food technologist; Wageningen University and Research Centre
- Dr. Ir. E.J. Kok
toxicoloog; RIKILT Instituut voor Voedselveiligheid, Wageningen
toxicologist; RIKILT, Institute of Food Safety, Wageningen
- Dr. C.F. van Kreijl
moleculair-bioloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
molecular biologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment,
Bilthoven
- Dr. F.M. Nagengast
gastro-enteroloog; UMC St Radboud, Nijmegen
gastro-enterologist; University Medical Centre St Radboud, Nijmegen
- Dr. ir. J.M.A. van Raaij
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum; RIVM Bilthoven
food physiologist; Wageningen University and Research Centre; National Institute of
Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr. ir. G. Schaafsma (*tot 1 januari 2009 / until 1 January 2009*)
hoogleraar voeding; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of nutrition; Wageningen University and Research Centre
- Dr. G.J.A. Speijers
toxicoloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
toxicologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr. W.J. Stiekema, *adviseur tot 3 maart 2009 / advisor until 3 March 2009*
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre

- Drs. A.I. Viloría Alebesque, *adviseur / advisor*
Ministerie van VWS, Den Haag
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- Prof. dr. W.M. de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Prof. dr. R.A. Woutersen
hoogleraar translationele toxicologie / toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven,
Zeist
professor translational toxicology / toxicologic pathologist; TNO Quality of Life, Zeist

Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG / Novel Foods Unit, MEB

- Dr. C.M.A. van Rossum, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Dr. M. Rutgers, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Ir. E. Ensink, *beoordelaar botanicals / scientific assessor botanicals*
- Drs. E. van Galen, *hoofd BNV/ head NFU*
- F. Zaidi, *management assistent/ management assistant*

Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier

Executive Summary – Novel Foods Approval for the use of REV-7, a Gum Base ingredient, in the formulation of a Chewing Gum as a Food Ingredient in the EU

Made on behalf of Revolymer Ltd, UK by the consulting company Herbal Sciences International Ltd. (Note added: This document was received by BNV on February 22, 2008)

Definitions

- PIP** Polyisoprene elastomer (rubber) - produced by the polymerization of isoprene monomer with a molecular weight ranging from 20,000 to several hundreds of thousands.
- PIP-g-MA** Polyisoprene-graft-maleic anhydride - elastomer (rubber) polymer produced by reacting PIP with maleic anhydride
- MPEG** Mono methoxy polyethylene glycol - commercially produced polymers of polyethylene glycol mono methyl ether with an average molecular weight of 2000-7000.
- REV-7** Revolymer gum base ingredient with low tack properties that is manufactured by the solvent less reaction of PIP-g-MA and MPEG.
- BHT** Butylated hydroxytoluene is an antioxidant and an approved food additive. In the food industry, BHT is known by the E number, E321

Summary

REV-7 is an indigestible new gum base ingredient that is to be used in chewing gum formulations up to a maximum of 15 % by weight of the final product. The polymer offers, for the first time, the possibility of making a low adhesion chewing gum that can be removed easily from surfaces such as paving stones, clothes, hair, carpets etc. This issue has been a constant source of pressure on the chewing gum industry, by the regulators in Europe and local councils in the UK. Since REV-7 is a new polymer, there is no history of use in the EU for this product, we assume that this product is to be considered a novel food.

The following information gives an overview of the product together with data that our client (Revolymmer Ltd) has either “in house” or is in the process of generating. Since this product is indigestible, we submit that the level of toxicological information to support the product will be largely unnecessary.

Introduction

- Revolymer, a client of Herbal Sciences International Limited, wishes to market a polymer (REV-7) to be used as an ingredient for a gum base (Cosgrove et al, Patent number WO2006016179) in the formulation of a chewing gum. The advantage of this new product is that the gum base has low tackiness meaning that removal of used chewing gum from any surfaces should be easier.
- Approval for this product is sought under the EC regulation No. 258/97 which is concerned with the introduction of novel foods and ingredients into the EU and ensures that the novel food in question is assessed for its safety prior to its introduction to the general public.

Specification of REV-7

- According to the the EU regulations concerning food additives other than sweeteners and colourings (95/2/EC), chewing gum bases are not considered to be food additives, but are classified as food.
- Traditionally, gum bases were made from natural elastomers such as latex or vegetable sources such as chicle. As these sources slowly became depleted, synthetic elastomers were used in their place. Elastomers commonly used today in gum bases include styrene-butadiene rubber and polyisobutylene.
- A chewing gum is manufactured by blending an insoluble gum base and soluble flavourings and sweeteners.
- The gum base would consist of REV-7 and other insoluble ingredients which could include polyvinyl acetate, polyisobutylene, calcium carbonate, ester gum, monoglyceride and hydrogenated vegetable oil.
- This gum base is then mixed with soluble ingredients such as flavourings and sweeteners to give the final chewing gum product. Typically, flavourings and sweeteners will constitute 35 to 70 % by weight of the final chewing gum product.
- REV-7 is produced by mixing PIP-g-MA and MPEG. This REV-7 product contains 70 % graft polymer and 30 % free or unbound MPEG. The graft polymer component contains around 19 % to 45 % by weight of MPEG chemically bound to the polymer backbone.
- Revolymer intends to use PIP-g-MA with a molecular weight of 25,000 to 85,000. Further, Revolymer intends to use MPEG with a molecular weight in the range of 2,000 to 5,000.
- The REV-7, as a gum base, will make up between 3 to 15 % by weight of the final chewing gum product. Typically, the amount of REV-7 used in the final chewing gum product is expected to be around 10 % weight.

Effect of Production Process on REV-7

- PIP-g-MA is a commercially available graft polymer in which 3 moles of maleic anhydride are grafted onto every polymer chain. This polymer has an average molecule weight of 25,000.
- MPEG is a commercially available polymer. These practically non-toxic polymers have a range of users including the pharmaceutical industry, the cosmetic industry and the food industry. Polyethylene glycol polymers with a molecular weight in the range of 200 up to 9500 are approved for food use by the FDA.
- MPEG is available in a range of molecular weights; Revolymer intends to a use an MPEG product with an average molecular weight from 2,000 up to 5,000.
- The gum base is produced using a solvent free method in which PIP-g-MA and MPEG are placed in a mixer in an approximate stoichiometric ratio of 1.5 to 1.0. These are mixed at a temperature of between 120 and 150 °C for up to 24 hours. At the end of the reaction, 100 ml of water was added. Other reaction routes are currentlt being evaluated.
- During this time, the MPEG reacts with the maleic anhydride groups in the PIP-g-MA. The

MPEG becomes chemically attached to the PIP-g-MA by the ring-opening of the maleic anhydride present in PIP-g-MA.

- The reaction between PIP-g-MA and MPEG is monitored by FT-infra red spectroscopy. During the reaction, the maleic anhydride groups, which are easily identifiable by FT-infra red spectroscopy, slowly diminish as the MPEG ring-opens the maleic anhydride groups and becomes chemically attached to the PIP-g-MA.

- Less than 10 % of the maleic anhydride groups in the PIP-g-MA remain after the reaction with MPEG for 24 hours at 120 °C. The % of unreacted maleic anhydride groups in the PIP-g-MA is quantified by using FT-infra red spectroscopy and maleic anhydride standards.

- The resulting polymer is extruded into the required form for gum base manufacture, usually noodles.

History of use for REV-7

- As a novel and recently patented polymer, REV-7 has no history of use as a Novel Food in the EU.

- There is a history of use for synthetic polymers and naturally derived polyisoprenes as gum base ingredients in the EU (FAC, 1994).

Anticipated Intake of REV-7

- According to sources (Datamonitor, 2002; Leatherhead, 2003) heavy users of chewing gum will typically chew 4.8 g of gum per day. As the REV-7 gum base will typically not constitute more than 10 % by weight of any chewing gum formula, this is equivalent to a maximum upper limit of 0.48 g of gum base ingredient per day.

- At the highest specification, REV-7 will present at 15 % by weight in the final chewing gum product. For heavy users of chewing gum this will equivalent to 0.72 g/day of REV-7.

Information on previous human exposure for REV-7

- There is no information available regarding the use of REV-7 as a food ingredient in the EU.

- Synthetic polymers are permitted to be used as gum based ingredients according to the Food Chemicals Codex (IOM, 2003).

- Natural polyisoprenes derived from the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) are also permitted to be used as ingredients in gum bases (IOM 2003). These natural polyisoprenes also show the same *cis* configuration as the PIP-g-MA used to manufacture REV-7 (Rose and Steinbuechel, 2005).

Nutritional information for REV-7

- PIP-g-MA is non-nutritional and non-digestible. This polymer will be excreted from the body unchanged if ingested inadvertently.

- MPEG will not be absorbed by the body and is readily excreted if ingested.

- REV-7 consists of PIP-g-MA and MPEG. Since neither of these components are absorbed, REV-

7 will be excreted out of body, if swallowed, into these two constituents.

- Moisture content of REV-7 is 0.2 to 0.3 g/100g and the ash content of REV-7 is 0.05 to 0.06 g/100g.

Microbiological information for REV-7

- The REV-7 product is microbiologically safe for consumers to eat

Safety and toxicology information for REV-7

- Isoprene monomer content < 0.05 mg/kg.

The maximum permitted level of isoprene according to the EU regulations concerning plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (2002/72/EC) is 1 mg/kg.

- Maleic anhydride content is 23 to 77 mg/kg. At the highest specification of REV-7, this is equivalent to a maximum exposure limit of 55.5 µg/day.

- The tolerable daily intake level for maleic anhydride is 0.5 mg/kg of body weight (EFSA, List of monomers and additives for food contact materials, List 2). This is equivalent to around 30 mg per day for each consumer.

- Hexane content < 0.5 mg/kg

The EC is specifically requiring all food manufacturers to reduce the level of hexane residue in food to 1 mg/kg.

- Methanol content < 1.0 mg/kg

Methanol residues are permitted up to a maximum level of 50 mg/kg according to the Commission directive laying down purity criteria concerning colourings for use in foodstuffs

- BHT content is 201 to 260 mg/kg

The acceptable daily intake value for BHT in chewing gum is 400 mg/kg (EU regulations [95/2/EC] concerning food additives other than sweeteners and colourings).

- Analysis of the heavy metal content of REV-7 revealed that arsenic and antimony content < 0.05 mg/kg; cadmium content < 0.005 mg/kg; mercury < 0.02 mg/kg and lead content up to 0.3 mg/kg. All heavy metals below permitted safety limits.

- Aluminium content up to 1 mg/kg.

Consuming REV-7 would give a dose range for aluminium of 0.48 to 0.72 µg/day. The maximum exposure limit for aluminium is 60 mg/day (1 mg/kg body weight/day).

- Chromium content up to 1.1 mg/kg.

Consuming REV-7 would give dose range for chromium of 0.53 to 0.80 µg/day. The safe upper limit for chromium is 9.0 mg/day.

- Copper content content up to 0.28 mg/kg.

Consuming REV-7 would give a dose range for copper of 0.13 to 0.20 µg/day. The safe upper limit for copper is 9.6 mg/day.

- Lithium content content < 0.05 mg/kg.

Consuming REV-7 would give a dose range for lithium of 0.024 to 0.036 µg/day. The maximum

exposure limit for lithium is 0.6 mg/day.

- Zinc content up to 0.78 mg/kg.

Consuming REV-7 would give a dose range for zinc of 0.37 to 0.56 µg/day. The safe upper limit for zinc is 42 mg/day.

- There is no toxicological information available for PIP-g-MA. However, given that PIP-g-MA has a molecular weight of 25,000 and that polymers with a molecular weight of greater than 1,000 are not expected to have any safety concerns, no such toxicological problems are envisaged using this polymer. Further, since PIP-g-MA is non-degradable, even if the gum base ingredient was inadvertently swallowed, no toxic effects should occur as the polymer will pass through the body unchanged.

- Ames test using TA98, TA 100, TA 102, TA 1535 and TA 1537 with and without metabolic activation demonstrated that REV-7 has no mutagenic properties.

- The acceptable daily intake for polyethylene glycol is 300 mg/day (SCF, 1995). From the *in vitro* digestion studies of REV-7 formulated into a chewing gum, the amount of free MPEG that a heavy consumer of REV-7 would be exposed was found to be 0.23 mg +/- 0.02 mg in saliva and 1.10 mg +/- 0.11 mg in the gastric juices. T

- The highest expected exposure limit for a heavy consumers who ingests 4.8 g of chewing per day would therefore be 1.38 mg/day. This is 0.46 % of the permitted daily exposure level for MPEG.

Allergenicity of REV-7

- Since the PIP-g-MA polymer is manufactured from synthetic isoprene, there no are potential allergenic problems with the polyisoprene content of REV-7.

- A local lymph node assay in mice has demonstrated that PIP-g-MA is not a skin sensitiser.

- There are no reports of potential allergenic problems with the use of MPEG or polyethylene glycol.

End use of REV-7

- According to the analyses carried out, REV-7 is not expected to produce any adverse effects at the intended level of use.

- REV-7 is to be used in an ingredient in a gum base that will be formulated into chewing gum and the REV-7 will constitute more than 3 to 15 % by weight of the finished chewing gum product. Typically, REV-7 will constitute 10 % by weight of the finished chewing gum product.

- The REV-7 is present in the gum base to reduce the tackiness of the used chewing gum and to aid the easy removal of the gum from any surfaces.

Conclusion

- From the safety and toxicological information submitted for the gum base ingredient, we submit that the gum base ingredient is safe to use as a food ingredient at the intended level of use.

- Revolymer also plan to use different suppliers for the starting materials described in this

document, i.e. PIP-g-MA and MPEG. The specification of these materials will be very similar in terms of functionality and molecular weight to the ones already discussed within this document. Further, the limits of any impurities for these starting materials will also be included in the final production process.

References

Datamonitor (2002) The Global Market For Confectionary to 2006.

FAC (1994) Report on its Review of Chewing Gum Base Components FdAC/REP/13 and Appendix 9.

IOM (2003) Food Chemicals Codex, 5th Edition, Committee on Food Chemicals Codex, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. The National Academies Press, Washington DC.

Leatherhead Food International (2003) The Global Confectionary Market: Trends and Innovations.

Rose, K; Steinbuchel, A (2005) Minireview – Biodegradation of natural rubber and related compounds: Recent insights into a hardly understood catabolic capacity of micro-organisms. Applied and Environmental Microbiology 71 (6) pp 2803 – 2812.

SCF (1995) Report of the Scientific Committee for Food, 33rd Series, First Report of the Scientific Committee for Food on certain additives used in the manufacture of plastic materials intended to come into contact with foodstuffs. List of monomers and additives for food contact materials, List 2.