

Leitlinie für die Sicherheitsbewertung von Stoffen zur Herstellung von Lebensmittelbedarfsgegenständen

Stand vom 01.03.2022

Die nachfolgend aufgeführten Hinweise stellen keinen abschließend festgelegten Prüfumfang dar. Jeder eingereichte Antrag wird nach dem aktuellen Stand des Wissens individuell geprüft, wodurch sich ergänzende Nachforderungen ergeben können.

1. Einleitung

Die vorliegende Leitlinie dient als orientierende Hilfe für die Erstellung von Unterlagen, die für eine Risikobewertung erforderlich sind; sei es für die Aufnahme von Stoffen in die BfR-Empfehlungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt oder der Änderung von Stoffeinträgen.

Bei der Beantragung der Aufnahme von Stoffen ist ein Dossier vorzulegen, das die Identität und Menge des möglichen Übergangs von antragsrelevanten Stoffen in Lebensmittel beschreibt. In Abhängigkeit von der ermittelten Höhe der möglichen Übergänge unter den voraussehbaren ungünstigsten Anwendungsbedingungen (s. a. 5.5) ist das Beifügen entsprechender Guideline-konformer toxikologischer Studien nötig. Die Ermittlung dieser Daten basiert auf der Leitlinie der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (Note for Guidance), welche für Stoffe entwickelt worden ist, die bei der Herstellung von Materialien für den Lebensmittelkontakt eingesetzt werden sollen.

In Abhängigkeit von der Materialgruppe, für die ein Antrag gestellt wird, können in einigen Punkten abweichende oder ergänzende Angaben erforderlich sein. Anhänge dieses Dokumentes dienen dazu, auf Besonderheiten bestimmter Materialgruppen hinzuweisen.

- Anhang I enthält ergänzende Hinweise für Stoffe zur Herstellung von Papieren, Kartons und Pappen (Empf. XXXVI, XXXVI/1-3).
- Anhang II enthält ergänzende Hinweise zu Stoffen für die Empfehlungen für Kunststoffe, Silicone (Empf. XV) und Elastomere (Empf. XXI).

2. Rechtsgrundlagen und mitgeltende Unterlagen

- Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen und zur Aufhebung der Richtlinien 80/590/EWG und 89/109/EWG
- Verordnung (EG) Nr. 2023/2006 der Kommission vom 22. Dezember 2006 über gute Herstellungspraxis für Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen
- Verordnung (EU) Nr. 10/2011 der Kommission vom 14. Januar 2011 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen
- Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB)

- Bedarfsgegenständeverordnung - BedGgstV in der Fassung der Bekanntmachung vom 23. Dezember 1997 (BGBl. 1998 I S. 5)
- Leitlinie der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit 2017. EFSA Note for Guidance for the preparation of an application for the safety assessment of a substance to be used in plastic food contact materials. Updated: 27 March 2021. EFSA Journal 6(2008)7, 21r. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.21r
- Administrative Guidance for the preparation of applications for the safety assessment of substances to be used in plastic Food Contact Materials. EFSA Supporting Publications 14(2017)5, 1224E. DOI:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1224
- Leitlinie der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit 2008. EFSA 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 authorization. Updated on 30/07/2008.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.2903%2Fj.efsa.2008.21r&file=efs221r-sup-0001-SupInfo.pdf>

3. Definitionen

3.1 Allgemein

- antragsrelevanter Stoff:

Stoff, für den ein Antrag eingereicht wird, sowie alle Stoffe, deren Übergang auf Lebensmittel ursächlich auf die Verwendung des beantragten Stoffes zurückzuführen ist.

- Migration (in Anlehnung an die VO (EU) Nr. 10/2011):

Abgabe eines bestimmten Stoffes oder einer Stoffgruppe aus einem Material oder Gegenstand in Lebensmittel oder Lebensmittelsimulanzien. Es handelt sich um eine Legaldefinition, die über die physikochemische Migration (kinetisch oder thermodynamisch) in Form der Diffusion hinausgeht (siehe folgend auch die ausführliche Erläuterung unter: „Übergang“).

- Übergang:

wird synonym zu Migration verwendet. In Verbindung mit polymeren Materialien (z.B. Kunststoffen), bei denen die Übergänge häufig von physikalischen Prozessen wie der Diffusion und der Verteilung zwischen verschiedenen Polymeren bzw. Polymer und Lebensmittel(simulanz) dominiert werden, wird üblicherweise der Begriff „Migration“ verwendet. Im Rahmen der BedGgstV wie auch der VO (EU) Nr. 10/2011 werden Übergänge unabhängig vom zugrundeliegenden Prozess als „Migration“ bezeichnet. Eine ausführliche Beschreibung der möglichen Prozesse ist unter 5.1 beschrieben.

- unbeabsichtigt eingebrachter Stoff (*non-intentionally added substance*, NIAS):

Verunreinigung in den verwendeten Stoffen oder Reaktionszwischenprodukt, das sich im Herstellungsprozess gebildet hat, oder ein Abbau- oder Reaktionsprodukt. NIAS können folgendermaßen unterschieden werden:

- vorhersehbare NIAS

Diese können aus der Chemie des Herstellungs- bzw. Anwendungsprozesses und den Prozess- und Nutzungsbedingungen abgeleitet werden. Hilfreich ist die Kenntnis der einschlägigen Literatur sowie entsprechende eigene Erfahrung. Aus diesem Grund sollen im Antrag auch die Synthesebedingungen detailliert aufgeführt werden.

- nicht vorhergesehene NIAS

Aufgrund der Komplexität der Anwendung oder von unvorhergesehenen äußeren Einflüssen können weitere NIAS auftreten. Deshalb sollte zusätzlich eine umfassende

Analyse („Screeningverfahren“) zum Auffinden bzw. Ausschluss weiterer NIAS durchgeführt werden.

Auch wenn Stoffe nicht beabsichtigt eingebracht werden und damit definitionsgemäß NIAS sind, so ist ihr Vorkommen oder ihre Entstehung häufig beabsichtigt (z.B. Reaktionsprodukte von Photoinitiatoren oder von Stabilisatoren) oder zumindest vorhersehbar. Für ihre Risikobewertung gelten die gleichen Kriterien wie für die beantragten Stoffe¹ (s. a. Punkt 4).

3.2 Materialspezifisch: BfR-Empfehlungen

Einzelheiten können den jeweiligen BfR-Empfehlungen entnommen werden.

4. Antragsunterlagen

Für die Bewertung der Stoffe zu den in Nummer 1 genannten Zwecken ist ein Dossier entsprechend des EFSA Note for Guidance mit folgenden Informationen vorzulegen:

- Identität des Stoffes
- Stoffeigenschaften
- geplanter Einsatz
- Art und Menge des Übergangs antragsrelevanter Stoffe aus dem Lebensmittelbedarfsgegenstand in die damit in mittelbaren oder unmittelbaren Kontakt tretenden Lebensmittel unter den ungünstigsten vorhersehbaren Anwendungsbedingungen
- toxikologische Daten, abhängig von der Höhe der Stoffübergänge und ggf. von Hinweisen bspw. zu kanzerogenen, reproduktionstoxischen, endokrinen oder neurotoxischen Wirkungen eines migrierenden Stoffes aus bereits existierenden Studien oder aufgrund struktureller Eigenschaften.

Diese Informationen sind auch für Verunreinigungen sowie Reaktions- und Abbauprodukte („NIAS“, z. B. Oligomere, Reaktionsprodukte von Initiatoren oder Oxidationsprodukte von Stabilisatoren/Antioxidantien) erforderlich.

Bei der Zusammenstellung dieser Daten ist ein technisches Dossier in Übereinstimmung mit den Vorgaben des EFSA Note for Guidance einzureichen. Sofern im Rahmen dieser Leitlinie Präzisierungen oder Abweichungen vom EFSA Note for Guidance beschrieben werden, gelten die Hinweise dieser Leitlinie. In allen anderen Punkten ist dem Note for Guidance zu folgen.

¹ EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2016. Scientific opinion on recent developments in the risk assessment of chemicals in food and their potential impact on the safety assessment of substances used in food contact materials. EFSA Journal 2016, 14(1): 4357, 28 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4357, siehe <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4357>

“Regarding the identification and evaluation of all substances that migrate, experience gained over the years has shown that more focus is needed on the finished materials and articles, including the manufacturing process used. Substances used in the manufacture of plastic materials or articles may contain impurities originating from their manufacturing. Moreover, during manufacturing and use, reaction and degradation products can be formed, of which oligomers can be the dominant class. These substances have become known as non-intentionally added substances (NIAS) and are referred to as such in Commission regulations. Whether their presence is intentional or not, it is necessary to evaluate the safety of all migrating substances and not just of the starting substances – for example the monomers or additives alone – and the guidelines should be updated to account more fully for this more comprehensive approach.”

Folgende Unterlagen sind einzureichen:

- eine komplette Fassung des Antrags in Papierform
- die vom BfR vorgegebene Stoffübersicht (s. Anlage 1)
- eine elektronische Fassung des vollständigen Antrags (in recherchierbarem Format, z. B. als Word-Dokument oder ungeschütztes PDF; Tabellen und Berechnungen sind in Excel oder Word zu übergeben)
- Wenn der Antrag vertraulich zu behandelnde Daten enthält, ist zusätzlich eine weitere elektronische Fassung ohne die vertraulichen Daten erforderlich. Bei Anfragen gemäß Informationsfreiheitsgesetz (IFG) können die Daten in dieser Form weitergeleitet werden.
- Eine Bestätigung, dass der Einreicher der Unterlagen Rechteinhaber der Unterlagen ist oder vom Rechteinhaber beauftragt wurde.

Die Antragsunterlagen sind in deutscher oder englischer Sprache einzureichen.

5. Ermittlung der Übergänge

Für den Umfang der vorzulegenden toxikologischen Daten ist die mögliche Höhe des Übergangs ins Lebensmittel heranzuziehen. Je höher die mögliche Exposition der Verbraucherinnen und Verbraucher durch den Übergang der Stoffe ausfällt, desto umfangreicher sind die Anforderungen an die beizufügenden toxikologischen Informationen (siehe Abschnitt 6).

5.1 Mögliche Prozesse für Übergänge in Lebensmittel

Vor der Messung oder Abschätzung des Übergangs von Stoffen aus einem Material oder Gegenstand in Lebensmittel oder Lebensmittelsimulanzien muss die Art des Übergangs geklärt werden. Der Übergang kann über folgende Wege erfolgen:

- Diffusion aus dem Innern des Lebensmittelkontaktmaterials oder Permeation durch das Material an die Oberfläche mit Lebensmittelkontakt;
- Gasphasenübertragung (Verdampfung und Rekondensation), z. B. vom Lebensmittelkontaktmaterial in trockene Lebensmittel oder von Außenverpackungen via innere Verpackungen (z. B. Kartonschachtel mit Innenbeutel);
- *set-off* oder „Abklatsch“: über den Kontakt der Lebensmittelkontaktseite zur Außenseite (z.B. beschichteten Seite) in einer Rolle oder einem Stapel während der Lagerung des Materials;
- durch Hydrolyse und/oder Oxidation, z. B. beim Kontakt von Polymeren oder Metallen mit sauren oder alkalischen Lebensmitteln(Simulanzien);
- durch Abrieb (insbesondere bei Nanomaterialien);
- Übergang von der Oberfläche bei „trockenen“ Lebensmitteln (z. B. durch Berührung mit feinen trockenen Lebensmitteln, insbesondere mit fettiger Oberfläche).

Die Aufnahme ins Lebensmittel hängt von dessen Beschaffenheit und den Lagerbedingungen ab.

- Der Übergang in flüssige oder pastöse Lebensmittel mit benetzendem Kontakt wird durch das Verteilungsgleichgewicht (Löslichkeitsverhältnis) an der Grenzschicht zwischen dem Lebensmittelkontaktmaterial und dem Lebensmittel bestimmt.
- Für grobkörnige trockene Lebensmittel erfolgt die Migration überwiegend über die Gasphase und ist deswegen bei flüchtigen Stoffen (Siedepunkte bis in den Bereich von 350–400 °C bei Lagerung bei Raumtemperatur) besonders ausgeprägt. Grobkörnige,

trockene, nicht fettende Lebensmittel weisen bei einer geringen freien Oberfläche eine geringe Adsorptionskapazität und damit eine begrenzte Aufnahme von Stoffen auf, wohingegen grobkörnige, trockene Lebensmittel mit Fett an der Oberfläche eine hohe Adsorptionskapazität und damit eine hohe Aufnahme von Stoffen aufweisen.

- Feine Pulver (z. B. Mehle) nehmen auch nennenswerte Stoffmengen über berührenden Kontakt auf, d. h. ohne Beschränkung in der Flüchtigkeit. Dies verstärkt sich, wenn die Partikel feuchte/ölige Oberflächen aufweisen.
- Bei der Lagerung des Lebensmittels mit dem Kontaktmaterial sind vor allem Temperatur und Dauer ausschlaggebend.

5.2 Allgemeine Vorgehensweise zur Ermittlung der Übergänge

Da der Übergang von Stoffen auf Lebensmittel oft schwer zu bestimmen ist, wurden Modelle (Konventionen) entwickelt. Diese sind normalerweise konservativ und können die reale Belastung weit überschätzen. **Dem Antragsteller steht es frei, eine der Realität nähere Belastung herzuleiten, wobei die getroffenen Annahmen nachvollziehbar zu begründen sind. In jedem Fall müssen die ungünstigsten der in der Praxis vorhersehbaren Bedingungen angewendet werden (worst case).** Weil die Modelle in gewissen Situationen die real auftretenden Übergänge auch unterschätzen können, müssen sie mit Vorsicht angewendet werden.

Zur Ermittlung des möglichen Übergangs auf Lebensmittel können die nachfolgend beschriebenen Ansätze verfolgt werden. Sie bauen hierarchisch aufeinander auf, ausgehend von bewussten Überschätzungen. Sollten die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten den Anforderungen dafür entsprechen, kann auf die Durchführung der nachfolgenden (genaueren) Untersuchungen verzichtet werden.

5.3 Berechnung unter der Annahme des vollständigen Übergangs, ausgehend von der im Prozess eingesetzten Menge

Im einfachsten Fall geht man von der Annahme aus, dass die eingesetzten oder maximal entstehenden Stoffe während der Herstellung auf dem/im Material verbleiben und vollständig auf das Lebensmittel übergehen. Wenn unter dieser (meistens stark übertriebenen) Annahme die Unbedenklichkeit der Migration nachweisbar ist, sind keine weiteren Schritte nötig. Sofern Reaktionen des Stoffes (z. B. Photoinitiatoren, Stabilisatoren) zu erwarten sind, ist dieser Ansatz allein nicht ausreichend (s. 7.4). Für polymere Verbindungen ist der Gehalt in der Formulierung (Handelsprodukt) heranzuziehen.

Diese Berechnungen und die Eintragungen in Tabelle „Stoffübersicht“ (Anlage 1) sind unabhängig von nachfolgenden verfeinerten Bestimmungen obligatorisch.

5.4 Berechnung unter der Annahme des vollständigen Übergangs, ausgehend vom gemessenen Gehalt auf/in dem Lebensmittelkontaktmaterial bzw. im Handelsprodukt

Dieses Verfahren wird üblicherweise auf den fertigen Lebensmittelbedarfsgegenstand angewendet. Sofern dies aus technologischen Gründen nicht möglich ist, kann auch in *worst case*-Testgegenständen oder -materialien mit der maximalen Einsatzmenge an Stoff die auf dem Testsubstrat aufgezogene bzw. in das Material eingebrachte Menge analytisch bestimmt werden, wobei die Vollständigkeit der Extraktion zu belegen ist.

Anschließend wird unter der Annahme eines vollständigen Übergangs aus dem Lebensmittelbedarfsgegenstand oder Handelsprodukt der mögliche Gehalt im Lebensmittel berechnet.

5.5 Bestimmung der Übergänge

Sowohl für die Migrationsmessung als auch die Migrationsmodellierung müssen in Bezug auf Lebensmittel bzw. Lebensmittelsimulanzen, Temperatur und Zeit die ungünstigsten der in der Praxis vorhersehbaren Bedingungen verwendet werden (*worst case*). Dazu sind die Eigenschaften der möglicherweise übergehenden Stoffe (z. B. generelle Löslichkeit, Löslichkeit in den verwendeten Simulanzen, Polarität, Flüchtigkeit) sowie Kenntnisse über den möglichen Einsatz des fertigen Lebensmittelbedarfsgegenstandes wichtig. Sofern bei der Beantragung (bzw. der Spezifikation des Materials) die Verwendungsmöglichkeiten in Bezug zu den ungünstigsten in der Praxis vorhersehbaren Bedingungen eingeschränkt werden (z. B. durch Ausschluss von Lebensmittelkategorien), so ist dies bei der Auswahl der Migrationsbedingungen zu berücksichtigen. Diese Einschränkungen können als zusätzliche Beschränkungen bei der Listung des Stoffes aufgeführt werden.

Bei amphiphilen Stoffen ist bei der Auswahl der Extraktionslösemittel bzw. Simulanzen darüber hinaus zu berücksichtigen, dass in Lebensmitteln vorkommende emulgierend wirkende Stoffe Einfluss auf die Höhe der Übergänge haben.

Die in den Anhängen aufgeführten Extraktionsmittel/Simulanzen/Prüflebensmittel sind nur als Beispiele zu verstehen. Der Antragsteller hat zu prüfen, ob sie tatsächlich den *worst case* abbilden oder eine Alternative zu wählen ist. Dabei ist die Eignung der angewandten Verfahren nachvollziehbar zu belegen.

Im Antrag ist unter 2.1.4 Löslichkeit (Solubility) auch die Löslichkeit des Stoffes in den verwendeten Simulanzen anzugeben.

5.5.1 Migrationsmessung

Für das Analyseverfahren müssen Nachweis- und Bestimmungsgrenze, Messunsicherheit und Wiederfindung überprüft und belegt werden.

5.5.1.1 Migrationsmessung in Simulanzen

Ausgangspunkt ist die Bestimmung der Stoffe in Simulanzen, die mit dem fertigen Lebensmittelbedarfsgegenstand oder dem zu Testzwecken angefertigten Prüfgegenstand erhalten wurden. Beispielhafte Bedingungen sind in den Anhängen aufgeführt. Sofern in den BfR-Empfehlungen Bedingungen vorgeschrieben werden, sind diese anzuwenden. Zusätzlich können die Bedingungen der VO (EU) Nr. 10/2011 (Anhang V, Kap. 2) herangezogen werden.

Die verwendeten Simulanzen können entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft eingeschränkt oder an die physikalisch-chemischen Eigenschaften der zu bestimmenden Stoffe angepasst werden.

5.5.1.2 Migrationsmessungen in Lebensmitteln

Messungen in Lebensmitteln sind dann nötig, wenn Unsicherheit besteht, ob die Migration in Simulanzen die Migration in Lebensmittel richtig wiedergibt. Die Auswahl der Prüflebensmittel und der Kontaktbedingungen hat nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu erfolgen und muss begründet werden. Die Richtigkeit der Messungen in Lebensmitteln ist nachzuweisen (z. B. über Wiederfindungsversuche).

5.5.2 Migrationsmodellierung

Die Migrationsmodellierung muss entsprechend dem aktuellen Stand des Wissens und der Technik nachvollziehbar durchgeführt und dokumentiert werden. Sie darf die tatsächliche Migration nicht unterschätzen.

Die stoffspezifische Migration kann auf Grundlage der Einsatzmenge bzw. des Restgehalts des Stoffes im Material (bei mehrschichtigen Materialien in den einzelnen Schichten) unter Anwendung allgemein anerkannter, auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierender Diffusionsmodelle berechnet werden. Ein konservatives Modell, das für handelsübliche Verpackungskunststoffe auf der Basis von sog. Ap-Werten als kunststoffspezifische Parameter für deren Grunddiffusionseigenschaften entwickelt wurde², hat auf europäischer Ebene wissenschaftliche und regulatorische Anerkennung gefunden³. Sollten in Mehrschichtverbunden für einzelne polymerbasierte Schichten (Kunststoffe, Klebstoffe, Lacke etc.) keine polymerspezifischen Konstanten (Ap-Werte) literatur-verfügbar sein, so können diese auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse konservativ geschätzt werden. Für Papierlagen kann eine papierspezifische Konstante von $A_{PB} = 15$ (keine Barriere) und für Aluminium eine materialspezifische Konstante von $A_{Al} = -25$ (absolute Barriere) verwendet werden. Darüber hinaus sind aus der Literatur weitere Schätzmöglichkeiten bekannt, beispielsweise durch Interpolation über die Glasübergangstemperatur⁴, Abschätzung anhand analytischer Messwerte anderer Migranten unter Berücksichtigung der Molekülmasse des Migranten, der Temperatur der geplanten Anwendung und der Matrix^{5,6}, Abschätzung von stoffspezifischen Diffusionskoeffizienten im Polymer anhand des Molekülvolumens und der damit korrelierenden Aktivierungsenergie für die Diffusion^{7,8}. Bei Direktkontakt muss die Eignung speziell für diesen Fall gezeigt werden (Abwesenheit von Effekten, die nicht im Modell berücksichtigt werden, wie z.B. Materialabbau, Quellung, Abrieb etc.).

5.6 Angabe der Ergebnisse

Die Ergebnisse aus 5.3 bis 5.5 sind tabellarisch darzustellen und auf Plausibilität zu diskutieren. Eine Vorlage für die Übersicht ist in Anlage 1 zu finden.

6. Toxikologischer Teil

Welche toxikologischen Daten vorzulegen sind, ist entsprechend dem EFSA Note for Guidance in einem Stufenansatz geregelt (siehe nachfolgende Tabelle). Die Vorgaben sind für alle migrierenden Stoffe, sowohl absichtlich eingesetzte als auch Verunreinigungen sowie Neben- und Abbauprodukte, zu erfüllen. Im Einzelfall können auch *in silico* Ansätze wie Read-across oder QSAR (siehe unten) in die Überlegungen einbezogen werden. Liegen aufgrund bereits existierender Daten wie wissenschaftlicher Literatur und toxikologischer Studien oder aufgrund struktureller Eigenschaften Hinweise auf toxische Wirkungen (z. B. kanzerogene, reproduktionstoxische, endokrine oder neurotoxische) eines migrierenden

² Begley et al., 2005. Evaluation of migration models that might be used in support of regulations for food-contact plastics. Food Additives and Contaminants, January 2005; 22(1): 73–90.

³ JRC, 2015. Practical guidelines on the application of migration modelling for the estimation of specific migration. EUR 27529 EN.

⁴ Rainer Brandsch, 2017. Probabilistic migration modelling focused on functional barrier efficiency and low migration concepts in support of risk assessment. Food Additives & Contaminants, Part A, 34(10): 1743-1766, DOI: 10.1080/19440049.2017.1339235.

⁵ Mercea P. et. al, 2018. Modelling migration of substances from polymers into drinking water, Part 1 - Diffusion coefficient estimations, Polymer Testing, 65: 176-188.

⁶ Mercea P. et. al, 2019. Modelling migration of substances from polymers into drinking water. Part 2 - Partition coefficient estimations, Polymer Testing, 76: 420-432.

⁷ Welle F., 2013. A New Method for the Prediction of Diffusion Coefficients in Poly(ethylene terephthalate). J. APPL. POLYM. SCI. 2013, DOI: 10.1002/APP.38885.

⁸ Welle F., 2014. Activation energies of diffusion of organic migrants in cyclo olefin polymer. Intern. J. Pharmaceutics, 473 (2014): 510-517; DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.029.

Stoffes vor oder ist eine Akkumulation des Stoffes im menschlichen Körper zu vermuten (siehe auch unten: Literatursuche und unter Absatz 6.7 Sonstige Toxizität), können für diese Endpunkte auch dann toxikologische Daten erforderlich sein, wenn der Übergang noch unterhalb der entsprechenden Stufe ist.

Gemessene Migration oder berechnete theoretische Maximalmigration in mg/kg Lebensmittel(simulanz)	Zu adressierende toxikologische Fragestellungen
< 0,05	- Abwesenheit von Genotoxizität
0,05–5	- Abwesenheit von Genotoxizität - orale, subchronische Toxizität - Nachweis, dass keine Anreicherung im Menschen besteht
5–60	- Abwesenheit von Genotoxizität - Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung - orale, subchronische Toxizität - orale, chronische Toxizität/ Kanerogenität - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Folgende allgemeine Hinweise zum Einreichen von Studien sind zu beachten:

- Die durchgeführten Studien müssen entsprechend den OECD Richtlinien oder einer international anerkannten Methode sowie unter den Vorgaben der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt werden. Liegen bereits Daten aus Studien vor, die nicht entsprechend einer solchen Richtlinie durchgeführt wurden (insbesondere ältere Studien), sollten Qualität und Umfang der Studien geprüft werden. Sind die Studien von hoher Qualität und in ihrem Umfang mit aktuellen Richtlinien vergleichbar, können sie nach Einzelfallprüfung richtlinienkonforme Studien ersetzen.
- Für eine Bewertung sind stets die vollständigen Originalstudien vorzulegen. Eine Studienzusammenfassung ist nicht ausreichend.
- Die eingereichten Studien müssen in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Bei Studien aus anderen Sprachräumen sind zertifizierte Übersetzungen anzufertigen.
- Der Antragsteller muss das Recht zur Weitergabe der eingereichten toxikologischen Studien besitzen und dieses gegenüber dem BfR schriftlich erklären.
- Die verwendete Testsubstanz muss hinreichend gut charakterisiert sein, insbesondere in Hinblick auf Identität, Reinheit, Stabilität oder Partikelgrößenverteilung (bei partikulären Substanzen).
- Bei *in vitro* Studien ist stets zu bedenken, ob die beantragte Substanz sich unter physiologischen Bedingungen verändern könnte (bspw. Bildung von Reaktionsprodukten bei niedrigem pH-Wert). Die Stabilität der getesteten Verbindung unter Bedingungen nach oraler Aufnahme ist durch theoretische Betrachtungen oder Experimente zu belegen. Für zu erwartende Reaktionsprodukte sind ebenfalls die notwendigen *in vitro* Studien vorzulegen.
- In einer *in vivo* Studie ist die orale Aufnahmeroute zu verwenden. Studien unter Anwendung anderer Aufnahmerouten können zusätzliche Hinweise auf toxische

Eigenschaften der untersuchten Substanz liefern. Sie können eine orale Studie jedoch nur in Einzelfällen ersetzen und bedingen zusätzliche Anforderungen.

- Der Antragsteller muss eine Literaturrecherche zu der/den beantragten Substanz(en) sowie zu Verunreinigungen oder Reaktionsprodukten, die auf Lebensmittel(simulanzien) übergehen, durchführen und die Ergebnisse dem Antrag beifügen. Der Schwerpunkt der Suche sollte auf relevanten toxikologischen Endpunkten liegen, insbesondere auf Mutagenität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität, Neurotoxizität und endokrinen Wirkungen. Die verwendeten Datenbanken und Schlagwörter bzw. Sucheingaben, die Anzahl der gefundenen Referenzen und das Datum der Recherche sind ebenfalls zu dokumentieren.
- Wenn mehrere Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zu einem toxikologischen Endpunkt vorhanden sind, müssen alle Studien vom Antragsteller eingereicht werden. Das gleiche gilt für Daten aus der Literatur. Die Bewertung erfolgt dann nach dem Prinzip des „*weight of evidence*“.
- Aus Tierschutzgründen sollten bei der Auswahl der Studien und der erhobenen Parameter folgende Punkte stets geprüft werden.
 - o Können mehrere Fragestellungen (toxikologische Endpunkte) mit einer Studie abgeprüft werden, beispielsweise durch eine kombinierte Studie zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität (OECD Richtlinie 453)?
 - o Ist eine Studie notwendig oder bereits durch Daten einer anderen Studie abgedeckt? Beispielsweise muss eine subchronische Studie (OECD 408) nicht immer durchgeführt werden, wenn Daten aus einer chronischen Studie vorliegen (OECD 452, 453), und alle Parameter der subchronischen Studie getestet wurden.

Nachfolgend sind Hinweise zu den einzelnen Fragestellungen angegeben.

6.1 Genotoxizität:

Diese Fragestellung sollte entsprechen EFSA Note for Guidance mit Hilfe zweier *in vitro* Tests adressiert werden (außer für Nanomaterialien, siehe unten).

- *In vitro* Genmutationstest in Bakterien (AMES-Test) entsprechend OECD Richtlinie 471
- *In vitro* Mikronukleustest in Säugetierzellen entsprechend OECD Richtlinie 487

Diese gewährleisten eine ausreichende Prüfung der Testsubstanz sowohl auf mutagene, klastogene als auch aneugene Eigenschaften. Andere Tests können bedingt geeignet sein⁹.

Bei positiven oder uneindeutigen Ergebnissen in den *in vitro* Tests sind in der Regel *in vivo* Tests durchzuführen, um eine eindeutige Bewertung zu ermöglichen. Zum Beispiel sind folgende Tests ergänzend geeignet:

- transgenic rodent gene mutation assays nach OECD Richtlinie 488 bei Verdacht auf Mutagenität *in vitro*
- *In vivo* Comet assay entsprechend OECD Richtlinie 489, bei Verdacht auf Mutagenität oder strukturelle Chromosomenschädigung *in vitro*
- *In vivo* Mikronukleustest entsprechend OECD Richtlinie 474, bei Verdacht auf klastogene oder aneugene Eigenschaften *in vitro*

⁹ Vgl. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2379> und <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5113>

Bei eingereichten *in vivo* Studien muss ein Nachweis erbracht werden, dass die untersuchte Substanz ausreichend systemisch verfügbar ist und das jeweilige Zielorgan erreicht hat (bspw. durch Untersuchung der Konzentration im Blut/Serum, ADME-Studien o.a.).

Für Nanomaterialien ist das Guidance Dokument der EFSA¹⁰ relevant. Es sind zudem folgende Hinweise zu beachten:

- Der Ames-Test ist in der Regel nicht geeignet, da Nanomaterialien die Zellwand von Bakterien meist nicht überwinden können.
- Es sollte stets ein Nachweis erfolgen, dass die Testsubstanz in die Zellen gelangt ist bzw. das Zielorgan erreicht hat.

6.2 Subchronische Toxizität

Diese Fragestellung ist mit Hilfe einer subchronischen Studie nach oraler Aufnahme (bspw. einer 90-Tages-Studie entsprechend OECD Richtlinie 408) zu adressieren. Deutlich kürzere Studien, wie etwa 28-Tagesstudien (bspw. nach OECD Richtlinie 407) sind nicht ausreichend und für eine toxikologische Bewertung ungeeignet.

Die subchronische Studie muss nicht durchgeführt werden, wenn bereits Daten aus längeren Studien (bspw. chronischen Studien entsprechend OECD Richtlinie 452 bzw. 453) vorliegen, die in Bezug auf die untersuchten toxikologischen Parameter den Umfang der OECD Richtlinie 408 abdecken.

6.3 Anreicherung im Menschen

Für organisch-chemische Verbindungen wird es im Regelfall bei einem Wert für den dekadischen Logarithmus des Verteilungskoeffizienten zwischen Octanol und Wasser (LogP_{OW}) von < 3 als hinreichend wahrscheinlich angesehen, dass keine Akkumulation des Stoffes im Menschen stattfindet.

Für anorganische Verbindungen (beispielsweise Salze) ist der LogP_{OW} Wert nicht aussagekräftig in Bezug auf eine mögliche Anreicherung im Menschen.

Bei einem LogP_{OW} Wert > 3 und für anorganische Substanzen sollte der Antragsteller plausibel machen, dass keine Anreicherung im Menschen stattfindet oder dass davon auch auf lebenslange Sicht keine gesundheitlichen Risiken ausgehen.

Geeignete Methoden richten sich nach der zu untersuchenden Substanz und können beispielsweise ADME-Studien (siehe Abschnitt 6.4) sein oder Studien entsprechend der IPCS-Richtlinien oder dem RFDA Red Book II¹¹.

6.4 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung (ADME)

Wenn vorhanden, sind Daten zu allen vier toxikokinetischen Eigenschaften (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung) einer Substanz vorzulegen. Diese Daten sollten entsprechend der OECD Richtlinien generiert sein. Auch Informationen aus anderen wissenschaftlichen Studien mit einem anderen Hauptfokus oder zu Teilaspekten der Toxikokinetik können zur Klärung dieser Fragestellung beitragen.

¹⁰ Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5327>.

¹¹ IPCS, 1987. Environmental Health Criteria 70, Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.

IPCS, 1986. Environmental Health Criteria 57, Principles of toxicokinetic studies.

FDA, 2007. Redbook II. Guidance for Industry and Other Stakeholders Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients.

6.5 Chronische Toxizität/Kanzerogenität

Diese beiden Fragestellungen sollten aus Tierschutzgründen idealerweise gemeinsam adressiert werden, beispielsweise entsprechend OECD Richtlinie 453. Um die Endpunkte einzeln abzurufen, sind z. B. Studien entsprechend OECD Richtlinie 451 bzw. 452 geeignet.

6.6 Reproduktionstoxizität

Diese Fragestellung sollte mit einer Ein- oder Mehrgenerationen-Studie beispielsweise entsprechend OECD Richtlinie 415, 416 oder 443 adressiert werden. Screening-Studien bspw. entsprechend OECD Richtlinie 421, 422 können Hinweise auf Reproduktionstoxizität ergeben. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an einer weiteren Spezies (OECD Richtlinie 414) kann ebenfalls notwendig sein.

6.7 Sonstige Toxizität

Ester der Phosphor- oder Phosphonsäure müssen, wenn eine Migration von > 50 µg/kg Lebensmittel vorliegt, auf Neurotoxizität getestet werden, beispielsweise entsprechend OECD Richtlinie 424. Wenn sich bei anderen Substanzen in den chronischen oder subchronischen Studien Hinweise auf Neurotoxizität ergeben, sollte ebenfalls eine entsprechende Studie zusätzlich durchgeführt werden. Die Notwendigkeit ist stets im Einzelfall zu prüfen und zu begründen.

Die Abwesenheit von endokrinen Eigenschaften sollte unabhängig von der Höhe der Migration durch Recherchen in Datenbanken und der Literatur nachgewiesen werden. Notwendig sind die Recherchen in

- der EU Liste möglicher endokriner Stoffe (SEC (2007) 1635)
https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/index_en.htm
- dem REACH Registrierungsossier
- den Stellungnahmen internationalen Bewertungsstellen (z. B. WHO)
- den US Datenbanken (Toxcast, EDSP)
<https://www.epa.gov/endocrine-disruption>

Weiterhin ist eine aktuelle Literatur-Recherche auf Hinweise zu endokrinen Eigenschaften durchzuführen und die Abwesenheit endokriner Wirksamkeit oder der Humanrelevanz ist durch den Antragsteller zu belegen.

Alle anderen vorhandenen relevanten Informationen, beispielsweise zur Immuntoxizität müssen ebenfalls vorgelegt werden, um eine umfassende Bewertung zu ermöglichen.

6.8 Read-across, weight of evidence, *in silico*, QSAR

Insbesondere unter Tierschutzgesichtspunkten ist stets zu prüfen, ob alternative Ansätze die Durchführung einer Studie unnötig machen. Bereits vorhandene Informationen zu ähnlichen Verbindungen bzw. zu Verbindungen, die ähnliche toxikologisch relevante Metabolite bilden, (Read-across) oder Informationen aus mehreren Studien, die jede für sich einzeln zu wenig Informationen liefert (*weight of evidence*), sind zu nutzen. Wenn Daten zu mehreren ähnlichen Verbindungen vorliegen, können auch Modelle zur quantitativen Bestimmung einer möglichen Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR) verwendet werden. Für alle drei genannten Ansätze existieren international anerkannte Richtlinien¹², die beachtet werden müssen.

¹² ECHA, 2011. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment.

Chapter R.4: Evaluation of available information.

ECHA, 2017. Read-Across Assessment Framework (RAAF).

OECD, 2014. Guidance on grouping of chemicals, second edition (ENV/JM/MONO(2014)4).

ECHA, 2008, Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R6. QSARs and grouping of chemicals.

In silico Tools, beispielsweise zur Vorhersage von Genotoxizität, können im Einzelfall unterstützend zum Einsatz kommen – vor allem für wenig migrierende NIAS, Reaktions-, Zerfalls- und Abbauprodukte sowie Verunreinigungen, für die in der Regel keine toxikologischen Daten vorliegen und wegen fehlender Referenzsubstanzen nur schwer generiert werden können. Insbesondere zum Screening auf strukturelle Merkmale, die einen Verdacht auf Genotoxizität erwecken sowie zur Vorhersage toxikokinetischer und physikochemischer Eigenschaften (beispielsweise LogK_{OW} Wert) können *in silico* Tools geeignet sein. Toxikologische Tests zu den absichtlich eingesetzten Substanzen können auf diese Weise jedoch nicht ersetzt werden. In jedem Fall müssen die verwendeten *in silico* Tools gut dokumentiert und validiert sein. Alle Parameter, die bei der Verwendung der *in silico* Tools verwendet wurden, müssen ebenfalls ausreichend dokumentiert sein, um die getroffenen Vorhersagen transparent und überprüfbar zu machen. Es muss nachgewiesen werden, dass die Testsubstanz durch die Trainings-Datenbasis (validierter Vorhersagebereich) des Tools abgedeckt wird.

7. Weitere Hinweise

7.1 Begründung der Vertraulichkeit

Für die Beanspruchung der Vertraulichkeit von Angaben ist eine Begründung entsprechend des Administrative Guidance for the preparation of applications for the safety assessment of substances to be used in plastic Food Contact Materials, Anhang C beizubringen. Gemäß Artikel 20 der VO (EG) Nr. 1935/2004 können folgende Informationen nicht als vertraulich gekennzeichnet werden:

- Name und Anschrift des Antragstellers
- chemische Bezeichnung des Stoffes (Name sowie, sofern vorhanden, CAS-Nr. und EG-Nr.)
- Informationen von unmittelbarer Relevanz für die Bewertung der Sicherheit des Stoffes
- das oder die Analyseverfahren für die amtliche Überwachung.

7.2 Name, CAS-Nr.

Der Name muss den Nomenklatur-Regeln der IUPAC entsprechen und die chemische Struktur und Identität der Stoffe eindeutig beschreiben. Kann die Zuordnung der CAS-Nr. zu den Stoffen und ihrer Struktur nicht mit allgemein, öffentlich und kostenlos zugänglichen Recherchemitteln erfolgen, so ist ein entsprechender Nachweis erforderlich. Dazu ist beispielsweise ein Report des CAS Inventory Expert Service geeignet. Name und CAS-Nr. können gemäß 7.1 nicht als vertraulich gekennzeichnet werden.

7.3 Herstellungsprozess

Die Herstellung des Stoffes ist darzustellen, da sich daraus Informationen zu den Verunreinigungen sowie den Reaktions- und Abbauprodukten schlussfolgern lassen. Kann die Reinheit der Ausgangsstoffe Einfluss auf die Reinheit der Substanz haben, so sind die Reinheit der Ausgangsstoffe sowie die Verunreinigungen anzugeben. Alternative Produktionsprozesse sind anzugeben und daraus mögliche andere Verunreinigungen zu nennen.

Es ist die Variabilität zwischen Herstellungschargen anzugeben und zu zeigen, dass die für Migrationsexperimente und toxikologische Untersuchungen verwendeten Chargen diese Variabilität abdecken.

7.4 Verunreinigungen und Reaktionsprodukte

Bei Herstellung und Anwendung des beantragten Stoffes auftretende Verunreinigungen und Reaktionsprodukte (einschließlich Oligomere und Abbauprodukte) müssen identifiziert und

quantifiziert werden. Sie können teilweise aus der Chemie des Herstellungs-/Anwendungsprozesses abgeleitet werden, müssen aber analytisch verifiziert und quantifiziert sowie auf Vollständigkeit überprüft werden. Eine umfassende Analyse („*non-targeted screening*“ bzw. „*general unknown screening*“) mit an den Stofftyp und Matrix angepassten Methoden soll auch unerwartete Stoffe erfassen. Die erforderliche Nachweisgrenze ergibt sich aus den toxikologischen Vorgaben. Insbesondere wenn das Verfahren der LC-MS(/MS) angewendet wird, ist der bloße Vergleich von Base Peak Chromatogrammen (BPCs) oder Total Ion Chromatogrammen (TICs) nicht ausreichend.

Bei den Punkten 2.2.4 (Hydrolyse) und 2.2.5/2.2.6 (Zersetzung/Transformation) des Note for Guidance sind neben dem Verhalten unter thermischer Belastung auch relevante mögliche Reaktionen im Herstellungsprozess, bei der Lagerung und Verwendung (z.B. Bestrahlung, pH-Wert) sowie Reaktionen mit dem Lebensmittel (bei der Zubereitung/Erhitzen) und im Verdauungstrakt zu berücksichtigen. Letzteres ist im Zusammenhang mit den allgemeinen Hinweisen zur Toxikologie aus Punkt 6 zu sehen.

7.5 Methode für die amtliche Überwachung

Wie in 5.1.8 und 6.5 sowie im Annex 1 zu Kapitel IV des EFSA Note for Guidance 2008 beschrieben, ist eine Methode zur Bestimmung des Stoffes im fertigen Produkt und/oder Lebensmittel anzugeben, die von der amtlichen Überwachung genutzt werden kann. Diese Methode ist als validierte Prüfanweisung (SOP) entsprechend den gültigen Normen zu beschreiben. Es ist nicht zulässig, diese Methode als vertraulich zu kennzeichnen.

7.6 Nachvollziehbarkeit, Rohdaten

Alle Angaben müssen nachvollziehbar dokumentiert sein. Für die chemische Analytik gehören Selektivität, Nachweisgrenzen, Bestimmungsgrenzen, Linearität der Methode, ggf. die Angabe von Messunsicherheiten und Berechnungen dazu. Mindestens beispielhaft sollen typische Chromatogramme bzw. Spektren von Standards, Proben und Blanks mit klarer Beschriftung mitgeliefert werden. Bei Analysen ist das Datum der Messung mitzuliefern. Zur Berechnung benötigte Rohdaten (Peakflächen etc.) sind **in Gänze** beizufügen und sollen in kopierbarem Tabellenformat (Excel) vorliegen (siehe auch unten aufgeführte spezifische Anforderungen). Die elektronischen Versionen dürfen nicht in einer Art angelegt oder geschützt sein, die das Durchsuchen und Kopieren verhindert (z. B. dürfen Texte oder Tabellen nicht als Pixelgrafiken eingefügt sein).

Das P-SDS soll dazu genutzt werden, eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu liefern. Ein Verweis auf den Annex mit den jeweiligen Daten und Rohdaten unter Angabe der Seite, auf der sich die relevante Information befindet, ist erforderlich. Es soll davon abgesehen werden, die Daten verschiedener Untersuchungen in einem Annex zusammenzuführen.

Analyseberichte müssen klar gegliedert sein und mindestens folgende Bestandteile aufweisen:

- Detailliertes Inhaltsverzeichnis,
- Verzeichnisses der Abbildungen und Tabellen,
- Zusammenfassung der Analysen und der wichtigsten Ergebnisse,
- klare Zuordnung der verwendeten Codes zu den gemessenen Proben,
- genaue Beschreibung der Methoden und
- Ergebnisse inklusive einer Diskussion selbiger.
- Nur zum unmittelbaren Verständnis nötige Chromatogramme, Spektren, Tabellen und ähnliches sollten sich im Hauptteil des Berichtes finden. Auf weitere Abbildungen oder Tabellen soll verwiesen werden.

- Weitere Daten in einen Anhang zum Bericht fassen. Jede Abbildung oder Tabelle sollte genau beschrieben und nummeriert sein.
- Nicht kommentierte, automatisch generierte Analysenreports sind nicht akzeptabel.
- Das Auffinden von Informationen muss für den Prüfer einfach sein. Dazu sind die Daten entsprechend zu strukturieren und Verweise an relevanter Stelle einzufügen. Die Dokumente müssen durchsuchbar sein. Text darf nicht als nicht durchsuchbare Grafik (einfacher Scan) eingefügt werden. Rohdaten müssen aufbewahrt und ggf. dem BfR zur Verfügung gestellt werden.

Die Methodenbeschreibung sollte umfassen:

- Gerätebeschreibung und analytische Parameter,
- alle Mess- und Validierungsparameter (z. B. Linearität, LOD/LOQ, Wiederfindung) und deren Ermittlung (Daten dazu weitestgehend im Anhang),
- Angaben zur Herstellung der Standards.

Überprüfung der Berechnungen: Alle Berechnungen müssen vom BfR geprüft werden können. Dies beinhaltet v. a.:

- Die Herstellung von Standards (Einwaagen und Verdünnungen),
- Berechnung von LODs/LOQs,
- Wiederfindungen,
- Kalibriergeraden und
- Analyseergebnisse.

Um eine Überprüfung mit angemessenem Aufwand zu ermöglichen, müssen sämtliche Rohdaten und Pipettierschemata zur Berechnung der oben angegebenen Parameter in einem Excel-File vorliegen.

7.7 Referenzmaterial

In Abweichung zu den Vorgaben des EFSA Note for Guidance ist folgende Adresse für den Versand des Referenzmaterials zu wählen:

Bundesinstitut für Risikobewertung
Nationales Referenzlaboratorium für
"Stoffe, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen"
Max-Dohrn-Str. 8-10
D - 10589 Berlin

Der Stoff (250 g) sollte in inerten Gefäßen, z.B. aus Glas mit PTFE Deckeldichtung verpackt sein und es müssen Informationen zur Stabilität und den Lagerbedingungen beiliegen. Die Verpackung muss sicherstellen, dass die Chemikalien unversehrt beim BfR eintreffen. Vorab sind die Sicherheitsdatenblätter elektronisch zuzusenden (per E-Mail an: nrl-fcm@bfr.bund.de).

Anlage 1: tabellarische Übersicht zur Angabe der Ergebnisse (Stoffübersicht / substance data sheet)

Eine Excel-Version der Tabelle ist unter https://www.bfr.bund.de/cm/343/vorlage_stoffuebersicht.xlsx zu finden. Es ist die Excel-Version auszufüllen, die Darstellung an dieser Stelle dient nur der Information.

Stoffname	CAS-Nr., EG-Nr.	SMILES	Struktur	Berechnung unter der Annahme des vollständigen Übergangs, ausgehend von der im Prozess eingesetzten Einsatzmenge		Berechnung unter der Annahme des vollständigen Übergangs, ausgehend vom Gehalt im Lebensmittelkontaktmaterial (Pkt. 6. DATA ON THE RESIDUAL CONTENT des Note for Guidance)		gemessene oder modellierte Migration (Pkt. 5. MIGRATION DATA ON THE SUBSTANCE des Note for Guidance)		Bestehende Begrenzungen, z. B. nach VO 10/2011	Bemerkungen
				Gehalt in der Formulierung [mg/kg] *	Gehalt im Lebensmittel bei vollständigem Übergang [mg/kg]	Analytisch bestimmter Gehalt im fertigen Lebensmittelkontaktmaterial [mg/kg]	Gehalt im Lebensmittel bei 100 % Übergang des Gehalts im Material [mg/kg]	Gemessene oder modellierte Migration [mg/kg]			
								in Simulanzien	in Lebensmitteln		
1. Polymer/Oligomere:											
Monomer(e)											
Oligomere Anteile < 1000 Da											
Nebenprodukte und Verunreinigungen											
Katalysatoren/Initiatoren/Sonstige (z. B. Zerfallsprodukte)											
2. Nicht-polymere Stoffe:											
Stoff(e)											
Nebenprodukte und Verunreinigungen											
Katalysatoren/Initiatoren/Sonstige (z. B. Zerfallsprodukte)											
3. reaktive Stoffe (Katalysatoren/ Initiatoren/ Inhibitoren/ Stabilisatoren):											
Stoff(e)											
Nebenprodukte und Verunreinigungen											
Zerfalls-/Reaktionsprodukte											

* Für Stoffe, deren Menge analytisch in der Formulierung bestimmt wurde (z. B. Oligomere in einem Harz) ist diese Menge hier anzugeben und dies unter Bemerkungen zu kennzeichnen

ANHANG I

Besondere Hinweise für die Beantragung der Aufnahme von Stoffen in die BfR-Empfehlungen XXXVI, XXXVI/1, XXXVI/2 oder XXXVI/3 („Papier-Empfehlungen“)

A. Grundsätzliche Überlegungen und Vorgehensweisen zur Ermittlung des Übergangs von Stoffen aus Papier

Eine gravimetrische Prüfung des Globalmigrates bzw. des Trockenrückstandes von Extrakten ist bei Papier in der Regel nicht sinnvoll, da dessen Größe zu sehr von freigesetzten Fasern bestimmt wird und somit bezüglich eines beantragten Stoffes (z. B. eines Papierausstattungsmittels) wenig oder gar nicht aussagekräftig ist.

Grundsätzlich sollte der Antragsteller bei seinen Betrachtungen von einem Verhältnis von Oberfläche Papier zu Masse Lebensmittel ausgehen, das die typischen bzw. üblicherweise vorhersehbaren (ungünstigen) Anwendungen berücksichtigt. Sind keine Angaben über die tatsächliche Verwendung vorhanden, wird den Angaben gemäß DIN EN 645 folgend, und ein Flächengewicht von 300 g/m² vorausgesetzt, und damit ein Verhältnis von 13,33 dm²/kg Lebensmittel angenommen. Wird auf die im Kunststoffbereich verwendete Konvention zurückgegriffen, dass 6 dm² Verpackung in Kontakt mit 1 kg Lebensmittel stehen, ist dies anhand von Applikationsbeispielen zu belegen und die Anwendung für ungünstigere Verhältnisse ggf. entsprechend einzuschränken. Auch bezüglich des Flächengewichtes ist von typischen bzw. üblicherweise vorhersehbaren (ungünstigen) Anwendungen auszugehen. Liegen keinerlei Anhaltspunkte für die tatsächliche Anwendung vor, ist ein Flächengewicht von 300 g/m² anzunehmen. **Alle getroffenen Annahmen sind nachvollziehbar zu begründen.**

B. Übergang von Stoffen auf Lebensmittel

Generell gelten die unter 5 aufgeführten Überlegungen und die Hierarchie der Modellsysteme. Auf Besonderheiten bei der Beantragung von Stoffen zur Herstellung von Papier und Pappen wird im Folgenden hingewiesen.

Berechnung unter der Annahme des vollständigen Übergangs, ausgehend vom Gehalt im Papier:

In der Regel muss in Zuge der Antragsstellung ein Testpapier mit einer handelsüblichen Zusammensetzung und der maximalen Einsatzmenge des beantragten Stoffes hergestellt werden. Dabei ist ggf. eine Anreicherung des Stoffes im Prozesswasser zu berücksichtigen. Die auf dem Prüfpapier aufgezoogene Menge der Stoffe muss analytisch bestimmt werden, wobei bei der Anwendung von Extraktionsmethoden die Vollständigkeit der Extraktion zu belegen ist. Anschließend wird unter der Annahme eines vollständigen Übergangs aus dem Papier der Gehalt im Lebensmittel berechnet, wobei für die Berechnung ein Flächengewicht von 300 g/m² (ggf. Umrechnung der Ergebnisse auf 300 g/m², s. Punkt A) für den Einsatz des Stoffes in der Papiermasse anzunehmen ist. Bei Einsatz des Stoffes im Strich sind für die Berechnung die voraussehbar ungünstigsten Einsatzmengen anzuwenden. Zur Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des Wasserextraktes ist ein Oberflächen-Volumen-

Verhältnis von 13,3 dm²/kg Lebensmittel anzusetzen (Berechnung aus 40 g Papier pro Kilogramm Lebensmittel und 300 g/m² Flächengewicht des Papiers).

Bei der Herstellung des Testpapiers ist auf eine möglichst hohe Realitätsnähe in Bezug auf den Einfluss des Prozesswassers und ggf. An-/Abreicherungen der zu beantragenden Substanz in diesem nach längerer Prozesslaufzeit zu achten. Idealerweise wird das Papier in einer realen Papiermaschine mit mindestens mehrstündigem Substanzeinsatz hergestellt, um den Einfluss der steigenden Stoffkonzentrationen bis zum Gleichgewicht/Sättigung im Prozesswasser einzuschließen.

Sollte dies nicht möglich sein, so ist der Einfluss der Stoffkonzentrationen im Prozesswasser abzubilden. Dies kann beispielsweise durch wiederholte Blattbildung bei batch-weiser Zugabe der Substanz im Labor unter Kreislaufführung des verwendeten Wassers erfolgen. Aufgrund bestehender Erfahrungswerte zur Gleichgewichtseinstellung des Wassers am Laborblattbildner sollten dabei die ersten 14 gebildeten Laborblätter verworfen werden. Ab dem 15. Laborblatt sollten die Blätter getrocknet und zur Untersuchung des Substanz-Restgehaltes herangezogen werden. Dabei ist auf eine hinreichend große Anzahl von Stichproben zu achten. Empfohlen werden mindestens drei Ansätze des Laborblatt-Bildungsprozesses. Zur Orientierung der Anreicherung im Laborblatt-Kreislaufwasser kann der Verlauf der Trübungsmessung oder auch CSB-Bestimmungen des Wassers nach Blattbildung aufgenommen werden. Auch kann der Einsatz eines realen Prozesswassers einer Papierfabrik im Laborblattbildner hilfsweise erfolgen. Mindestens ist die Änderung der Stoffkonzentrationen im Wasserkreislauf einer Papiermaschine und ihr Einfluss auf die im Papier verbleibende Menge und somit der zu erwartenden Stoffübergänge zu diskutieren.

Migrationsmessung in Simulanzen

Zusätzlich zu den unter 5.5.1.1 beschriebenen Testmöglichkeiten können Migrate im Sinne dieses Dokumentes auch mit den folgenden Konventionen hergestellt werden:

- Bestimmung des Übergangs von Papier und Pappe durch die Anwendung von modifizierten Polyphenylenoxiden (MPPO) (DIN EN 14338)
- Kaltwasserextrakt entsprechend DIN EN 645
- Heißwasserextrakt entsprechend DIN EN 647
- Organischer Lösemittelextrakt entsprechend DIN EN 15519

Es wird davon ausgegangen, dass der im Simulanz gemessene Übergang dem Übergang ins Lebensmittel entspricht. Eine weitere Umrechnung soll nicht vorgenommen werden.

Im Antrag ist unter 2.1.4 Löslichkeit (Solubility) auch die Löslichkeit des Stoffes in den verwendeten Simulanzen anzugeben.

C. Prüfbedingungen für die einzelnen Empfehlungen

Generell ist den unter 5 gemachten Angaben Folge zu leisten. Auf Besonderheiten bei der Beantragung von Stoffen zur Herstellung von Papier und Pappen wird im Folgenden hingewiesen.

Bei allen Extraktions- und Migrationsexperimenten ist ein mit der maximal vorgesehenen Einsatzmenge hergestelltes Papier ohne Vorbehandlung zu verwenden. Bei den Untersuchungen ist es gegebenenfalls sinnvoll, zusätzlich auch das nicht ausgerüstete Papier

zu untersuchen, um so erkennen zu können, welche Stoffe bzw. Signale nicht aus der Verwendung des beantragten Stoffes, sondern aus dem Papier stammen.

Auf Grund der genannten Überlegungen sind die nachfolgend aufgeführten Extraktionsmittel/Simulanzien/Prüflebensmittel nur als Beispiele zu verstehen, bei denen der Antragsteller zu prüfen hat, ob sie tatsächlich den *worst case* abbilden oder eine Alternative zu wählen ist. Dabei sind Löslichkeitsbetrachtungen sowie Wiederfindungsexperimente in der Regel wichtige Hilfen. **Sofern belegt werden kann, dass die mit einem Simulanz bzw. Extraktionslösemittel gemessenen Übergänge den ungünstigsten Fall darstellen, ist die alleinige Prüfung mit demselben hinreichend.**

Papiere nach BfR-Empfehlung XXXVI

Migrationsberechnung basierend auf Konventionsmethoden:

- Kaltwasserextrakt gemäß DIN EN 645
- organischer Lösemittelextrakt (Isooctan/95 % Ethanol) gemäß DIN EN 15519 oder
- Migrationsversuche in Anlehnung an die Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 10/2011
- ggf. Bestimmung des Übergangs von Papier und Pappe durch die Anwendung von modifizierten Polyphenylenoxiden (MPPO) (DIN EN 14338)

Papier nach BfR-Empfehlung XXXVI/1

Migrationsberechnung basierend auf Konventionsmethoden:

- Heißwasserextrakt gemäß DIN EN 647 und Kaltwasserextrakt gemäß DIN EN 645¹³
- organischer Lösemittelextrakt mit Isooctan/95 % Ethanol, gemäß DIN EN 15519 (nur wenn aufgrund der Polarität des Lebensmittels erforderlich) Migrationsversuche sind in diesem Fall nicht vorgesehen, da die Papiere im Rahmen ihrer Verwendung extrahiert werden.

Papier nach BfR-Empfehlung XXXVI/2

Migrationsberechnung basierend auf Konventionsmethoden:

- Heißwasserextrakt (DIN EN 647) und Kaltwasserextrakt gemäß DIN EN 645¹³
- organischer Lösemittelextrakt (Isooctan/95 % Ethanol) gemäß DIN EN 15519 oder Migrationsversuche:
- 2 h bei 175 °C unter Verwendung von modifizierten Polyphenylenoxiden (MPPO) als Simulanz (DIN EN 14338)
alternativ:
- 20 min bei 220 °C mit Prüfteig gem. DIN 10955, Abschnitt 11.2.5.4

Bei ausschließlicher Verwendung der Papiere oder Kartons in Mikrowellengeräten sind die Migrationsversuche 30 min bei 150 °C durchzuführen.

Thermostabilität:

¹³ Untersuchungen haben gezeigt, dass der Heißwasserextrakt für einige Analyten nicht den *worst-case* darstellt. Daher sind für Heißanwendungen sowohl die Ergebnisse des Heiß- als auch des Kaltwasserextraktes vorzulegen.

Bei Stoffen, die in die Empfehlung XXXVI/2 aufgenommen werden sollen, ist die Prüfung der Thermostabilität erforderlich. Dabei ist der beantragte Stoff (ohne Papiermatrix) mittels Thermogravimetrie wie folgt zu prüfen: Eine geeignete Probenmenge wird auf 220 °C erhitzt und anschließend für 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Dann wird die Probe weiter auf 250 °C erwärmt und dort für 10 Minuten belassen. Für Mikrowellenanwendungen wird die Probenmenge auf 150 °C erhitzt und anschließend für 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Als Aufheizrate sollten 10 °C pro Minute gewählt werden; die Prüfung erfolgt unter Einfluss von Luftsauerstoff (keine Stickstoff-Spülung). Die Genauigkeit des verwendeten Verfahrens ist anzugeben. Die thermogravimetrische Untersuchung muss den Zersetzungspunkt miteinschließen; ggf. muss auf eine höhere Temperatur als 250 °C erwärmt werden. Flüchtige Freisetzungsprodukte sind qualitativ und quantitativ anzugeben. Die entstehenden Zersetzungsprodukte bis einschließlich einer Temperatur von 250 °C sind qualitativ und quantitativ zu bestimmen und in die Antragstellung einzubeziehen. Geeignete Verfahren hierzu sind beispielsweise Thermodesorption und *purge and trap*. Mögliche Reaktionen mit Bestandteilen von Lebensmitteln gemäß 2.2.7 des Note for Guidance sind zu diskutieren.

ANHANG II

Besondere Hinweise für die Beantragung der Aufnahme von Stoffen in die BfR-Empfehlungen für Kunststoffe, Silicone und Elastomere des BfR

Bei der Herstellung von Testmustern ist eine realistische maximale Schichtdicke im Sinne eines *worst case* zu untersuchen. Die Angabe des Note for Guidance aus 2008, dass eine maximale Stärke von 250 µm ausreicht, kann nicht zugrunde gelegt werden und ist für viele Polymere falsch.

Der Fettreduktionsfaktor (FRF) darf nicht zur Korrektur von Migrationsergebnissen bei der Antragstellung verwendet werden.

Testmuster für die Beantragung der Aufnahme von Stoffen in Kategorie III (Siliconelastomere [Silicongummi]) der Empfehlung XV (Silicone) dürfen nur derart hergestellt (getempert) werden, dass sie **nicht weniger** als 0,5 % flüchtige organische Bestandteile abgeben. Damit soll sichergestellt werden, dass Migrationstests an diesen Testmustern die ungünstigsten Bedingungen abbilden, nach denen in der Praxis Silikongegenstände gemäß Empfehlung XV hergestellt werden können.

Testmuster für die Beantragung der Aufnahme von Stoffen in Empfehlung XXI dürfen nur derart hergestellt werden, dass sie die ungünstigsten Bedingungen bei den Stoffübergängen abbilden können. Mögliche Temperungen von Endprodukten, die auch notwendig sein können (beispielsweise bei der peroxidischen Vernetzung), müssen bei der Beurteilung der Stoffübergänge berücksichtigt werden. Für diese Anwendungen sollten die Stoffübergänge vor und nach dem Tempern betrachtet werden. Dies erleichtert die Beurteilung möglicher Reaktionswege und der bestimmungsgemäß entstehenden Reaktions- und Abbauprodukte.