

DOI 10.17590/20180530-110731-0

## **Polyamid-Oligomere: Kunststoffbestandteile aus Küchenutensilien**

Stellungnahme Nr. 014/2018 des BfR vom 30. Mai 2018



Beim Backen, Braten und Kochen leisten Küchenhelfer aus Polyamid (PA) vielfältige Dienste. Allerdings können Bestandteile dieses Kunststoffs aus den Utensilien in die Lebensmittel übergehen und zu einem möglichen gesundheitlichen Problem werden. Das ergab eine Bewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR).

Das BfR untersuchte, wie das Risiko von ringförmigen Oligomeren einzustufen ist, die aus Polyamid der Sorten PA6 und PA66 auf Lebensmittel übertragen werden. Oligomere sind Verbindungen, die sich aus wenigen gleichartigen Molekülen einfacher Kunststoffbausteine zusammensetzen, etwa aus Caprolactam (PA 6) oder Adipinsäure (PA 66) und Hexamethylen-diamin. Solche Oligomere entstehen unabsichtlich beim Aushärten (Polymerisieren) des Kunststoffs. Sie können aufgrund ihrer geringen Molekülgröße durch den Kunststoff diffundieren und auf Lebensmittel übergehen.

Mangels experimenteller toxikologischer Daten zu den PA-Oligomeren bedienten sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BfR der TTC-Methode. TTC steht für „Threshold of toxicological concern“, zu Deutsch etwa „Schwelle toxikologischer Bedenklichkeit“. Die Methode ermöglicht es, Stoffe, zu denen keine toxikologischen Informationen vorliegen, anhand ihrer chemischen Struktur in (Cramer-)Klassen einzuteilen, wobei jeder Klasse eine maximale tägliche Aufnahmemenge zugeordnet ist, bis zu der eine Gefährdung durch die zugehörigen Stoffe unwahrscheinlich ist. Dazu wird auf umfangreiche Daten zu chemischen Verbindungen, für die bereits ausreichend Informationen über gesundheitliche Risiken vorliegen, zurückgegriffen.

Die PA-Oligomere stehen nicht im Verdacht, krebserregend zu sein. Nach dem TTC-Konzept ist daher bis zu einer täglichen Aufnahmemenge von 90 Mikrogramm (0,09 Milligramm) der einzelnen ringförmigen PA-Oligomere (bezogen auf eine 60 Kilogramm schwere Person) ein Risiko für die Gesundheit unwahrscheinlich. Untersuchungen der Lebensmittelüberwachung und des BfR zeigen jedoch, dass aus Küchenutensilien nicht selten höhere Mengen an ringförmigen PA-Oligomeren in Lebensmittel übergehen können.

Eine abschließende Risikobewertung kann aus Sicht des BfR erst erfolgen, wenn ausreichende Informationen aus toxikologischen Studien vorliegen. Deshalb empfiehlt das BfR, dass die Hersteller toxikologische Daten nach den Vorgaben der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) erarbeiten und dem BfR zur Verfügung stellen.

		BfR-Risikoprofil: Polyamid-Oligomere aus Küchenutensilien (Stellungnahme Nr. 014/2018)			
<b>A</b> Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Oligomer-Aufnahme aus Küchenutensilien	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Aufnahme	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung denkbar	Mittelschwere Beeinträchtigung	Schwere Beeinträchtigung	
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Wichtige Daten fehlen	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 014/2018 des BfR vom 29.05.2018).

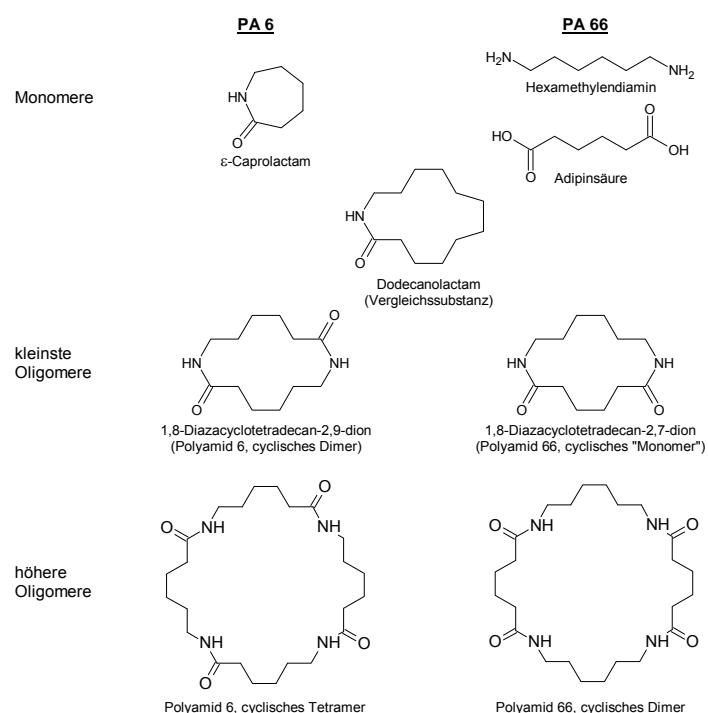
**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko anschaulich machen. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Bei der Herstellung von Polyamid entstehen während des Polymerisationsprozesses auch Oligomere (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1).

**Abbildung 1: Darstellung der Monomere und ausgewählter Oligomere von Polyamid 6 und Polyamid 66 sowie der zu Vergleichszwecken herangezogenen Substanz Dodecanolactam**



Zur Bewertung der Ergebnisse von Migrationsuntersuchungen, die die Amtliche Lebensmittelüberwachung an Küchenutensilien aus Polyamid für den Lebensmittelkontakt durchgeführt hat, hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) die gesundheitlichen Risiken durch Polyamid-Oligomere (PA-Oligomere) aus Lebensmittelverpackungen geprüft. Es gibt derzeit keinen toxikologisch begründbaren Grenzwert für PA-Oligomere.

## 2 Ergebnis

Nach einem Bericht des Überwachungsamtes migrieren Polyamid-Oligomere aus Küchenhelfern (z. B. Kochlöffel, Pfannenwender) in Lebensmittel-Simulanzien. Es wurde ein Übergang von bis zu 17,6 mg/kg des PA66-Oligomers 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion nachgewiesen. Das Monomer ε-Caprolactam, aus dem PA6-Oligomere entstehen, ist nicht genotoxisch und als wahrscheinlich nicht kanzerogen (probably not carcinogenic to humans (Group 4)) durch die IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) eingestuft. Auch für die strukturähnlichen PA66-Oligomere gibt es keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung. Dem BfR liegen keine weiteren Informationen zur Toxizität der PA-Oligomere vor, so dass für die Bewertung das TTC ("Threshold of toxicological concern")-Konzept angewendet wurde. Die PA-Oligomere werden in die Cramer Klasse III eingeordnet. Für tägliche Aufnahmemengen von bis zu 1,5 µg/kg Körpergewicht (90 µg pro Person und Tag bei 60 kg Kör-

pergewicht) sind adverse Effekt der PA-Oligomere unwahrscheinlich. Toxikologische Daten für höhere Übergänge der PA-Oligomere sollten nach den Vorgaben der Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) von den Herstellern erarbeitet und dem BfR zur Bewertung zur Verfügung gestellt werden.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Mögliche Gefahrenquellen

Polyamid-Oligomere (PA-Oligomere) entstehen bei der Herstellung von Polyamid und verbleiben als NIAS („non-intentionally added substances“) im fertigen Polymer. PA6-Oligomere entstehen aus  $\epsilon$ -Caprolactam (CAS: 105-60-2), während die strukturähnlichen PA66-Oligomere aus den Monomeren Hexamethyldiamin (CAS: 124-09-4) und Adipinsäure (CAS: 124-04-9) entstehen. Ein Untersuchungsamt der Amtlichen Lebensmittelüberwachung hat 2016 und 2017 die Migration von PA6- und PA66-Oligomeren aus Küchenhelfern in Lebensmittel-Simulanzien quantifiziert. Der höchste Übergang konnte dabei mit 17,6 mg/kg Lebensmittel für das PA66-Oligomer 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion nachgewiesen werden.

##### 3.1.2 Gefährdungspotential

Die PA-Oligomere entstehen bei der Herstellung von Polyamid. In einer aktuellen Stellungnahme empfiehlt die EFSA, dass die Toxizität der Oligomere nach den gleichen Kriterien bewertet werden sollte, wie die der Monomere (EFSA, 2016). Insbesondere Oligomere mit einem Molekulargewicht  $< 1000$  Da sind zu bewerten, da die Wahrscheinlichkeit einer Absorption hoch ist. Die vorliegende Stellungnahme stützt sich auf die existierenden Bewertungen der Monomere sowie auf *in silico* Vorhersagen zu strukturellen Warnhinweisen für Genotoxizität und zum Metabolismus (OECD QSAR Toolbox, Derek-Nexus, „SwissADME“).

##### 3.1.2.1 Genotoxizität

Dem BfR sind keine Daten zur Genotoxizität der PA-Oligomere bekannt. Die Oligomere von PA6 sind wie das Monomer  $\epsilon$ -Caprolactam ringförmig und besitzen die gleichen funktionellen Gruppen (Amide) wie dieses (Abbildung 1). Entsprechend der Stellungnahme der EFSA (EFSA, 2016) kann man davon ausgehen, dass die Genotoxizität der Monomere und der Oligomere identisch ist. Das Monomer  $\epsilon$ -Caprolactam ist im AMES-Test nicht genotoxisch (Zeiger et al., 1990). Nach oraler Gabe wurden keine chromosomalen Aberrationen im Knochenmark der Maus *in vivo* und DNA-Schäden im COMET Assay (EFSA, 2015) nachgewiesen. Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf Genotoxizität. Basierend auf einer NTP-Studie (NTP, 1982) an Mäusen (Dosis bis zu 2140 mg/kg KG/Tag) und Ratten (Dosis bis zu 750 mg/kg KG/Tag) wurde  $\epsilon$ -Caprolactam als „probably not carcinogenic to humans (Group 4)“ bewertet (IARC, 1999). Hexamethyldiamin und Adipinsäure sind ebenfalls nicht genotoxisch. Beide sind in der Verordnung (EU) 10/2011 gelistet (s.u.) (EU, 2011).

*In silico* Analysen der PA-Oligomere mit der OECD QSAR Toolbox (OECD, 2016) ergeben keinen Hinweis auf Genotoxizität für 1,8-Diazacyclotetradecan-2,9-dion (PA6-Dimer) oder 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion (PA66-„Monomer“). Die Analyse mit dem Vorhersage-Algorithmus DEREK (Version 5.0.2) der Software „Nexus“ (Lhasa Limited; Version 2.1.1)

ergab weder für das PA6-Dimer noch für das PA66-„Monomer“ einen Hinweis auf Genotoxizität. Es wurden weder Strukturmerkmale, die den Verdacht der Genotoxizität rechtfertigen, noch strukturelle Ähnlichkeiten mit bekannten genotoxischen Substanzen gefunden. Zusammenfassend ergeben sich keine Hinweise auf eine Genotoxizität des PA6-Dimers oder des PA66-„Monomers“.

### 3.1.2.2 Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität

Dem BfR liegen keine Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität der PA6- oder PA66-Oligomere vor. Durch die Bildung der Dimere oder höherer Oligomere aus  $\epsilon$ -Caprolactam oder Hexamethyldiamin und Adipinsäure werden keine neuen funktionellen Gruppen eingeführt. Die Oligomere sind zyklisch und weisen mehrere Amidgruppen auf.

In der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 sind die Monomere mit spezifischen Migrationslimits (SML) von 2,4 mg/kg Lebensmittel (LM) für Hexamethyldiamin, 60 mg/kg LM für Adipinsäure und 15 mg/kg LM für Caprolactam gelistet (EU, 2011). Die subchronische Toxizität des Monomers  $\epsilon$ -Caprolactam wurde in einer Hundestudie getestet. Es ergab sich ein „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL) von 250 mg/kg KG/Tag für die männlichen Tiere und 125 mg/kg KG/Tag für die weiblichen Tiere, basierend auf der Abnahme des Körpergewichts. Es wurden keine weiteren adversen Effekte berichtet (OECD, 2001).

Für ein ähnliches zyklisches Amid, das Monomer Dodecanolactam (CAS 947-04-6), das ebenfalls nur eine Amidbindung besitzt (Abbildung 1), wurde in einer Hundestudie zur subchronischen Toxizität ein NOAEL von 44 mg/kg KG/Tag bei den männlichen und 49 mg/kg KG/Tag bei den weiblichen Tieren, basierend auf einer Zunahme des Lebergewichts um bis zu 34 %, ermittelt (OECD, 2003). Es kam wie bei  $\epsilon$ -Caprolactam zu einer Abnahme des Körpergewichts. Der NOAEL liegt bei den weiblichen Tieren 3-fach niedriger als der NOAEL des  $\epsilon$ -Caprolactams. Das zeigt, dass sich zyklische Amide trotz struktureller Ähnlichkeit in ihrer Toxizität unterscheiden können, so dass ein „read across“ vom  $\epsilon$ -Caprolactam auf höhere PA6- und PA66-Oligomere ohne das Vorliegen weiterer toxikologischer Daten nicht ohne weiteres möglich ist

### 3.1.2.3 Gastrointestinale Resorption

Die experimentell nicht validierten *in silico* Vorhersagen mit der Software SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) postulieren eine hohe gastrointestinale Resorption des  $\epsilon$ -Caprolactams, der PA6-Oligomere bis zum PA6-Tetramer und der PA66-Oligomere bis zum PA66-Dimer (Tabelle 1). Größere PA-Oligomere werden schlecht bzw. gar nicht resorbiert. Diese Vorhersage beruht auf der „rule of five“-Regel, die das Molekulargewicht, den  $\log P_{ow}$ , sowie die Anzahl der H-Donatoren und -Akzeptoren von Wasserstoff-Brückenbindungen berücksichtigt (Lipinski et al., 2001). Aufgrund fehlender experimenteller Daten zu den PA-Oligomeren muss man davon ausgehen, dass PA-Oligomere mit einem Molekulargewicht < 500 gut resorbiert werden und damit systemisch zur Verfügung stehen. Bei den Oligomeren zwischen 500-1000 Da nimmt die Resorption ab, da mehrere Parameter der „rule of five“ überschritten werden. Oberhalb von 1000 Da ist eine Resorption unwahrscheinlich (EFSA, 2016).

**Tabelle 1: Nicht experimentell validierte *in silico* Vorhersagen von Monomeren und PA-Oligomeren zum log P<sub>OW</sub>, der gastrointestinalen Resorption und der CYP3A4-Inhibierung mit SwissADME (Daina et al., 2017)**

Molekül	Bezeichnung BW	CAS	Formel	MW	log P <sub>OW</sub>	Absorption ("rule of five")	CYP 3A4 Inhibitor
<b>Caprolactam</b>	Caprolactam	105-60-2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO	113,16	0,74	hoch	-
<b>PA6 Dimer</b> (1,8-Diazacyclo-tetradecan-2,9-dion)	PA 6 n = 2	56403-09-9	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	226,32	1,17	hoch	-
PA6-Trimer	PA 6 n = 3	56403-08-8	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	339,47	1,59	hoch	-
PA6-Tetramer	PA 6 n = 4	5834-63-9	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	452,63	1,77	hoch	+
PA6-Pentamer	PA 6 n = 5	---	C <sub>30</sub> H <sub>55</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	565,79	2,08	niedrig <sup>#</sup>	+
PA6-Hexamer	PA 6 n = 6	---	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	678,95	2,32	niedrig <sup>#*</sup>	+
PA6-Heptamer	PA 6 n = 7	---	C <sub>42</sub> H <sub>77</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	792,1	2,83	niedrig <sup>#*</sup>	-
PA6-Oktamer	PA 6 n = 8	---	C <sub>48</sub> H <sub>88</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	905,26	3,13	niedrig <sup>#*</sup>	-
PA6-Nonamer	PA 6 n = 9	---	C <sub>54</sub> H <sub>99</sub> N <sub>9</sub> O <sub>9</sub>	1018,4	3,39	niedrig <sup>#*</sup>	-
<b>PA66 „Monomer“</b> (1,8-Diazacyclo-tetradecan-2,7-dion)	PA 66 n = 1+1	4266-66-4	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	226,32	1,16	hoch	-
PA66-Dimer	PA 66 n = 2+2	4238-35-1	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	452,63	1,79	hoch	+
PA66-Trimer	PA 66 n = 3+3	4174-07-6	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	678,95	2,33	niedrig <sup>#*</sup>	+
PA66-Tetramer	PA 66 n = 4+4	---	C <sub>48</sub> H <sub>88</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	905,26	3,02	niedrig <sup>#*</sup>	-
<b>Dodecanolactam</b>	---	947-04-6	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO	197,32	2,65	hoch	-

# Überschreitung des Molekulargewichts von 500 Da

\* Überschreitung der Anzahl möglicher Wasserstoffdonatoren (> 5) und -Akzeptoren (> 10)

### 3.1.2.4 Metabolismus

Die PA-Oligomere wurden in einem simulierten Magen- und Dünndarm-Verdau weder chemisch noch biochemisch durch die Enzyme Pepsin, Pankreatin und Trypsin gespalten (Säger et al., 2015). Ein Verdau der PA-Oligomere durch diese und weitere Enzyme des Menschen ist bisher experimentell nicht belegt.

Zum Metabolismus der PA-Oligomere liegen dem BfR keine weiteren Daten vor. Eine *in silico* Vorhersage zu möglichen Metaboliten mit der OECD Toolbox (Version 4.0) ergab, dass das PA66-„Monomer“ möglicherweise zu dem 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7,9-trion oder dem 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7,9,14-tetraon oxidiert werden kann.

Im Gegensatz dazu liegen zu  $\epsilon$ -Caprolactam metabolische *in vivo* Studien an der Ratte und Befunde beim Menschen vor. In der Ratte wurden nach oraler Einmalgabe von 0,18 mg/kg KG  $\epsilon$ -Caprolactam innerhalb von 24 Stunden  $\epsilon$ -Caprolactam und dessen Metabolite folgendermaßen wieder ausgeschieden: 77,7 % über den Urin, 3,5 % über den Stuhl und 1,5 % über die Atemluft. Der Urin enthielt zwei nicht identifizierte Metabolite zu 79,3% und 17,7 %,

und es wurden nur 2,3 % der verabreichten Dosis als unverändertes  $\epsilon$ -Caprolactam ausgeschieden (Unger et al., 1981). Nach oraler Gabe einer deutlich höheren Dosis an  $\epsilon$ -Caprolactam (1500 mg/kg KG) wurden 55 % nach 6 h und 15 % nach 24 h als unverändertes  $\epsilon$ -Caprolactam über den Urin ausgeschieden (Unger et al., 1981). Nach oraler Gabe von 3500 mg/kg KG/Tag wurden 16 % des  $\epsilon$ -Caprolactams überwiegend als 4-Hydroxycaprolactam, welches im sauren, wässrigen Medium im Gleichgewicht mit 6-Aminocaprolacton steht, und zu einem geringen Anteil als 6-Aminohexansäure (Kirk et al., 1987) ausgeschieden. Diese Daten belegen, dass in der Ratte  $\epsilon$ -Caprolactam nach oraler Gabe resorbiert, abhängig von der Dosis metabolisiert und ausgeschieden wird. Bei höheren Dosierungen wird  $\epsilon$ -Caprolactam unverändert über den Urin ausgeschieden. In einem Vergiftungsfall beim Menschen wurden nach Exposition mit einer unbekannter Dosis das Monomer Caprolactam und der Metabolit 6-Aminohexansäure im Urin nachgewiesen (Wu et al., 2012).

Es gibt keine Untersuchungen dazu, ob sich die Metabolisierung des  $\epsilon$ -Caprolactams auf die PA-Oligomere übertragen lässt. Die „rule of five“ (Lipinski et al., 2001) ergibt, dass die Resorption der betrachteten PA-Oligomere  $> 500$  Da niedrig ist, da nicht nur das Molekulargewicht sondern auch die Anzahl der Wasserstoffbrücken-Donatoren und -Akzeptoren abnimmt.

Andererseits steht bei den PA-Oligomeren einer möglichen Hydroxylierung einer alkyischen  $\text{CH}_2$ -Gruppe analog zum  $\epsilon$ -Caprolactam (Kirk et al., 1987) strukturell nichts entgegen. Durch Röntgenbeugung an Einkristallen bestimmte Molekülstrukturen des PA6-Dimers (Northolt and Alexander, 1971) bzw. des PA66-„Monomers“ (Northolt and Alexander, 1968) im Festkörper weisen keine besonderen sterischen Hinderungen oder Verzerrungen auf, die Reaktionen mit Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen beeinträchtigen könnten. Die Untersuchungen zeigen, analog zum  $\epsilon$ -Caprolactam (Oya and Myasnikova, 1974), eine starke Tendenz zur Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken und eine gute Hydratisierbarkeit. Somit ist eine Exkretion, wie sie auch die „rule of five“ vorhersagt, wahrscheinlich.

Die *in silico* Vorhersage mit „swissADME“ lässt vermuten, dass weitere Unterschiede zwischen den PA-Oligomeren bestehen; bis auf  $\epsilon$ -Caprolactam, das PA6-Dimer und das PA66-„Monomer“ könnten die Oligomere mögliche Substrate für das P-Glykoprotein sein. Das P-Glykoprotein ist in der apikalen Membran der Enterozyten des Darms lokalisiert und kann vom Enterozyten aufgenommene Stoffe wieder in den Darm zurücktransportieren. Das könnte bedeuten, dass über die Enterozyten des Darms resorbierte PA-Oligomere wieder in das Darmlumen exportiert werden und die Resorption insgesamt reduziert wird. Weiterhin könnten einige Oligomere potentielle Inhibitoren des CYP3A4 Enzymsystems sein (Tabelle 1), das wesentlich für den Metabolismus von Fremdstoffen ist. Diese *in silico* Vorhersagen sind nicht experimentell validiert und es ist nicht bekannt, ob die PA-Oligomere den „chemical space“ der Software SwissADME abdecken, so dass diese *in silico* Vorhersagen als unsicher zu betrachten sind.

### 3.1.3 Expositionsabschätzung

Dem BfR wurden Daten zur Migration von Oligomeren aus Küchenutensilien aus Polyamid PA6 und PA66 der Jahre 2016 und 2017 von insgesamt 33 Proben übermittelt. Dabei handelt es sich um 31 Gegenstände aus PA66 und 2 Gegenstände aus einer PA6/PA66-Mischung. Die Prüfung erfolgte dabei bei 100 °C und abhängig von der Verwendungsbestimmung des Gegenstandes für entweder 30 Minuten oder 2 Stunden. Für jeden Gegenstand wurden die im Lebensmittelkontakt stehende Oberfläche sowie die Ergebnisse des dritten Migrats für die Monomere sowie für alle PA-Oligomere mit einer Molmasse kleiner

1000 g/mol pro Gegenstand sowie berechnet auf mg/dm<sup>2</sup> und mg/kg Lebensmittel-Simulanz übermittelt. In der Tabelle 2 sind die minimalen und maximalen Migrationswerte für alle PA-Oligomere, für die ein Übergang nachweisbar war, zusammengefasst.

**Tabelle 2: Minimal- und Maximalwerte der übermittelten Migrationsdaten bezogen auf das Küchenutensil und bezogen auf 1 kg Lebensmittel mit der Annahme einer Kontaktfläche von 6 dm<sup>2</sup> pro kg Lebensmittel**

Molekül	Bezeichnung	CAS	Übergang pro Gegenstand		Übergang pro kg Lebensmittel	
			mg/Gegenstand		mg/kg Lebensmittel	
			min	max	min	max
<b>PA6 Dimer</b> (1,8-Diazacyclo-tetradecan-2,9-dion)	PA 6 n=2	56403-09-9	0,23	0,48	0,90	1,03
PA6-Trimer	PA 6 n = 3	56403-08-8	0,17	0,29	0,56	0,75
PA6-Tetramer	PA 6 n = 4	5834-63-9	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
PA6-Pentamer	PA 6 n = 5	---	0,21	0,46	0,87	0,95
PA6-Hexamer	PA 6 n = 6	---	0,21	4,58	0,93	8,64
PA6-Heptamer	PA 6 n = 7	---	n.n.	0,56	n.n.	1,06
<b>PA66 „Monomer“</b> (1,8-Diazacyclo-tetradecan-2,7-dion)	PA 66 n = 1+1	4266-66-4	0,26	5,1	0,68	17,6
PA66-Dimer	PA 66 n = 2+2	4238-35-1	0,38	4,13	1,46	14,2
PA66-Trimer	PA 66 n = 3+3	4174-07-6	0,13	1,64	0,50	5,64

n.n.: nicht nachweisbar

Zur Expositionsabschätzung werden zwei Modelle herangezogen. Im ersten Modell wird für die Expositionsabschätzung angenommen, dass bei einer täglichen Zubereitung einer Mahlzeit in einem Einpersonen-Haushalt immer mit demselben Küchenutensil die gesamte im Migrationsexperiment ermittelte Menge an Oligomer auf die Mahlzeit übergeht und aufgenommen wird. Die sich aus den Minimal- und Maximalwerten der übermittelten Migrationsdaten ergebenden Übergänge für dieses Modell sind in den beiden Spalten „Übergang pro Gegenstand“ der Tabelle 2 dargestellt.

Nach dem „konventionelle Modell“, das auch zur Ableitung von Migrationsgrenzwerten in der VO (EU) 10/2011 eingesetzt wird, verzehrt ein Mensch mit einem Körpergewicht von 60 kg täglich eine Lebensmittelmenge von 1 kg. Dabei wird zusätzlich angenommen, dass das Verhältnis von Oberfläche des Utensils zur Masse des Lebensmittels 6 dm<sup>2</sup>/kg beträgt. Die Minimal- und Maximalwerte der übermittelten Migrationsdaten für dieses Modell sind in den letzten beiden Spalten der Tabelle 2 dargestellt.

Je nach herangezogenem Modell errechnen sich unter Auslassung der nicht nachweisbaren Werte Expositionen zwischen 0,13 und 5,1 mg/Person und Tag bzw. zwischen 0,5 und 17,6 mg/Person und Tag.



### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Zyklische PA-Oligomere können sich in der subchronischen Toxizität unterscheiden, wie am Vergleich der NOAEL-Werte von  $\epsilon$ -Caprolactam und Dodecanolactam deutlich wird. Weiterhin ergeben die *in silico* Vorhersagen Hinweise darauf, dass sich PA-Oligomere in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden könnten (Tabelle 1).

In Abwesenheit von toxikologischen Daten zu den PA-Oligomeren wird eine Klassifizierung nach dem TTC-Konzept in die Cramer Klasse III befürwortet und ist durch die Opinion der EFSA gestützt (EFSA, 2016). Aufgrund der Cramer-Klassifizierung und eines neuen Vorschlags der EFSA zur Bewertung von nicht genotoxischen Substanzen in Lebensmittelbedarfsgegenständen (EFSA, 2016) kann eine Exposition von 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag als tolerabel angesehen werden. Die Aufnahme der PA-Oligomere sollte deshalb aus toxikologischer Sicht 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag nicht überschreiten. Unter der Standardannahme eines 60 kg schweren Menschen entspricht dies einer Exposition von 90  $\mu\text{g}$  pro Person und Tag. Dagegen beträgt die Exposition für praktisch alle hier betrachteten Küchenutensilien und fast alle Oligomere weit mehr als 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Lebensmittel (vgl. Tabelle 2). Eine toxikologische Bewertung höherer Übergänge auf Lebensmittel ist jedoch aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

### 3.2 Weitere Aspekte

Es gibt mehrere mikrobielle Enzyme, die PA-Oligomere spalten können (BRENDA, 2017). Das Enzym 6-Aminohexanoat-Oligomer-Endohydrolase (EC 3.5.1.117) spaltet lineare und zyklische Oligomere, die aus mehr als drei 6-Aminohexansäure-Untereinheiten bestehen, in Dimere oder größere Oligomere. Die 1,8-Diazacyclotetradecan-2,9-dion-Lactamhydrolase (EC 3.5.2.12) hydrolisiert das zyklische PA6-Dimer zu dem linearen *N*-(6-Aminohexanoyl)-6-aminohexanoat. Diese Enzyme wurden in verschiedenen Mikroorganismen, aber nicht im Menschen nachgewiesen (BRENDA, 2017). Ob mit dem Menschen assoziierte Mikroorganismen (z. B. im Verdauungstrakt) diese Enzyme besitzen, ist dem BfR nicht bekannt. Sofern diese Enzymaktivität im Mikrobiom nachgewiesen werden kann, wäre eine Spaltung der PA-Oligomere durch das Mikrobiom im Darm und damit ein weiterer Abbau der Spaltprodukte möglich. Ob es dabei allerdings zu einem vollständigen Abbau zu den Monomeren oder deren Metaboliten kommen kann, ist unklar.

Schon Soto-Valdez und Mitarbeiter (Soto-Valdez et al., 1997) konnten den Übergang von PA-Oligomeren aus der Verpackung auf Lebensmittel nachweisen. Weitere Quellen für PA-Oligomere können Kunstdärme sein (BfR, 2012). Die Migration von PA6- und PA66-Oligomeren aus 23 verschiedenen Küchenhelfern konnten Abe und Mitarbeiter nachweisen (Abe et al., 2016). Das BfR hat eine Methode zum Nachweis von acht PA6- und vier PA66-Oligomeren entwickelt und konnte eine Migration von PA-Oligomeren aus Teebeuteln und aus Küchenutensilien in Lebensmittel-Simulanzien nachweisen (Kappenstein et al., 2017).

## 4 Empfehlungen und Maßnahmen

Bei der Verwendung von Materialien aus Polyamid (z. B. Küchenhelfer, Teebeutel, Kunstdärme) ist ein Übergang der PA-Oligomere ins Lebensmittel wahrscheinlich. Die vorliegenden Befunde weisen darauf hin, dass die bei der bestehenden Datenlage als toxikologisch vertretbar angenommene tägliche Aufnahme von 90  $\mu\text{g}$  PA-Oligomer pro Person und Tag vermutlich häufig überschritten wird. Bis zum Vorliegen von toxikologischen Studien zur Be-

wertung höherer Migrationen entsprechend den Vorgaben der EFSA und deren Bewertung kann aus Sicht der gesundheitlichen Risikobewertung keine abschließende Risikobewertung vorgenommen werden. Eine Bestätigung der sicheren Verwendung von Lebensmittelkontaktmaterialien aus Polyamid 6 oder 66, die mehr als 90 µg/kg der einzelnen ringförmigen PA-Oligomere an das Lebensmittel abgeben, ist im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht möglich.

#### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Oligomere

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/gemessene-gehalte-an-styrol-oligomeren-in-lebensmittelsimulanzien-gesundheitliche-risiken-sind-unwahrscheinlich.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

## 5 Referenzen

Es wurde eine Literaturrecherche zu den PA-Oligomeren mit den Stichworten „genotox\*, mutation\*, mutagen\*, subchron\*, liver\*, intestine\*, oral, food, \*sorption\* in drei Datenbanken durchgeführt. Es ergaben sich 3 Zitate in „Pubmed“, 69 Zitate in „Web of Science“ und 91 Zitate in „Scopus“. Bei dieser Recherche wurden keine Daten zur Genotoxizität oder zur subchronischen Toxizität der PA-Oligomere gefunden.

Abe Y., Mutsuga M., Ohno H., Kawamura Y., and Akiyama H. (2016): Isolation and Quantification of Polyamide Cyclic Oligomers in Kitchen Utensils and Their Migration into Various Food Simulants. PLoS One 11 (7), e0159547. DOI: 10.1371/journal.pone.0159547

BfR (2012): 10. Sitzung der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/10-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-bedarfsgegenstaende.pdf>

BfR (2016): 16. Sitzung der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/16-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-bedarfsgegenstaende.pdf>

BRENDA (2017): BRENDA - The Comprehensive Enzyme Information System - Release 2017.2 (Juli 2017). Technische Universität Braunschweig. <http://www.brenda-enzymes.info/index.php>

Daina A., Michielin O., and Zoete V. (2017): SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep 7, 42717. DOI: 10.1038/srep42717

EFSA (2015): EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2015. Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). EFSA Journal 13 (1), 3998. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.3998

EFSA (2016): 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 of the EFSA panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). EFSA Journal 14 (1), 4357. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4357
- EU (2011): Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. Official Journal of the European Union L12, 1-98. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&qid=1481193238618&from=EN>
- IARC (1999): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide, volume 71, 383-400. IARC Press, France. ISBN: 92 832 1271 1 DOI:
- Kappenstein O., Ebner I., Förster C., Richter S., Weyer J., Pfaff K., and Luch A. (2018): Validation and application of a LC-MS/MS method for the determination of cyclic oligomers originating from polyamide 6 and polyamide 66 in food simulant. Food Additives & Contaminants: Part A (in press). DOI: 10.1080/19440049.2018.1448944
- Kirk L.K., Lewis B.A., Ross D.A., and Morrison M.A. (1987): Identification of ninhydrin-positive caprolactam metabolites in the rat. Food Chem Toxicol 25 (3), 233-239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3570112>
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., and Feeney P.J. (2001): Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev 46 (1-3), 3-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259830>
- Northolt M.G. and Alexander L.E. (1968): Crystal structure of 1,8-diazacyclotetradecane-2,7-dione, a cyclic monomeric model of nylon 66. The Journal of Physical Chemistry 72 (8), 2838-2845. DOI: 10.1021/j100854a025
- Northolt M.G. and Alexander L.E. (1971): The crystal structure of 1,8-diazacyclotetradecane-2,9-dione, a cyclic dimeric model of nylon 6. Acta Crystallographica Section B 27 (3), 523-531. DOI: doi:10.1107/S0567740871002498
- NTP (1982): Carcinogenesis bioassay of caprolactam (CAS NO. 105-60-2) F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - Public Health Service - National Institutes of Health. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr214.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr214.pdf)
- OECD (2001): Caprolactam - CAS N°: 105-60-2. SIDS Initial Assessment Report for 12 th SIAM. UNEP Publication. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/105602.pdf>
- OECD (2003): Dodecane-12-lactam - CAS N°: 947-04-6. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17. UNEP Publication. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/947046.pdf>
- OECD (2016): The OECD QSAR toolbox for grouping chemicals into categories - Version 3.3.0.152. <http://www.qsartoolbox.org/home>
- Oya K.P. and Myasnikova R.M. (1974): Crystals of binary molecular compounds formed by hydrogen bonds. III. crystal structures of  $\epsilon$ -caprolactam. Journal of Structural Chemistry 15 (4), 578-583. DOI: 10.1007/bf00747199
- Säger S., Nachtigall C., and Simat T.J. (2015): Simulierter gastrointestinaler Verdau zyklischer Polyamid-Oligomere. 44. Deutscher Lebensmittelchemikertag, Karlsruhe. [https://www.chm.tu-dresden.de/lc2/dateien/2015\\_Saeger\\_Poster\\_Verdau.pdf](https://www.chm.tu-dresden.de/lc2/dateien/2015_Saeger_Poster_Verdau.pdf)
- Soto-Valdez H., Gramshaw J.W., and Vandenburg H.J. (1997): Determination of potential migrants present in Nylon 'microwave and roasting bags' and migration into olive oil. Food Additives and Contaminants 14 (3), 309-318. DOI: 10.1080/02652039709374529
- Unger P.D., Salerno A.J., and Friedman M.A. (1981): Disposition of [Caprolactam-C-14 in the Rat. Food and Cosmetics Toxicology 19 (4), 457-462. DOI: 10.1016/0015-6264(81)90450-8
- Wu Y.H., Wu M.L., Lin C.C., Chu W.L., Yang C.C., Lin R.T., and Deng J.F. (2012): Determination of caprolactam and 6-aminocaproic acid in human urine using hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J

Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 885-886, 61-65. DOI:  
10.1016/j.jchromb.2011.12.014

Zeiger E., Haseman J.K., Shelby M.D., Margolin B.H., and Tennant R.W. (1990): Evaluation of four in vitro genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: confirmation of earlier results with 41 additional chemicals. Environ Mol Mutagen 16 Suppl 18, 1-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2091921>

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.