

DOI 10.17590/20190917-105644

## **Polyamid-Küchenutensilien: Kontakt mit heißen Lebensmitteln möglichst kurz halten**

Stellungnahme Nr. 036/2019 des BfR vom 17. September 2019

Kochlöffel, Pfannenwender oder Schneebesen: Küchenhelfer aus Polyamid (PA) leisten beim Backen, Braten und Kochen wertvolle Dienste. Allerdings können Bestandteile dieses Kunststoffes aus den Utensilien in die Lebensmittel übergehen und somit von Verbraucherinnen und Verbrauchern beim Verzehr aufgenommen werden.

Bei diesen Bestandteilen handelt es sich um Oligomere. Dies sind Verbindungen, die sich aus wenigen gleichartigen Molekülen einfacher Kunststoffbausteine zusammensetzen. Sie entstehen unbeabsichtigt bei der Kunststoffherstellung. Einige Oligomere können aufgrund ihrer geringen Größe aus dem Kunststoff in Lebensmittel übergehen. In dieser Stellungnahme werden die Oligomere aus zwei verschiedenen Polyamiden betrachtet, die hauptsächlich für die Herstellung von Küchenutensilien verwendet werden. Hierbei handelt es sich um PA 6 (Ausgangskemikalie Caprolactam) und PA 6,6 (Ausgangskemikalien Adipinsäure und Hexamethyldiamin).



Bereits in der Stellungnahme Nr. 014/2018 bewertete das BfR das gesundheitliche Risiko von ringförmigen Oligomeren, die aus PA der Sorten PA 6 und PA 6,6 in Lebensmittel migrieren. Mangels experimenteller toxikologischer Daten basierte die erste Einschätzung des gesundheitlichen Gefährdungspotentials auf dem „Threshold of Toxicological Concern“-Konzept, welches Stoffe unbekannter Toxizität anhand ihrer chemischen Struktur in sogenannte Cramer-Klassen einteilt. Jeder dieser Klassen ist eine maximale tägliche Aufnahmemenge zugeordnet, bei der eine gesundheitliche Gefährdung unwahrscheinlich ist. Die betrachteten PA-Oligomere wurden der Cramer-Klasse III und damit einer täglichen Aufnahmemenge von 90 µg bezogen auf eine 60 Kilogramm schwere Person zugeordnet.

Daten aus den Jahren 2016/2017 zeigten jedoch, dass aus Küchenutensilien weitaus höhere Mengen an ringförmigen PA-Oligomeren in Lebensmittel übergehen können. Um eine abschließende Risikobewertung durchführen zu können, empfahl das BfR den Herstellern von Lebensmittelkontaktmaterialien in seiner Stellungnahme, toxikologische Daten nach Vorgaben der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zu erarbeiten und dem BfR zur Verfügung zu stellen.

Inzwischen wurden dem BfR von den Herstellern entsprechende Studien zur Toxizität verschiedener zyklischer PA-Verbindungen vorgelegt. Basierend auf diesen neuen Daten konnten Oligomere von PA 6 (Dimer bis Oktamer) und PA 6,6 (Monomer bis Tetramer) in einem Gruppenansatz bewertet werden. Die Verbindungen werden als nicht genotoxisch eingeschätzt. In hohen Dosen treten allerdings gesundheitliche Effekte in der Leber und der Schilddrüse auf, die auf die Verstoffwechslung zurückzuführen sind. Aufgrund der vorliegenden Daten wird ein Übergang von 5 mg/kg Lebensmittel als Gruppen-Migrationswert der genannten Verbindungen als toxikologisch akzeptabel eingestuft. Zur Einordnung: Nach den Vorgaben der europäischen Kunststoffverordnung (EU) Nr. 10/2011 wird für einen Erwachsenen eine tägliche Verzehrmenge von einem Kilogramm Lebensmittel angenommen, das mit Lebensmittelkontaktmaterial in Berührung gekommen ist.

Die im den Jahren 2016/2017 untersuchte Gruppen-Migration ringförmiger PA-Oligomere aus Küchenutensilien lag in 23 von 33 Gegenständen unter 5 mg/kg LM. In 10 der 33

Gegenstände wurde allerdings eine Freisetzung von mehr als 5 mg/kg LM bestimmt. Auf eine Minimierung des Überganges von PA-Oligomeren sollte daher schon bei der Herstellung der Utensilien geachtet werden. Verbraucherinnen und Verbrauchern empfiehlt das BfR, bei der Verwendung von PA-Küchenhelfern den Kontakt mit Lebensmitteln, insbesondere bei hohen Temperaturen (größer als 70 °C) so kurz wie möglich zu halten.

		<b>BfR-Risikoprofil: Polyamid-Oligomere aus Küchenutensilien (Stellungnahme Nr. 036/2019)</b>			
<b>A</b> Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Aufnahme aus Küchenutensilien	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere gesundheitliche 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	

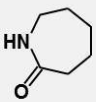
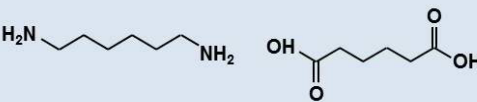
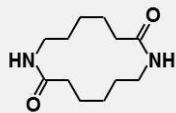
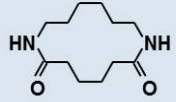
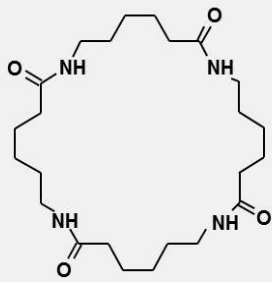
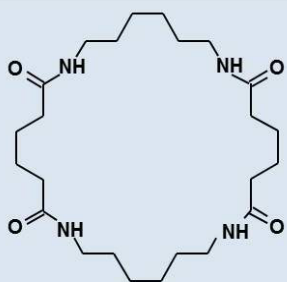
Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 036/2019 des BfR vom 17.09.2019).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. 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 (PA) entstehen während des Polymerisationsprozesses unbeabsichtigt auch zyklische Oligomere (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1). Die Benennung der Verbindungen erfolgt wie in der Abbildung 1 beispielhaft dargestellt. Das kleinste zyklische PA 6,6-Oligomer (1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion) wird dabei als PA 6,6-„Monomer“ bezeichnet, auch wenn es bereits aus zwei Monomeren zusammengesetzt ist (siehe Tabelle 1).

	PA 6	PA 6,6
<b>Monomere</b>	 ε-Caprolactam	 Hexamethyldiamin      Adipinsäure
<b>kleinste Oligomere</b>	 1,8-Diazacyclotetradecan-2,9-dion (Polyamid 6, cyclisches Dimer)	 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion (Polyamid 6,6, cyclisches „Monomer“)
<b>höhere Oligomere</b>	 Polyamid 6, cyclisches Tetramer	 Polyamid 6,6, cyclisches Dimer

**Abbildung 1: Darstellung der Monomere und ausgewählter Oligomere von Polyamid 6 und Polyamid 6,6. Polyamid 6 wird aus ε-Caprolactam und Polyamid 6,6 aus den Monomeren Adipinsäure und Hexamethyldiamin hergestellt.**

Nach einem Bericht der amtlichen Lebensmittelüberwachung aus den Jahren 2016/2017 migrieren PA-Oligomere aus Küchenhelfern (z. B. Kochlöffel, Pfannenwender) in Lebensmittel-Simulanzien. Bereits in seiner Stellungnahme Nr. 014/2018 befasste sich das BfR mit dem gesundheitlichen Gefährdungspotential zyklischer PA-Oligomere (BfR, 2018). Da zu diesem Zeitpunkt keine Daten zur Toxikologie verfügbar waren, basierte diese erste Beurteilung auf dem „Threshold of toxicological concern“-Konzept, welches Stoffe unbekannter Toxizität anhand ihrer chemischen Struktur in sogenannte Cramer-Klassen einteilt, denen eine maximale tägliche Aufnahmemenge zugeordnet ist. Die betrachteten PA-Oligomere wurden der Cramer-Klasse III und einer entsprechenden täglichen Aufnahmemenge von 90 µg bezogen auf eine 60 Kilogramm schwere Person zugeordnet. Die Migrationsdaten aus dem Jahr 2016/2017 zeigten jedoch, dass aus Küchenutensilien weitaus höhere Mengen an ringförmigen PA-Oligomeren in Lebensmittel übergehen können. Um eine abschließende Risikobewertung durchführen zu können, empfahl das BfR in seiner Stellungnahme Nr. 014/2018, dass die Hersteller entsprechender

Lebensmittelkontaktmaterialien toxikologische Daten nach den Vorgaben der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) erarbeiten und dem BfR zur Verfügung stellen. Mittlerweile wurden dem BfR von den Herstellern entsprechende Daten zur Genotoxizität sowie zur subakuten und (sub)chronischen Toxizität verschiedener ringförmiger PA-Oligomere vorgelegt. Darauf basierend wurden die gesundheitlichen Risiken durch PA-Oligomere, die aus Lebensmittelkontaktmaterialien freigesetzt werden, bewertet (BfR, 2019).

## 2 Ergebnis

In den Jahren 2016/2017 wurden 33 Küchenutensilien auf die Freisetzung zyklischer Oligomere von PA 6 (Dimer bis Heptamer) und PA 6,6 („Monomer“ bis Trimer) in Lebensmittelsimulanz getestet. Die gemessenen Migrationswerte sind die Grundlage für eine Abschätzung der Verbraucherexposition gegenüber zyklischen PA-Oligomeren und dem daraus möglicherweise resultierenden Gesundheitsrisiko. Die gemessenen Migrationswerte je Küchenutensil wurden auf jeweils ein Kilogramm Lebensmittel (LM) bezogen, welches als Referenzverzehrsgewicht einer 60 kg schweren Person gilt (EU, 2011). Die höchsten Übergänge wurden für das zyklische PA 6,6 „Monomer“ (5,1 mg/kg LM) und für das zyklische PA 6,6 Dimer (4,1 mg/kg LM) bestimmt.

Die derzeitige Datenlage ist für die spezifische toxikologische Bewertung jedes einzelnen PA-Oligomeres (z.B. Dimer, Trimer, Tetramer) unzureichend. Es liegen jedoch ausreichend viele Daten vor, um PA 6- und PA 6,6-Oligomere in einem Gruppenansatz zu bewerten und einen toxikologisch akzeptablen Summenmigrationswert für den Übergang in Lebensmittel abzuleiten. Dabei umfasst diese BfR-Bewertung PA 6-Oligomere mit  $n = 2$  bis 8 (Dimer bis Octamer) sowie PA 6,6-Oligomere mit  $n = 1$  bis 4 („Monomer“ bis Tetramer). Längerkettige Oligomere sind aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes ( $> 1000$  Da) und dem damit verbundenen niedrigen Resorptionspotential für die toxikologische Bewertung nicht relevant (EFSA, 2016).

Weder für PA 6-, noch für PA 6,6-Oligomere gibt es Hinweise auf eine genotoxische Wirkung. Eine Hydrolyse der Verbindungen in die Ausgangsmoleküle findet nach den vorliegenden Daten nicht in einer relevanten Größenordnung statt. Eine Akkumulation im Menschen ist aufgrund der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten, der chemischen Struktur der Verbindungen sowie auf Grundlage von *in silico*-Vorhersagen unwahrscheinlich. Basierend auf den verfügbaren Daten bezüglich der subakuten und subchronischen Toxizität erachtet das BfR einen Gruppen-Migrationswert für die genannten PA-Oligomere von 5 mg/kg LM als toxikologisch akzeptabel.

Die berechneten Gruppen-Migrationswerte aus den untersuchten Küchenutensilien liegen zwischen 0,9 und 10,9 mg/kg LM (Median 2,8 mg/kg LM). Bei 10 der 33 Küchenutensilien wurden Gruppenmigrationswerte oberhalb von 5 mg/kg LM bestimmt. Es liegen keine Studien zur Toxizität bei lebenslanger Aufnahme, zur Karzinogenität und zur Reproduktionstoxizität vor. Das BfR empfiehlt, die Gruppenmigration der genannten Oligomere aus Lebensmittelkontaktmaterialien auf maximal 5 mg/kg LM zu senken. Um die Sicherheit einer Freisetzung oberhalb von 5 mg/kg LM zu bewerten, sind weitere toxikologische Studien erforderlich.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Mögliche Gefahrenquellen

Viele Küchenhelfer, wie Pfannenwender, Schneebesen oder Grillzangen, bestehen aus Polyamid (PA). PA-Oligomere entstehen während des Herstellungsprozesses und verbleiben als NIAS („non-intentionally added substances“; unbeabsichtigt eingebrachte Stoffe) im fertigen Polymer. Das Monomer von PA 6 ist  $\epsilon$ -Caprolactam (CAS: 105-60-2), während das strukturähnliche PA 6,6 aus den Monomeren Hexamethyldiamin (CAS: 124-09-4) und Adipinsäure (CAS: 124-04-9) hergestellt wird (Abbildung 1).

Die vorliegenden Daten der amtlichen Lebensmittelüberwachung zeigen, dass zumindest bei hohen Temperaturen (über 70 °C) ein teilweise erheblicher Übergang von PA-Oligomeren aus den Küchenhelfern in Lebensmittel stattfinden kann (Tabelle 2).

##### 3.1.2 Gefährdungspotential

Entsprechend Artikel 19 der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 „über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“ (Kunststoffverordnung) sind alle aus Lebensmittelkontaktmaterialien migrierenden Substanzen, inklusive NIAS, zu denen die PA-Oligomere gezählt werden, einer eigenen toxikologischen Bewertung zu unterziehen. Dies wird auch von der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) gefordert (EFSA, 2016). Dabei sind insbesondere Oligomere mit einem Molekulargewicht < 1000 Da zu bewerten, da die Wahrscheinlichkeit einer gastrointestinalen Resorption hoch ist. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf zyklische Oligomere von PA 6 und PA 6,6. Die Bezeichnung Oligomere umfasst eine Vielzahl strukturell sehr ähnlicher Moleküle, die sich nur durch die Anzahl der Monomere, aus denen sie aufgebaut sind, voneinander unterscheiden (z.B. Dimer, Trimer, Tetramer). Für die Freisetzung der Monomere von PA 6, bzw. PA 6,6 aus Kunststoff sind in der Kunststoffverordnung spezifische Migrationslimits (SML) festgelegt. Für das PA 6-Monomer  $\epsilon$ -Caprolactam wurde ein SML von 15 mg/kg LM festgelegt, die SMLs für die PA 6,6-Monomere Hexamethyldiamin und Adipinsäure betragen 2,4 mg/kg LM und 60 mg/kg LM. Für die Risikobewertung zu den PA-Oligomeren stützt sich das BfR auf vorhandene Daten zur Genotoxizität, zur subakuten- und subchronischen Toxizität einzelner PA-Oligomere, auf existierende Bewertungen der jeweiligen Ausgangsverbindungen sowie auf *in silico*-Vorhersagen zu strukturellen Warnhinweisen für Genotoxizität.

##### 3.1.2.1 Genotoxizität

Gemäß der Stellungnahme der EFSA (2016) können bei der Bewertung der Genotoxizität von Oligomeren die Ergebnisse aus Genotoxizitätsstudien zu den jeweiligen Monomeren übertragen werden, sofern ihre funktionellen Gruppen übereinstimmen. Liegen gesicherte Daten für die Abwesenheit einer genotoxischen Wirkung der Monomere vor, sind eigene Genotoxizitätstests für funktionell verwandte Oligomere nicht erforderlich (EFSA, 2016).

Durch die Bildung von Dimeren oder höheren Homologen aus  $\epsilon$ -Caprolactam (PA 6) werden keine neuen funktionellen Gruppen eingeführt. Die Oligomere sind zyklisch und weisen eine mit ihrer Größe steigende Anzahl von Amidgruppen auf. Dies trifft ebenfalls auf die zyklischen Oligomere von PA 6,6 zu. Dem BfR liegen sowohl Daten zur Genotoxizität der jeweiligen Monomere als auch einzelner Oligomere vor. Zusätzlich wurden verfügbare

Informationen aus *in silico*-Vorhersagen in die Bewertung des genotoxischen Potentials mit einbezogen.

#### PA 6

Das Monomer der PA 6-Oligomere,  $\epsilon$ -Caprolactam, ist im AMES-Test nicht genotoxisch (Zeiger et al., 1990). Darüber hinaus wiesen Mäuse nach oraler Gabe von  $\epsilon$ -Caprolactam weder chromosomale Aberrationen im Knochenmark noch DNA-Schäden im Comet Assay auf (EFSA, 2015). Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf Genotoxizität. Basierend auf einer NTP-Studie (NTP, 1982) an Mäusen (Dosis bis zu 2140 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag) und Ratten (Dosis bis zu 750 mg/kg KG/Tag) hat die International Agency for the Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation  $\epsilon$ -Caprolactam als „probably not carcinogenic to humans (Group 4)“ bewertet (IARC, 1999). *In silico*-Analysen des PA 6-Dimers (1,8-Diazacyclotetradecan-2,9-dion) mit der OECD QSAR Toolbox (OECD, 2016), sowie dem Vorhersage-Algorithmus DEREK (Version 5.0.2) der Software „Nexus“ (Lhasa Limited; Version 2.1.1) ergaben ebenfalls keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung. Es wurden weder Strukturmerkmale, die einen Verdacht auf Genotoxizität rechtfertigen, noch strukturelle Ähnlichkeiten mit bekannten genotoxischen Substanzen gefunden. Die PA 6-Oligomere werden als nicht genotoxisch bewertet.

#### PA 6,6

Für die zwei PA 6,6-Homologen zyklisches „Monomer“ und zyklisches Dimer (siehe Abbildung 1) liegen dem BfR Genotoxizitätsstudien (AMES-Test) vor, aus denen keine Hinweise auf mutagene Wirkungen hervorgehen (BASF SE, 2013; CiToxLab France, 2014). Auch die Untersuchung einer Mischung von PA 6,6-Oligomeren, bestehend aus zyklischem „Monomer“, -Dimer und -Trimer, erbrachte in zwei *in vitro*-Mutagenitätstests (Maus-Lymphom-Test und Mikrokern-Test) keine Anzeichen für eine genotoxische Wirkung (CiToxLab France, 2016; 2017). Ein *in vivo* Mikrokerntest mit dem zyklischen „Monomer“ des PA 6,6 (1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion) war ebenfalls negativ (Harlan CCR, 2013). Für Hexamethyldiamin und Adipinsäure, die Ausgangsverbindungen der PA 6,6-Oligomere, liegen nach aktueller Datenlage ebenfalls keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung vor. Daten aus *in silico*-Analysen des PA 6,6 zyklischen „Monomers“ mit oben genannten Software-Tools bestätigen diese Befunde. Die PA 6,6-Oligomere werden als nicht genotoxisch bewertet.

### 3.1.2.2 Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität

#### PA 6

Die subchronische, bzw. chronische Toxizität von  $\epsilon$ -Caprolactam wurde in verschiedenen Fütterungsstudien an Hunden und Ratten getestet. Es wurden eine expositionsbedingte Abnahme des Körpergewichtes sowie geschlechtsspezifische nierentoxische Effekte beobachtet, die jedoch für den Menschen als wenig bzw. nicht relevant erachtet werden (OECD, 2001).

Für die PA 6-Oligomere liegen dem BfR zwei Fütterungsstudien an Ratten aus den 1970er Jahren vor, in denen die subakute (nach 28-tägiger Exposition), bzw. subchronische (nach 90-tägiger Exposition) Toxizität eines Gemisches von PA 6-Oligomeren (Dimer – Octamer) untersucht wurde (Central Institute for Nutrition and Food Research, 1971; 1972). Der Umfang der in diesen Studien untersuchten Parameter entspricht nicht den heute gültigen OECD-Richtlinien. Eine umfassende Risikobewertung kann auf der Basis dieser Studien nicht durchgeführt werden. Dennoch liefern sie wichtige Daten für die Einschätzung des Risikopotentials von PA 6-Oligomeren, insbesondere da ein besonderes Augenmerk der Studien auf potentiellen nierentoxischen Effekten lag, wie sie für  $\epsilon$ -Caprolactam beschrieben

sind. Für das verfütterte Gemisch von PA 6-Oligomeren wurden weder in der subakuten, noch in der subchronischen Studie toxische Effekte beobachtet.

#### PA 6,6

Dem BfR liegen zwei Studien zur Toxizität des PA 6,6 zyklischen „Monomers“ (1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion; Abbildung 1) nach 28-tägiger Exposition (subakut) und nach 13-wöchiger Exposition (subchronisch) in Ratten vor (BASF SE, 2015a; 2015b). In beiden Studien führte die Verfütterung der jeweils höchsten Testkonzentration (1000 bzw. 1100 mg/kg Körpergewicht/Tag) zu einer Erhöhung des Lebergewichtes, die mit einer zentrilobulären Hepatozyten-Hypertrophie einherging. Die Konzentration klassischer Markerenzyme für Leberschädigungen (z.B. Aspartat/Alanin-Aminotransferase) im Blut war dabei unverändert. Signifikant erhöhte Bilirubin- und Harnstoffwerte im Blut deuten auf einen erhöhten Metabolismus hin. Darüber hinaus wurden in beiden Studien leichte Effekte auf die Schilddrüse (Hyperplasie/Hypertrophie) festgestellt. Die höchste verabreichte Dosis ohne resultierende adverse Wirkung (NOAEL, no observed adverse effect level), lag in der subakuten Studie bei 320 mg/kg KG/Tag und in der subchronischen Studie bei 350 mg/kg KG/Tag.

Dem BfR liegen weiterhin eine 2-Jahresstudie an Ratten sowie eine 1-Jahresstudie an Hunden vor, in denen jeweils fein gemahlene PA 6,6 über das Futter appliziert wurde (Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, 1959). Mittels chemischer Extraktion wurden die extrahierbaren Oligomere qualitativ und quantitativ bestimmt. Im Extrakt waren demnach das zyklische „Monomer“ und das zyklische Dimer enthalten. In beiden Studien wurde nur eine PA 6,6-Dosis getestet. Die tatsächliche Behandlungsdosis, das heißt, die im Magen/Darm-Trakt der Tiere aus dem PA 6,6 herausgelöste Menge an Oligomeren, ist unbekannt. Auch der Umfang an Untersuchungsparametern entspricht nicht den aktuellen OECD Richtlinien, so dass beide Studien für eine gesundheitliche Bewertung nur eine geringe Aussagekraft besitzen. Beide Studien ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

#### 3.1.2.3 Gastrointestinale Resorption

Die Ergebnisse der oben genannten Studie zur subakuten Toxizität des zyklischen PA 6,6-„Monomers“ zeigen neben der dosisabhängigen Zunahme des Lebergewichtes auch die systemische Verfügbarkeit der Testsubstanz (BASF SE, 2015a).

*In silico*-Vorhersagen mit der Software SwissADME (Daina et al., 2017) postulieren eine hohe gastrointestinale Resorption des  $\epsilon$ -Caprolactams, der PA 6-Oligomere bis zum PA 6-Tetramer und der PA 6,6-Oligomere bis zum PA 6,6-Dimer (Tabelle 1). Diese theoretische Annahme beruht auf der „rule of five“, die das Molekulargewicht, den Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ( $\log K_{OW}$ ) sowie die Anzahl der Wasserstoff-Brückenbindungs-Donatoren und -Akzeptoren berücksichtigt (Lipinski et al., 2001). Es wird davon ausgegangen, dass PA-Oligomere mit einem Molekulargewicht (MW) < 500 Da gut resorbiert werden und damit systemisch zur Verfügung stehen. Eine Anreicherung dieser niederen Homologen im menschlichen Körper ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da das anhand des jeweiligen  $\log K_{OW}$  abgeschätzte Bioakkumulationspotential sehr gering ist ( $\log K_{OW} < 3$ ). Höhere PA-Homologen haben aufgrund ihres steigenden MW ein sinkendes Potential zur gastrointestinalen Resorption, allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit der Bioakkumulation geringfügig an (Tabelle 1). Für Substanzen mit MW > 1000 Da ist eine Aufnahme über das Verdauungssystem unwahrscheinlich (EFSA, 2016). Die beschriebenen Vorhersagen sind bisher experimentell nicht vollständig validiert.

**Tabelle 1: *In silico*-Vorhersagen (nicht vollständig experimentell validiert) von Monomeren und PA-Oligomeren zum log K<sub>ow</sub> und der gastrointestinalen Resorption mit SwissADME (Daina et al., 2017).**

Molekül	Bezeichnung	CAS	Formel	Molekülmasse in Da	log K <sub>ow</sub>	Absorption ("rule of five")	Substrat für P-Glycoprotein
Caprolactam	Caprolactam	105-60-2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO	113,2	0,74	hoch	nein
<b>PA 6 Dimer</b> (1,8-Diazacyclotetradecan-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>	226,3	1,17	hoch	nein
PA 6-Trimer	PA 6 n = 3	56403-08-8	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	339,5	1,59	hoch	ja
PA 6-Tetramer	PA 6 n = 4	5834-63-9	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	452,6	1,77	hoch	ja
PA 6-Pentamer	PA 6 n = 5	---	C <sub>30</sub> H <sub>55</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	565,8	2,08	niedrig <sup>#</sup>	ja
PA 6-Hexamer	PA 6 n = 6	---	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	679,0	2,32	niedrig <sup>**</sup>	ja
PA 6-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>	ja
PA 6-Oktamer	PA 6 n = 8	---	C <sub>48</sub> H <sub>88</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	905,3	3,13	niedrig <sup>**</sup>	ja
PA 6-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>	ja
<b>PA 6,6-„Monomer“</b> (1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion)	PA 6,6 n = 1	4266-66-4	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	226,3	1,16	hoch	nein
PA 6,6-Dimer	PA 6,6 n = 2	4238-35-1	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	452,6	1,79	hoch	ja
PA 6,6-Trimer	PA 6,6 n = 3	4174-07-6	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	679,0	2,33	niedrig <sup>**</sup>	ja
PA 6,6-Tetramer	PA 6,6 n = 4	---	C <sub>48</sub> H <sub>88</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	905,3	3,02	niedrig <sup>**</sup>	ja

# Überschreitung des Molekulargewichts von 500 Da

\* Überschreitung der Anzahl möglicher Wasserstoff-Brückenbindungs-Donatoren (&gt; 5) und -Akzeptoren (&gt; 10)

### 3.1.2.4 Metabolismus

Für die toxikologische Bewertung von oral aufgenommenen Substanzen ist es von entscheidender Bedeutung, ob und wie diese während der Resorption metabolisch verändert werden. Dem BfR sind derzeit keine Daten zur (bio-)chemischen Stabilität der PA 6- und PA 6,6-Oligomere im humanen Verdauungssystem bekannt. Im Gegensatz dazu liegen für ε-Caprolactam Daten aus einer *in vivo* Studie mit Ratten sowie einem humanen Vergiftungsfall vor. In der Ratte wurden nach oraler Einmalgabe von 0,18 mg/kg KG ε-Caprolactam innerhalb von 24 Stunden ε-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 zu 79,3 % und 17,7 % zwei nicht identifizierte Metabolite. Nur 2,3 % der verabreichten Dosis wurden als nicht metabolisiertes ε-Caprolactam ausgeschieden (Unger et al., 1981). Nach oraler Gabe einer deutlich höheren Dosis an ε-Caprolactam (1500 mg/kg KG) wurden 55 % nach 6 h und 15 % nach 24 h als unverändertes ε-Caprolactam über den Urin ausgeschieden (Unger et al., 1981). Nach oraler Gabe von 3500 mg/kg KG/Tag wurden 16 % des ε-Caprolactams überwiegend als 4-Hydroxycaprolactam, welches im sauren, wässrigen Medium im Gleichgewicht mit 6-Aminocaprolacton steht, und zu einem geringen Anteil als 6-Aminohexansäure ausgeschieden (Kirk et al., 1987). Diese Daten belegen, dass in der Ratte ε-Caprolactam nach oraler Gabe resorbiert, abhängig von der Dosis metabolisiert und ausgeschieden wird. Bei höheren Dosierungen wird ε-Caprolactam unverändert über den Urin ausgeschieden. Auch beim Menschen wurde in einem



Vergiftungsfall mit einer unbekanntenen Dosis das Monomer  $\epsilon$ -Caprolactam und der Metabolit 6-Aminohexansäure im Urin nachgewiesen (Wu et al., 2012).

Es gibt keine Untersuchungen dazu, ob die Metabolisierung des  $\epsilon$ -Caprolactams auf die PA-Oligomere übertragbar ist. In einem *in vitro* simulierten gastrointestinalen Verdau wurden PA-Oligomere ( $n=7$  für PA 6 und  $n=3$  für PA 6,6) weder chemisch degradiert, noch biochemisch durch die Verdauungsenzyme Pepsin, Pankreatin und Trypsin gespalten (Säger et al., 2015). In einer weiteren, dem BfR vorliegenden *in vitro*-Studie mit PA 6,6-„Monomer“ wurden ebenfalls keine Hinweise auf einen Abbau durch Verdauungsenzyme gefunden.

Eine *in silico*-Vorhersage zu möglichen Metaboliten mit der OECD Toolbox (Version 4.0) ergab, dass das PA 6,6-„Monomer“ zu 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7,9-trion oder 1,8-Diazacyclotetradecan-2,7,9,14-tetraon oxidiert werden kann. Strukturell steht bei den PA-Oligomeren einer möglichen Hydroxylierung einer alkyliischen  $\text{CH}_2$ -Gruppe analog zum  $\epsilon$ -Caprolactam zumindest nichts entgegen (Kirk et al., 1987).

Die Molekülstrukturen des PA 6-Dimers, sowie des PA 6,6-„Monomers“ im Festkörper wurden durch Röntgenbeugung an Einkristallen bestimmt (Northolt und Alexander, 1968; 1971). Sie weisen keine besonderen sterischen Hinderungen oder Verzerrungen auf, die Reaktionen mit Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen beeinträchtigen könnten, die eine wichtige Funktion im Fremdstoffmetabolismus haben. In den oben angesprochenen *in vitro*-Untersuchungen wurden nach Inkubieren mit einem S9-Enzym-Mix aus der Rattenleber, der insbesondere diese Cytochrom P450-Enzyme enthält, allerdings keine Metaboliten gefunden. Die Untersuchungen an Einkristallen zeigen analog zum  $\epsilon$ -Caprolactam (Oya und Myasnikova, 1974) eine starke Tendenz zur Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken und eine gute Hydratisierbarkeit. Somit ist eine unveränderte Exkretion, wie sie auch die „rule of five“ vorhersagt, wahrscheinlich.

Die *in silico*-Vorhersage mit „swissADME“ ergibt für die einzelnen PA-Oligomere Unterschiede hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften. Mit Ausnahme von  $\epsilon$ -Caprolactam, dem PA 6-Dimer und dem PA 6,6-„Monomer“ stellen die zyklischen PA-Oligomere mögliche Substrate für das P-Glykoprotein dar. In den Enterozyten des Darmes ist dieses Transportprotein in der apikalen Membran lokalisiert und kann vom Enterozyten aufgenommene Stoffe wieder ins Darmlumen zurücktransportieren. Somit werden die Resorption und daraus resultierend auch die systemische Verfügbarkeit von körperfremden Stoffen reduziert. Darüber hinaus deutet die *in silico*-Vorhersage darauf hin, dass einige Oligomere potentielle Inhibitoren des CYP3A4 Enzymsystems sind, welches maßgeblich für den Fremdstoffmetabolismus ist.

Die theoretischen Vorhersagen sind experimentell nicht validiert. Darüber hinaus ist nicht gesichert, ob der „chemical space“ der Software SwissADME die betrachteten PA-Oligomere einschließt. Die *in silico*-Vorhersagen werden daher als unsicher betrachtet.

### 3.1.2.5 Ableitung einer akzeptablen Freisetzungsmenge für PA-Oligomere (Gruppen-Migrationswert)

Die hier bewerteten Oligomere von PA 6 und PA 6,6 weisen strukturell eine große Ähnlichkeit auf. Sie sind ausnahmslos zyklisch und besitzen die gleichen funktionellen Gruppen. Eine Spaltung im Gastrointestinaltrakt ist unwahrscheinlich. Toxikologische Studien zu verschiedenen Oligomeren und deren Mischungen haben keine Hinweise auf unterschiedliche Toxizität ergeben. Die vorhandenen Ähnlichkeiten sind die Voraussetzung, die Ergebnisse aus Studien an einzelnen Oligomeren auf die anderen Verbindungen zu übertragen („read-across“). Auf diese Weise bewertet das BfR die Oligomere in einem Gruppenansatz. Dieser umfasst PA 6-Oligomere mit  $n = 2$  bis 8 (Dimer bis Octamer) sowie PA 6,6-Oligomere mit  $n = 1$  bis 4 („Monomer“ bis Tetramer).

Die genannten Oligomere von PA 6 und PA 6,6 werden als nicht genotoxisch bewertet. Für die Toxizität nach wiederholter Aufnahme stellen Effekte in der Leber und der Schilddrüse den sensitivsten Endpunkt dar. Der zur Ableitung einer duldbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) verwendete NOAEL stammt aus einer subchronischen Studie und beträgt 350 mg/kg KG/Tag (BASF SE, 2015b). Mit einem Unsicherheitsfaktor von 200 (je 10 für Intra- und Interspeziesunterschiede sowie 2 für die Extrapolation einer subchronischen auf eine chronische Studie (EFSA, 2012) ergibt sich ein TDI von 1,75 mg/kg KG/Tag. Für eine 60 kg schwere Person mit einem täglichen Verzehr von 1 kg Lebensmittel, das mit einem entsprechenden Lebensmittelkontaktmaterial in Kontakt war, errechnet sich ein Gruppenmigrationswert von 105 mg/kg LM. Der maximale zulässige Übergang einer Substanz aus einem Lebensmittelkontaktmaterial aus Kunststoff in ein Lebensmittel beträgt entsprechend Kunststoffverordnung 60 mg/kg LM. Für die gesundheitliche Bewertung von Übergängen über 5 mg/kg LM sind toxikologische Studien zur chronischen Toxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität erforderlich. Da diese Studien für die PA-Oligomere nicht vorliegen, wird entsprechend der EFSA Richtlinie „Note for Guidance“ (EFSA, 2008) ein Gruppen-Migrationswert von 5 mg/kg LM als toxikologisch akzeptabel angesehen. Das BfR empfiehlt, dass die Summe der Migrationswerte der oben genannten Oligomere diesen Wert nicht überschreitet.

### 3.1.3 Expositionsabschätzung

Dem BfR liegen Migrationsdaten aus den Jahren 2016/2017 von PA-Oligomeren aus insgesamt 33 Proben vor. Dabei handelte es sich um Küchenutensilien, von denen 31 aus PA 6,6 und zwei aus einer PA 6/PA 6,6-Mischung bestanden. Die Prüfung erfolgte bei 100 °C und abhängig von der Verwendungsbestimmung des Gegenstandes für entweder 30 min oder 2 h. Diese Kontaktbedingungen bilden gemäß VO (EU) Nr. 10/2011 Anwendungen zwischen 70 °C und 100 °C ab. Tabelle 2 zeigt in Spalte (a) die minimalen und maximalen gemessenen Übergänge verschiedener PA-Monomere/Oligomere in die dritte Migrationslösung bezogen auf den jeweiligen Gegenstand. Diese Werte stellen die Grundlage der Expositionsabschätzung dar. Es wird dabei angenommen, dass bei der täglichen Zubereitung einer Mahlzeit in einem Einpersonen-Haushalt immer dasselbe Küchenutensil verwendet wird. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass die gesamte im Migrationsexperiment je Küchenutensil freigesetzte Menge an PA-Oligomeren auf die Mahlzeit übergeht und vom Verbraucher an einem Tag aufgenommen wird. Die Mahlzeit einer erwachsenen Person wird gemäß der Kunststoffverordnung mit einem Gewicht von 1 kg veranschlagt (EU, 2011). Die Messwerte aus Tabelle 2, Spalte (a) „gemessener Übergang je Küchenutensil“ entsprechen demzufolge der Verbraucherexposition an einem Tag, bzw. der PA-Migration je Kilogramm LM und liegen für die einzelnen nachgewiesenen PA-Oligomere zwischen 0,13 und 5,1 mg/Person/Tag, bzw. 0,13 und 5,1 mg/kg LM. Die für diese Bewertung relevante Gruppen-Exposition ergibt sich aus der Summierung aller bestimmbarer Übergänge je untersuchtem Gegenstand und ist gleichzusetzen mit dem Gruppenmigrationswert. Der Median der Gruppenübergänge beträgt 2,81 mg/kgLM mit einem minimalen Gruppenübergang von 0,94 mg/kg LM und einem Maximum von 10,87 mg/kg LM (Abbildung 2). Bei 10 der 33 untersuchten Küchenutensilien wurden Werte oberhalb des hier abgeleiteten Gruppen-Übergangswertes von 5 mg/kg LM (Abbildung 2) ermittelt.

Eine konservativere Variante der Expositionsschätzung geht gemäß Artikel 17 der europäischen Kunststoffverordnung pauschal davon aus, dass das Verhältnis der Oberfläche des Utensils zur Masse des Lebensmittels 6 dm<sup>2</sup>/kg beträgt. Diese Vorgabe gilt für alle in der Unionsliste der Kunststoffverordnung aufgeführten Stoffe unter den in Artikel 17 spezifizierten Bedingungen. Auch dieser Ansatz nimmt an, dass ein erwachsener Mensch

täglich 1 kg Lebensmittel verzehrt, das in Kontakt mit dem jeweiligen Lebensmittelkontaktmaterial war. Die nach diesen Vorgaben aus den übermittelten Daten berechneten minimalen und maximalen Übergänge sind in Tabelle 2, Spalte „(b) berechneter Übergang pro kg Lebensmittel“ angegeben. Die Migration einzelner PA-Oligomeren, sofern sie in den Migraten nachweisbar waren, liegt zwischen 0,5 und 17,6 mg/kg LM. Der Median der berechneten Gruppenübergänge liegt bei 8,92 mg/kg LM mit einem Minimum von 3,66 mg/kg LM und einem Maximum von 37,44 mg/kg LM. Unter Annahme der oben beschriebenen Konventionen entsprechen die Migrationswerte den Expositionswerten in mg/Person/Tag. Im Vergleich zur Expositionsabschätzung anhand der gemessenen Übergänge je Gegenstand ergeben sich für den zweiten Ansatz ( $\text{Oberfläche}_{\text{Gegenstand}}/\text{Masse}_{\text{Lebensmittel}} = 6 \text{ dm}^2/\text{kg}$ ) deutlich höhere Werte. Eine derartige Berechnung ergibt bei 30 der 33 untersuchten Gegenstände (91 %) Gruppenmigrationswerte oberhalb des hier abgeleiteten toxikologisch akzeptablen Wertes von 5 mg/kg LM. Abbildung 2 stellt die Ergebnisse beider Ansätze gegenüber.

Für die nicht in der Unionsliste der Kunststoffverordnung gelisteten NIAS (bspw. Oligomere) ist nach Artikel 19 dieser Verordnung eine Risikobewertung „gemäß international anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen“ durchzuführen. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Oberfläche von Küchenutensilien ist das genannte Verhältnis in der Regel deutlich kleiner als  $6 \text{ dm}^2/\text{kg}$ . Das BfR verwendet für die Schätzung der Verbraucherexposition gegenüber PA-Oligomeren die Migrationswerte je Gegenstand, da es diese Herangehensweise als realitätsnäher einschätzt.

**Tabelle 2: Minimal- und Maximalwerte der übermittelten Migrationsdaten bezogen (a) auf das Küchenutensil und (b) bezogen auf 1 kg Lebensmittel mit der Annahme einer Kontaktfläche von  $6 \text{ dm}^2$  pro kg Lebensmittel (gemessene Oberflächen der einzelnen Utensilien nicht angegeben)**

Molekül	Bezeichnung	CAS	(a) gemessener Übergang je Küchenutensil		(b) aus (a) berechneter Übergang pro kg Lebensmittel*	
			mg/Küchenutensil		mg/kg Lebensmittel	
			min	max	min	max
<b>PA 6 Dimer</b> (1,8-Diazacyclotetradecan-2,9-dion)	PA 6 n = 2	56403-09-9	0,23	0,48	0,90	1,03
PA 6-Trimer	PA 6 n = 3	56403-08-8	0,17	0,29	0,56	0,75
PA 6-Tetramer	PA 6 n = 4	5834-63-9	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
PA 6-Pentamer	PA 6 n = 5	---	0,21	0,46	0,87	0,95
PA 6-Hexamer	PA 6 n = 6	---	0,21	4,58	0,93	8,64
PA 6-Heptamer	PA 6 n = 7	---	n.n.	0,56	n.n.	1,06
<b>PA 6,6 „Monomer“</b> (1,8-Diazacyclotetradecan-2,7-dion)	PA 6,6 n = 1+1	4266-66-4	0,26	5,1	0,68	17,6
PA 6,6-Dimer	PA 6,6 n = 2+2	4238-35-1	0,38	4,13	1,46	14,2
PA 6,6-Trimer	PA 6,6 n = 3+3	4174-07-6	0,13	1,64	0,50	5,64
<b>Summe aller PA 6 und PA 6,6 Oligomere je Küchenutensil</b>			0,94	10,87	3,66	37,44

n.n.: nicht nachweisbar

\*gemäß Verordnung (EU) Nr. 10/2011

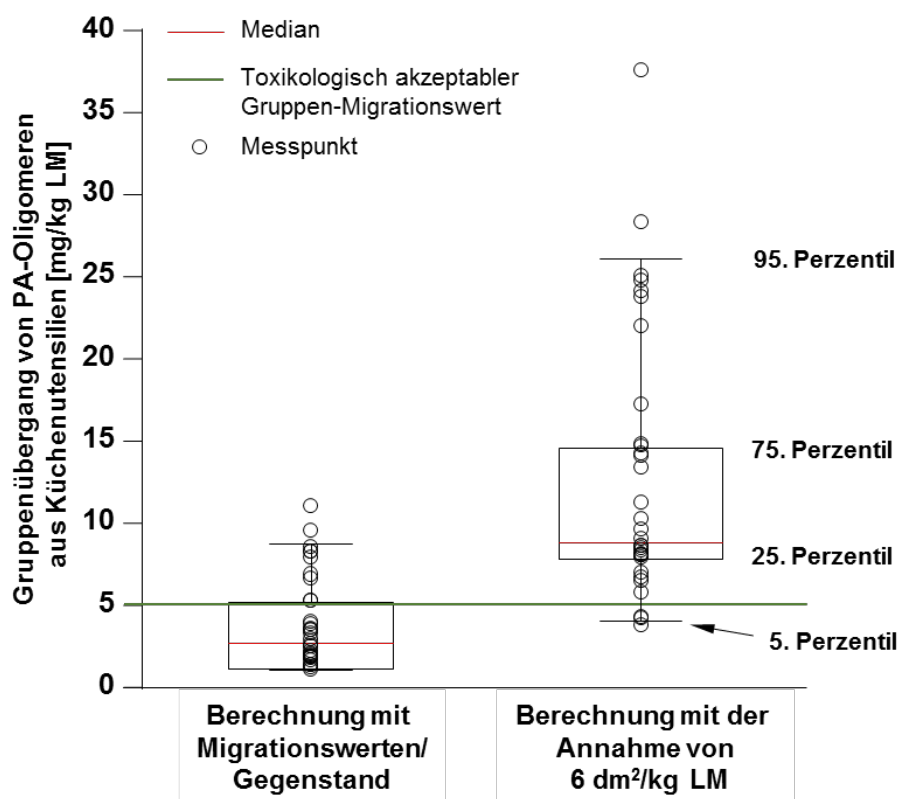


Abbildung 2: Migration von Polyamid (PA)-Oligomeren aus 33 Küchenutensilien in Lebensmittelsimulanz (Kontaktzeit: 30 – 120 min; Temperatur: 100 °C). Dargestellt sind die Ergebnisse für die summierten Übergänge bezogen auf 1 kg Lebensmittel (LM) aus zwei Varianten der Expositionsabschätzung. Die Berechnung anhand der gemessenen Übergänge/ Gegenstand ergibt in 30 % der Fälle einen PA-Gruppenübergang oberhalb des hier festgelegten toxikologisch akzeptablen Gruppenmigrationswertes von 5 mg/kg LM. Die Berechnung unter der Annahme eines pauschalen Verhältnisses der Kontaktfläche des Gegenstandes zur Masse des LMs von 6dm<sup>2</sup>/kg LM resultiert bei 91 % der untersuchten Gegenstände in Gruppenmigrationswerten oberhalb von 5 mg/kg LM.

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und unter Berücksichtigung von *in silico*-Vorhersagen erlauben die derzeit vorhandenen Daten eine Gruppenbetrachtung der Oligomere von PA 6 (n = 2 bis 8) und PA 6,6 (n = 1 bis 4). Basierend auf der Bewertung der vorliegenden Daten erachtet das BfR für die oben genannten PA-Oligomere einen Gruppen-Migrationswert von 5 mg/kg LM als toxikologisch akzeptabel. Gesundheitliche Beeinträchtigungen sind bei Migrationswerten bis zu 5 mg/kg LM unwahrscheinlich. Die vorliegenden Daten für 33 Küchenutensilien zeigen, dass dieser Gruppen-Migrationswert für PA-Oligomere auch bei Temperaturen über 70 °C einhaltbar ist, jedoch auch häufig (30 %) überschritten wird. Für eine toxikologische Bewertung der Übergänge oberhalb von 5 mg/kg LM sind entsprechend dem EFSA Note for Guidance (EFSA, 2008) weitere Daten erforderlich, insbesondere zur chronischen Toxizität, Karzinogenität, Reproduktionstoxizität und zur Aufnahme in den Körper sowie zur Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME).

### 3.2 Weitere Aspekte

Es gibt mehrere mikrobielle Enzyme, die PA-Oligomere spalten können (Braunschweig Enzyme Database, 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 PA 6-Dimer zu dem linearen *N*-(6-Aminohexanoyl)-6-aminohexanoat. Diese Enzyme wurden in verschiedenen Mikroorganismen, aber nicht im Menschen nachgewiesen (Braunschweig Enzyme Database, 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 der Monomere oder deren Metaboliten kommen kann, ist unklar.

Die Migration von PA 6- und PA 6,6-Oligomeren aus 23 verschiedenen Küchenhelfern wurde auch von Abe und Mitarbeitern nachgewiesen (Abe et al., 2016). Weitere Quellen für PA-Oligomere in Lebensmitteln können Kunstdärme (BfR, 2012), sowie Lebensmittelverpackungen (Soto-Valdez et al., 1997) sein. Das BfR hat ein Analysenverfahren zur Bestimmung von acht PA 6- und vier PA 6,6-Oligomeren validiert und konnte eine Migration von PA-Oligomeren aus Teebeuteln und aus Küchenutensilien in Lebensmittel-Simulanzien zeigen (Kappenstein et al., 2018). Die ermittelten Werte bestätigen die in dieser Stellungnahme diskutierten Ergebnisse der amtlichen Lebensmittelüberwachung.

### 3.3 Empfehlungen und Maßnahmen

Bei der Verwendung von Materialien aus Polyamid (z. B. Küchenhelfer, Teebeutel, Kunstdärme) ist ein Übergang von PA-Oligomeren ins Lebensmittel wahrscheinlich. Der vom BfR anhand der zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten abgeleitete Migrationswert für die Gruppe der PA 6-Oligomere mit  $n = 2$  bis 8 (Dimer bis Octamer) sowie PA 6,6-Oligomere mit  $n = 1$  bis 4 („Monomer“ bis Tetramer) beträgt 5 mg/kg Lebensmittel/Tag (Gruppen-Migrationswert). Die übermittelten Messergebnisse der amtlichen Lebensmittelüberwachung zeigen, dass der Übergang aus einigen PA-Gegenständen oberhalb dieses Summen-Migrationswert liegt (Prüfbedingungen: 30 min oder 2 h bei 100 °C). Für die Risikobewertung von Migrationen oberhalb 5 mg/kg Lebensmittel/Tag fehlen entsprechend dem EFSA Note for Guidance (EFSA, 2008) Studien zur chronischen Toxizität, der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Kanzerogenität und ADME.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass der hier abgeleitete Gruppen-Migrationswert von 5 mg/kg Lebensmittel grundsätzlich eingehalten werden kann. Auf eine Minimierung des Überganges von PA-Oligomeren sollte daher schon bei der Herstellung geachtet werden. Darüber hinaus empfiehlt das BfR, bei der Verwendung von PA-Küchenhelfern, die Kontaktzeit mit heißen Lebensmitteln (über 70 °C) kurz zu halten.

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



#### 4 Referenzen

Es wurde im Jahr 2019 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 5 Zitate in „Pubmed“, 72 Zitate in „Web of Science“ und 97 Zitate in „Scopus“. Bei dieser Recherche wurden keine Daten zur Genotoxizität oder zur subchronischen Toxizität der PA-Oligomere gefunden. Dem BfR lagen intern weitere Studien zur Bewertung vor (BfR, 2019).

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

BASF SE (2013): 1,8-Diazacyclotetradecane-2,7-dione Salmonella typhimurium/ Escherichia coli reverse mutation assay. Project No. 40M0508/12M220.

BASF SE (2015a): 1,8-Diazacyclotetradecane-2,7-dione - Repeated-dose 28-day toxicity study in Wistar rats. Administration via the diet. Project No. 30C0508/12S102.

BASF SE (2015b): 1,8-Diazacyclotetradecane-2,7-dione - Repeated-dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats. Administration via the diet. Project No. 50C0508/12S126.

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 (2018): Polyamid-Oligomere: Kunststoffbestandteile aus Küchenutensilien <https://www.bfr.bund.de/cm/343/polyamid-oligomere-kunststoffbestandteile-aus-kuechenutensilien.pdf>

BfR (2019): Protokoll zur 21. Sitzung der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/21-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-bedarfsgegenstaende.pdf>

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

- Central Institute for Nutrition and Food Research (1971): Range finding (28-day) toxicity study with Nylon 6 oligomers in rats. Rapport No. R 3357.
- Central Institute for Nutrition and Food Research (1972): Sub-chronic (90-day) toxicity study with polyamide-6 oligomers in albino rats. Rapport No. R 3701.
- CiToxLab France (2014): Bacterial reverse mutation test. Test item: ABAB cyclic oligomer. Laboratory study No. 40669 MMO.
- CiToxLab France (2016): *In vitro* micronucleus test in L5178Y TK<sup>+/-</sup> mouse lymphoma cells. Test item: PA 66 oligomers. Laboratory study No. 43589 MNV.
- CiToxLab France (2017): *In vitro* mammalian cell gene mutation test in L5178Y TK<sup>+/-</sup> mouse lymphoma cells. Test item: PA 66 oligomers. Laboratory study No. 43590 MLY.
- Daina A., Michielin O., und 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 (2008): 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 in 2017). *EFSA Journal* 6 (7), 21r. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.21r
- EFSA (2012): Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 10 (3), 2579. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2579
- 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): Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) on the presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA Journal* 14 (6), e04501-n/a. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4501
- EU (2011): 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
- Harlan CCR (2013): 1,8-Diazacyclotetradecane-2,7-dione micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse. Harlan CCR study No. 1508600.
- Haskell Laboratory for Toxikology and Industrial Medicine (1959): Long-term feeding tests with "Zytel" nylon resins. Medical research project No. MR-367. Report No. 1-59.
- 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.

- Kappenstein O., Ebner I., Förster C., Richter S., Weyer J., Pfaff K., und 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., und 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., und 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. und 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. und 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 (2016): The OECD QSAR toolbox for grouping chemicals into categories - Version 3.3.0.152. <http://www.qsartoolbox.org/home>
- Oya K.P. und 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., und Simat T.J. (2015): Simulierter gastrointestinaler Verdau zyklischer Polyamid-Oligomere. 44. Deutscher Lebensmittelchemikertag, Karlsruhe. DOI: [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., und 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., und 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., und 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., und 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.