

NRK Masterclass

Deel 3

Beoordeling van stoffen: migratielimieten en blootstellingslimieten

28/11/2018

Kris Callaert

Projectmanager kunststofverpakkingen en voedselcontact



NRK Verpakkingen

Wettelijk kader

Kaderverordening 1935/2004

- **Artikel 3 Algemene eisen**
Materialen en voorwerpen, inclusief actieve en intelligente materialen en voorwerpen, dienen overeenkomstig goede fabricagemethoden te worden vervaardigd, zodat zij bij normaal of te verwachten gebruik geen bestanddelen afgeven aan levensmiddelen in hoeveelheden die:
a) voor de gezondheid van de mens gevaar kunnen opleveren
- **Artikel 5 Bijzondere maatregelen voor groepen materialen en voorwerpen**
Deze bijzondere maatregelen kunnen met name omvatten:
a) ***een lijst van stoffen*** die zijn toegelaten voor gebruik bij de vervaardiging van materialen en voorwerpen;
c) ***zuiverheidsnormen*** voor de onder a) bedoelde stoffen;
d) ***bijzondere gebruiksvoorwaarden*** voor de onder a) bedoelde stoffen en/of materialen en voorwerpen waarin deze stoffen worden gebruikt;
- **Artikel 8 Algemene voorschriften voor de toelating van stoffen**
Wanneer een lijst van stoffen als bedoeld in artikel 5, lid 1, tweede alinea, onder a) en b), is vastgesteld, dient eenieder die een toelating wenst te verkrijgen voor een stof die nog niet op die lijst is opgenomen, daartoe een ***aanvraag in overeenkomstig artikel 9, lid 1***.
- **Artikel 9 Aanvraag om toelating van een nieuwe stof**
Voor het verkrijgen van de in artikel 8, lid 1, bedoelde toelating geldt de volgende procedure:
a) een aanvraag wordt bij de bevoegde autoriteit van een lidstaat ingediend, waarbij het volgende wordt verstrekt:
ii) een technisch dossier met de informatie die wordt vermeld in de door de Autoriteit te publiceren richtsnoeren voor de veiligheidsbeoordeling van een stof;

Wettelijk kader

Plasticverordening EU 10/2011

HOOFDSTUK II VOORSCHRIFTEN INZAKE SAMENSTELLING

AFDELING 1 Toegelaten stoffen

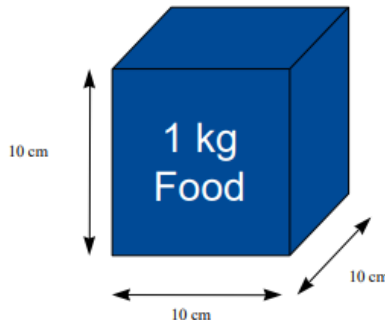
Artikel 5 EU-lijst van toegelaten stoffen

1. Bij de vervaardiging van lagen van kunststof in materialen en voorwerpen van kunststof mogen alleen stoffen die zijn opgenomen in de EU-lijst van toegelaten stoffen, hierna de „EU-lijst” genoemd, opzettelijk worden gebruikt.
2. De EU-lijst omvat:
 - monomeren en andere uitgangsstoffen;
 - additieven met uitzondering van kleurstoffen;
 - polymerisatiehulpmiddelen met uitzondering van oplosmiddelen;
 - door microbiële fermentatie verkregen macromoleculen.
3. De EU-lijst kan worden gewijzigd volgens de in de artikelen 8 tot en met 12 van Verordening (EG) nr. 1935/2004 vastgelegde procedure.

Richtsnoeren voor de veiligheidsbeoordeling van een stof (EFSA)

Conventioneel blootstellingsscenario

- Personen met een standaardlichaamsgewicht van 60 kg consumeren gedurende hun leven 2 kg voedsel en drank per dag, waarvan 1 kg is verpakt in een materiaal met een contactoppervlak van 6 dm².
- Aangenomen wordt dat voedingsmiddelen worden geconsumeerd aan het einde van hun houdbaarheid.



Toxiciteit

- De toxiciteit van alle stoffen die bij de vervaardiging van FCM worden gebruikt, moet worden ***geëvalueerd in toxiciteitsstudies*** om te beoordelen of hun mogelijke migratie naar levensmiddelen een risico voor de consument kan vormen
- Niet alle stoffen, die bij de vervaardiging van FCM worden gebruikt, migreren in dezelfde mate naar voedsel
- Bijgevolg moet ***de hoeveelheid toxiciteitsgegevens worden gerelateerd aan het verwachte humane blootstellingsniveau***, in overeenstemming met het principe dat hoe hoger de blootstelling, hoe groter de hoeveelheid benodigde gegevens.
- Guidelines of the Scientific Committee on Food for the presentation of an application for safety assessment of a substance to be used in food contact materials prior to its authorisation (updated on 13 December 2001)
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out82_en.pdf

Data voor bepalen van blootstelling

- Migratiedata

Om een schatting van de ***waarschijnlijke maximale dagelijkse inname van de stof*** mogelijk te maken, zijn onzuiverheden, de afbraak- en reactieproducten

- waar mogelijk, informatie over hun ***concentraties in het voedsel*** zelf
- alternatief, informatie over ***migratie naar levensmiddelsimulanten***
 - onder standaardomstandigheden van migratietests
 - of toepassing van het worst-case scenario
 - Screening methodes
- Indien bekend, opnemen ***blootstellingsschattingen van andere bronnen*** van niet-voedselcontactmateriaal

- Restgehalte

Alle relevante informatie over het restgehalte van de stof in het voedselcontactmateriaal

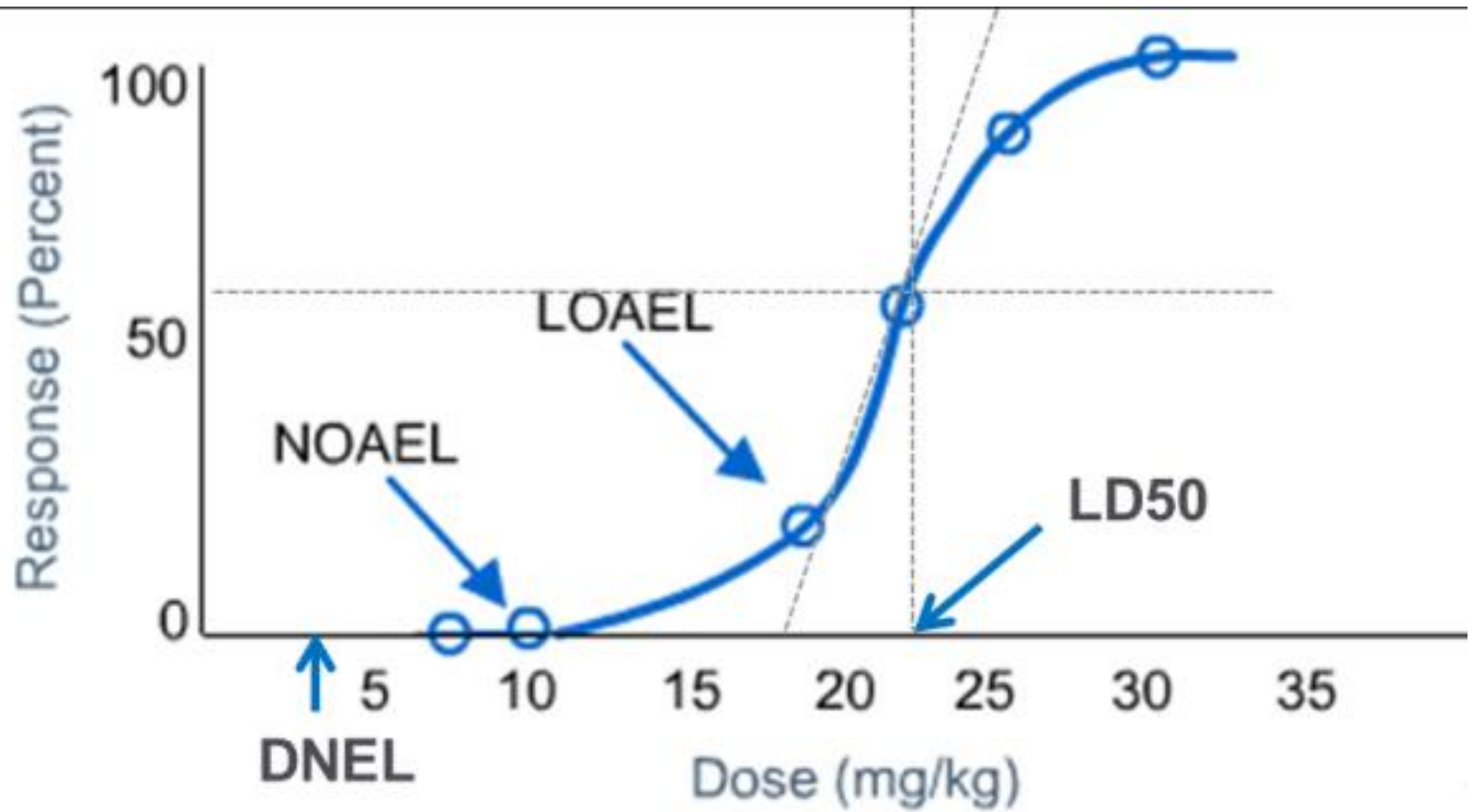
Toxicologische data

	Toxicologische data
Standaard data set	• 3 mutagenicity studies in vitro i) A test for induction of gene mutations in bacteria ii) A test for induction of gene mutations in mammalian cells in vitro (preferably the mouse lymphoma tk assay) iii) A test for induction of chromosomal aberrations in mammalian cells in vitro • 90-day oral toxicity studies, normally in two species • Studies on absorption, distribution, metabolism and excretion • Studies on reproduction in one species, and developmental toxicity, normally in two species • Studies on long-term toxicity/carcinogenicity, normally in two species
Migratie: 0,05 – 5 mg/kg	• The 3 mutagenicity tests mentioned in point 7.2 • A 90-day oral toxicity study • Data to demonstrate the absence of potential for accumulation in man
Migratie: < 0,05 mg/kg	The 3 mutagenicity tests mentioned in point 7.2.

TDI (aanvaardbare dagelijkse inname)

- Herhaalde-dosis toxicologische studies (chronisch / subchronisch / sub-acuut)
 - **NOAEL** (No-Observed-Adverse-Effect-Level)
het niveau van blootstelling waarbij er geen significante toename is van eventuele nadelige effecten
 - **BMD-L** (referentiedosis)
een concentratie die een vooraf bepaalde verandering in de respons van een schadelijk effect veroorzaakt.
- Rekening houdend met bepaalde **beoordelingsfactoren**
Standaard factor 100: bestaande uit twee factoren van 10
 - Eén factor 10 is bedoeld om rekening te houden met verschillen tussen soorten (**interspecies**)
 - Een tweede factor van 10 om rekening te houden met verschillen in typische mensen en gevoelige subpopulaties (**interpolulation**)

$$\text{TDI} = \text{NOAEL} / \text{beoordelingsfactoren (100)}$$



Specifieke migratie limieten (SML)

- SML (specifieke migratie limiet) mg/kg
 - Bepaald op basis van de TDI
$$\text{SML} = \text{TDI} \times 60$$
 - SML wordt toegekend door De Commissie
- Uitzonderingen voor stoffen op basis van een beperkt toxicologisch dossier
 - $\text{SML} = 0,05 \text{ mg/kg}$
 - $\text{SML} = 5 \text{ mg/kg}$

De SML is niet bepaald door de toxiciteit van de stof zelf

EFSA opinion (28/1/2016)

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

- Standaard exposure scenario vervangen door informatie uit Europese voedselconsumptie database:
4 categorieën van voedingsgroepen
 - Gebaseerd op de 95e percentielwaarde voor het land van de hoogste Europese Unie (EU)
 - A.h.v. standaardcijfers voor waterverbruik van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor zuigelingen
- De gelaagde benadering die het SCF in 2001 heeft aanbevolen, wordt bijgewerkt op basis van de wetenschappelijke vooruitgang

Table 1: Food consumption figures based on the categorisation of application(s) of the food contact material(s) containing the substance under evaluation

Category	Food categories for which the FCM containing the substance under evaluation are intended to be used	Population driving the consumption ^(a)	Food consumption to be considered for the estimation of exposure (g/kg bw per day)
1	Water and baby bottle contents such as reconstituted milk formula	Infants ^(b)	150
2	Milk, milk products and other non-alcoholic drinks (e.g. fruit and vegetable juices)	Toddlers ^(c)	80
3	Solid foods specifically intended for infant and toddlers	Toddlers	50
4	Foodstuffs not covered by categories 1, 2 and 3	Toddlers	20

(a): This means that the critical population (infants or toddlers) consuming the foods grouped in a category has the highest consumption of one or more of the foods in that category; this does not mean that the critical population consumes all food types falling into that category.

(b): Infants are young children aged up to 12 months.

(c): Toddlers are young children aged from 12 months up to and including 36 months.

**Current SCF scenario, i.e. 17 g/kg bw per day
1 kg food consumed by an adult weighing 60 kg**

De gelaagde benadering van toxiciteitstests op basis van blootstellingsniveaus

Tier number and specifications	Toxicity data required
Tier 1: • Human exposure up to 1.5 µg/kg b.w. per day • The substance is classified as Cramer class I and exposure is less than 30 µg/kg bw per day	• Genotoxicity studies (see Section 9.3)
Tier 2: Human exposure from 1.5 to 80 µg/kg b.w. per day	• Genotoxicity studies (see Section 9.3) • Extended 90-day oral toxicity study in rodents (see Section 9.4)
Tier 3: Human exposure higher than 80 µg/kg b.w. per day	• Genotoxicity studies (see Section 9.3) • Extended 90-day oral toxicity study in rodents (see Section 9.4) • Study on ADME (see Section 9.4) Studies on reproduction and developmental toxicity (see Section 9.4) Studies on long-term toxicity/carcinogenicity (see Section 9.4)

Non listed substances in Plastics

HOOFDSTUK II VOORSCHRIFTEN INZAKE SAMENSTELLING

AFDELING 1 Toegelaten stoffen

- **Artikel 6 Afwijkingen voor stoffen die niet in de EU-lijst zijn opgenomen**
 - Polymerisatiehulpmiddel (met inachtneming van de nationale wetgeving)
 - Kleurstoffen en oplosmiddelen (met inachtneming van de nationale wetgeving)
 - Niet opzettelijk toegevoegde stoffen (NIAS)
 - Stoffen die de polymerisatie direct beïnvloeden
 - Stoffen die op de voorlopige lijst staan (met inachtneming van de nationale wetgeving)
- **Artikel 19 Beoordeling van stoffen die niet in de EU-lijst zijn opgenomen**

Voor de in artikel 6, leden 1, 2, 4 en 5, en artikel 14, lid 2, van deze verordening bedoelde stoffen die niet in bijlage I bij deze verordening zijn opgenomen, wordt de overeenstemming met artikel 3 van Verordening (EG) nr. 1935/2004 beoordeeld aan de hand van internationaal erkende wetenschappelijke beginselen voor risicobeoordeling.

Artikel 19: internationaal erkende wetenschappelijke beginselen voor risicobeoordeling



September 2014

Risk Assessment of non-listed substances (NLS) and non-intentionally added substances (NIAS) under Article 19 of Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food

This guideline document applies to substances exempted from authorization at the EU level according to the Article 19, **unless already listed and subject to restrictions**

Artikel 3 kaderverordening

- Artikel 3 bepaalt dat blootstelling aan stoffen uit materialen die in contact komen met levensmiddelen geen risico voor de gezondheid van de mens inhouden.
- Voor niet-vermelde stoffen moet dit worden ***aangetoond door middel van een risicobeoordeling*** en worden ***gedocumenteerd in het interne ondersteunende documentatiepakket*** ter ondersteuning van de conformiteitsverklaring.
- Informatie in de DoC
 - Bevestiging dat:
 - opzettelijk toegevoegde stoffen die niet in de EU-lijst moeten worden opgenomen, en
 - niet opzettelijk toegevoegde stoffen (NIAS)
 - voldoen aan de voorschriften van de kaderverordening en dat er overeenkomstig artikel 19 van de kunststofverordening een risicobeoordeling is uitgevoerd.
 - Indien de exploitant verderop in de keten verdere stappen moet zetten voor de risicobeoordeling overeenkomstig artikel 19 van de kunststofverordening, moeten:
 - de identiteit van de stof (chemische naam en CAS-nummer) en
 - de voor de risicobeoordeling relevante informatieworden verstrekt.

Blootstelling versus migratie

Bepalen van “geschatte dagelijkse inname” EDI

$$EDI_{\text{worst case}} (\text{mg/person/day}) = \text{Food Consumption} \times \text{Migration (mg/kg food)}$$

Voedsel consumptie

- EU standard kubus: 1 kg voedsel/persoon/dag (EDI = migratie)
- EU + FRF corrected: 0,2 kg vet/person/dag (EDI = migratie/FRF)
- FDA
 - 3 kg voedsel/persoon/dag x CF
 - $\langle M \rangle = f_{\text{aqueous and acidic}} \times (M_{10\% \text{ ethanol}}) + f_{\text{alcohol}} \times (M_{50\% \text{ ethanol}}) + f_{\text{fatty}} \times (M_{\text{fatty}})$

CF = Consumption Factors

f=Food-Type distribution factors for the particular plastic

Blootstelling versus migratie (FDA)

TABLE I - CONSUMPTION FACTORS (CF)

	Package Category	CF	Package Category	CF
A. General	Glass	0.1	Adhesives	0.14
	Metal- Polymer coated	0.17	Retort pouch	0.0004
	Metal- Uncoated	0.03	Microwave susceptor	0.001
	Paper- Polymer coated	0.2	All Polymers ^(a)	0.8
	Paper- Uncoated and clay-coated	0.1	Polymer	0.4
B. Polymer	Polyolefins	0.35 ^(b)	PVC	0.1
	-LDPE	0.12	-rigid/semirigid	0.05
	-LLDPE	0.06	-plasticized	0.05
	-HDPE	0.13	PET ^(c,d)	0.16
	-PP	0.04	Other Polyesters	0.05
	Polystyrene	0.14	Nylon	0.02
	EVA	0.02	Acrylics, phenolics, etc.	0.15
	Cellophane	0.01	All Others ^(e)	0.05

^(a)Originates from adding CFs for metal-polymer coated, paper-polymer coated, and polymer (0.17 + 0.2 + 0.4 = 0.8).

^(b)Polyolefin films, 0.17 (HDPE films, 0.006; LDPE films, 0.065; LLDPE films, 0.060; and PP films, 0.037).

^(c)PET-coated board, 0.013; thermoformed PET, 0.0071; PET carbonated soft drink bottles, 0.082; custom PET, 0.056; crystalline PET, 0.0023; PET films, 0.03.

^(d)A CF of 0.05 is used for recycled PET applications (see the document entitled "Points to Consider for the Use of Recycled Plastics in Food Packaging: Chemistry Considerations").

^(e)As discussed in the text, a minimum CF of 0.05 will be used initially for all exposure estimates.

TABLE II - FOOD-TYPE DISTRIBUTION FACTORS (f_T)

	Package Category	Food-Type Distribution (f _T)			
		Aqueous ^(a)	Acidic ^(a)	Alcoholic	Fatty
A. General	Glass	0.08	0.36	0.47	0.09
	Metal- Polymer coated	0.16	0.35	0.40	0.09
	Metal- Uncoated	0.54	0.25	0.01 ^(b)	0.20
	Paper- Polymer coated	0.55	0.04	0.01 ^(b)	0.40
	Paper- Uncoated and clay-coated	0.57	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)	0.41
	Polymer	0.49	0.16	0.01 ^(b)	0.34
B. Polymer	Polyolefins	0.67	0.01 ^(b)	0.01 ^b	0.31
	Polystyrene	0.67	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)	0.31
	-impact	0.85	0.01 ^(b)	0.04	0.10
	-nonimpact	0.51	0.01	0.01	0.47
	Acrylics, phenolics, etc.	0.17	0.40	0.31	0.12
	PVC	0.01 ^(b)	0.23	0.27	0.49
	Polyacrylonitrile, ionomers, PVDC	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)	0.97
	Polycarbonates	0.97	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)
	Polyesters	0.01 ^(b)	0.97	0.01 ^(b)	0.01 ^(b)
	Polyamides (nylons)	0.10	0.10	0.05	0.75
	EVA	0.30	0.28	0.28	0.14

Blootstelling versus migratie

Niet officieel erkende methodes

- Matrix (PCG)
 - Op basis van consumptie data (dm² verpakking in dagelijks dieet)
 - Type plastic (ahv vastgestelde categorieën)
 - Type voedsel (ahv simulanten)
 - Verschillende Europese landen
 - EDI = migratie (mg/dm²) x consumptie (dm²/persoon/dag)
 - EDI < LOI
 - LOI op basis van FB (0,01 mg/kg)
 - LOI op basis van Cramer class
- FACET
 - Enkel voor niet-plastics
 - EDI = Concentratie in voedsel x voedsel consumptie x verpakking materiaal gebruik
Concentratie in voedsel gebaseerd op:
 - Concentratie in verpakking
 - Migration modelling

Blootstelling voor herhaald gebruik

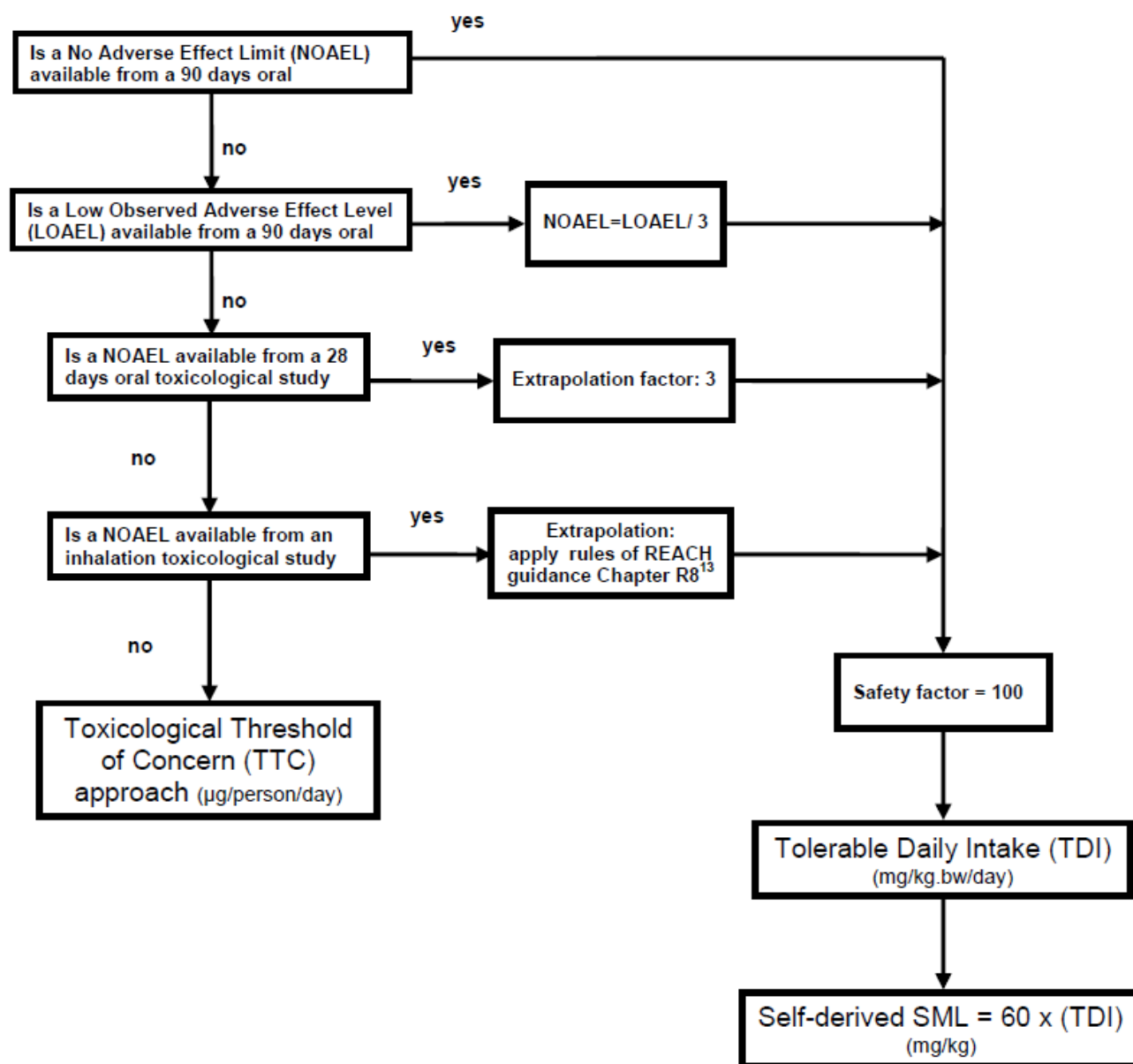
- Dynamische S/V ratio tov statische
 - Dagelijks 100 x vullen de standard kubus → 100 KG / 6 dm²
- Aantal gebruiken
 - 10/2011 na 3 opeenvolgende “gebruiken”
 - $EDI = EDI_{100\%} / 3$
 - FDA
 - alles is gemigreerd na levenslang gebruik
 - Maximaal 100 x

Bepalen van gemiddelde $EDI = EDI_{100\%} / n$ (n= max. 100)

Toxicologische evaluatie

Bepalen van

- Toxicologische studies
 - NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level)
 - BMD-L (BenchMark Dose)
- Literatuur
 - ADI (aanvaardbare dagelijkse inname)
voor stoffen gebruikt in voedsel
 - TDI
 - REACH dossiers
- Read across (QSAR, ToxTree)
- TTC – Cramer classificatie



Non-Carcinogen Tolerable Daily Intake (TDI) Values from US EPA

View TDI Values from: [Health Canada](#) | US EPA

Chemical Name	CAS Number	TDI oral (mg/kg-d)
ACETALDEHYDE	75070	
ACETOCHLOR	34256821	0.02
ACETONE	67641	0.9
ACETONITRILE	75058	
ACETOPHENONE	98862	0.1
ACROLEIN	107028	0.0005
ACRYLAMIDE	79061	0.0002
ACRYLONITRILE	107131	0.001
ALACHLOR	15972608	0.01
ALAR	1596845	0.15
ALDICARB	116063	0.001
ALDICARB SULFONE	1646884	0.001
ALDRIN	309002	0.00003
**ALUMINUM	7429905	1
AMINODINITROTOLUENES		0.002
AMMONIA	7664417	
ANILINE	62533	0.007
ANTIMONY	7440360	0.0004
ANTIMONY TRIOXIDE	1309644	0.0004
ARSENIC	7440382	0.0003
ARSINE	7784421	
ASSURE	76578148	0.009
ATRAZINE	1912249	0.035
BARIUM	7440393	0.2
BAYGON	114261	0.004
BAYTHROID	68359375	0.025
BENTAZON	25057890	0.03
BENZALDEHYDE	100527	0.1
BENZENE	71432	0.004
IRFENFETHIOI	108985	0.00001

TTC exposure thresholds

- Blootstellingsniveaus voor chemische stoffen waaronder geen merkbaar risico voor de gezondheid van de mens bestaat.
- Identiteit en chemische structuur moet bekend zijn

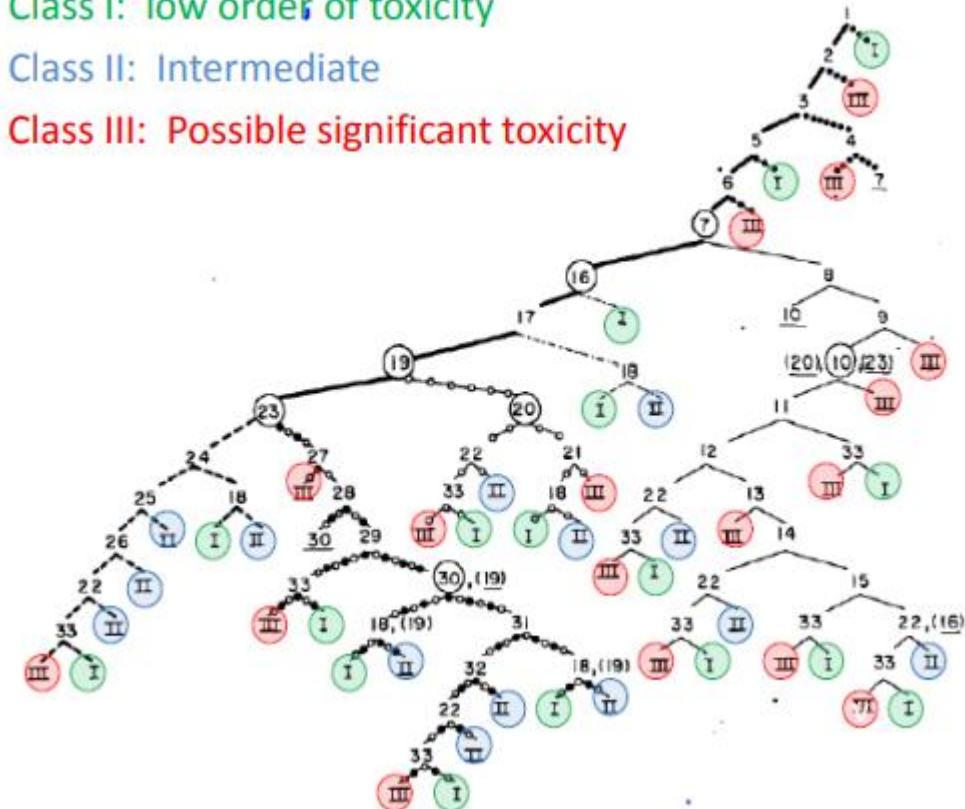
Structural class	Description	TTC exposure limit (µg/person/day)
Cramer class I (least toxic)	Substances with simple chemical structure and for which efficient modes of metabolism exist, suggesting a low order of oral toxicity.	1800
Cramer class II (intermediate)	Substances which possess structures that are less innocuous than class I substances, but do not contain structural features suggestive of toxicity like those substances in class III.	540
Cramer class III (most toxic)	Substances with chemical structures that permit no strong initial presumption of safety or may even suggest significant toxicity or have reactive functional groups.	90
Organophosphates	Organophosphate structures which may have neurotoxic properties	18
Threshold of regulation	Substances for which there are no structural alerts for genotoxicity	1.5
Genotoxicity alerts	Substances for which there are structural alerts for genotoxicity but which are not aflatoxin-like, azoxy- or N-nitroso-compounds	0.15

Exclusions (e.g. metals, proteins, bioaccumulation potential; very high potency carcinogens)

Class I: low order of toxicity

Class II: Intermediate

Class III: Possible significant toxicity



Risicokarakterisering

Vergelijk van het **typische blootstellingsniveau** van de stof in de dagelijkse voeding (de geschatte dagelijkse inname) met het **maximaal toelaatbare blootstellingsniveau**

- **Beoordeelde stoffen (EFSA of nationale instantie G4/BfR)**

Compliance assessment volgens 10/2011

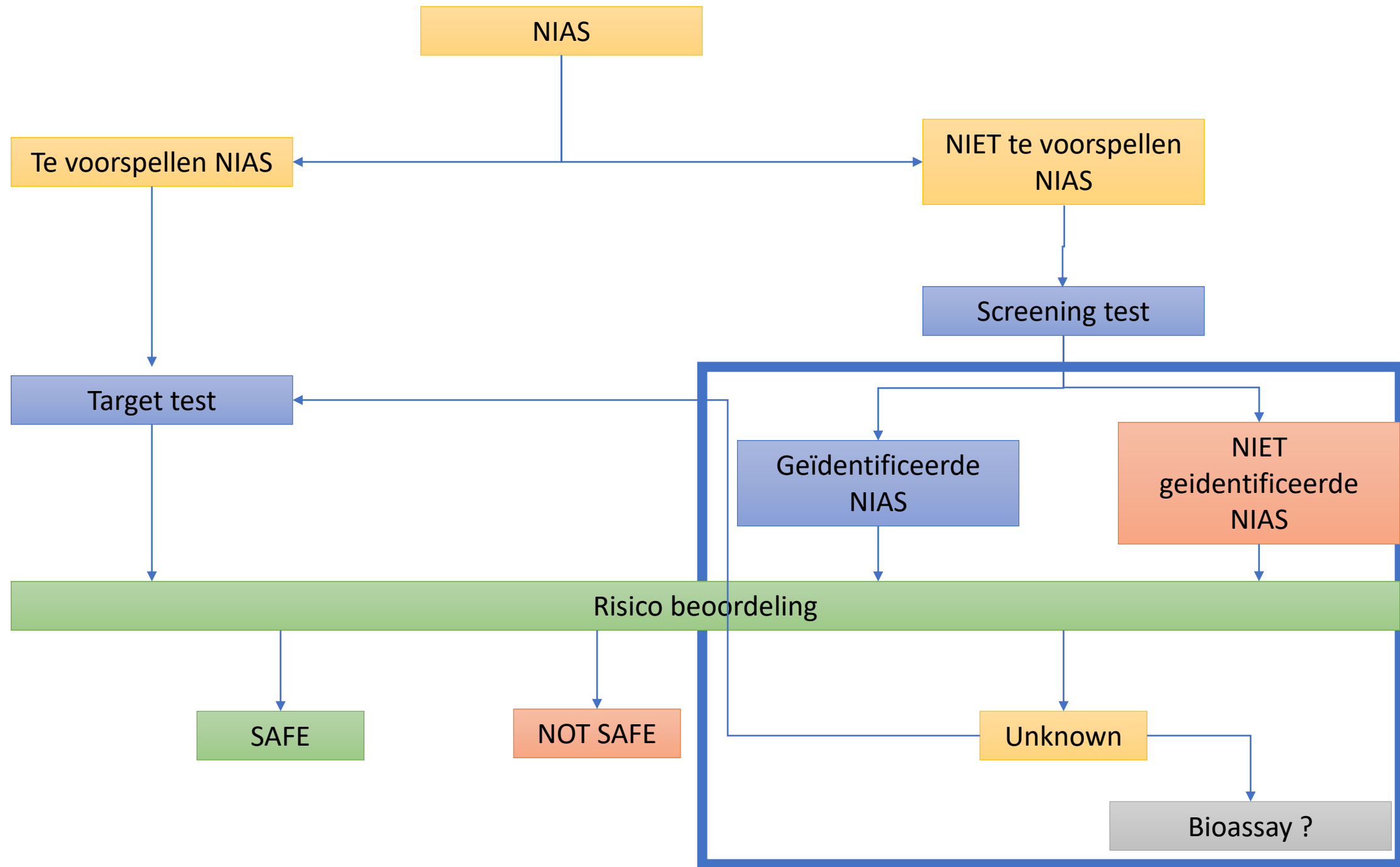
Migratie < SML → product is veilig

Migratie bepaald a.h.v. regels van artikel 17

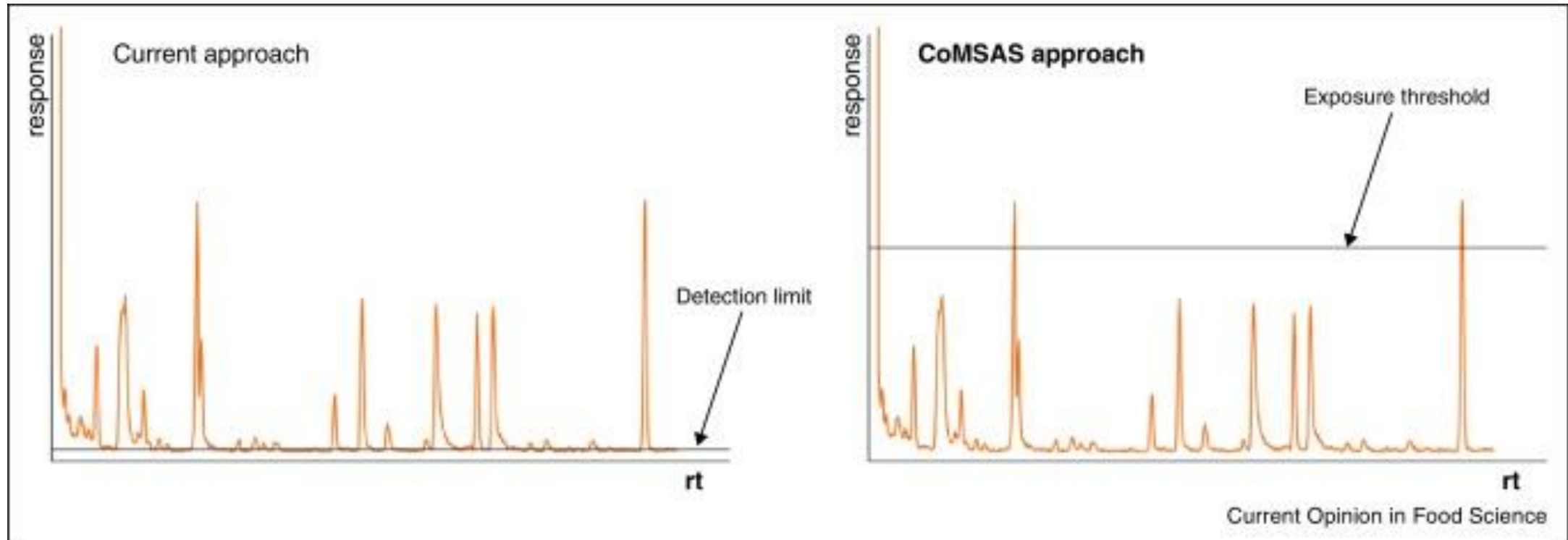
- **Niet beoordeelde stoffen (IAS/NIAS)**

EDI < TDI or Specific migration < self-derived SML

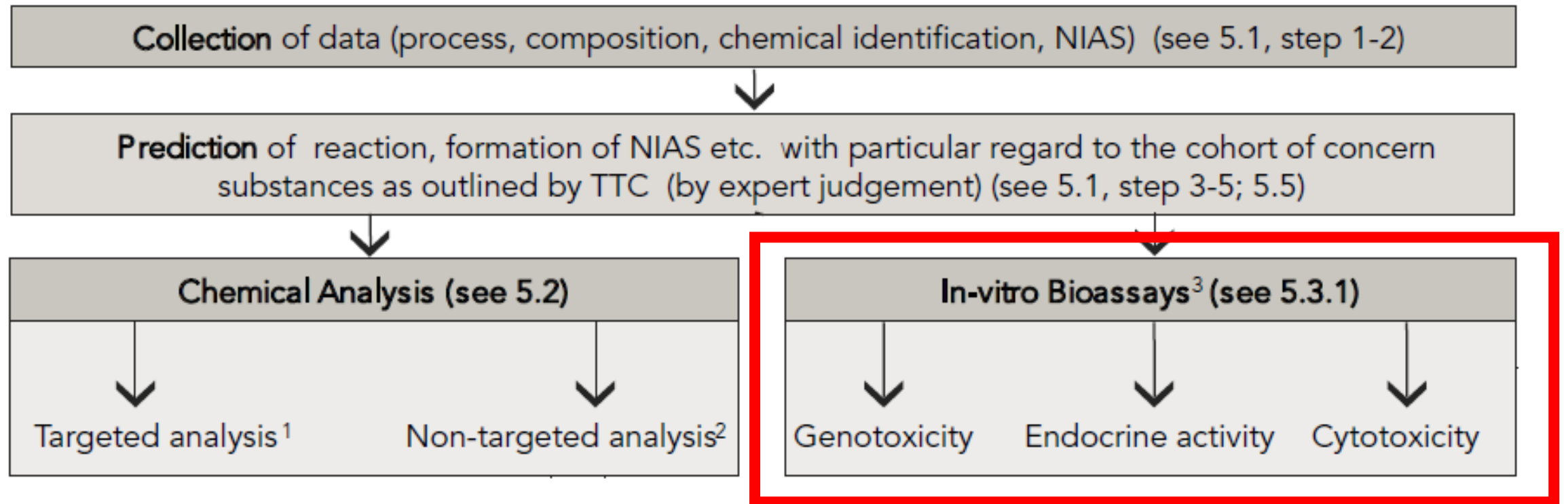
⇒ PRODUCT IS SAFE!



Ongeïdentificeerde NIAS



Bioassay testen





NRK Verpakkingen

Kris Callaert

NRK Projectmanager kunststofverpakkingen en voedselcontact

T: 0032 475 70 32 36

E: callaert@nrk.nl

Bereikbaar via [Viaware](#): 0031 (0)74 76 00 420

