

# Dossier – Non-intentionally added substances (NIAS)

Juni 2018

Birgit Geuke

## 1 Was sind NIAS?

Lebensmittelkontaktmaterialien (food contact materials, FCMs) und Lebensmittelkontaktartikel (food contact articles, FCAs) können unbeabsichtigt eingebrachte Substanzen (non-intentionally added substances, NIAS) enthalten, die unter bestimmten Umständen in Lebensmittel migrieren. NIAS umfassen alle Substanzen in FCMs und FCAs, die *nicht* aus technischen Gründen zugesetzt wurden. Sie stammen aus verschiedenen Quellen und werden in Nebenprodukte, Abbauprodukte und Kontaminationen unterteilt (Abbildung 1A). NIAS können auf jeder Stufe der Wertschöpfungskette entstehen, z.B. bei der chemischen Synthese von Rohstoffen, sowie bei der Produktion, beim Transport und Recycling von FCMs und FCAs. Die Fortschritte in der chemischen Analytik und die - teilweise unerwartete - Identifizierung potenziell gefährlicher Substanzen in FCMs und FCAs haben in den letzten Jahren NIAS zu einem viel diskutierten Thema gemacht [1-3].

Da viele FCMs und FCAs eine hohe chemische Komplexität aufweisen, ist eine vollständige Charakterisierung aller NIAS derzeit unrealistisch [4]. Insgesamt migrieren schätzungsweise Zehntausende von Substanzen aus FCMs und FCAs [5]. Es ist somit eine grosse Herausforderung, aus dieser hohen Anzahl bedenkliche NIAS herauszufiltern. Während im Laufe der Zeit immer mehr NIAS auch strukturell identifiziert wurden, sind viele dieser Substanzen bisher aber noch nicht risikobewertet (Abbildung 1B). In chemischen Analysen wurde die Existenz, aber nicht die Struktur vieler weiterer NIAS nachgewiesen, was eine detaillierte Risikobewertung unmöglich macht. Die letzte Gruppe der NIAS sind jene Substanzen, die vollständig unter dem Radar bleiben, da sie von keiner der angewandten Analysemethoden erfasst werden.

Einige NIAS können aufgrund genauer Kenntnisse über die Herstellungsprozesse und Anwendungsbedingungen sowie der Erfahrung des Herstellers vorhergesagt werden. Solche Substanzen können dann durch gezielte chemische Analysen relativ einfach identifiziert und quantifiziert werden (Abbildung 1C). In vielen Fällen lassen NIAS sich jedoch nicht vorhersagen. Sie können entweder durch ungezielte Screening-Methoden nachgewiesen werden oder bleiben völlig unentdeckt.

Im legalen Kontext wurde der Begriff NIAS für FCMs eingeführt, die aus Kunststoff bestehen (Verordnung (EU) Nr. 10/2011). NIAS kommen aber nicht nur in Kunststoffen vor, sondern auch in anderen FCMs (z.B. Papier und Karton, Beschichtungen, Klebstoffen, Druckfarben, Silikonen, Glas, Keramik).

## 2 Wo entstehen NIAS?

Hier werden die verschiedenen Quellen von NIAS (Abbildung 1A) beschrieben und dazu ausgewählte Beispiele gezeigt, die das aktuelle Wissen, aber auch die Schwierigkeiten bei der Analyse dieser oft unerwünschten Verbindungen veranschaulichen (Tabelle 1).

### 2.1 Nebenprodukte

FCAs bestehen oft aus unterschiedlichen Materialien, die in mehrstufigen Prozessen hergestellt und schließlich kombiniert werden. Nebenreaktionen können bereits bei der Produktion der Ausgangsstoffe, aber auch in allen weiteren Herstellungsstufen

aufreten. Für viele Prozesse sind die wichtigsten Nebenprodukte bekannt (Tabelle 1). Solche NIAS können leicht überwacht und möglicherweise durch Änderung der Prozessparameter sogar reduziert werden. Aufgrund der hohen Anzahl an Ausgangsstoffen und der Komplexität der Herstellungsprozesse ist eine umfassende Vorhersage möglicher Nebenprodukte, die im FCA verbleiben, derzeit allerdings nicht möglich [6].

Oligomere sind typische Nebenprodukte, die während der Synthese von Polymeren gebildet werden [7]. Quantitativ gesehen können Oligomere stark zur Gesamtmigration eines FCM beitragen [8,9]. Obwohl Hersteller in der Regel über die Bildung von Oligomeren informiert sind, ist die Risikobewertung dieser Mischungen aufgrund ihrer komplexen Zusammensetzung schwierig.

### 2.2 Abbauprodukte

Strukturgebende Bestandteile von FCMs (z.B. Fasern, Polymere) und Additive unterliegen während der Herstellungs- und Nutzungsphase häufig chemischen Abbauprozessen. Solche Reaktionen können durch Wärme, Strahlung sowie Kontakt mit Säure und/oder Sauerstoff hervorgerufen oder beschleunigt werden. Einige Gruppen von Additiven bilden während des Gebrauchs beabsichtigte Reaktionsprodukte, um ihre Funktion zu erfüllen (z.B. Antioxidantien). Diese Abbauprodukte sind oft vorhersagbar und gut untersucht [4, 10-11], aber dennoch werden sie zu den NIAS gezählt. Abbauprodukte von Polymeren gehören oft zu den nicht identifizierten NIAS [12]. Sie haben ein geringeres Molekulargewicht als ihre Ausgangsverbindungen, was zu höheren Diffusionskoeffizienten und erhöhtem Migrationspotenzial führt. Ob Abbauprodukte von Polymeren, die zum ursprünglichen Monomer führen (z.B. Bisphenol A, das aus dem Abbau von Polycarbonat gebildet wird), als NIAS angesehen werden, benötigt weitere Spezifikationen (s. 4.1).

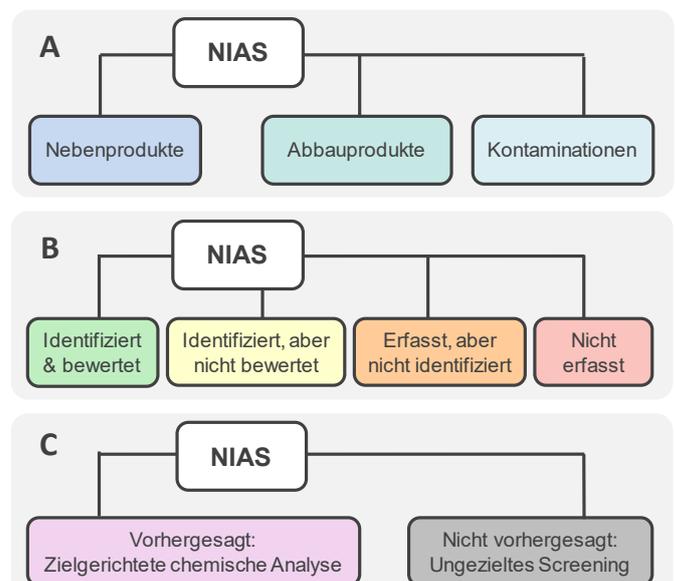


Abbildung 1. Quellen (A) und Kategorien (B, C) unbeabsichtigt eingebrachter Substanzen (non-intentionally added substances, NIAS).

## 2.3 Kontaminationen

Verunreinigungen in FCMs und FCAs können aus höchst unterschiedlichen Quellen stammen und bei der Herstellung sowie der Verwendung eingebracht werden.

### *Verunreinigungen und Umweltschadstoffe*

Ausgangsstoffe von Polymeren, Additive und andere Materialien, z.B. Lösungsmittel, die zur Herstellung von FCMs verwendet werden, enthalten häufig Verunreinigungen, da sie in der Regel von technischer Qualität sind. Die europäische Gesetzgebung verlangt, dass FCMs nach guter Herstellungspraxis aus Ausgangsstoffen hergestellt werden, die vorgegebenen Spezifikationen entsprechen (Verordnung (EG) Nr. 2023/2006). Die Verunreinigungen in den Ausgangsstoffen können jedoch hinsichtlich ihrer Konzentrationen und Zusammensetzung von Charge zu Charge variieren. Die wichtigsten Verunreinigungen sind in der Regel bekannt und lassen sich während der Produktion kontrollieren, aber geringfügige Verunreinigungen werden oft nicht entdeckt [4].

Schwermetalle können beispielsweise bereits in den Rohstoffen enthalten sein und anschliessend als NIAS im FCM/FCA verbleiben. So kann z.B. geogenes Blei aus Quarzsand in Glasprodukten zu finden sein.

### *Prozesschemikalien*

Reste von Reinigungsmitteln und Rückstände aus früheren Chargen sowie nicht zugelassene Biozide und Schmierstoffe sind Beispiele für typische Prozesschemikalien, die FCMs und FCAs während ihrer Herstellung verunreinigen können. Im Gegensatz zu anderen Kontaminationen lassen sich diese NIAS relativ leicht identifizieren und vermeiden.

### *Verunreinigungen aus dem Recycling*

Recycling ist eine der Massnahmen, die zur Realisierung der Kreislaufwirtschaft beiträgt. Allerdings können FCMs und FCAs aus rezyklierten Materialien NIAS aus vielen verschiedenen Quellen enthalten. Materialien, die nicht für den direkten Kontakt mit Lebensmitteln geeignet sind, können in Recyclingströme gelangen und unerwünschte Substanzen einbringen [13]. Unzureichend sortierte oder schwer trennbare Materialien (z.B. Klebstoffe, Druckfarben, Lacke) können Recyclingprozesse stören und verunreinigen [14, 15]. Darüber hinaus verändern bestimmte Materialien (z.B. Kunststoffe, Paper und Karton) während des Recyclings ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften und bilden Abbauprodukte, die im Material verbleiben können [16]. NIAS können desweiteren auch durch Lebensmittelreste, Rückstände von Prozesschemikalien und/oder unsachgemässen Gebrauch der FCMs/FCAs eingetragen werden [17, 18].

Beim Recycling entstehen oft undefinierte Chemikaliengemische, die auch noch weiter reagieren können und somit die Anzahl der potenziellen NIAS erhöhen. Ausserdem kann es durch wiederholtes Recycling zur Anreicherung von Substanzen kommen. Trotz, oder gerade aufgrund dieser Schwierigkeiten, sollte während der Risikobewertungen von Recyclingprozessen ein Schwerpunkt auf der Untersuchung und Bewertung von NIAS liegen.

## 3 Analytik von NIAS

Fortschritte in der chemischen Analytik ermöglichen den Nachweis einer steigenden Anzahl von NIAS. FCMs und FCAs sowie deren Migrate und Extrakte können auf bekannte bzw. unvorhergesehene NIAS untersucht werden.

Polymere und feste Lebensmittelsimulanzien können durch direkte thermische Desorptionstechniken (z.B. Atmospheric solids analysis probe (ASAP) Massenspektrometrie (MS) [19]), Direct analysis in-real-

time (DART) MS [20], Desorptionselektrospray-Ionisation (DESI) MS [21] und Röntgenfluoreszenzspektrometrie [22] analysiert werden. Diese Methoden erfordern keine Extraktionsschritte und trennen die zu analysierenden Substanzen nicht weiter auf. Allerdings führt diese schnelle Analytik zu komplizierten Fragmentierungsmustern, die in der Regel nur für die Analyse bekannter Substanzen geeignet sind.

Jede chromatographische Analyse fester Proben erfordert einen Extraktions- oder Migrationsschritt, der möglichst viele Verbindungen in die flüssige oder gasförmige Phase überführt oder repräsentativ für das ist, was in Lebensmittel migrieren kann. Proben von FCMs und festen Lebensmittelsimulanzien können durch Fest-Flüssig-Extraktion extrahiert und anschliessend chromatographisch getrennt werden. Weitere Möglichkeiten der Polymeranalytik sind die Thermodesorption sehr flüchtiger Substanzen mit anschliessender Gaschromatographie (GC)-MS oder die Auflösung des gesamten Materials, gefolgt von einer beliebigen analytischen Methode. Flüssige Lebensmittelsimulanzien, die in Migrationstests verwendet werden, können entweder direkt analysiert oder durch Festphasen- oder Flüssig-Flüssig-Extraktionsschritte extrahiert werden. Die Extraktion hilft, eine Probe zu konzentrieren und für die weitere Analyse vorzubereiten, kann aber zu einem gewissen Materialverlust durch unvollständigen Transfer führen. Extrakte und Migrate werden mittels GC oder Flüssigchromatographie (LC) getrennt, und z.B. durch MS, Flammenionisation, UV oder Fluoreszenz detektiert. Kombinationen von verschiedenen Methoden und komplementäre Ansätze helfen, ein breiteres Spektrum von Substanzen zu identifizieren. GC ist für (semi-)flüchtige Substanzen geeignet, während LC für thermisch instabile, nicht oder stark flüchtige Verbindungen verwendet werden sollte [23]. Die leistungsfähigsten Nachweisverfahren basieren alle auf MS. In LC-MS und GC-MS können verschiedene Massenanalytoren wie Quadrupol, Ion trap, Time of flight und Orbitrap eingesetzt werden. Sie können auch in Hybridgeräten kombiniert werden, um die Vorteile der einzelnen Detektoren in einem Gerät zu vereinen und ein breites Screening zu ermöglichen [23]. Die erhobenen Daten können durch die Kernspinresonanzspektrometrie (NMR) weiter unterstützt werden. Mit zunehmender Leistungsfähigkeit der Analysegeräte wird in der Datenauswertung mehr und mehr auf Algorithmen gesetzt. Sobald ein Massenspektrum vorliegt, kann es, oft zusammen mit den Retentionsindexinformationen, in Spektralbibliotheken gesucht werden, um die Substanz zu identifizieren [24]. Die elementare Zusammensetzung einer unbekanntes Substanz kann durch hochauflösende MS auf Basis der von ihr gelieferten genauen Massen charakterisiert werden. Die Kombination aller verfügbaren Informationen (Spektrale, Retentionsindex, Elementzusammensetzung, Isotopenmuster, Strukturvorschläge durch Softwaretools, Datenbankrecherchen und Probeninformationen) kann dabei helfen, bisher unbekanntes Verbindungen eine Struktur zuzuordnen. Viele Substanzen bleiben jedoch trotz starker analytischer Bemühungen unidentifiziert. Für die Risikobewertung müssen die Konzentrationen einzelner NIAS bekannt sein. Da analytische Standards oft fehlen, können die tatsächlichen Konzentrationen nicht gemessen werden, sondern werden durch Vergleich der Peakflächen mit einem oder mehreren internen Standards geschätzt. Interne Standards können eng oder entfernt mit der zu messenden Substanz verbunden sein und somit die Quantifizierungsunsicherheit erhöhen. Je nach verwendetem Detektor können die Antwortsignale stark variieren. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich die Fehlerbereiche in den Vorhersagen um Faktoren zwischen 3 und 6 unterscheiden, selbst wenn die Detektoren für 'einheitliche' Signale optimiert sind [25, 26]. Nahezu jede Studie über NIAS berichtet über nicht identifizierte Substanzen (Abbildung 1B, orange Box) [13, 27-30]. Darüber hinaus sind sich Experten einig, dass NIAS mit heutiger Analysetechnik oft noch nicht komplett erfasst werden [31].

Tabelle 1. Ausgewählte Beispiele von NIAS in verschiedenen Lebensmittelkontaktmaterialien (food contact materials, FCMs); sortiert nach Quelle (A) und Klassifizierung (B, C).

A	NIAS	Type of FCM/FCA	Comments	Ref.
Nebenprodukte	Primäre aromatische Amine	Flexible Mehrschichtmaterialien; verbunden durch PU-Klebstoffe	Reaktionsprodukte aus restlichen Isocyanaten mit Feuchtigkeit.	[32]
	Caprolactam-Oligomere, (cyclische) Polyester-Oligomere	Flexible Mehrschichtmaterialien; verbunden durch PU-Klebstoffe	Caprolactam-Oligomere aus der Polyamidschicht; Identifizierung verschiedener PU-Oligomere, abhängig von den Ausgangsstoffen.	[33]
	Derivate von Bisphenol-A-diglycidylether (BADGE)	Epoxy-Dosenbeschichtungen	Nebenprodukte der Polymerisation. Die Summe der Migration von BADGE und seiner Derivate ist in der Verordnung ( <a href="#">EG</a> ) Nr. 1895/2005 festgelegt.	[34-39]
	Styrenoligomere	Polystyren-Lebensmittelverpackungen	Hauptsächlich Dimere und Trimere.	[40]
	Zyklische Oligoester	Polyester-Dosenbeschichtungen	(Vorläufige) Identifizierung von Oligomeren möglich, wenn Monomere bekannt sind.	[41]
	Nicht umgesetzte Moleküle, dehydroxylierte Bisphenol A-Derivate	Geschirr aus Polycarbonat (PC)	Substanzen, die möglicherweise aus unvollständiger Polymerisation stammen.	[7]
Abbauprodukte	Kohlenwasserstoffe aus Kunststoffen (Polyolefin oligomeric saturated hydrocarbons, POSH)	Polypropylen (PP)-Folien, ohne Additive	Elektronenstrahlverarbeitung verzehnfachte die Konzentration von POSH.	[42]
	Polycarbonat-Dimer und -Trimer	Geschirr aus Polycarbonat (PC)	Mögliche Hydrolyseprodukte; die Oligomerkonzentrationen korrelierten positiv mit dem Alter des Materials.	[7]
	Abbauprodukte von Antioxidantien	PP-Folien, mit Additiven	Additive verminderten den Abbau des Polymers nach Bestrahlung, erzeugten aber selbst Abbauprodukte.	[42]
	Verschiedene Abbauprodukte von Photoinitiatoren und Antioxidantien	Bedruckte Folien aus mehrschichtigen Multimaterialien	Fokus auf Transformationsprodukte und deren Migrationspotential durch Set-off.	[43]
	Carbonylkomponenten	PET Flaschen	Thermo-oxidativer und thermo-mechanischer Abbau von PET.	[44, 45]
	Nonylphenol	Polyvinylchlorid (PVC)-Folien	Tris(nonylphenol)phosphit, das als Antioxidans in PVC-Folien genutzt wird, wird zu Nonylphenol abgebaut.	[46]
	Semicarbazid	PVC-Dichtungen in Metalldeckeln	Thermisches Abbauprodukt des Treibmittels Azodicarbonamid. Seit 2005 ist die Verwendung von Azodicarbonamid als Treibmittel in der Europäischen Union verboten (Richtlinie <a href="#">2004/1/EG</a> der Kommission).	[47]
	Mono-, Polychlorhydrine; zyklische Derivate	PVC-Dichtungen in Metalldeckeln	Reaktionsprodukte aus Salzsäure, die aus PVC freigesetzt wird, und epoxidiertem Sojaöl (Weichmacher und Stabilisator).	[48]
Kontaminationen	Verschiedene Substanzen in Kunststoffadditiven	Kunststoffpolymere (PP, hochdichtes Polyethylen (HDPE), Polystyren (PS), PVC, PET, Polyamid (PA)) mit handelsüblichen Additiven.	Additive zur Herstellung verschiedener Kunststoffarten enthielten viele unerwartete Verunreinigungen.	[4]

<b>A</b>	<b>NIAS</b>	<b>Type of FCM/FCA</b>	<b>Comments</b>	<b>Ref.</b>
	Di-(2-ethylhexyl)-maleat (DEHM)	Bedruckte Kartons	DEHM ist nicht umgesetztes Ausgangsmaterial in Di(2-ethylhexyl)sulfosuccinat, das als Emulgator für Lacke verwendet wird.	[49]
	N2-Dodecanoyl-L-arginin (LAS)	Aktive Verpackung auf Basis von PET-Folie, enthält Ethyllaurylarginat (LAE) als antimikrobielle Substanz	LAS bereits im LAE-Ausgangsmaterial vorhanden, Migration von LAS möglich.	[27]
	Phthalate	PET Flaschen	Quelle unbekannt.	[44]
	Mehrere Antioxidantien und ein Weichmacher	Recycling PET	Verunreinigungen aus Recyclingprozessen; nachgewiesene Substanzen werden typischerweise in PVC verwendet.	[29]
	Mineralöle, Bisphenole, Phthalate, Diisopropyl-naphthaline, Photoinitiatoren	Recyclingkarton	Die Substanzen liessen sich teilweise bestimmten Papier- und Kartonsorten zuordnen, die für das Recycling verwendet wurden.	[13, 30, 50]
<b>B</b>				
Identifiziert & bewertet	Cylco-diBA	Epoxid-Dosenbeschichtungen	<i>In silico</i> Bewertung durchgeführt, aber mehr Daten erforderlich.	[2, 51, 52]
Identifizierte, aber nicht bewertet	75 Substanzen vorläufig identifiziert	Recyclingkarton	15 von 75 Substanzen wurden für weitere <i>in vitro</i> -Tests priorisiert, aber nur für 7 Substanzen sind kommerzielle Standards verfügbar.	[53]
Erfasst, aber nicht identifiziert	?	Kunststoffpolymere (PP, HDPE, PS, PVC, PET, PA) mit handelsüblichen Additiven	Obwohl umfassende Listen möglicher Verunreinigungen, Abbauprodukte und Reaktionsprodukte von Kunststoffadditiven erstellt und durch chemische Analysen bestätigt wurden, blieben viele NIAS unbekannt (insbesondere für PP, HDPE und PVC).	[4]
	?	Mehrschichtverpackungen	Aus über 60 Substanzen, die in Screening-Tests nachgewiesen wurden, konnten 10 Substanzen nicht identifiziert werden.	[28]
Nicht erfasst	?	-	Schätzungen reichen von 10'000 bis 100'000 NIAS.	[5]
<b>C</b>				
Vorhergesagt: Zielgerichtete chemische Analyse	Siehe Teile <b>A</b> und <b>B</b>	Siehe Teile <b>A</b> und <b>B</b>	Viele der in den Teilen <b>A</b> und <b>B</b> dieser Tabelle gezeigten NIAS sind Substanzen, die nun aufgrund der Erfahrungen vorhergesagt und durch gezielte chemische Analysen überwacht werden können.	
Nicht vorhergesagt: Ungezieltes Screening	101 identifizierte Substanzen	Papier und Karton	Identifizierung von Substanzen, die in der Papierproduktion verwendet werden (z.B. Verarbeitungshilfsmittel), und von Substanzen, die aus Druckfarben oder Klebstoffen (z.B. Photoinitiatoren, Weichmacher, Lösungsmittel) sowie Imprägnierungen und Beschichtungen (z.B. Lösungsmittel, Kohlenwasserstoffe) stammen.	[54]
	140 extrahierte Substanzen, 53 identifizierte Substanzen	Gummissauger aus Silikon	Die identifizierten Substanzen wurden in 12 Kategorien eingeteilt: Alkane, Siloxane, Aromaten, Aldehyde, Trimethylsilanol, Butylhydroxytoluol, <i>N,N</i> -Dibutylformamid und Benzothiazol.	[55]

## 4 Gesetzgebung

### 4.1 Europäische Union

Artikel 3 der Europäischen Rahmenverordnung stellt folgende allgemeinen Anforderungen an FCMs und FCAs:

«Materialien und Gegenstände, einschließlich aktiver und intelligenter Materialien und Gegenstände, sind nach guter Herstellungspraxis so herzustellen, dass sie unter den normalen oder vorhersehbaren Verwendungsbedingungen keine Bestandteile auf Lebensmittel in Mengen abgeben, die geeignet sind, a) die menschliche Gesundheit zu gefährden oder b) eine unvermeidbare Veränderung der Zusammensetzung der Lebensmittel herbeizuführen oder c) eine Beeinträchtigung der organoleptischen Eigenschaften der Lebensmittel herbeizuführen.» (Verordnung [\(EG\) Nr. 1935/2004](#))

NIAS werden in Artikel 3 der Plastikregulierung definiert als

«eine Verunreinigung in den verwendeten Stoffen oder ein Reaktionszwischenprodukt, das sich im Herstellungsprozess gebildet hat, oder ein Abbau- oder Reaktionsprodukt.» (Verordnung [\(EU\) Nr. 10/2011](#))

Weitere Details zu NIAS sind in folgenden Ergänzungen enthalten:

«(18) Stoffe, die bei der Herstellung von Materialien und Gegenständen aus Kunststoff verwendet werden, können in ihrem Herstellungs- oder Extraktionsprozess entstandene Verunreinigungen enthalten. Diese Verunreinigungen werden bei der Herstellung des Kunststoffmaterials zusammen mit dem Stoff unbeabsichtigt eingebracht (unbeabsichtigt eingebrachter Stoff — non-intentionally added substance, NIAS). Sofern die Hauptverunreinigungen eines Stoffes von Bedeutung für die Risikobewertung sind, sollten sie berücksichtigt und erforderlichenfalls in die Spezifikationen eines Stoffes aufgenommen werden. Es ist jedoch nicht möglich, in der Zulassung alle Verunreinigungen aufzuführen und zu berücksichtigen. Daher kann es sein, dass sie in dem Material oder Gegenstand vorhanden, jedoch in der Unionsliste nicht aufgeführt sind.»

«(20) Bei der Herstellung und Verwendung von Materialien und Gegenständen aus Kunststoff können Reaktions- und Abbauprodukte entstehen. Diese sind unbeabsichtigt im Kunststoffmaterial vorhanden (NIAS). Sofern die Hauptreaktions- und Abbauprodukte der geplanten Anwendung eines Stoffes für die Risikobewertung von Bedeutung sind, sollten sie berücksichtigt und unter „Beschränkungen“ zu einem Stoff aufgenommen werden. Es ist jedoch nicht möglich, alle Reaktions- und Abbauprodukte in der Zulassung aufzuführen und zu berücksichtigen. Daher sollten sie in der Unionsliste nicht als einzelne Einträge geführt werden. Von Reaktions- und Abbauprodukten ausgehende mögliche Gesundheitsrisiken im fertigen Material oder Gegenstand sollten vom Hersteller gemäß international anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen der Risikobewertung beurteilt werden.» (Verordnung [\(EU\) Nr. 10/2011](#))

Es steht im Einklang mit der geltenden europäischen Gesetzgebung, dass NIAS in FCMs und FCAs vorhanden sind, aber der Hersteller ist verpflichtet, die Sicherheit der Produkte zu gewährleisten, indem er alle Substanzen bewertet, die potentiell migrieren. Im Jahr 2016 betonte das Europäische Parlament die Bedeutung weiterer wissenschaftlicher Forschung zu NIAS, um deren Risikobewertung zu ermöglichen [56]. Derzeit existieren keine gesetzlichen Grenzwerte, auf die Produzenten sich während der Risikobewertung von NIAS beziehen können. Es liegt daher in der Verantwortung des Verpackungsherstellers und/oder des Lebensmittelproduzenten, eine Risikobewertung durchzuführen und

festzulegen, unterhalb welcher Werte die Migration von NIAS keine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellt. Demnach wird derzeit eine Selbstregulierung durch die Industrie erwartet. In der Praxis wird von Prüflabors oft ein Grenzwert von 10 µg/kg (10 ppb) in Lebensmitteln empfohlen, an dem Hersteller sich orientieren können. Dieser Wert wurde in der Kunststoffverordnung ([EU\) Nr. 10/2011](#) für die Migration durch eine funktionale Barriere festgelegt: Nicht zugelassene, aber absichtlich zugesetzte Substanzen dürfen in FCMs aus Kunststoffen hinter einer funktionellen Barriere verwendet werden, sofern sie nicht in Mengen über 10 µg/kg in die Lebensmittel migrieren; Substanzen, die als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend (CMR) bekannt sind oder Nanomaterialeigenschaften aufweisen, dürfen nicht entsprechend verwendet werden. Der Grenzwert von 10 µg/kg ist ein pragmatisches Limit und basiert nicht auf aktuellem toxikologischen Verständnis. Es ist generell akzeptiert, dass nur Verbindungen <1000 Da als NIAS gelten; hierbei wird vorausgesetzt, dass Substanzen mit einem höheren Molekulargewicht im Körper nicht absorbiert werden können ([\(EU\) Nr. 10/2011](#), Präambel Absatz 8). Somit werden Verbindungen >1000 Da bei der Analyse von NIAS in der Regel nicht weiter bewertet, obwohl es wissenschaftliche Belege dafür gibt, dass diese Substanzen ebenfalls im Darm aufgenommen werden [57].

### 4.2 Vereinigte Staaten

Jede Substanz, die in Kontakt mit Lebensmitteln steht (food contact substance, FCS) und von der erwartet werden kann, dass sie aufgrund ihrer vorgesehenen Verwendung aus einem FCM oder FCA in Lebensmittel übergeht, muss den gesetzlichen Anforderungen entsprechen [58, 59]. FCS ist definiert als "jede beliebige Substanz, die als Bestandteil von Materialien verwendet wird, die bei der Herstellung, (Um-)Verpackung, Beförderung oder Lagerung von Lebensmitteln eingesetzt werden, sofern diese Verwendung keine technische Wirkung in den Lebensmitteln hat" ([21 CFR 170.3\(e\)](#)). Diese Definition gilt nicht für Substanzen, die unbeabsichtigt hinzugefügt werden, und der Begriff NIAS wird in den USA nicht im rechtlichen Kontext verwendet. Für einige Arten von NIAS gibt es jedoch Bestimmungen. Beispielsweise muss die Sicherheitsbewertung eines FCS auch "jede Substanz umfassen, die aufgrund ihrer Verwendung in oder auf Lebensmitteln gebildet wird" ([21 CFR 170.3\(i\)](#)). Gemäß [21 CFR 174.5](#) muss jede FCS "von einer für ihren Verwendungszweck geeigneten Reinheit sein", und die Einreichung von Informationen zu den wichtigsten Verunreinigungen und Nebenreaktionen wird für FCS (inkl. Polymere) empfohlen [60].

### 4.3 China

Der chinesische Standard GB 4806.1 definiert NIAS und schließt hierbei Verunreinigungen mit ein, die z.B. aus Rohstoffen stammen oder durch Abbau- und Nebenreaktionen entstehen. Hersteller von FCMs müssen demnach eine Risikobewertung für NIAS durchführen und ihre Sicherheit bestätigen, jedoch müssen NIAS nach GB 4806.1 nicht autorisiert werden [61].

## 5 NIAS als Risiko?

Obwohl NIAS in der Rahmenverordnung ([\(EG\) Nr. 1935/2004](#)) und in der Kunststoffverordnung ([\(EU\) Nr. 10/2011](#)) erwähnt werden, wird von den Behörden keine klare Empfehlung gegeben, wie ihre Sicherheit zu bewerten ist. Im Jahr 2015 veröffentlichte ILSI Europe einen Leitfaden zur Risikobewertung von NIAS, basierend auf der Sammlung relevanter Informationen, chemischer Analytik, der Gefahrenidentifikation und -charakterisierung sowie der Bewertung der Exposition [31]. Darüber hinaus wurden von europäischen Industrieverbänden verschiedene Leitfäden veröffentlicht, die die Bestrebungen der FCM-Hersteller zur Bewertung von NIAS zusammenfassen [62, 63].

## 5.1 Identifizierung von NIAS

Eine Grundvoraussetzung, um die Identifizierung und anschließende Risikobewertung von NIAS zu erleichtern, ist der Transfer relevanter Informationen innerhalb der Produktionskette. Im Idealfall führen gute Kommunikation und die Übernahme von Verantwortung dazu, dass Wissenslücken und Doppelarbeit vermieden werden [31]. Für bestimmte Produktionsschritte können NIAS aufgrund experimenteller Erfahrungen und/oder theoretischer Überlegungen vorhergesagt werden. Da NIAS aber auch in den folgenden Verarbeitungsschritten weiter reagieren oder übertragen werden können, ist es von großer Bedeutung, alle relevanten Informationen innerhalb der Produktionskette zu berücksichtigen und auszutauschen. Detaillierte Kenntnisse der Ausgangsstoffe und Prozesse erleichtern die Analyse von NIAS im Endprodukt erheblich, wie beispielsweise für Polyesterbeschichtungen diskutiert wurde [64]. Zusätzlich können unerwartete NIAS durch Screenings identifiziert werden [24]. Die Tatsache, dass nicht alle NIAS mit den aktuellen Analyseverfahren gemessen und identifiziert werden können, sollte jedoch bei der weiteren Risikobewertung stets berücksichtigt werden.

## 5.2 Gefahrenbewertung

Die Identifizierung und Bewertung einer chemischen Gefahr bildet die Grundlage für die weitere Risikobewertung. Für NIAS wird die Gefahrenbeurteilung stark durch die verfügbaren Informationen über die jeweilige Substanz beeinflusst (Abbildung 1B). Gefahren können experimentell identifiziert oder mit Hilfe von *in silico* Werkzeugen abgeschätzt werden. Die Ergebnisse solcher Tests können einfache Ja/Nein-Antworten (z.B. auf Genotoxizität) oder eine Referenzkonzentration (z.B. die tolerierbare Tagesdosis (TDI)) sein. Alle Ansätze, die sich auf einzelne Substanzen konzentrieren, vernachlässigen die potentielle Mischungstoxizität eines Migrats.

### Klassischer Ansatz

Nach dem klassischen Ansatz sollten alle NIAS einer toxikologischen Bewertung unterzogen werden, die dieselben Toxizitätsdaten erfordert wie für die absichtlich zugesetzten Substanzen. Toxizitätsdaten einzelner Substanzen können aus vorhandenen wissenschaftlichen Informationen gesammelt und durch weitere *in vivo*, *in vitro* und/oder *in silico* Tests ergänzt werden. Dieses Konzept ist jedoch teuer, zeitaufwendig und nur für identifizierte NIAS anwendbar.

### In silico Methoden und Read-across Ansatz

Für alle NIAS mit bekannter chemischer Struktur, aber ohne toxikologische Daten, können *in silico* Methoden qualitative oder quantitative Gefahreninformationen liefern. Beispielsweise verbinden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (structure-activity relationship, SAR) mechanistische Endpunkte mit bestimmten Strukturen in einem Molekül, und quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (quantitative structure-activity relationship, QSAR) ermöglichen die quantitative Vorhersage toxikologischer Endpunkte. Die Kombination solcher Daten kann Unsicherheiten dieser Vorhersagen verringern.

Informationen, die aus *Read-across* Ansätzen stammen, können dazu beitragen, die toxikologischen Eigenschaften auf der Grundlage strukturell verwandter Substanzen vorherzusagen.

### Bioassays

Als Ergänzung zum klassischen Ansatz, der darin besteht, einzelne NIAS nachzuweisen, zu identifizieren und zu bewerten, können Migrats oder Extrakte von FCMs oder FCAs mit Hilfe von *in vitro* Bioassays getestet werden. In den letzten Jahren wurden Bioassays zunehmend eingesetzt, um die Zytotoxizität, Genotoxizität und endokrine Wirkung von Migraten oder Extrakten aus verschiedenen FCMs zu testen [65-67]. Solche Tests können auch dabei helfen, die kumulative Wirkung von (nicht charakterisierten) chemischen Mischungen auf sensitive toxikologische Endpunkte zu erkennen. Extrakte oder

Migrats, die in Bioassays positiv reagieren, können anschließend fraktioniert und erneut analysiert werden, um reaktive Substanzen zu identifizieren.

Die Vielzahl der verfügbaren Assays und Protokolle zur Probenvorbereitung erfordert jedoch eine weitere Optimierung und Standardisierung, bevor Bioassays routinemäßig eingesetzt werden können [65, 66, 68, 69]. Dabei sollte besonderes Augenmerk auf deren Sensitivität und Spezifität gelegt werden, um niedrige Raten von falsch-negativen bzw. falsch-positiven Ergebnissen zu erzielen.

### Schwellenwerte für identifizierte und unbekannte NIAS

Das TTC-Konzept (Threshold of toxicological concern) weist Substanzen mit unbekannter Toxizität, aber bekannter Struktur, generische Schwellenwerte für die menschliche Exposition zu (für weitere Informationen: [70-73]). Durch die Anwendung des TTC-Konzepts werden Chemikalien vor allem aufgrund ihrer zweidimensionalen chemischen Struktur und der zu erwartenden Reaktivität in mehrere Klassen eingeteilt, für die Schwellenwerte existieren. Im Jahr 2011 wurde vorgeschlagen, die Anwendung des TTC-Konzepts auch auf unbekannte Substanzen in Lebensmitteln auszuweiten [74]. Um die Ausschlusskriterien des TTC-Konzepts zu erfüllen, müssen jedoch alle gefährlichen Verbindungen unabhängig von ihrer Konzentration identifiziert werden (z.B. hochwirksame Karzinogene, bioakkumulierbare Substanzen und Metalle [72]). Hierzu wurde ein detailliertes Protokoll entwickelt, das analytische Methoden sowie Bioassays enthält, um kritische strukturelle Merkmale zu erkennen und Genotoxizität auszuschließen [74]. Dieses Protokoll wurde angewendet, um unbekannte NIAS aus verschiedenen Kartonverpackungen zu bewerten [75]. Falls sich das Vorhandensein bekannter gefährlicher Substanzen nicht ausschließen lässt, kann das TTC-Konzept für unbekannte NIAS nicht angewendet werden.

## 5.3 Exposition

Die Expositionsabschätzung von NIAS basiert auf Migrations- und Verbrauchsdaten. Migrationsdaten können durch Migrationstests, «Worst-case» Berechnungen und Migrationsmodelle gewonnen werden. Verbrauchsdaten hingegen können aus standardisierten Expositionsmodellen abgerufen werden, z.B. durch Anwendung eines Oberflächen-Volumen-Verhältnisses von 6 dm<sup>2</sup> pro 1 kg Lebensmittel ((EU) Nr. 10/2011). Alternativ helfen spezifische Datenbanken bei der Abschätzung der Exposition auf Grundlage von Daten über den tatsächlichen Lebensmittelverbrauch, Informationen über die Zusammensetzung und Verwendung von Verpackungen sowie Marktanteilen. Häufig enthalten diese Datenbanken Informationen zu Lebensmittelverpackungen, nicht aber für andere FCAs.

In Europa wurde das «Flavourings, Additives, and food Contact materials Exposure Tool» (FACET) entwickelt, um die Exposition gegenüber Chemikalien aus Lebensmitteln abzuschätzen. Obwohl NIAS nicht in der Datenbank enthalten sind, kann FACET dazu verwendet werden, um NIAS mit einer bekannten Substanz, einem bestimmten Material oder Verfahren oder einer oder mehreren verschiedenen Lebensmittelgruppen zu korrelieren [31, 76]. Der Erfolg der Methode hängt jedoch stark von den Informationen ab, die für die jeweilige Substanz zur Verfügung stehen, d.h. die Exposition gegenüber unvorhergesehenen unbekanntem NIAS kann auf diese Weise nicht abgeschätzt werden.

## 5.4 Risikobewertung und -management

Risikobewertung und -management von NIAS hängen stark von den verfügbaren Informationen zur Gefahr und Exposition ab. Eine Strategie zur Risikobewertung von NIAS wurde von ILSI Europe vorgeschlagen und die folgenden Abschnitte nehmen darauf Bezug [31]. Abhängig vom Ergebnis eines solchen Vorgehens sind die Reduzierung oder Substitution bekannter NIAS oder weitere

Untersuchungen unbekannter, potentiell bedeutsamer NIAS mögliche Massnahmen während des Risikomanagements.

#### Identifizierte NIAS

Für alle vollständig oder teilweise identifizierten NIAS können die Konzentrationen erfasst oder zumindest angenähert werden. Im Idealfall erlauben Migrations- und Verbrauchsdaten eine nachträgliche Abschätzung der Exposition (siehe 5.3). Die Gefahr, die von einer Substanz ausgeht, kann durch Anwendung einer oder durch Kombination mehrerer der oben genannten Strategien beurteilt werden (siehe 5.2). Nach traditionellen Risikobewertungsansätzen ist eine Substanz unbedenklich, wenn die Exposition unter einer gefahrenbasierten Referenzkonzentration liegt. Für bestimmte Substanzgruppen (z. B. Genotoxine) gibt es jedoch keine Schwellenwerte. Daher sollte ihr Vorhandensein vollständig vermieden oder weiter untersucht werden, z.B. durch Anwendung des «Margin of Exposure»-Ansatzes [77].

#### NIAS mit unbekannter Struktur

Die Konzentrationen der nachgewiesenen Substanzen mit unbekanntem Strukturen können auch ohne entsprechende Standards abgeschätzt werden und dienen als Grundlage für Expositionsberechnungen. Darüber hinaus können Bioassays wertvolle Daten liefern, um eine Gefahr in einer Probe zu identifizieren, die nicht identifizierte NIAS enthält.

Das TTC-Konzept ist eine Möglichkeit, nicht identifizierten NIAS Expositionsschwellen zuzuordnen [74]. Allerdings ist ein recht hoher Kenntnisstand erforderlich, um sicherzustellen, dass die Substanz nicht zu einer TTC-Ausschlussgruppe gehört und weder ein Carbamat/Organophosphat noch genotoxisch ist. Erst dann darf ein Grenzwert von 90 µg/kg Person/Tag angewendet werden, um ein Risiko auszuschließen. Jede Substanz, deren Exposition über diesem Wert liegt, muss weitergehend getestet werden.

#### Nicht nachweisbare NIAS

Substanzen, die mit den heutigen analytischen Methoden nicht nachweisbar sind, können dennoch eine Reaktion in *in vitro* Bioassays auslösen. In solchen Fällen kann die Suche nach dem/den aktiven Molekül(en) zu einer analytischen Herausforderung werden [78]. Lässt sich die Substanz nicht identifizieren oder vermeiden, kann es notwendig sein, ein alternatives FCM zu verwenden.

## 6 Schlussfolgerungen und zukünftige Herausforderungen

Mit zunehmender Komplexität der FCMs und FCAs werden NIAS auch in den kommenden Jahren ein wichtiges Thema bleiben. Fortschritte in der Analytik und verbesserte Datenbanken werden die Identifizierung von NIAS weiter erleichtern, jedoch scheint eine vollständige Erfassung aller NIAS in Migraten oder Extrakten noch nicht erreichbar. Internationale Behörden haben die Bedeutung einer Risikobewertung für NIAS erkannt, aber bisher keinen offiziellen Leitfaden entwickelt, was die Durchsetzung und Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen erschwert.

Daher wurden in den vergangenen Jahren von verschiedenen Interessengruppen an Strategien zur Risikobewertung von NIAS gearbeitet. Die meisten Ansätze konzentrieren sich auf die Risikobewertung einzelner Substanzen mittels *in vivo*, *in vitro* oder *in silico* Methoden, aber auch *in vitro* Tests des gesamten Migrats oder Extrakts werden empfohlen. Zusätzlich werden robuste Expositionsmodelle und empfindliche Methoden zum Ausschluss von CMR und weiteren bedenklichen Chemikalien benötigt. Unabhängig vom verwendeten Konzept zur Risikobewertung ist die Kommunikation innerhalb der gesamten Produktionskette unerlässlich, um die Vorhersage, Identifizierung und Quantifizierung von NIAS zu erleichtern.

## Abkürzungen

ASAP	Atmospheric solids analysis probe
BADGE	Bisphenol-A-diglycidylether
CMR	Krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend (Carcinogenic, mutagenic and toxic for reproduction)
DART	Direct analysis in real-time
DEHM	Di-(2-ethylhexyl)-maleat
DESI	Desorptionselektrospray-Ionisation
FACET	Flavours additives and food contact exposure tool
FCA	Lebensmittelkontaktartikel (Food contact article)
FCM	Lebensmittelkontaktmaterial (Food contact material)
FCS	Lebensmittelkontaksubstanz (Food contact substance)
GC	Gaschromatographie
HDPE	Hochdichtes Polyethylen (High-density polyethylene)
LAE	Ethyllaurylaurylarginat
LAS	N2-Dodecanoyl-L-arginin
LC	Flüssigchromatographie (Liquid chromatography)
MS	Massenspektrometrie
NIAS	Unbeabsichtigt eingebrachte Substanzen (Non-intentionally added substances)
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear magnetic resonance)
PA	Polyamid
PET	Polyethylenterephthalat
POSH	Polyolefin oligomeric saturated hydrocarbons
PP	Polypropylen
PS	Polystyrene
PVC	Polyvinylchlorid
PU	Polyurethan
QSAR	Quantitative structure-activity relationship
SAR	Structure-activity relationship
TDI	Tolerierbare Tagesdosis
TTC	Threshold of toxicological concern

---

### Rechtliche Hinweise

Das Food Packaging Forum stellt alle Informationen nur zu allgemeinen Informationszwecken zur Verfügung. Unser Ziel ist es, aktuelle, wissenschaftlich korrekte und relevante Informationen bereitzustellen. Wir unterscheiden nach bestem Wissen zwischen Tatsachen, die auf wissenschaftlichen Daten beruhen, und Standpunkten, die sich beispielsweise aus der Interpretation wissenschaftlicher Daten ergeben. Wir geben jedoch keine Zusicherungen oder Gewährleistungen jeglicher Art, weder ausdrücklich noch stillschweigend, hinsichtlich der Vollständigkeit, Eignung, Genauigkeit, Verfügbarkeit oder Zuverlässigkeit der darin enthaltenen Informationen und zugehörigen Grafiken für irgendeinen Zweck ab. Wir sind nicht haftbar und übernehmen keine Verantwortung für Verluste oder Schäden, die aus oder im Zusammenhang mit der Verwendung dieser Informationen entstehen. Insbesondere übernehmen wir keine Verantwortung und haften nicht für die Richtigkeit der Angaben zu Gesetzestexten.

## Referenzliste

1. Howe SR, Surana P, Jakupca MR, et al. 2001. [Potential dietary exposure to p-nonylphenol from food-contact use of tris\(nonylphenyl\)phosphite \(TNPP\)](#). Food Addit Contam. 18:1021-39.
2. Biedermann S, Zurfluh M, Grob K, et al. 2013. [Migration of cyclo-diBA from coatings into canned food: method of analysis, concentration determined in a survey and \*in silico\* hazard profiling](#). Food Chem Toxicol. 58:107-15.
3. Pezo D, Fedeli M, Bosetti O, et al. 2012. [Aromatic amines from polyurethane adhesives in food packaging: the challenge of identification and pattern recognition using Quadrupole-Time of Flight-Mass Spectrometry](#). Anal Chim Acta. 756:49-59.
4. Bradley EL, and Coulier L. 2007. An investigation into the reaction and breakdown products from starting substances used to produce food contact plastics. CSL York.
5. Grob K, Biedermann M, Scherbaum E, et al. 2006. [Food contamination with organic materials in perspective: packaging materials as the largest and least controlled source? A view focusing on the European situation](#). Crit Rev Food Sci Nutr. 46:529-35.
6. Skoraczynski G, Dittwald P, Miasojedow B, et al. 2017. [Predicting the outcomes of organic reactions via machine learning: are current descriptors sufficient?](#) Sci Rep UK. 7:3582.
7. Bignardi C, Cavazza A, Lagana C, et al. 2017. [Release of non-intentionally added substances \(NIAS\) from food contact polycarbonate: Effect of ageing](#). Food Control. 71:329-35.
8. Biedermann M, and Grob K. 2015. [Comprehensive two-dimensional gas chromatography for characterizing mineral oils in foods and distinguishing them from synthetic hydrocarbons](#). J Chromatogr A. 1375:146-53.
9. Brenz F, Linke S, and Simat T. 2018. [Linear and cyclic oligomers in polybutylene terephthalate for food contact materials](#). Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 35:583-98.
10. Yang Y, Hu C, Zhong H, et al. 2016. [Effects of ultraviolet \(UV\) on degradation of Irgafos 168 and migration of its degradation products from polypropylene films](#). J Agric Food Chem. 64:7866-73.
11. Alin J, and Hakkarainen M. 2011. [Microwave heating causes rapid degradation of antioxidants in polypropylene packaging, leading to greatly increased specific migration to food simulants as shown by ESI-MS and GC-MS](#). J Agric Food Chem. 59:5418-27.
12. Hoppe M, de Voogt P, and Franz R. 2016. [Identification and quantification of oligomers as potential migrants in plastics food contact materials with a focus in polycondensates – A review](#). Trends Food Sci Tech. 50:118-30.
13. BMELV. 2012. Ausmaß der Migration unerwünschter Stoffe aus Verpackungsmaterialien aus Altpapier in Lebensmitteln. [\[https://www.chm.tu-dresden.de/lc2/dateien/2012\\_Abschlussbericht\\_BMEL\\_Altpapier\\_r.pdf\]](https://www.chm.tu-dresden.de/lc2/dateien/2012_Abschlussbericht_BMEL_Altpapier_r.pdf)
14. Franz R. 2002. [Programme on the recyclability of food-packaging materials with respect to food safety considerations: polyethylene terephthalate \(PET\), paper and board, and plastics covered by functional barriers](#). Food Addit Contam. 19 Suppl:93-110.
15. Xanthos M. 2012. [Recycling of the #5 polymer](#). Science. 337:700-2.
16. Conte F, Dinkel F, Kägi T, et al. 2014. Permanent materials. Carbotech. Final Report: [https://carbotech.ch/cms/wp-content/uploads/Final\\_PeM\\_Report\\_Carbotech.pdf](https://carbotech.ch/cms/wp-content/uploads/Final_PeM_Report_Carbotech.pdf).
17. Franz R, Mauer A, and Welle F. 2004. [European survey on post-consumer poly\(ethylene terephthalate\) \(PET\) materials to determine contamination levels and maximum consumer exposure from food packages made from recycled PET](#). Food Addit. Contam. 21:265-86.
18. Widén H, Leufven A, and Nielsen T. 2005. [Identification of chemicals, possibly originating from misuse of refillable PET bottles, responsible for consumer complaints about off-odours in water and soft drinks](#). Food Addit Contam. 22:681-92.
19. Barrère C, Maire F, Afonso C, et al. 2012. [Atmospheric solid analysis probe-ion mobility mass spectrometry of polypropylene](#). Anal Chem. 84:9349-54.
20. Ackerman LK, Noonan GO, and Begley TH. 2009. [Assessing direct analysis in real-time-mass spectrometry \(DART-MS\) for the rapid identification of additives in food packaging](#). Food Addit Contam A. 26:1611-8.
21. Aminlashgari N, and Hakkarainen M. 2011. [Emerging mass spectrometric tools for analysis of polymers and polymer additives](#). In: Mass Spectrometry of Polymers - New Techniques. Advances in Polymer Science. M. Hakkarainen, ed. Springer, Berlin, Heidelberg. pp 1-37.
22. Turner A, and Filella M. 2017. [Field-portable-XRF reveals the ubiquity of antimony in plastic consumer products](#). Sci Total Environ. 584-585:982-9.
23. Nerin C, Alfaro P, Aznar M, et al. 2013. [The challenge of identifying non-intentionally added substances from food packaging materials: A review](#). Anal Chim Acta. 775:14-24.
24. Pieke EN, Smedsgaard J, and Granby K. 2017. [Exploring the chemistry of complex samples by tentative identification and semi-quantification: a food contact material case](#). J Mass Spectrom. 53:323-35.
25. Koster, S. 2012. Safety evaluation strategy of non-intentionally added substances (NIAS). [\[http://ilsi.eu/wp-content/uploads/sites/3/2016/06/Koster.pdf\]](http://ilsi.eu/wp-content/uploads/sites/3/2016/06/Koster.pdf)
26. Pieke EN, Granby K, Trier X, et al. 2017. [A framework to estimate concentrations of potentially unknown substances by semi-quantification in liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry](#). Anal Chim Acta. 975:30-41.
27. Aznar M, Gómez-Estaca J, Vélez D, et al. 2013. [Migrants determination and bioaccessibility study of ethyl lauroyl arginate \(LAE\) from a LAE based antimicrobial food packaging material](#). Food Chem Toxicol. 56:363-70.
28. Félix JS, Isella F, Bosetti O, et al. 2012. [Analytical tools for identification of non-intentionally added substances \(NIAS\) coming from polyurethane adhesives in multilayer packaging materials and their migration into food simulants](#). Anal Bioanal Chem. 403:2869-82.
29. Bentayeb K, Batlle R, Romero J, et al. 2007. [UPLC-MS as a powerful technique for screening the nonvolatile contaminants in recycled PET](#). Anal Bioanal Chem. 388:1031-8.
30. Biedermann M, and Grob K. 2013. [Is comprehensive analysis of potentially relevant migrants from recycled paperboard into foods feasible?](#) J Chromatogr A. 1272:106-15.
31. Koster S, Bani-Estivals M-H, Bonuomo M, et al. 2016. [Guidance on best practices on the risk assessment of non-intentionally added substances \(NIAS\) in food contact materials and articles](#). ILSI Europe Report Series.
32. Pezo D, Fedeli M, Bosetti O, et al. 2012. [Aromatic amines from polyurethane adhesives in food packaging: the challenge of identification and pattern recognition using Quadrupole-Time of Flight-Mass Spectrometry](#). Anal Chim Acta. 756:49-59.
33. Ubeda S, Aznar M, Vera P, et al. 2017. [Overall and specific migration from multilayer high barrier food contact materials - kinetic study of cyclic polyester oligomers migration](#). Food Addit Contam A. 34:1784-94.
34. Ackerman LK, Noonan GO, Begley TH, et al. 2011. [Accurate mass and nuclear magnetic resonance identification of bisphenolic can coating migrants and their interference with liquid chromatography/tandem mass spectrometric analysis of bisphenol A](#). Rapid Commun Mass Spectrom. 25:1336-42.
35. Sendón García R, and Paseiro Losada P. 2004. [Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography-mass spectrometry](#). J Chromatogr A. 1032:37-43.
36. Miguez J, Herrero C, Quintas I, et al. 2012. [A LC-MS/MS method for the determination of BADGE-related and BFDGE-related compounds in canned fish food samples based on the formation of M + NH<sub>4</sub><sup>\(+\)</sup> adducts](#). Food Chem. 135:1310-5.
37. Gallart-Ayala H, Moyano E, and Galceran MT. 2011. [Fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of bisphenol A-diglycidyl ether, bisphenol F-diglycidyl ether and their derivatives in canned food and beverages](#). J Chromatogr A. 1218:1603-10.
38. Zou Y, Lin S, Chen S, et al. 2012. [Determination of bisphenol A diglycidyl ether, novolac glycidyl ether and their derivatives migrated from can coatings into foodstuff by UPLC-MS/MS](#). Eur Food Res Technol. 235:231-44.

39. Geueke B. 2016. [Can coatings](#). FPF dossier.1-10.
40. BfR. 2016. Gemessene Gehalte an Styrol-Oligomeren in Lebensmittelsimulanzen: Gesundheitliche Risiken sind unwahrscheinlich. [<http://www.bfr.bund.de/cm/343/gemessene-gehalte-an-styrol-oligomeren-in-lebensmittelsimulanzen-gesundheitliche-risiken-sind-unwahrscheinlich.pdf>]
41. Schaefer A, Ohm VA, and Simat TJ. 2004. [Migration from can coatings: Part 2. Identification and quantification of migrating cyclic oligoesters below 1000 Da](#). Food Addit Contam A. 21:377-89.
42. Riquet AM, Breyse C, Dahbi L, et al. 2016. [The consequences of physical post-treatments \(microwave and electron-beam\) on food/packaging interactions: A physicochemical and toxicological approach](#). Food Chem. 199:59-69.
43. Lago MA, and Ackerman LK. 2016. [Identification of print-related contaminants in food packaging](#). Food Addit Contam A. 33:518-29.
44. Bach C, Dauchy X, Chagnon MC, et al. 2012. [Chemical compounds and toxicological assessments of drinking water stored in polyethylene terephthalate \(PET\) bottles: A source of controversy reviewed](#). Water Res. 46:571-83.
45. Nawrocki J, Dabrowska A, and Borcz A. 2002. [Investigation of carbonyl compounds in bottled waters from Poland](#). Water Res. 36:4893-901.
46. Kawamura Y, Ogawa Y, and Mutsuga M. 2017. [Migration of nonylphenol and plasticizers from polyvinyl chloride stretch film into food simulants, rapeseed oil, and foods](#). Food Sci Nutr. 5:390-8.
47. Stadler RH, Mottier P, Guy P, et al. 2004. [Semicarbazide is a minor thermal decomposition product of azodicarbonamide used in the gaskets of certain food jars](#). Analyst. 129:276-81.
48. Suman M, De Dominicis E, and Commissati I. 2010. [Trace detection of the chlorohydrins of epoxidized soybean oil in foodstuffs by UPLC-ESI-MS/MS](#). J Mass Spectrom. 45:996-1002.
49. Fiselier K, Rutschmann E, McCombie G, et al. 2010. [Migration of di\(2-ethylhexyl\) maleate from cardboard boxes into foods](#). Eur Food Res Technol. 230:619-26.
50. Geueke B. 2017. [Mineral oil hydrocarbons](#). FPF dossier.1-8.
51. BfR. 2016. Epoxidharz-Beschichtungen von Konservendosen: Stoffübergänge in ölhaltige Lebensmittel sind möglich. [<http://www.bfr.bund.de/cm/343/epoxidharz-beschichtungen-von-konservendosen-stoffuebergaenge-in-oeelhaltige-lebensmittel-sind-moeglich.pdf>]
52. Brüschweiler B. 2014. [The TTC approach in practice and its impact on risk assessment and risk management in food safety. A regulatory toxicologist's perspective](#). Chimia. 68:710-5.
53. Bengtström L, Rosenmai AK, Trier X, et al. 2016. [Non-targeted screening for contaminants in paper and board food-contact materials using effect-directed analysis and accurate mass spectrometry](#). Food Addit Contam A. 33:1080-93.
54. Vápenka L, Vavrouš A, Votavová L, et al. 2016. [Contaminants in the paper-based food packaging materials used in the Czech Republic](#). J Food Nutr Res. 55:361-73.
55. Feng D, Yang H, Qi D, et al. 2016. [Extraction, confirmation, and screening of non-target compounds in silicone rubber teats by purge-and-trap and SPME combined with GC-MS](#). Polym Test. 56:91-8.
56. European Parliament. 2016. Implementation of the food contact materials regulation, P8\_TA(2016)0384. [<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P8-TA-2016-0384+0+DOC+PDF+V0//EN>]
57. Groh KJ, Geueke B, and Muncke J. 2017. [Food contact materials and gut health: Implications for toxicity assessment and relevance of high molecular weight migrants](#). Food Chem Toxicol. 109:1-18.
58. Muncke J, Backhaus T, Geueke B, et al. 2017. [Scientific challenges in the risk assessment of food contact materials](#). Environ. Health Perspect. 125:1-9.
59. U.S. FDA,. 2018 Determining the regulatory status of components of a food contact material. [<https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/PackagingFCS/RegulatoryStatusFoodContactMaterial/default.htm>]
60. U.S. FDA. 2007. Guidance for industry: Preparation of premarket submissions for food contact substances (Chemistry recommendations). [<https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm081818.htm#id1a>]
61. Manoukian, J.-G. 2017. China food packaging standards - weekly compliance digest. enablon insights. [<https://enablon.com/blog/2017/03/17/china-food-packaging-standards-weekly-compliance-digest>]
62. EuPIA. 2017. EuPIA guidance on migration: Test methods for the evaluation of substances in printing inks and varnishes for food contact materials. [[http://www.eupia.org/uploads/tx\\_edm/2017-07-31\\_EuPIA\\_Guidance\\_on\\_Migration\\_Test\\_Methods.pdf](http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/2017-07-31_EuPIA_Guidance_on_Migration_Test_Methods.pdf)]
63. PlasticsEurope. 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. [[http://www.plasticseurope.org/documents/document/20141010141117-ra\\_for\\_non\\_listed\\_substances\\_and\\_nias\\_under\\_article\\_19\\_sep\\_t\\_2014.pdf](http://www.plasticseurope.org/documents/document/20141010141117-ra_for_non_listed_substances_and_nias_under_article_19_sep_t_2014.pdf)]
64. Brenz F, Linke S, and Simat T. 2017. [Qualitative and quantitative analysis of monomers in polyesters for food contact materials](#). Food Addit Contam A. 34:307-19.
65. Groh KJ, and Muncke J. 2017. [In vitro toxicity testing of food contact materials: State-of-the-art and future challenges](#). Compr Rev Food Sci F. 16:1123-50.
66. Severin I, Souton E, Dahbi L, et al. 2017. [Use of bioassays to assess hazard of food contact material extracts: State of the art](#). Food Chem Toxicol. 105:429-47.
67. Schilter, B. 2017. Application of bioassays for packaging safety evaluation. FPF workshop 2017. [[https://www.youtube.com/watch?time\\_continue=5&v=T2tcHqkWePY](https://www.youtube.com/watch?time_continue=5&v=T2tcHqkWePY)]
68. Wagner M, and Oehlmann J. 2011. [Endocrine disruptors in bottled mineral water: estrogenic activity in the E-Screen](#). J Steroid Biochem Mol Biol. 127:128-35.
69. Wagner M, and Oehlmann J. 2009. [Endocrine disruptors in bottled mineral water: total estrogenic burden and migration from plastic bottles](#). Environ Sci Pollut Res Int. 16:278-86.
70. Geueke B. 2013. [Threshold of Toxicological Concern \(TTC\)](#). FPF dossier.1-8.
71. EFSA. 2016. [Review of the Threshold of Toxicological Concern \(TTC\) approach and development of new TTC decision tree](#). EFSA Supporting Publication. EN-1006.
72. EFSA. 2012. [Scientific Opinion on exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern \(TTC\)](#). EFSA Journal. 10:2750.
73. Canellas E, Vera P, and Nerín C. 2017. [Migration assessment and the 'threshold of toxicological concern' applied to the safe design of an acrylic adhesive for food-contact laminates](#). Food Additives & Contaminants: Part A. 34:1721-9.
74. Koster S, Boobis AR, Cubberley R, et al. 2011. [Application of the TTC concept to unknown substances found in analysis of foods](#). Food Chem Toxicol. 49:1643-60.
75. Koster S, Rennen M, Leeman W, et al. 2014. [A novel safety assessment strategy for non-intentionally added substances \(NIAS\) in carton food contact materials](#). Food Addit Contam A. 31:422-43.
76. Creme Software Ltd,. 2017. FACET Exposure Assessment Tool - User Manual Version 3.0.2. [[http://expofacts.jrc.ec.europa.eu/facet/docs/FACET\\_3.0.2\\_User\\_Manual.pdf](http://expofacts.jrc.ec.europa.eu/facet/docs/FACET_3.0.2_User_Manual.pdf)]
77. EFSA. 2012. [Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed](#). EFSA Journal. 10:2578.
78. Bengtström L, Rosenmai AK, Trier X, et al. 2016. [Non-targeted screening for contaminants in paper and board food-contact materials using effect-directed analysis and accurate mass spectrometry](#). Food Additives & Contaminants: Part A. 33:1080-93.