

Gruppe 2:

Tobias Fankhänel, Anna-Katharina Rehle, Markus Wünsche

THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN-KONZEPT

POLYAMIDE IN KÜCHENUTENSILIEN

Lebensmittelchemisches Spezialseminar

Studiengang Lebensmittelchemie, 8. Fachsemester

Dienstag, 28.04.2020

Polyamide und deren cyclische Polyamidoligomere



Einleitung: Polyamide und deren cyclische Oligomere

Polyamide

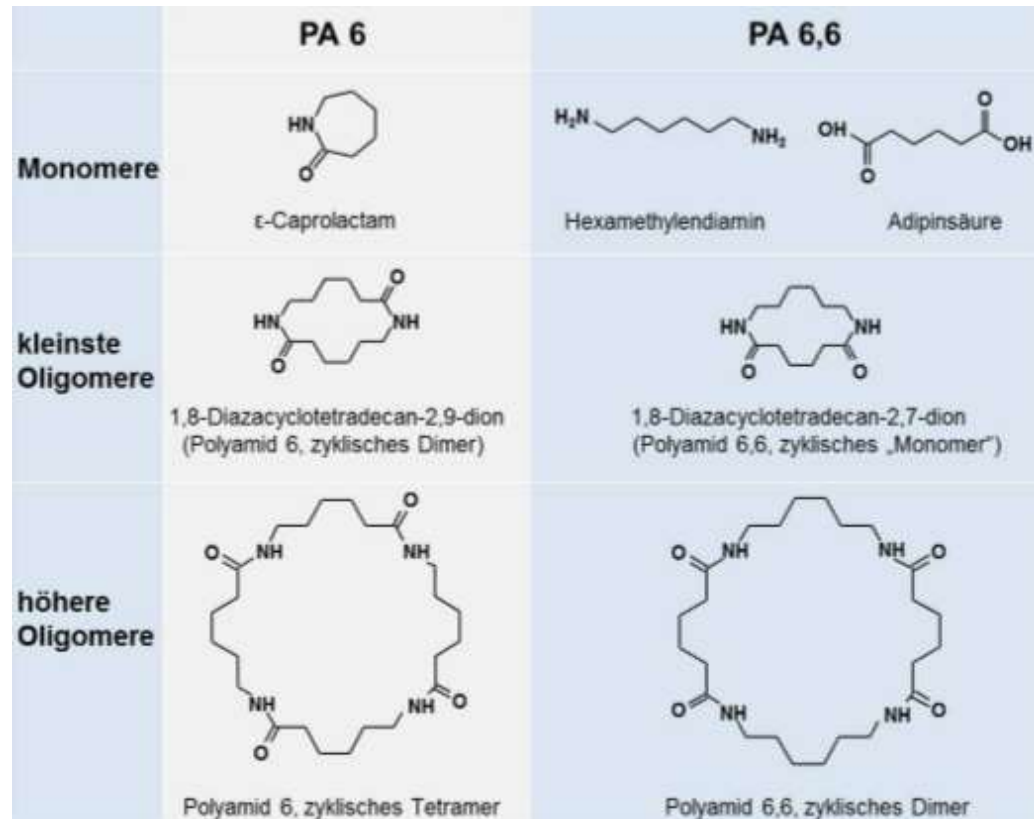
- Bekannteste Vertreter: PA 6 („Perlon“) und PA 66 („Nylon“)
- Einsatz in Küchenutensilien
- Heißkontakt mit Lebensmitteln
- Herstellung durch Polykondensation
 - Entstehung von cyclischen Polyamidoligomeren
 - verbleiben im fertigen Kunststoff



Abb. 1 Küchenhelfer aus PA^[1]

Cyclische Polyamidoligomere (cPAO)

- NIAS (non-intentionally added substances) (BfR, 2019)
- Geringe Molekülgröße führt zur Migration (BfR, 2019)
- Gesundheitliche Effekte bei Aufnahme hoher Mengen (BfR, 2018)
- Einstufung der Toxizität zunächst mit Threshold of Toxicological Concern Konzept



Threshold of Toxicological Concern - Das TTC-Konzept



Das TTC-Konzept

Gründe für Notwendigkeit des Konzepts

- Fehlende Kapazitäten zur Untersuchung und Erfassung des Gefahrenpotentials aller neuen Kunststoffe und indirekter Lebensmittelzusatzstoffe
- Große und stetig anwachsende Zahl an Lebensmittelkontaktstoffen
- Bestrebung schnelle Markttauglichkeit zu erreichen
- möglichst finanziell- und ressourcenschonend

Idee

- Risikobewertung und Priorisierung für die Erhebung toxikologischer Untersuchungen
→ ersetzt keine toxikologischen Studien
- Einordnung von Substanzen mit fehlenden toxikologischen Daten aber bekannter Struktur → Aber nur für NIAS; nicht für IAS



Das TTC-Konzept: Historie

Entwicklung

- Basiert auf dem TOR-Konzept (Threshold of Regulation) für indirekte Lebensmittelzusatzstoffe der FDA (1958)
- Versuch einen allgemeinen Grenzwert für Lebensmittelkontaktstoffe einzuführen, bei dem keine negativen Folgen zu beobachten sind
- *Munro et al. (1996)*: Festlegung allgemeiner Grenzwert von $<1,5 \mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$
→ legte Schwellenwerte für Cramer-Klassen fest
- ergibt sich aus Untersuchung der NOAELs (*No-Observed-Adverse-Effect-Levels*) von über 600 Substanzen für ein akzeptiertes Krebsrisiko von 1:1.000.000 nach der Carcinogenic Potency Database
- *Kroes et al. (2004)*: Einbeziehung von Langzeitdaten in toxikologischer und mutagener Hinsicht basierend auf Strukturformeln

Das TTC-Konzept: Substanzklassen und Schwellenwerte

Einteilung der Substanzklassen nach Gefahrenpotential

- Basierend auf toxikologischem Profil strukturähnlicher Substanzen:

Substanzklasse	Schwellenwert [$\mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$]
hochpotent mutagen/kanzerogen	<0,15
weniger potente Substanzen	<1,5*
Organophosphate	<18
Cramerklassen zugewiesene	<90-1800 (je nach Klasse)

* historisch, ursprünglich von FDA



Das TTC-Konzept: Vor- und Nachteile

Vorteile	Nachteile
geringer finanzieller Aufwand	basiert auf groben Annahmen
ressourcenschonend	kleinste Strukturänderungen können große Auswirkungen haben
schnelles in Verkehr bringen neuer Substanzen (Verzicht auf Langzeitstudien)	
freie Kapazitäten für schwerwiegendere Forschung	



Die Cramer-Klassen im Rahmen des TTC-Konzeptes

Cramer-Klassen: Prinzip und Bedeutung

Zweck und Inhalt der Einteilung

- Risiko- und Toxizitätsabschätzungen im Rahmen des TTC-Konzeptes:

Cramer-Klasse	1	2	3
Toxizität	keine/ gering	mäßig	hoch
Grenzwert [µg/Person/Tag]	< 1800	< 540	< 90
Struktur- merkmal	einfache Strukturen, bekannte Metabolisierung im Körper	keine strukturellen Merkmale der Klasse 3; aber Merkmale, die auf Toxizität hindeuten	reaktive funktionelle Gruppen, hohe Toxizität vermutet

- Verwendung eines Entscheidungsbaumes (*decision tree*), Darstellung als Baumdiagramm [CRAMER et al., 1978]

Cramer-Klassen: Prinzip

Logischer Aufbau:

- Vergleichbar mit Flussbildern bzw. Fließschemata
- 33 Ja-/ Nein-Fragen,
 - führen nach Beantwortung zur nächsten Frage oder
 - zur endgültigen Einstufung in eine von drei Cramer-Klassen (1, 2 oder 3), entsprechend keiner, mittlerer oder hoher Toxizität
- Berücksichtigung vorhandener bzw. bekannter Chemikaliendaten sowie primär vorliegender Struktureigenschaften der jeweiligen Substanz

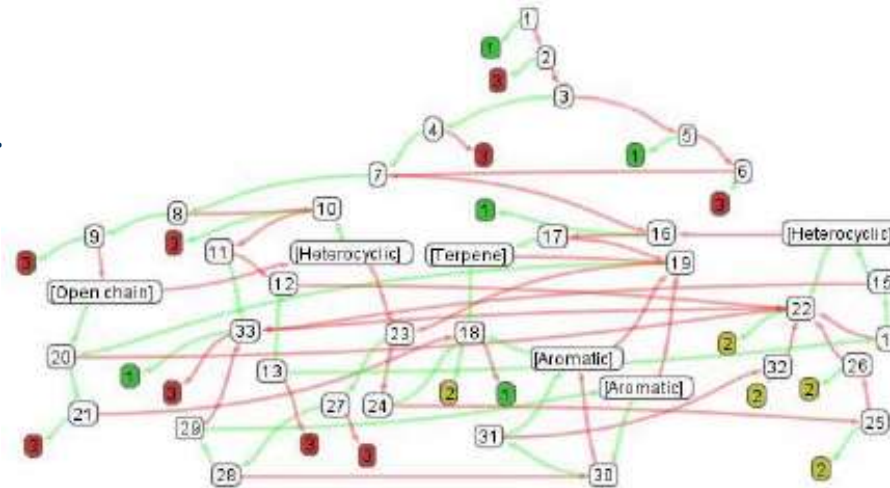


Figure 1. Decision tree of the Toxtree - Cramer scheme (original) plug-in. Yes branch in green. No branch in red. Terminal nodes (labelled 1, 2 & 3) refer to Cramer classifications I, II and III.

Cramer-Klassen: Anwendung und Bedeutung

Entscheidungsbaum (*decision tree*)

- Parameter bzw. Definitionen zur Sortierung:
 - aliphatisch
 - aromatisch
 - „übliche Lebensmittelkomponente“ (≥ 50 ppm in einem oder in Spuren in mehreren Lebensmitteln), Kontaminanten und Hormone ausgenommen
 - Terpene/ Isoprene
 - funktionelle Gruppe (≥ 1 Atom \neq C, H)
 - „normale Bestandteile des Körpers“; Hormone, essentielle Nährstoffe und Lebensmittelbestandteile, Zwischenprodukte, Darminhalt/ Darmflora und Spurenelemente ausgenommen
 - offenkettig/ zyklisch
 - hydrolysiert (während der Verdauung oder Lebensmittelverarbeitung)
 - verzweigte Kohlenstoffkette
 - sterische Hinderung
 - Strukturverwandtschaft



Anwendung und Software-Implementierung

Cramer-Klassen z.B. über *Toxtree*-Software v3.1.0 (Version vom 01.05.2018):

- viele weitere Risiko- und Toxizitätseinstufungen abrufbar, u.a.:
 - Augen-/ Hautreizungspotential
 - DNA-/ Proteinbindetendenz
 - in vitro-Mutagenizitätstest (*Ames-Test*)
 - Michael-Akzeptor, etc.
- Recherche über Bezeichnung, CAS-RN, (Unter-) Strukturen etc.
- Kombination der erhaltenen angenommenen Toxizitätsdaten mit vorliegenden Angaben zur menschlichen Exposition bzw. Aufnahme in Biomasse → Verbesserung der Prioritäten und ggf. Anpassung weiterer experimentelle Toxizitätstests
- NOAEL-Werte (*No Observed Adverse Effect Level*)

Cramer-Klassen: Anwendung und Bedeutung

Anwendung des Modells:

- insbesondere vorgesehen für die Anwendung zur Toxizitätsabschätzung organischer und metallorganischer Substanzen → breite Anwendungsfelder eröffnet:
 - Lebensmittel
 - Lebensmittelkontaktmaterialien
 - Kosmetik ^[1]
 - Aromastoffe
 - Pestizide
 - Industriechemikalien ^[2]
 - Pharmazeutika ^[3]
 - Altstoffe ^[4]
- Polymere nicht im Modell berücksichtigt
- orale Toxizität betrachtet

} **Grenzen**

Anwendung des Prinzips in Kombination mit Expositionsdaten

Praktische Bedeutung und Kompromiss:

- Verwendung dieser Kombination zur Berechnung von Höchstwerten für die Klassen allgemein bzw. vorliegende Substanzen über statistische Methoden unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors
- Bsp.: ermittelter TTC < Expositionswert → weitere toxikologische Untersuchungen notwendig;
 - ansonsten wird von einem geringem/ keinem Risiko ausgegangen
- Aufgabe der Differenzierung zwischen der Vielzahl verschiedenster Substanzen, ihrer Struktur-/ Toxizitätsdaten und Risikopotentiale wird erfüllt, indem ein Kompromiss zwischen Unterscheidung und Komplexität der Untersuchungsgesamtheit und Gesamtheit aller existierenden Chemikaliendaten angestrebt wird



Zusammenfassung und Fazit in Hinblick auf cPAO

Zusammenfassung und Anwendung des TTC-Konzeptes

Voraussetzungen (EFSA Scientific Committee, 2019)

- Keine/begrenzte toxikologischen Daten
- Struktur bekannt
- Keine besonderen Regelung durch Lebensmittel- oder Futtermittelgesetze der EU
- Nicht anwendbar bei: anorganischen Substanzen, Proteinen, radioaktive Substanzen, hochpotentiellen Kanzerogenen, Metalle, ..

Anwendungsbereiche (EFSA)

- Für NIAS; nicht für IAS (sind absichtlich zugesetzt → Positivliste in Kunststoff-VO)
- Aromastoffe und Pestizidmetabolite im Grundwasser
- LM-Kontaktmaterialien, Metabolite von Futtermittelzusatzstoffen oder Pflanzen, Abbau-/Reaktionsprodukte in LM- und Futtermittelzusatzstoffen



TTC-Konzept und cPAO

2017: Untersuchung von Küchenutensilien auf Freisetzung von cPAO aus PA 6 und PA 66

- keine toxikologischen Daten vorhanden → Anwendung TTC-Konzept
- Einteilung in Cramer-Klasse III, Grenzwert: 90 µg/Person/Tag

Nov. 2018:

- TTC-Konzept nicht mehr anwendbar
- Festlegung eines Grenzwertes für Oligomere von PA 6 und PA 66 im Gruppensatz
- Tox. Akzeptable Höchstmenge: 5 mg/kg Lebensmittel(-simulanz)

Fazit

- TTC-Konzept Methode zur Risikoabschätzung etabliert
- Festlegung toxikologischer Prioritäten

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Anwendungsbeispiel zu den Cramer-Klassen

Toxtree-Software v3.1.0 :

- z.B. Cramer-Evaluation für ϵ -Caprolactam (CAS RN: 105-60-2), Nutzung u.a. als Ausgangsstoff zur Herstellung von Polyamid 6 (PA6, „Perlon“)
- Anwendung des Algorithmus ergibt eine Einstufung in die höchste Cramer-Klasse 3 bzw. bei Anwendung des revidierten Entscheidungsbaumes (von *IdeaConsult Ltd.*, Sofia, Bulgarien für die *International Organization of the Flavor Industry (IOFI)*, Washington, DC, USA und die *Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA)*, Washington, DC, USA entwickelt) in die mittlere Cramer-Klasse 2

The screenshot shows the Toxtree software interface. The top window title is "Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach) v3.1.0-1851-1525442531402". The main window has a menu bar (File, Edit, Chemical Compounds, Toxic Hazard, Method, Help) and a search bar for "Chemical Identifier" with "105-60-2" entered. On the left, there is a list of "Available structure attributes" including CasRN, Cramer rules, and various URLs. Below this is a "Structure diagram" showing the chemical structure of ϵ -Caprolactam. The main area is titled "Toxic Hazard by Cramer rules" and shows a classification of "High (Class III)". Below this, there is a "Cramer rules" section with a list of rules (Q1-Q33) and their corresponding "Yes/No" status and class assignments. For example, Q11 "Has a heterocyclic ring with complex substituents" is marked "Yes" and assigned to "Class High (Class III)".

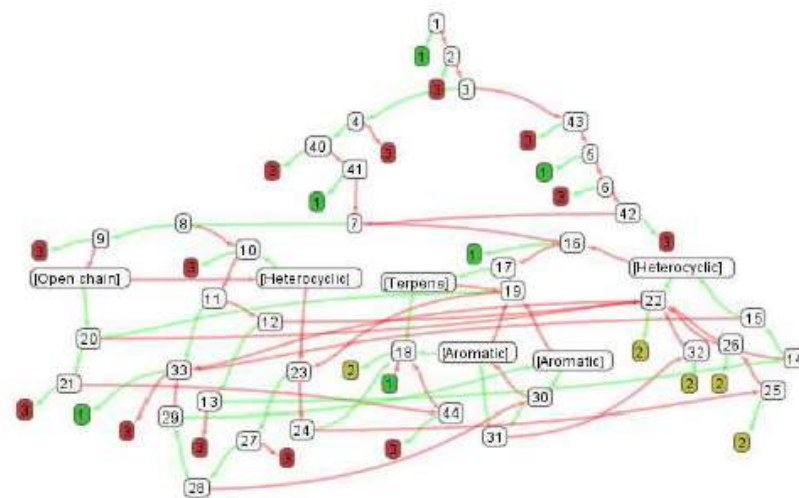


Figure 2. Decision tree of the Toxtree - Cramer scheme with extensions plug-in. Yes branch in green. No branch in red. Terminal nodes (labelled 1, 2 & 3) refer to Cramer classifications I, II and III.