

# Il *set off* di materiali flessibili stampati

**CONOSCERE PER VALUTARE** Giflex e IrcPack hanno portato a termine un progetto relativo alla definizione di un metodo che consente di verificare la bontà del processo produttivo, la conformità delle materie prime utilizzate e fornisce uno strumento di controllo in caso di contenzioso. Proponiamo i risultati della ricerca focalizzata sulla valutazione del rischio di danno tossicologico e di danno sensoriale connessi al “set off”.

Valter Rocchelli, Mara Baronciani

## INQUADRAMENTO NORMATIVO

La legislazione italiana ha da sempre tenuto in considerazione il rischio della contaminazione degli alimenti confezionati; la legge n. 283 del 1962 recitava infatti «I materiali ... non devono cedere sapori od odori che modifichino sfavorevolmente le proprietà organolettiche e rendano nocive le sostanze alimentari».

Il principio rimane inalterato nei successivi atti legislativi, malgrado le evoluzioni tecniche e tossicologiche connesse con lo sviluppo di nuovi materiali ed è considerato anche negli atti legislativi comunitari. Infatti l'ultimo atto normativo quadro è il Regolamento 1935/2004 EC che, all'articolo 3 sancisce: «...i materiali e gli oggetti, ... non trasferiscono ai prodotti alimentari componenti in quantità tali da:

- α) costituire un pericolo per la salute umana o
- β) comportare una modifica inaccettabile della composizione dei prodotti alimentari o
- γ) comportare un deterioramento delle loro caratteristiche organolettiche».

Il Regolamento CE n. 2023/2006 sulle buone pratiche di fabbricazione dei materiali e degli oggetti destinati a venire a contatto con prodotti alimentari, in relazione alle norme specifiche sulle buone pratiche di fabbricazione e nel caso di «Processi che prevedono l'applicazione di inchiostri da stampa sul lato di un materiale o di un oggetto non a contatto con il prodotto alimentare» stabilisce che:

1. Gli inchiostri da stampa applicati sul lato dei materiali o degli oggetti non a contatto con il prodotto alimentare devono essere formulati e/o applicati in modo che le sostanze presenti sulla superficie stampata non siano trasferite al lato a contatto con il prodotto alimentare:
  - a) attraverso il substrato oppure
  - b) a causa del set-off quando vengono impilati o sono sulle bobine, in concentrazioni che portino a livelli di sostanza nel prodotto alimentare non in linea con le prescrizioni di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 1935/2004;
2. I materiali e gli oggetti stampati in stato finito o semifinito vanno movimentati e immagazzinati in modo che le sostanze presenti sulla superficie stampata non siano trasferite al lato a contatto con il prodotto alimentare:
  - a) attraverso il substrato oppure
  - b) a causa del set-off quando vengono impilati o sono sulle bobine, in concentrazioni che portino a livelli di sostanza nel prodotto alimentare non in linea con le prescrizioni di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 1935/2004;
3. Le superfici stampate non devono trovarsi direttamente a contatto con il prodotto alimentare.

L'impianto normativo richiede quindi che gli inchiostri siano formulati e processati secondo GMP in modo tale che non cedano all'alimento sostanze in quantità tali da generare situazioni di non conformità all'articolo 3 del regolamento 1935/2004.

## PROTOCOLLO PER LA VALUTAZIONE DEL SET-OFF

In base a quanto riportato al paragrafo precedente è necessaria la valutazione del rischio di danno tossicologico, oggetto di questo articolo, e la valutazione del rischio di danno sensoriale, connessi al “set off”.

Sulla base di questa esigenza IRCPACK e SEPACK-LAB hanno messo a punto, in collaborazione con Giflex, Gruppo di Assografici, che raggruppa i produttori di materiali flessibili, un protocollo di valutazione del set-off per film e laminati, stampati in rotocalco e/o flessografia, destinati a contenere alimenti.

Il protocollo prevede:

- un'indagine analitica che utilizza metodi di screening per il monitoraggio, con apposite tecniche strumentali basate principalmente sulla gascromatografia/spettrometria di massa, dei composti organici volatili, semivolatili e non volatili contenuti negli inchiostri. L'indagine analitica viene focalizzata sia sul totale del materiale sia sul lato a diretto contatto con l'alimento;
- un'elaborazione dei dati ottenuti per verificare la presenza di composti definibili “critici”, per natura o per quantità.

## Giflex e il set off: le ragioni di uno studio

L'associazione italiana delle aziende produttrici di imballaggi flessibili - Giflex guarda da sempre con un occhio di riguardo agli aspetti tecnici e normativi che riguardano la filiera del packaging alimentare.

La necessità di rispettare a fondo i requisiti di legge e, in primo luogo, la volontà di garantire la sicurezza assoluta dei prodotti realizzati, ha portato il gruppo a investire risorse umane ed economiche in studi e ricerche pratiche, con l'obiettivo di fornire alle aziende associate strumenti efficaci per garantire gli elevati standard di sicurezza richiesti.

In quest'ottica, la proficua collaborazione che lega Giflex a IRCPACK ha dato vita al progetto relativo alla messa a punto di un metodo di controllo in grado di rispondere ai requisiti del dettato legislativo riportato nell'allegato del Regolamento quadro della comunità Europea 2023/2006/CE, meglio noto come GMP.

Il metodo consente di verificare la bontà del processo produttivo, la conformità delle materie prime utilizzate e fornisce un metodo di controllo in caso di contenzioso.

Grazie alla professionalità e alle competenze degli autori di questo studio, nel corso dei lavori, è emerso che la qualità e la mole dei dati ricavati permetteva di dare all'intera ricerca un respiro più ampio, estendendo l'analisi anche ai modelli di valutazione del rischio in conformità con i più recenti orientamenti della disciplina dei materiali a contatto con gli alimenti.

(Ing. Italo Vailati).

In questo caso, l'esigenza espressa dal Giflex era che i metodi analitici previsti dal protocollo fossero utilizzabili industrialmente per i controlli di produzione, caratterizzati da semplicità di esecuzione, affidabilità dei dati, riproducibilità.

Alle luce di queste esigenze - nonché sulla base dell'esperienza di studi precedenti sulle problematiche di interazione imballaggio/alimento, in particolare sulla valutazione di differenti tipologie di inchiostri da stampa - abbiamo messo a punto e validato i metodi analitici riportati nel seguito.

### METODI ANALITICI

Le tecniche strumentali impiegate per il monitoraggio di composti organici volatili, semivolatili e non volatili presenti nei materiali stampati e provenienti dagli inchiostri si basano sulla gascromatografia/spettrometria di massa.

L'indagine analitica viene eseguita sia sul totale del materiale (analisi di screening di I livello) sia sul lato a diretto contatto con l'alimento, per verificare l'eventuale presenza di composti provenienti dagli inchiostri da stampa (analisi di screening di II livello).

**Analisi di screening di I livello.** L'ampio spettro di composti da monitorare rende necessaria l'applicazione di due metodi che prevedono tecniche di campionamento diverse finalizzate alla determinazione dei composti volatili e l'altra mirata ai composti non volatili.

*1) Identificazione e valutazione semiquantitativa di composti organici volatili e semivolatili sul totale.*

Metodo di analisi: spazio di testa statico di un'aliquota di materiale condizionata in fiale da 20 ml a 125 °C per 30 minuti previa aggiunta di standard interno (clorobenzene). Il campionamento è stato effettuato mediante spazio di testa statico automatico seguito da analisi in gascromatografia/spettrometria di massa. Il metodo è conforme a: Norma UNI EN 13628-2 parte 2 - metodo industriale - Condizionamento del campione: 125 °C per 30 minuti.

I solventi residui, eventualmente presenti, vengono quantificati con la Norma UNI.

*2) Identificazione e valutazione semiquantitativa di composti organici semivolatili e non volatili sul totale del campione.*

Metodo di analisi: estrazione con solvente (n-esano: 10 ml) di 1 dm<sup>2</sup> di campione, aggiunta di standard interno e analisi in gascromatografia/spettrometria di massa.

**Analisi di screening di II livello.** Identificazione e valutazione semiquantitativa di composti organici semivolatili e non volatili sulla faccia interna del film, a diretto contatto con gli alimenti. Metodo di analisi: lavaggio di 2 dm<sup>2</sup> di superficie interna mediante contatto breve (10 minuti per ciascun lato) con adeguato volume di n-esano contenente uno standard interno. Il solvente viene analizzato mediante gascromatografia/spettrometria di massa.

Le condizioni riportate sono arbitrarie e rispondono soprattutto all'esigenza di avere risposte in tempi brevi. Il dato fornito può essere considerato risolutivo solo in determinate condizioni, come verifica della presenza/assenza di picchi. Nel primo caso potrebbe essere necessario un approfondimento con metodi di contatto normati, ad esempio isotano 2 gg a 20 °C o etanolo al 95% per 10 giorni; pertanto dovranno essere allestite vere e proprie migrazioni specifiche. In questi casi il dato, salvo naturalmente per i picchi non identificati, sarà quantitativo.

### ESPRESSIONE DEI RISULTATI

La reportistica prevede la presentazione dei cromatogrammi, opportunamente integrati, e relative tabelle che riportano:

- il tempo di ritenzione (TR) del picco che appare anche sul cromatogramma;
- l'identificazione ottenuta mediante confronto degli spettri di massa con quelli presenti nella libreria (NIST-WILEY) gestita dal software del sistema analitico;
- le qualità dell'identificazione, ossia l'indice di coincidenza tra lo spettro del picco e quello di confronto contenuto nelle librerie spettri utilizzate (massimo 100 - accettabile > 70);
- valutazione semiquantitativa: i metodi **non sono quantitativi** ma per ottenere una stima delle concentrazioni dei composti rilevati nello spazio di testa o nei solventi di estrazione e lavaggio, abbiamo espresso, in µg/dm<sup>2</sup> il dato di "**valutazione semiquantitativa**" attribuendo ai vari picchi (identificati e no), il fattore di risposta degli standard interni aggiunti calcolato sulla base dell'area dei picchi stessi.

Ai piedi della tabella sono riportati:

- sensibilità analitica con riferimento allo standard interno;
- incertezza % sui dati semiquantitativi;
- eventuali note che si riferiscono al cromatogramma o alle tabelle.

La dicitura "**non identificato**" significa che lo spettro relativo al picco non è confrontabile con nessuno tra quelli presente nelle librerie spettri a disposizione del laboratorio. In questo caso il picco viene segnalato nella tabella come "non identificato" e vengono citati i principali ioni che caratterizzano il relativo spettro di massa.

**Valutazione semiquantitativa o quantitativa.** Per quanto riguarda le analisi di screening di I livello l'output è, in primis, semi-quantitativo e riporta le concentrazioni dei composti rilevati ottenute applicando il fattore di risposta dello standard interno. Questo sistema di calcolo rappresenta un'approssimazione perché la "precisione" di un dato semiquantitativo è influenzata, nelle analisi di screening qui descritte, da diversi fattori:

- l'acquisizione in "full scan - TIC" del rivelatore a selezione di massa è meno precisa, per la misura delle aree dei picchi, dell'acquisizione in "single ion monitoring - SIM" utilizzato nelle analisi quantitative;
- differenza anche notevole di risposta fra i diversi composti e lo standard interno;
- nell'analisi in spazio di testa va considerata anche la differente ripartizione matrice/spazio di testa.

Tuttavia i sistemi analitici gas/massa utilizzati in Sepack-Lab permettono di acquisire contemporaneamente in "TIC" e in "SIM". È quindi possibile, con la stessa analisi, avere uno screening qualitativo e semiquantitativo e nello stesso tempo un'analisi quantitativa di composti calibrati. Ad esempio l'analisi in spazio di testa fornisce anche un'analisi quantitativa dei solventi residui secondo la norma UNI EN 13628-2 parte 2 - metodo industriale e di altri composti eventualmente calibrati.

Lo stesso accade per l'analisi dell'estratto in solvente del campione intero: in contemporanea al dato di screening è possibile fare una determinazione quantitativa di altri composti come plastificanti, fotoiniziatori, antiossidanti, scivolanti etc.

### VALIDAZIONE DEI METODI

La validazione dei metodi è stata eseguita mediante prove di ripetibilità, per ognuno dei metodi, eseguendo 10 repliche su alcuni campioni.

Nelle **tabelle 1, 2 e 3** sono riportati i risultati ottenuti, ma compaiono anche: TR = tempo di ritenzione del picco, Media = valore medio espresso in µg/dm<sup>2</sup>, σ = deviazione standard, RSD% = deviazione standard relativa percentuale.

TR	Identificazione picco	MEDIA semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$	$\sigma$	RSD%
5.42	Acetato di etile	7,7	2,0	26,2
<b>8.65</b>	<b>Cloro benzene (standard interno)</b>	<b>2,8</b>	-	-
9.67	Idrocarburo alifatico saturo ramificato	20,6	1,8	9,0

TR	Identificazione picco	MEDIA semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$	$\sigma$	RSD%
12.99	n-ottadecano	23,7	1,8	7,4
<b>14.16</b>	<b>Di isopropil ftalato (standard interno)</b>	<b>25</b>	-	-
14.72	Non identificato (m/z = 97,126,155,173)	18,9	0,8	4,6
16.13	Acetil tributil citrato	94,2	16,8	16,1
17.08	Idrocarburo alifatico insaturo	14,6	1,3	9,0
19.71	Erucamide	94,4	9,6	10,1
36.00	Octadecil-3-(3,5 ditert butil-4-idrossifenil) propionato (Irganox 1076)	89,5	4,5	5,1

TR	Identificazione picco	MEDIA semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$	$\sigma$	RSD%
12.99	n-ottadecano	6,4	0,9	14,5
<b>14.16</b>	<b>Di isopropil ftalato (standard interno)</b>	<b>12,5</b>	-	-
14.72	Non identificato (m/z = 97,126,155,173)	10,3	0,5	4,5
16.13	Acetil tributil citrato	7,5	1,2	16,1
17.08	Idrocarburo alifatico insaturo	8,3	0,3	4,1
19.71	Erucamide	50,0	5,2	10,5
35.96	Octadecil-3-(3,5 ditert butil-4-idrossifenil) propionato (Irganox 1076)	19,8	3,7	18,7

Inoltre, in un circuito ristretto a 4 laboratori, è stato eseguito un **test interlaboratorio**; ai partecipanti sono stati inviati 4 campioni di film da analizzare e una procedura operativa da seguire per applicare il protocollo per la valutazione del set off (da noi definito).

Il numero esiguo di partecipanti non permette un'elaborazione statistica, pertanto i risultati, riportati a titolo di esempio nelle **tabelle 4, 5 e 6** sono da considerarsi solo indicativi e di confronto fra i laboratori partecipanti.

Valutazione Semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$				
Identificazione picco	Lab.1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4
<b>Cloro benzene (standard interno)</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>
acetato di etile	36	22	20	28
n-propil acetato	5,7	3,8	2,8	7,6

Valutazione Semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$				
Identificazione picco	Lab.1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4
<b>Dipropil ftalato (standard interno)</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
Acetil tributil citrato	509	692	139	575
Non identificato (m/z = 155,173)	22	23	20	19

Valutazione Semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$				
Identificazione picco	Lab.1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4
<b>Dipropil ftalato (standard interno)</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>
Acetil tributil citrato	166	112	77	122
Non identificato (m/z = 155,173)	12	6,4	10	6,4

### VALUTAZIONE E INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

La valutazione del set off non è una semplice analisi ma uno studio di valutazione del rischio piuttosto complesso e come tale va riferito.

Presso le strutture IRCPack e Sepack-Lab è stata messa a punto una linea guida per la stesura delle relazioni tecniche relative a studi di set-off. Lo schema della relazione tecnica prevede, oltre ai dati essenziali di un report (laboratorio, richiedente, data di arrivo campioni, data di analisi, identificazione del campione), anche le seguenti informazioni:

- descrizione dei metodi analitici applicati;
- criteri di espressione dei dati;
- cromatogrammi in corrente ionica totale;
- tabelle dei composti rilevati con la rispettiva valutazione semiquantitativa;
- indicazione della "sensibilità analitica" con riferimento allo standard interno usato;
- incertezza % sui dati semiquantitativi.

Fino a questo punto è un report delle analisi svolte.

Da questo punto in poi la refertazione diventa una relazione tecnica relativa a una valutazione del rischio che prevede tre steps operativi:

1. Hazard Identification
2. Risk characterisation
3. Risk evaluation

Lo step n. 1 è relativo ai risultati delle analisi.

Lo step n. 2 acquisisce informazioni sui composti identificati mediante un confronto con documentazioni normative e altro: liste positive del regolamento 10/2011 CE del DM21/3/73; opinioni EFSA; Inventory list e documenti COE; Normative extra CE come Ordinanza Svizzera 817.023.21, FDA etc.; Raccomandazioni, ad esempio BFR; Lista additivi alimentari autorizzati, ad esempio Regolamento di esecuzione UE n. 872/2012 della Commissione EC del 01/10/2012; Lista esclusione EUPIA, norma volontaria con la quale i produttori di inchiostri europei si impegnano a non utilizzare i composti elencati perché pericolosi per la salute; Data base composti cancerogeni.

Lo step n. 3 valuta le informazioni acquisite con lo step n. 2.

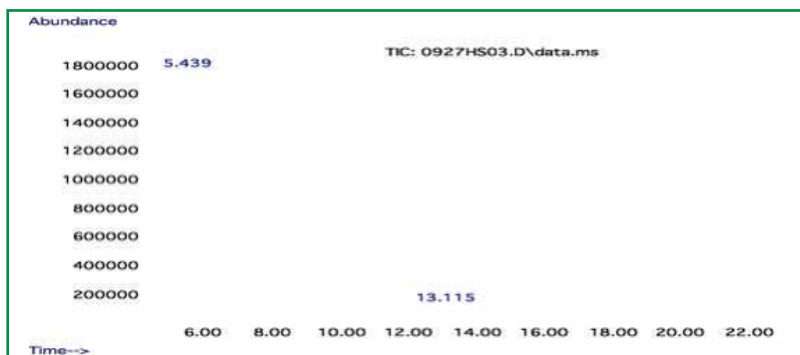
Complessivamente i composti rilevati ricadono in queste categorie.

- Se il composto è **identificato** ed è presente in liste positive con una restrizione come migrazione specifica, si confronta la quantità riscontrata nel materiale con un'eventuale limite di migrazione specifica del composto; se il dato di migrazione specifica teorica (calcolato considerando una migrazione del 100%) è sotto il limite di migrazione specifica (LMS), la situazione è NON critica; al contrario risulta necessario verificare il rispetto del LMS monitorando la pre-

## Come redigere una Relazione Tecnica

Le figure e le tabelle riportate offrono un esempio di "Relazione Tecnica".

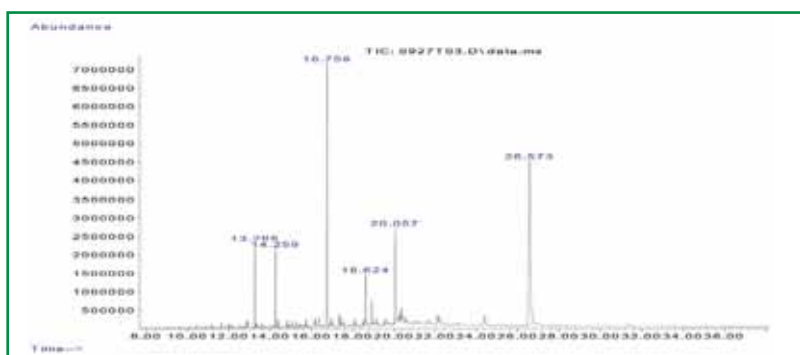
### 1) Risultati composti organici volatili e semivolatili - totale



5.43	Acetato di etile	91	350 *
<b>13.11</b>	<b>clorobenzene (standard interno)</b>	<b>98</b>	<b>2,8</b>

Limite di determinazione: 1 µg/dm<sup>2</sup>  
 Incertezza associata alla misura: ± 40%  
 (\*) dato quantitativo determinato in accordo con la Norma UNI EN 13628-2 parte 2.

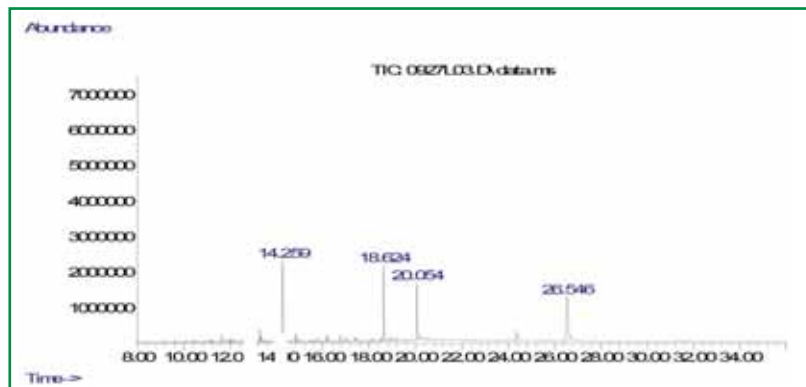
### 2) Risultati composti organici non volatili - estratto totale



13.26	Adipato ciclico di dietilenglicole	*	26
<b>14.26</b>	<b>Di propil ftalato (standard interno)</b>		<b>94 25</b>
16.75	Acetil tributil citrato e suoi composti di decomposizione in fase di analisi	>90	136
18.62	Nitrile **	-	-
20.05	Erucamide	91	48
26.57	Octadecil-3- (3,5 di tert butil-4-idrossifenil) propionato (Irganox 1076)	90	228

Limite di determinazione: 5 µg/dm<sup>2</sup>  
 Incertezza associata alla misura: ± 30%  
 (\*) l'identificazione riportata non è prodotta da confronto con librerie ma da informazioni altrimenti ottenute.  
 (\*\*) nitrili: prodotti di decomposizione delle corrispondenti ammidi che si formano anche in fase di analisi.

### 3) Risultati composti organici non volatili - lato interno



senza del composto nel lato interno e/o allestendo le prove di migrazione specifica con i simulanti previsti nel caso specifico.

- Se il composto è **identificato** ma non è presente in alcuna lista positiva, bisogna in primo luogo escludere che sia CMR cioè cancerogeno, mutageno o tossico per la riproduzione oppure che sia nella lista di esclusione EUPIA. Un secondo livello di ricerca prevede il reperimento di dati tossicologici (tossicità acuta) già esistenti in base ai quali si possono fare le opportune valutazioni. Si deve tener conto, in ogni caso, che un composto non listato e non CMR, non può superare il valore di migrazione specifica di 0,01 mg/kg; questo valore di riferimento definisce la barriera funzionale di uno strato posto a contatto con l'alimento nei riguardi di composti non listati.
  - Se il composto **non è listato** ma è un additivo alimentare autorizzato, la sua eventuale presenza o migrazione non è da considerarsi critica.
  - Se il composto **non è identificato** significa che lo spettro relativo al picco non è confrontabile con nessuno tra quelli presente nelle librerie spettri. In questo caso non è possibile fare una valutazione dell'aspetto tossicologico; occorre quindi, se sussistono effettivi rischi di migrazione (presenza nel lato interno) capire da quale materia prima si origina (inchiostro, adesivo, supporto) e, di conseguenza, valutare la possibilità di identificazione con il produttore della materia prima in oggetto.
- Le conclusioni dello studio di valutazione del set-off verranno trat-

te in base alle considerazioni sui composti rilevati e segnaleranno la presenza o l'assenza di situazioni critiche dal punto di vista del rischio di danno tossicologico ed l'indicazione di eventuali azioni da intraprendere nel secondo caso.

Ad esempio la presenza di un composto CMR non listato o di un composto presente nella lista di esclusione EUPIA rappresenta una situazione per lo meno critica se non in contrasto con il Reg. 1935/2004 CE art. 3.

Nel caso specifico devono essere condotti approfondimenti analitici per verificare quale componente o fase del processo possa aver introdotto il composto e, di conseguenza, avviare opportune azioni per "eliminarlo".

### CONCLUSIONI

Il protocollo di valutazione del set-off è stato applicato "sul campo" nell'ambito di uno studio richiesto da Giflex per conoscere e valutare la situazione del set-off su diverse tipologie di materiali flessibili stampati.

Lo studio, eseguito in tre fasi, ha preso in considerazione 75 campioni di materiali flessibili, stampati in rotocalco o flessografia da circa 20 trasformatori; sono state considerate diverse strutture e combinazioni di materiali: monofilm, laminati duplici e triplici, stampa interna, stampa esterna.

I risultati dello studio sono stati elaborati ed hanno evidenziato le considerazioni espresse nel seguito.

## Set-off in printed flexible materials

**KNOWING TO EVALUATE** Giflex and IRCPack have completed a project defining a method for verifying the adequacy of production processes and legality of raw materials used and supplies a tool for testing cases of contention. Below are the results of the research focused on risk evaluation of toxicological and sensory damage relating to set-off.

Valter Rocchelli, Mara Baronciani

### REGULATORY FRAMEWORK

Italian legislation has always taken into consideration the risk of contamination to packaged foodstuffs; law n. 283 of 1962 states «The materials... cannot transmit tastes or odors that negatively affect the food's organoleptic properties and render it harmful». This principle remained unchanged in subsequent legislative acts, in spite of technical and toxicological developments connected with the development of new materials, and it is also considered in EU legislation. Indeed, the latest regulatory law enacted has been EC 1935/2004, which, under article 3 stipulates that «...materials and objects,... must not transmit such quantities to the food product as to:

- α) constitute a danger to human health
- β) entail an unacceptable modification to the composition of the food products or
- γ) entail a deterioration of their sensorial characteristics».

Regulation (EC) 2023/2006 on good manufacturing practices for materials and objects destined to come into contact with food products, in relation to the specific regulations on good manufacturing practice and in the case of «Processes that entail the application of printing inks on the side of a material or object not in contact with the food product» establishes that:

1. Printing inks applied on the side of the materials or objects not in contact with the food product must be formulated and/or applied in such a way that the substances present on the printed surface are not transferred to the side in contact with the food product:
  - a) through the substrate or
  - b) by set-off in the stack or the reel, in concentrations that lead to levels of the substance in the food which are not in line with the requirements of Article 3 of Regulation (EC) No 1935/2004.
2. Printed objects and materials in finished or semi-processed form must be handled and stored in such a way that substances present on the printed surface are not transferred to the side in contact with the food product:
  - a) through the substrate or
  - b) by set-off in the stack or the reel, in concentrations that lead to levels of the substance in the food which are not in line with the requirements of Article 3 of Regulation (EC) No 1935/2004.
3. Printed surfaces shall not come into direct contact with the food product.

The regulatory framework thus requires that inks be formulated and processed according to GMPs in such a way that they do not transmit substances in such quantities as to constitute non-compliance with article 3 of CE 1935/2004.

### SET-OFF EVALUATION PROTOCOL

In light of the information reported in the previous paragraph, it is necessary to evaluate toxicological damage risk, the object of this article, as well as sensory damage risk, which are both related to set-off. On the basis of this necessity, IRCPACK and SEPACK-LAB have developed, in collaboration with Giflex, a member of Assografici, which

14.26 Di propil ftalato (standard interno)	94	12,5
18.62 Nitrile *	-	-
20.05 Erucamide	91	14
26.54 Octadecil-3- (3,5 ditert butil-4-idrossifenil) propionato (Irganox 1076)	90	31

Limite di determinazione: 2 µg/dm<sup>2</sup>  
 Incertezza associata alla misura: ± 30%  
 (\*) nitrili: prodotti di decomposizione delle corrispondenti ammidi che si formano anche in fase di analisi

### 4) Considerazioni sui risultati

Le analisi eseguite mediante GC/MS con i metodi qui descritti hanno rilevato la presenza significativa dei seguenti composti:

**Acetato di etile:** solvente.

**Pentametil eptano ed idrocarburi alifatici saturi ramificati:** provenienti dal polimero poliolefinico.

**Acetil tributil citrato** (CAS n. 77-90-7): plastificante utilizzato per gli inchiostri, contemplato nelle liste positive degli additivi per materie plastiche (reg. 10/2011 CE) con un LMS di 60 mg/kg espresso come somma di sostanze (restrizione di gruppo n. 32).

**Erucamide:** additivo scivolante contemplato nelle liste positive sia a livello nazionale che CE senza restrizioni specifiche.

**Octadecil-3- (3,5 ditert butil-4-idrossifenil) propionato (Irganox 1076)** (CAS n. 2082-79-3): additivo antiossidante presente nelle liste positive per le materie plastiche (reg. 10/2011 CE) con un LMS di 6 mg/kg o 1 mg/dm<sup>2</sup>.

Nel solvente di lavaggio del lato interno sono stati rilevati i seguenti composti: erucamide e Irganox 1076.

In base agli accertamenti analitici eseguiti e riportati nella presente Relazione Tecnica, non si evidenziano situazioni critiche per il rischio di danno tossicologico dovute a composti provenienti dalle materie prime utilizzate.

**Composti organici volatili.** A parte i solventi residui ovviamente presenti sono stati evidenziati anche idrocarburi alifatici provenienti dalle frazioni oligomeriche più volatili di film poliolefinici; in ogni caso non sono stati rilevati situazioni critiche afferenti a composti volatili.

**Composti organici non volatili.** Le analisi hanno mostrato soprattutto la presenza di plastificanti utilizzati negli inchiostri; la maggior parte di questi plastificanti sono riportati nelle liste positive delle materie plastiche. Sono stati rilevati anche alcuni picchi "non identificati"; la maggior parte di essi, in una fase successiva, sono stati attribuiti, grazie alla collaborazione di tutta la filiera produttiva, a composti ben definiti provenienti da materie prime diverse dagli inchiostri.

La ricerca effettuata ha confermato che i metodi utilizzati rispondono alle esigenze di semplicità, affidabilità e riproducibilità richieste. Tali metodi si sono rilevati peraltro idonei, seppur con qualche opportuna modifica richiesta dalla presenza di materiali diversi dalla plastica, anche per valutazione del set-off di materiali come carte e cartoni, rivestimenti come alluminio laccato e plastica rigida. In ultima analisi gli stessi metodi possono essere utilizzati per la valutazione del rischio di danno tossicologico, dovuto a composti organici, per qualsiasi tipo di materiale destinato al contatto con alimenti.

Valter Rocchelli,  
IRCPack srl  
Mara Baronciani,  
Sepack-lab Srl

### Giflex and set-off: reasons for a study

The Italian association of flexible packaging manufacturers – Giflex has always kept a close eye on the technical and legal issues that concern the food packaging supply chain.

The necessity to fully comply with the requirements of law and, in first place, to voluntarily guarantee the absolute safety of products made, has led the group to invest human and economic resources in practical testing and research, with the objective of supplying associate concerns effective tools for guaranteeing the high safety standards required.

In light of this, the fruitful collaboration between Giflex and IRCPACK has resulted in the development of a control method capable of responding to the provisions stipulated in the European Regulation (EC) 2023/2006, better known as GMPs.

The method enables verifying the adequacy of a production process and the compliance of raw materials used and supplies a control method in cases of contention.

Thanks to the professionalism and competencies of the authors of this study, during the course of the research, it emerged that the quality and mole of data collected enabled giving the entire study a broader scope, extending the analysis to the risk evaluation models in compliance with the most recent orientations of the laws on materials in contact with food products.

(Eng. Italo Vailati)

unites flexible materials producers, a protocol for set-off evaluation of rotogravure and/or flexographic printed materials, films and laminates destined for the packaging of foodstuffs.

The protocol provides for:

- an analytic study that employs screening methods to monitor, by means of special instrumental techniques based mainly on gas chromatography/mass spectrometry of volatile, semi-volatile and non-volatile organic compounds contained in the inks. The analytic study focuses on both the material as a whole and the surface in contact with the foodstuff;
- an analysis of the data gathered in order to confirm the presence of compounds definable as “critical”, by nature or quantity.

In this case, the need expressed by Giflex was that the analytic methods provided for by the protocol should be usable in industry for production controls characterized by ease of execution, reliability of data and repeatability.

In light of these requirements, as well as on the experience of previous studies on issues of packaging/foodstuff interaction, in particular on evaluation of different types of printing inks - we have developed and perfected the analytic methods reported below.

#### ANALYTIC METHODS

The instrumental techniques employed are based on gas chromatography/mass spectrometry for monitoring volatile, semi-volatile and non-volatile organic compounds present in printed materials or deriving from the inks. The analytic study is performed both on the total quantity of material (level I screening analysis) and on the surface in direct contact with the foodstuff, to confirm any presence of compounds deriving from the printing inks (level II screening analysis).

**Level I screening analysis.** The broad spectrum of compounds to be monitored for necessitates the application of two methods that involve different sampling techniques, one to determine volatile compounds and the other non-volatile compounds.

1) Identification and semi-quantitative evaluation of volatile and semi-volatile organic compounds in proportion to total.

Method of analysis: static headspace of a conditioned sample of material in a 20 ml vial at 125 °C for 30 minutes following addition of internal standard (chlorobenzene). Sampling has been carried out using automatic static headspace followed by gas chromatography/mass spectrometry analysis. The method is in compliance with: UNI EN 13628-2 part 2 - industrial method - Sample conditioning: 125 °C for 30 minutes. Any residual solvents found to be present are quantified according to UNI regulation.

2) Identification and semi-quantitative evaluation of semi-volatile and non-volatile organic compounds in proportion to total.

Method of analysis: solvent extraction (n-hexane: 10 ml) of 1 dm<sup>2</sup> sample, addition of internal standard and gas chromatography/mass spectrometry analysis.

**Level II screening analysis.** Identification and semi-quantitative evaluation of semi-volatile and non-volatile organic compounds on the inner surface of the film. Method of analysis: washing of 2 dm<sup>2</sup> of inner surface using short contact (10 minutes for each side) with an adequate volume of n-hexane containing an internal standard. The solvent is analyzed using gas chromatography/mass spectrometry.

The conditions described are arbitrary and mainly correspond to the need for answers in short time. The results can be considered conclusive only under certain conditions, such as confirming the presence/absence of peaks. In the first case it could be necessary to carry out a closer investigation with standard contact methods, for example 2gg isooctane at 20 °C or 95% ethanol for 10 days; so specific migrations must be set up. In these cases, the result, except for unidentified peaks, of course, will be quantitative.

#### EXPRESSION OF THE RESULTS

Reports shall include presentation of chromatograms appropriately integrated, along with corresponding tables showing:

- time retention (TR) of the peak that also appears on the chromatogram;
- identification through comparison of mass spectrometries with those in the library (WILEY275K) managed by the analytic system's software;
- identification qualities, meaning the overlap between the peak spectrum and control one found in the libraries of used spectra (maximum 100 - acceptable > 70);
- semi-quantitative evaluation: the methods **are not quantitative**, but in order to obtain an estimate of the concentrations of compounds found in the headspace or in the extraction and wash solvents, we have expressed, in µg/dm<sup>2</sup> the “**semi-quantitative**” evaluation, attributing to the various peaks (identified and unidentified) the response factor of the added internal standards calculated on the basis of the area of the peaks themselves. At the bottom of the table are reported:
  - analytic sensitivity with reference to the internal standard used;
  - % uncertainty of semi-quantitative data
  - any notes referring to the chromatogram or tables.

The wording “unidentified” means that a peak's spectrum is not comparable to any of those present in the spectrum libraries available to the laboratory. In this case the peak is flagged in the table as “unidentified” and the main ions that characterize its mass spectrometry are named.

**Semi-quantitative or quantitative evaluation.** As far as concerns level I screening analysis, output is first of all semi-quantitative and reports the concentrations of compounds detected, obtained by applying the response factor of the internal standard.

This system of calculation represents an approximation because the “precision” of a semi-quantitative datum is influenced, in the screening analyses here described, by various factors:

- “full scan - TIC” acquisition of the mass selection detector is less precise, for measuring peak areas, than “SIM - single ion monitoring”, used in quantitative analyses;
- there is also a considerable response difference between different compounds and the internal standard;
- in the headspace analysis, the different proportions of matrix/headspace are also taken into consideration.

However, the gas/mass analytic systems used by Sepack-Lab enable simultaneous “TIC” and “SIM” acquisition. It is therefore possible, with the same analysis, to have a qualitative or semi-quantitative screening and at the same time a quantitative analysis of calibrated compounds.

For example, headspace analysis also supplies quantitative analysis of residual solvents and other compounds that may have been calibrated in accordance with industrial method standard UNI EN 13628-2 part 2.

The same occurs for analysis of the solvent extract analysis of the total sample: at the same time as the screening data it is possible to make a

quantitative determination of the other compounds as plasticizers, photoinitiators, anti-oxidants, lubricants, etc.

#### VALIDITY OF METHODS

The methods have been authenticated through repeatability tests, for each method, in which 10 repetitions were performed on each sample.

Tables 1, 2 and 3 show the results obtained, but also: TR = peak retention time, Average = average value expressed in  $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ ,  $\sigma$  = standard deviation, RSD% = relative standard deviation percentage.

TR	Peak identification	AVERAGE (semi-quantitative $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ )	$\sigma$	RSD%
5.42	Ethyl acetate	7,7	2,0	26,2
<b>8.65</b>	<b>Chlorobenzene</b> <b>(internal standard)</b>	<b>2,8</b>	-	-
9.67	ramified saturated aliphatic hydrocarbons	20,6	1,8	9,0

TR	Peak identification	AVERAGE (semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ )	$\sigma$	RSD%
12.99	n-octadecane	23,7	1,8	7,4
<b>14.16</b>	<b>Diisopropyl phthalate</b> <b>(internal standard)</b>	<b>25</b>	-	-
14.72	unidentified (m/z = 97, 126, 155, 173)	18,9	0,8	4,6
16.13	Acetyl tributyl citrate	94,2	16,8	16,1
17.08	Unsaturated aliphatic hydrocarbon	14,6	1,3	9,0
19.71	Erucamide	94,4	9,6	10,1
36.00	Octadecyl-3- (3,5 di-tert-butyl- 4-hydroxyphenyl) propionate (Irganox 1076)	89,5	4,5	5,1

TR	Peak identification	AVERAGE (semiquantitativa $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ )	$\sigma$	RSD%
12.99	n-octadecane	6,4	0,9	14,5
<b>14.16</b>	<b>Diisopropyl phthalate</b> <b>(internal standard)</b>	<b>12,5</b>	-	-
14.72	Unidentified (m/z = 97, 126, 155, 173)	10,3	0,5	4,5
16.13	Acetyl tributyl citrate	7,5	1,2	16,1
17.08	Unsaturated aliphatic hydrocarbon	8,3	0,3	4,1
19.71	Erucamide	50,0	5,2	10,5
35.96	Octadecyl-3- (3,5 ditert butyl- 4-hydroxyphenyl) propionate (Irganox 1076)	19,8	3,7	18,7

Furthermore, in a small circuit of 4 laboratories, an **inter-laboratory test** was carried out; participants were sent 4 samples of film to analyze and an operational procedure to follow in order to apply the set-off evaluation protocol (as defined by us).

The small number of participants does not permit statistical analysis, and so the results reported under **tables 4, 5 and 6** are considered merely indicative and comparative among participant laboratories.



2 0 1 5

PROCESSING & PACKAGING

BEING PART OF INNOVATION

Fieramilano, 19-23 maggio 2015

ipack-ima.com

IPACK-IMA, la più completa mostra delle tecnologie e dei materiali per il processing e il packaging del settore alimentare e non alimentare, vi invita a partecipare all'appuntamento mondiale che darà il via a una grande svolta in ambito fieristico.

Nell'edizione del 2015, IPACK-IMA vedrà il debutto delle sue nuove fiere correlate e altamente specializzate - Meat-Tech, Fruitech Innovation e Dairytech - sviluppate per valorizzare tre importanti business community del settore food che compongono la grande IPACK-IMA.

#### Connected events:



Nello stesso luogo e date saranno inoltre presenti tre fiere di grande richiamo internazionale: Converflex, Grafitalia e, per la prima volta, Intralogistica Italia, in collaborazione con Deutsche Messe.

Uno scenario unico a livello mondiale reso ancora più eccezionale dalla concomitanza con Expo 2015.

Non perdetevi la straordinaria edizione di IPACK-IMA 2015: con il suo insieme unico di tecnologie e innovazioni si preannuncia il luogo migliore dove fare business.

#### Co-located with:



#### Promossa da:



This event is being covered by professional packaging journalists from IPPO

INTERNATIONAL PACKAGING PRESS ORGANIZATION

#### Con il patrocinio di:



#### Organizzata da:



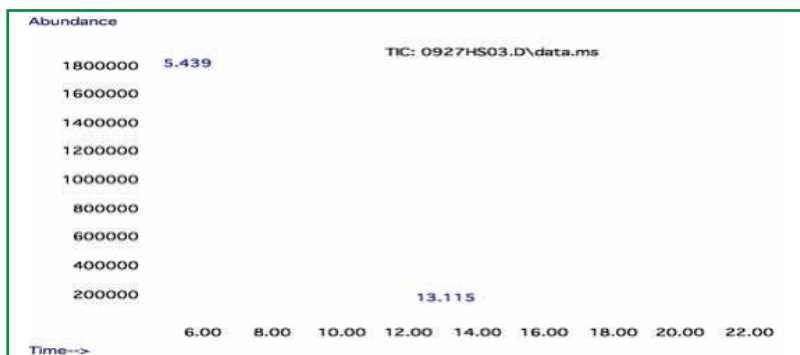
ipack-ima spa - Corso Sempione, 4  
20154 Milano - Italy  
tel +39 023191091 - fax +39 0233619826  
e-mail: ipackima@ipackima.it - www.ipackima.it



## Technical Report

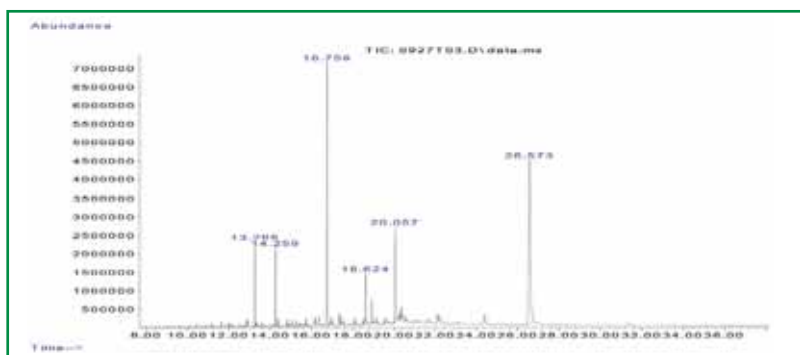
The diagrams and tables shown offer an example of "Technical Report".

### 1) Results for volatile and semi-volatile organic compounds - total



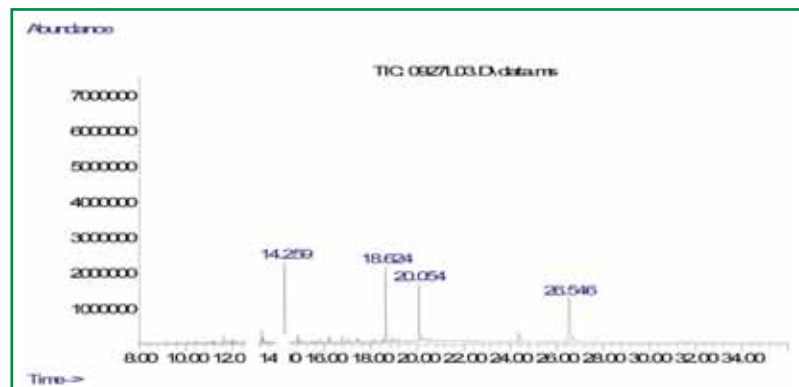
5.43	Ethyl acetate	91	350 *
<b>13.11</b>	<b>Chlorobenzene (internal standard)</b>	<b>98</b>	<b>2,8</b>
Limit of determination: 1 µg/dm <sup>2</sup> / Uncertainty of measure ± 40%			
(*) quantitative figure determined in observance of UNI Standard EN 13628-2 part 2.			

### 2) Results of non-volatile organic compounds – total extract



13.26	Ciclical diethylene glycol adipate	*	26
<b>14.26</b>	<b>Dipropyl phthalate (internal standard)</b>	<b>94</b>	<b>25</b>
16.75	Acetyl tributyl citrate and its decomposition compounds in the analysis phase	>90	136
18.62	Nitril **	-	-
20.05	Erucamide	91	48
26.57	Octadecyl-3-(3,5-ditert butyl-4-hydroxyphenyl) propionate (Irganox 1076)	90	228
Limit of determination: 5 µg/dm <sup>2</sup> / Uncertainty of measure: ± 30%			
(*) the identification reported is not produced by comparison with libraries but from information obtained otherwise			
(**) nitrils: decomposition products of the corresponding amides also formed in the analysis phase.			

### 3) Results non-volatile organic compounds - internal side



<b>14.26</b>	<b>Dipropyl phthalate (internal standard)</b>	<b>94</b>	<b>12,5</b>
18.62	Nitril *	-	-
20.05	Erucamide	91	14
26.54	Octadecyl-3-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphenyl) propionate (Irganox 1076)	90	31
Limit of determination: 2 µg/dm <sup>2</sup> / Uncertainty of measure: ± 30%			
(*) nitrils: decomposition products of the corresponding amides which are formed also in the analysis phase.			

### 4) Comments on the results

The analysis performed by GC/MS with the methods described here have pointed out the significant presence of the following compounds:

Ethyl acetate: solvent.

**Pentamethyl heptane and branched chain saturated aliphatic hydrocarbons:** from the polyolefin polymer.

Acetyl tributyl citrate (CAS no. 77-90-7): plasticizer used for inks, as contemplated in the positive lists of additives for plastics (reg. 10/2011 CE) with an LMS of 60 mg/kg expressed as the sum of substances (group restriction No. 32).

**Erucamide** slip additive contemplated in the positive lists at both national and EC level without specific restrictions.

**Octadecyl-3-(3,5-ditert butyl-4-hydroxyphenyl) propionate (Irganox 1076)** (CAS no. 2082-79-3): antioxidant additive present in the positive list for plastics (reg. 10/2011 CE) with an LMS of 6 mg/kg or 1 mg/dm<sup>2</sup>.

The following compounds were detected in the internal side washing solvents: erucamide and Irganox 1076.

Based on the analytical tests performed and reported in this Technical Report, there are no critical situations for the risk of damage due to toxicological compounds from the raw materials used.



Semi-quantitative evaluation in  $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ 

Peak identification	Lab. 1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4
<b>Chlorobenzene (internal standard)</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>
Ethyl acetate	36	22	20	28
n-propyl acetate	5,7	3,8	2,8	7,6

Semi-quantitative evaluation in  $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ 

Peak identification	Lab. 1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4
<b>Dipropyl phthalate (internal standard)</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
Acetyl tributyl citrate	509	692	139	575
Unidentified ( $m/z = 155, 173$ )	22	23	20	19

Semi-quantitative evaluation in  $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ 

Peak identification	Lab. 1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4
<b>Dipropyl phthalate (internal standard)</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>
Acetyl tributyl citrate	166	112	77	122
Unidentified ( $m/z = 155, 173$ )	12	6,4	10	6,4

**Evaluation and interpretation of findings** Set-off evaluation is not a simple analysis but a rather complex evaluative study of risk and as such should be drawn up in a report. IRCPACK and Sepack-Lab have developed guidelines for drafting technical reports on set-off studies. The layout of the technical report includes, in addition to essential report features (laboratory, sponsor, sample arrival date, analysis findings, sample identification) also the following information:

- description of analytic methods applied;
- criteria for expressing data;
- chromatograms in total ionic current;
- tables of compounds detected with corresponding semi-quantitative evaluation;
- indication of "analytic sensitivity" with reference to the internal standard used;
- % uncertainty of semi-quantitative data.

Up to this point it is a report on analyses carried out.

From this point onward it becomes a technical report on risk evaluation that involves three operational steps:

1. Hazard identification
2. Risk characterization
3. Risk Evaluation

Step n. 1 relates to the findings of the analysis.

Step n. 2 involves acquiring information on the compounds identified through comparison of regulatory and other documentation: positive lists of (EC) 10/2011 of DM21/3/73; EFSA opinions; COE inventory lists and documents; non-European regulations such as Swiss Ordinance 817.023.21, FDA, etc.; recommendations, for example BFR; List of permitted food additives, for example the EU regulation n. 872/2012 of the European Commission on 01/10/2012; EUPIA exclusion list, a voluntary regulation with which European ink producers commit to not use the compounds listed because they pose a threat to human health; carcinogenic compound database.

Step n. 3 evaluates the information acquired during step n. 2.

All compounds fall under one of the following categories:

- If the compound is identified and is present in a positive list with a restriction such as specific migration, the quantity detected in the material is compared with any specific migration limit listed for the compound; if the theoretical

specific migration value (calculated by assuming 100% migration) is below the specific migration limit, the situation is NOT critical: on the contrary, it is necessary to confirm respect of the SML by monitoring the presence of the compound on the inner surface and/or by conducting specific migration tests with the necessary simulations for the specific case.

- If the compound **is identified** but is not present in any positive list, it should firstly be ruled out as a possible CMR (carcinogenic, mutagenic or reprotoxic), and confirmed absent from the EUPIA exclusion list. A second level of research entails gathering already existing toxicological data (acute toxicity), on the basis of which the appropriate evaluations can be made. It should be kept in mind, in any case, that an unlisted non-CMR compound cannot exceed a specific migration value of 0.01 mg/kg; this reference value defines the functional barrier of a layer in contact with foodstuffs for unlisted compounds.

- If the compound **is unlisted** but is a permitted food additive, any presence or migration is not to be considered critical.

- If the compound **is unidentified**, it means that the peak spectrum is not comparable with any of those included in the spectrum libraries. In this case, it is not possible to evaluate toxicity and is therefore necessary, if effective migration risks persist (presence on inner surface), to understand in which raw material it originates (ink, adhesive, support) and, consequently, evaluate the possibility of identification with the producer of the raw material in question.

The conclusions of the set-off evaluation will be treated according to considerations on the compounds detected and will flag the presence or absence of critical risk of toxicological damage and the indication of any actions to be undertaken in the latter case.

For example, the presence of an unlisted CMR compound or a compound on the EUPIA exclusion list represents an at least critical situation, if not one of non-compliance with Reg. (EC) 1935/2004 art. 3.

In that case, further analyses must be carried out in order to confirm which component or process phase could have introduced the compound and, consequently, to take any actions to "eliminate" it.

## CONCLUSIONS

The set-off evaluation protocol has been applied "in the field" in the context of a study sponsored by Giflex to identify and evaluate the set-off situation of various types of printed flexible materials.

The study, executed in three phases, considered 75 samples of flexible materials, rotogravure or flexographically printed by approximately 20 converters; the various structures and combinations of materials were taken into consideration: monofilm, double and triple laminates, printing inside, printing outside. The findings were processed and show evidence for the considerations expressed below. **Volatile organic compounds.** Other than expected residual solvents, aliphatic hydrocarbons were also found, deriving from oligomeric fractions more volatile than polyolefin films; in no case were critical situations having to do with volatile compounds found.

**Non-volatile organic compounds.** The analyses mostly showed the presence of plasticizers used; most of these plasticizers are found in positive lists of plastic materials. A few "unidentified" peaks were also detected; most of these were subsequently attributed to well-defined compounds deriving from raw materials other than the inks, thanks to a collaboration with the entire production chain.

The research conducted has confirmed that the methods used respond to needs of simplicity, reliability and repeatability.

Such methods have also proven suitable, albeit with appropriate changes required by the presence of materials other than plastic, as well as for the set-off evaluation of materials like paper and cardboard, coatings like lacquered aluminium and rigid plastic. The same methods can be used to evaluate the risk of toxicological damage due to organic compounds, for any type of material destined for contact with foodstuffs. ■

Valter Rocchelli, IRCPack srl

Mara Baronciani, Sepack-lab Srl