

## Epoxidharz-Beschichtungen von Konservendosen: Stoffübergänge in ölhaltige Lebensmittel sind möglich

Stellungnahme 022/2016 des BfR vom 15. April 2016

Ölhaltige Lebensmittel aus Konservendosen können für Vielverzehrer gesundheitlich bedenkliche Gehalte an Cyclo-di-BADGE (CdB) enthalten. Dies ist das Ergebnis einer Risikobewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), in der das Institut Daten zum CdB-Gehalt von in Öl eingelegtem Fisch aus Dosen gesundheitlich bewertet hat.

CdB ist ein Molekül, das aus Bisphenol A (BPA) und Bisphenol A-diglycidylether (BADGE) besteht. Es entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von Epoxidharzen, die z. B. zur Innenbeschichtung von Dosen und Tuben verwendet werden. CdB kann aus dem Epoxidharz in das Lebensmittel übergehen. Bereits 2010 wurden in der Schweiz Gehalte in Lebensmitteln gemessen; die Situation hat sich seitdem nicht geändert. Für den Übergang von CdB auf Lebensmittel gibt es keinen toxikologisch abgeleiteten Grenzwert. Das BfR benutzt für seine Risikobewertung daher Computer-gestützte Simulationen zur Toxizität der Substanz, da toxikologische Daten nicht verfügbar sind.

Während bei einem durchschnittlichem Verzehr von in Öl eingelegten Lebensmitteln aus Konservendosen kein gesundheitliches Risiko angenommen wird, ist es aus Sicht des BfR möglich, dass bei Verbraucherinnen und Verbrauchern, die einen überdurchschnittlich hohen Verzehr dieser Lebensmittel in Verbindung mit hoher Produkttreue haben, längerfristig unerwünschte gesundheitliche Wirkungen durch CdB ausgelöst werden können. Deshalb empfiehlt das BfR, dass experimentelle Daten zur Genotoxizität und zur subchronischen Toxizität zum Nachweis der Unbedenklichkeit der Substanzübergänge erarbeitet werden, soweit die Dosenbeschichtungen weiter für diese Lebensmittel verwendet werden sollen.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat das gesundheitliche Risiko durch Cyclo-di-BADGE (CdB) bewertet. Diese Bewertung bezieht sich auf Untersuchungsergebnisse des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamtes Münsterland–Emscher–Lippe (CVUA-MEL). Danach enthielt in Öl eingelegter Fisch aus Konservendosen bis zu ca. 2 mg CdB/kg Lebensmittel.

CdB ist ein zyklisches Kondensationsprodukt aus Bisphenol A (BPA; CAS: 80-05-7) und Bisphenol A-diglycidylether (BADGE; CAS: 1675-54-3).

BfR		BfR-Risikoprofil: Cyclo-di-BADGE in Lebensmitteln aus Dosen (Stellungnahme Nr. 022/2016)			
<b>A</b> Betroffen sind	Vielverzehrer 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Vielverzehr von ölhaltigen Lebensmitteln aus Dosen	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	<b>Möglich</b>	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Vielverzehr von ölhaltigen Lebensmitteln aus Dosen	<b>Schwere nicht bekannt</b>				
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: <b>Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich</b>	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	<b>Nicht kontrollierbar [1]</b>	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 022/2016 des BfR vom 15. April 2016).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**[Zeile E – Kontrollierbarkeit durch Verbraucher]**

[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlungen des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben: Das BfR empfiehlt, dass die Industrie entweder die Unbedenklichkeit der Substanz durch experimentelle Daten zur Genotoxizität und zur subchronischen Toxizität darlegt oder CdB-freie Dosen für Lebensmittel in Öl verwendet.

**2 Ergebnis**

Ein toxikologisch abgeleiteter Grenzwert für CdB konnte bisher nicht festgelegt werden. Dem BfR liegen keine experimentellen Daten zur Toxikokinetik und Toxikologie von CdB vor. Aufgrund der chemischen Struktur kann man davon ausgehen, dass CdB in lineare Moleküle aufgespalten wird, die dem Ausgangsstoff BADGE ähnlich sind. BADGE ist weder genotoxisch noch kanzerogen. Nach den Kriterien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit für die Bewertung von Lebensmittelbedarfsgegenständen (EFSA Note for Guidance, 2008) wurde für CdB ein Übergang von 50 µg/kg Lebensmittel vom BfR als vorerst akzeptabel erachtet (BfR 2011). Mit Hilfe eines wissenschaftlich akzeptierten, nicht experimentellen Ansatzes zur Abschätzung der Toxizität können Substanzen anhand von chemischen Strukturmerkmalen in drei Toxizitätsklassen („Cramer-Klassen“) eingeteilt und ihnen Schwellenwerte für die Exposition zugeordnet werden, unterhalb derer eine gesundheitliche Beeinträchtigung unwahrscheinlich ist. Danach ergibt sich für cyclo-di BADGE die Einstufung in die Cramer-Klasse III, für die eine tägliche Aufnahme von 90 µg/Person tolerierbar wäre.

Diese Exposition wird bei durchschnittlichen Verzehrsgewohnheiten nicht erreicht, kann aber bei Menschen, die einen überdurchschnittlich hohen Verzehr in Verbindung mit hoher Produkttreue haben, dauerhaft überschritten werden. In diesen Fällen sind unerwünschte Wirkungen auf die Gesundheit möglich. Um die genannte Bevölkerungsgruppe ausreichend zu schützen, empfiehlt das BfR, dass experimentelle Daten zur Genotoxizität und zur subchro-

nischen Toxizität zum Nachweis der Unbedenklichkeit der Substanzübergänge erarbeitet werden, soweit die Dosenbeschichtungen weiter für diese Lebensmittel verwendet werden sollen.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Entsprechend dem Bericht des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamtes Münsterland–Emscher–Lippe (CVUA-MEL) wurde Fisch aus 30 Konservendosen auf das Vorkommen und die Konzentration von CdB untersucht. CdB ist ein zyklisches Molekül, das aus BPA und BADGE besteht. Es entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von Epoxidharzen. Epoxidharze werden zur Innenbeschichtung von Dosen und Tuben verwendet. Die Monomere (BPA und BADGE) sowie verschiedene Oligomere können aus dem Epoxidharz in Lebensmittel (Biedermann and Grob 1998) und möglicherweise auch in andere Produkte des täglichen Bedarfs (z. B. Kosmetika, Pharmazeutika) migrieren.

##### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

Für CdB, das zyklische Kondensationsprodukt aus BPA mit BADGE, liegt kein toxikologisch abgeleiteter Grenzwert vor. Die beiden Ausgangsstoffe BPA und BADGE wurden durch die EFSA bewertet. Für BPA wurde vorläufig eine tolerierbare tägliche Aufnahme (t-TDI) von 4 µg/kg Körpergewicht (EFSA 2015) festgelegt. Für BADGE und seine Derivate BADGE-H<sub>2</sub>O und BADGE-2H<sub>2</sub>O wurde ein TDI von 150 µg/kg Körpergewicht (EFSA 2005) festgelegt.

CdB wirkt in *in vitro*-Experimenten zytotoxisch, so dass eine Aufnahme in Säugetierzellen wahrscheinlich ist (Brüschweiler 2014).

Experimentelle Befunde zur Genotoxizität und Kanzerogenese liegen nicht vor. Computergestützte Vorhersagen mit Hilfe von Struktur-Wirkungsbeziehungen weisen darauf hin, dass CdB nicht genotoxisch oder kanzerogen ist. Unter Verwendung der OECD QSAR Toolbox (OECD 2016) kann CdB als heterozyklische Verbindung der Cramer Klasse III zugeordnet werden. Daraus lässt sich eine akzeptable tägliche Aufnahme von 1,5 µg/kg Körpergewicht bzw. 90 µg/Person ableiten (unter der für Lebensmittelbedarfsgegenstände üblichen Annahme einer 60 kg schweren Person).

Weitere *in silico*-Untersuchungen lassen vermuten, dass ein Teil des CdB in lineare Strukturen, die dem BADGE gleichen, gespalten wird (Biedermann et al. 2013). Diese CdB-Spaltprodukte sind toxikologisch nicht bewertet. Auf Grund der Strukturähnlichkeit kann man annehmen, dass die Toxizität von BADGE und den linearen CdB-Metaboliten vergleichbar ist. BADGE ist weder genotoxisch noch kanzerogen (EFSA 2005). Gemäß den Bewertungskriterien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA Note for Guidance, 2008) hatte das BfR nach Beratung in der Kommission für Bedarfsgegenstände CdB-Gehalte von bis zu 50 µg/kg Lebensmittel als vorerst akzeptabel eingeschätzt (BfR 2011).

Experimentelle Befunde zur oralen Resorption von CdB und weitere Daten zur Toxikokinetik und Toxizität für höhere Übergänge (> 50 µg/kg) liegen dem BfR nicht vor. Computergestützte Modelle zur intestinalen Resorption weisen darauf hin, dass die Resorption über 50 % betragen könnte (Brüschweiler 2014).

Auch für die *in silico* ermittelten, möglichen linearen Spaltprodukte des CdB gibt es keine experimentellen Befunde zur oralen Resorption. Die Resorption nach oraler Aufnahme ist jedoch wahrscheinlich, da das strukturell ähnliche BADGE und seine Derivate im humanen Urin, zum Teil auch im Plasma und im Fettgewebe, nachgewiesen wurden (Wang et al. 2015).

Aus *in silico*-Berechnungen lässt sich weiterhin schließen, dass CdB an den Östrogenrezeptor (ER $\beta$ ) und den Progesteron-Rezeptor (PR) binden kann. Auch die zyklischen und nicht-zyklischen CdB-Metabolite könnten an diese Rezeptoren sowie an den Glukokortikoid-Rezeptor binden (Biedermann et al. 2013). Experimentelle Befunde liegen dem BfR hierzu allerdings nicht vor.

### 3.1.3 Exposition

Das CVUA-MEL hat 30 Fischkonserven auf das Vorkommen von CdB untersucht. Nach Extraktion von CdB aus der Lebensmittelmatrix durch DLLME (dispersive liquid-liquid micro-extraction) erfolgte die Bestimmung mittels HPLC-FLD mit einer RP18-Säule (Methode 1). Proben mit auffälligen Befunden wurden mittels HPLC-FLD mit einer Normalphasen-Säule (Methode 2) nachuntersucht. Die höchsten Gehalte an CdB betragen 1893  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Methode 1) bzw. 2006  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Lebensmittel (Methode 2). In 40 % der Proben (12 aus 30) war CdB nachweisbar. Im Bericht des CVUA-MEL sind auch in Öl eingelegte Fischproben ohne nachweisbare CdB-Gehalte aufgeführt. Als Ursache für Proben ohne entsprechende Befunde wird eine CdB-freie Dosenbeschichtung angenommen.

Über ähnliche Befunde berichteten Biedermann und Mitarbeiter (2013), die im Jahr 2010 in 52 % (9 aus 17) der ölhaltigen Fischkonserven eine mittlere CdB-Konzentration von 1025  $\mu\text{g}/\text{kg}$  und eine Höchstkonzentration von 1980  $\mu\text{g}/\text{kg}$  CdB nachwies. Auch zwei Jahre später wurden in 43 % (46 aus 106) der Konserven CdB mit einer Höchstkonzentration von 2700  $\mu\text{g}/\text{kg}$  gefunden (Biedermann et al. 2013).

Setzt man eine Nennfüllmenge der untersuchten Fischkonserven von 125 g voraus und nimmt an, dass im Worst Case täglich eine Fischdose pro Person verzehrt wird, ergibt sich bei einer gemessenen CdB-Höchstkonzentration von 2 mg pro kg Lebensmittel eine tägliche Dosis von 0,25 mg CdB pro Person (2 mg x 125 g / 1000 g).

Entsprechend den Abschätzungen zum Verzehr von Fisch in Konservendosen aus der Schweiz (Biedermann et al. 2013) beträgt der Konsum im Mittel 3 g Dosenfisch pro Person und Tag und das 95igste Perzentil 15 g pro Person und Tag. Bei einer gemessenen CdB-Höchstkonzentration von 2 mg pro kg Lebensmittel würden sich daraus tägliche Aufnahmemengen von 0,006 bzw. 0,03 mg pro Person und Tag ergeben.

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Auf Grundlage der Cramer-Klassifizierung und des neuen Vorschlags der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA 2016) zur Bewertung von nicht-genotoxischen Substanzen in Lebensmittelbedarfsgegenständen sieht das BfR eine Exposition von bis zu 90  $\mu\text{g}$  pro Person und Tag als tolerabel an.

Um die tolerable Aufnahme auch unter der angenommenen Worst Case-Situation (125 g Dosenfisch pro Tag) nicht zu überschreiten, sollte die CdB-Konzentration in Dosen nicht mehr als 720  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Dosenfisch betragen. Dieser Wert wurde in den untersuchten Proben in den mit Epoxidharz-beschichteten Konservendosen überwiegend nicht eingehalten.

Eine gesundheitliche Bewertung von Expositionen oberhalb des Schwellenwertes von 90 µg pro Person und Tag für Substanzen, die in Cramer-Klasse III eingestuft sind, ist aufgrund des Fehlens von geeigneten experimentellen toxikologischen Informationen nicht möglich.

### 3.2 Weitere Aspekte

Nach Informationen der Überwachungsbehörde kann die Bildung von CdB während der Epoxidharz-Herstellung nicht beeinflusst und die daraus resultierende Migration in Lebensmittel nicht verhindert werden.

Es ist davon auszugehen, dass es zusätzlich zur oralen Exposition auch eine dermale Exposition gibt, da BADGE, ein Ausgangsstoff des CdB, in Tuben für pharmazeutische Produkte nachgewiesen wurde (Breuer et al. 2015).

Die Untersuchungen des CVUA-MEL belegen, dass durch andere Beschichtungssysteme die Belastung mit CdB vermieden werden kann. Inwieweit toxikologisch relevante Oligomere aus den alternativen Beschichtungssystemen in Lebensmittel migrieren (Schaefer et al. 2004), ist zur Zeit nicht bekannt.

## 4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Die publizierten Daten zeigen, dass in Öl eingelegte Fischkonserven seit mehreren Jahren teilweise hohe CdB-Gehalte aufweisen, wenn Dosen mit einer Epoxidharz-Innenlackierung verwendet werden. Diese Situation hat sich zwischen 2010 und 2016 nicht verändert.

Aus Sicht des BfR ist es möglich, dass bei Verbraucherinnen und Verbrauchern, die einen überdurchschnittlich hohen Verzehr von in Öl eingelegten Lebensmitteln aus Konservendosen in Verbindung mit gleichzeitig hoher Produkttreue haben, längerfristig unerwünschte gesundheitliche Wirkungen durch CdB ausgelöst werden können. Deshalb empfiehlt das BfR, dass experimentelle Daten zur Genotoxizität und zur subchronischen Toxizität zum Nachweis der Unbedenklichkeit der Substanzübergänge erarbeitet werden, soweit die Dosenbeschichtungen weiter für diese Lebensmittel verwendet werden sollen.

### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema

Gesundheitliche Bewertung von Materialien in Kontakt mit Lebensmitteln

[http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche\\_bewertung\\_von\\_materialien\\_in\\_kontakt\\_mit\\_lebensmitteln-227.html](http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche_bewertung_von_materialien_in_kontakt_mit_lebensmitteln-227.html)

## 5 Literatur

BfR (2011) 8. Sitzung der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände.

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/8-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-bedarfsgegenstaende.pdf>

Biedermann, M. and Grob, K. (1998) Food contamination from epoxy resins and organosols used as can coatings: analysis by gradient NPLC. *Food Additives and Contaminants Part a-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment* 15(5): 609-618.

Biedermann, S., Zurfluh, M., Grob, K., Vedani, A. and Bruschweiler, B. J. (2013) Migration of cyclo-diBA from coatings into canned food: Method of analysis, concentration determined in a survey and in silico hazard profiling. *Food and Chemical Toxicology* 58: 107-115.

Breuer, K., Lipperheide, C., Lipke, U., Zapf, T., Dickel, H., Treudler, R., Molin, S., Mahler, V., Pfohler, C., Löffler, H., Schwantes, H. and Schnuch, A. (2015) Contact allergy induced by bisphenol A diglycidyl ether leachables from aluminium tubes for pharmaceutical use. *Allergy* 70(2): 220-226.

Brüschweiler, B. J. (2014) The TTC Approach in Practice and its Impact on Risk Assessment and Risk Management in Food Safety. A Regulatory Toxicologist's Perspective. *Chimia (Aarau)* 68(10): 710-715.

EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane bis(2,3-epoxypropyl)ether (Bisphenol A diglycidyl ether, BADGE). *EFSA Journal* 86: 1-40.

EFSA (2015) Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary of the EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). *EFSA Journal* 13(1): 3978.

EFSA (2016) Recent developments in the risk assessment of chemicals in food and their potential impact on the safety assessment of substances used in food contact materials of the EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). *EFSA Journal* 14(1): 4357.

OECD (2016) The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories - Version 3.3.0.152. from <http://www.qsartoolbox.org/home>.

Schaefer, A., Ohm, V. A. and Simat, T. J. (2004) Migration from can coatings: Part 2. Identification and quantification of migrating cyclic oligoesters below 1000 Da. *Food Additives and Contaminants Part a-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment* 21(4): 377-389.

Wang, L., Xue, J. and Kannan, K. (2015) Widespread occurrence and accumulation of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives in human blood and adipose fat. *Environmental Science & Technology* 49(5): 3150-3157.

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.