

Bewertung der Kontaminanten aus toxikologischer Sicht

Detlef Wölfle

Nicole Hellwig

**Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Sicherheit von verbrauchernahen Produkten**

Kontaminaten in rezyklierten Fasern

Diisopropylnaphthalin **aus Selbstdurchschreibepapier**

Benzophenone **aus Druckfarben**

Phthalate (DiBP) **aus Klebstoff**

Bisphenol A **in Thermopapier (Kassenbons)**

Mineralöl **aus Druckfarben**

und.....?

Gesundheitliche Bewertungen

Europa:



**Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA),
Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)**

EFSA: <http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificPanels/>

Deutschland:



**Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände (BeKo)**

BfR-Datenbank Kunststoffempfehlungen: <http://www.bfr.bund.de/cd/447>

Exposition des Verbrauchers

Abschätzung der Aufnahme eines Stoffes

- aus seinem Gehalt im Lebensmittel (Kaltwasserextrakt) und
- Verzehr des fraglichen Lebensmittels (1 kg / Person und Tag
bzw. 200 g fettes LM / Person und Tag)

Berechnung der Stoff-Aufnahme über Biomonitoring

(z.B. DiBP, BPA)

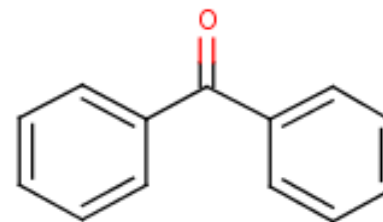
- aus der Konzentration des Metaboliten im Blut/Urin
- Umrechnung auf die Stoffaufnahme

Toxikologische Datenanforderungen

- > Die Anforderungen an toxikologische Daten für einen bestimmten Stoff hängen vom Übergang ins Lebensmittel ab.

Migrationshöhe	Toxikologische Daten
< 0,05 mg/kg LM	Prüfung auf erbgutverändernde Eigenschaften (Genotoxizität)
0,05 – 5 mg/kg LM	<u>Zusätzlich:</u> Subchronische tierexperimentelle Studie (90-Tage, orale Applikation); Abwesenheit der Akkumulation beim Menschen
> 5 – 60 mg/kg LM	<u>Zusätzlich:</u> Chronische Toxizität und Kanzerogenität; Reproduktionstoxikologische Studie

Benzophenon: EFSA-Bewertung (2009)



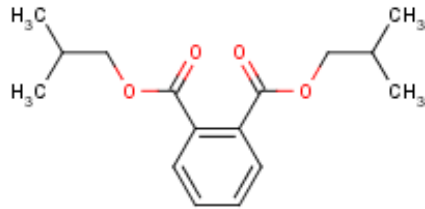
Gentoxisches Potential:	negativ
Sub/chronische Toxizität:	Nieren- und Lebereffekte (Ratte, Maus)
Kanzerogenität:	Lebertumoren in Mäusen (B6C3F1)
Reproduktionstoxizität:	Lebereffekte (Ratte: F0, F1)
Endokrine Wirkungen:	Benzophenon-Metabolite wirken östrogen und antiandrogen

TDI: 0,03 mg/kg Körpergewicht

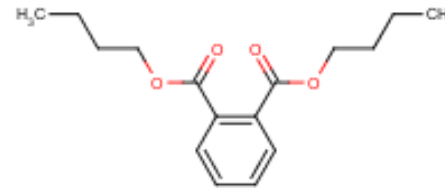
The EFSA Journal (2009) 1104, 1-30

Di-isobutylphthalat (DiBP) und Di-n-butylphthalat (DBP)

DiBP (CAS No.: 84-69-5)



DBP (CAS No.: 84-74-2)



EFSA

DiBP: no TDI

DBP: TDI = 0.01 mg/kg Körpergew./Tag

EFSA Journal (2005) 241-244

EU Kommission

DBP: SML* = 0.3 mg/kg nicht fette LM

* SML = Spezifischer Migrationsgrenzwert

Richtlinie 2007/19/EG

Klassifizierung nach Richtlinie 67/548/EG

Repr.Cat.2; R61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ (DiBP, DBP)

Repr.Cat.3; R62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzung beeinflussen“ (DiBP)

DiBP: Toxikologische Daten

Mutagenität	negativ
Subchronische Toxizität (Ratte)	NOAEL: 50 - 60 mg/kg KG/Tag
Entwicklungsstudien (Ratte, Trächtigkeit)*	≥ 250 mg/kg KG/Tag : areola/nipple retention ≥ 500 mg/kg KG/Tag : \downarrow anogenital distance, hypospadias, undescended testes > 600 mg/kg KG/Tag : \downarrow fetal bw, \downarrow testosterone, histopathol. lesions in adult testes

DiBP induziert entwicklungstoxikologische **Effekte, die qualitativ und quantitativ denen von DBP gleichen.**

Für DiBP gibt es aufgrund der begrenzten Datenlage noch keinen TDI.

**) Borch et al. (2006): Toxicol.Letters 163, 183-190*

Saillenfait et al. (2006): Toxicol.Letters 165, 39-46

Saillenfait et al. (2008): Reproductive Toxicol. 26, 107-115

DiBP: Humanes Biomonitoring (D)

MiBP (Metabolit) im Urin : **47 µg / L** (16 – 164 µg / L)

Fromme et al. (2007) Int.J.Hyg.Environ.-Health 210: 21-33

MiBP im Urin von Kindern (3-14 Jahre): 94.3 µg / L (N = 599)

UBA: telegramm:umwelt+gesundh.; 05/2009

DiBP-Aufnahme (2003): **1.4 µg /kg Körpergewicht und Tag**

Wittassek et al. (2007) Int.J.Hyg.Environ.-Health 210: 21-33

- **Die DiBP-Aufnahme ist vergleichbar mit derjenigen von DBP (aus Urindaten berechnet).**
- **Bei 12% der Kinder in Deutschland könnte der TDI für DBP überschritten werden.**

DiBP: Regulatorische Maßnahmen (D)

Initiative zur Reduzierung von DiBP in Papier, Karton und Pappe

Selbstverpflichtung von 8 Fachverbänden der Industrie,
initiiert durch BfR und UBA (2007)

Lebensmittel-Monitoring:

BfR-Vorschlag zur Einbeziehung von DiBP in das nationale
Lebensmittel-Monitoring-Programm

REACH:

Annex XV dossier. Proposal for identification of a substance as
SVHC (CMR). Diisobutylphthalate

Bisphenol A (BPA) in Kunststoffen

- **EU**: SCF (2002): temporärer **TDI = 0,01 mg / kg Körpergewicht**

EU-Kommission (2004): **spezifischer Migrationsgrenzwert (SML) für BPA:**
SML(T) = 0,6 mg / kg Lebensmittel

Richtlinie 2004/19/EG der Kommission (zur Änderung der RL 2002/72/EG): <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:071:0008:0021:DE:PDF>

- **D**: **Bedarfsgegenstände-Verordnung**

<http://bundesrecht.juris.de/bedggstv/BJNR008660992.html>

- **EFSA, 2006; FDA, 2008:**

BPA-Konzentration in Lebensmitteln: **10 - 50 µg/ kg LM**



BPA: Bewertungen durch die EFSA

EFSA, 2006/2010: TDI = 0,05 mg / kg Körpergewicht (KG)

http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/afc_op_ej428_bpa_op_en,7.pdf

EFSA, 2008/2010:

Auch bei Feten und Kleinkindern kann BPA metabolisiert werden (Sulfotransferasen)

http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/afc_ej759_bpa_%20toxicokinetics_op_en,3.pdf

EFSA, 2010:

Scientific Opinion on Bisphenol A:
evaluation of a study investigating ist **neurodevelopmental toxicity**
review of **recent scientific literature** on ist toxicity and
advice on the **Danish risk assessment** of Bisphenol A.

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1829.pdf>



BPA: Biomonitoring

BPA im Urin in Deutschland und den USA ($\mu\text{g/L}$)

Autor/Studie	Region	Kollektiv/Alter	BPA ($\mu\text{g/L}$)	
			50.P.	95.P.
Kinder-Umwelt-Survey UBA, 2003-2006*	Deutschland	Kinder, N=599, 3-14 J.	2,7	14,0
NHANES III (Calafat et al. 2005)	USA	Erwachsene, N=394, 20-59 J.	1,3	5,2
NHANES 2003-2004 Calafat et al. 2008	USA	Erwachsene, Kinder, N=2517	2,7	15,9

BPA: in 99% der Urinproben nachgewiesen

mittlere tägliche Aufnahme: 0,06 $\mu\text{g/kg KG}$ (max. 7 $\mu\text{g/kg KG}$)

Becker et al., 2009: Int.J.Hyg.EnvIRON.Health 212, 685-692

Mineralöl – Petroleum Mineral Oils

Definition:

Sammelbezeichnung für Destillationsprodukte, die im wesentlichen aus Gemischen von gesättigten Kohlenwasserstoffen bestehen.

(Römpp - Chemielexikon; 1990)

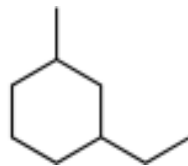
→ Vielzahl von Kohlenwasserstoffverbindungen!

Unterteilung in:

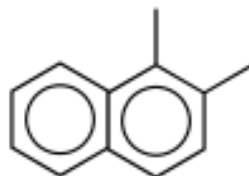
- **paraffinische** (gesättigte kettenförmige Kohlenwasserstoffe)



- **naphthenische** (gesättigte ringförmige Kohlenwasserstoffe)



- **aromatische**



Mineralöl aus Druckfarben

- Siedebereich 250 - 300 °C
- Durchschnittliches relatives Molekulargewicht ~ 300
- Kohlenwasserstoffe mit bis zu maximal 28 C-Atomen
- C-Zahl bei 5 % Destillationspunkt liegt oft unter 15
- 15-25 % Aromaten:
 - 1 bis 4 aromatische Ringe; bis zu 97 % alkyliert

Biedermann und Grob (2010) Eur Food Res Technol 230: 785-796.

Mineralöl **ohne** Aromaten – Food-grade mineral oils:

Toxikologische Prüfung auf

erbgutverändernden Eigenschaften (Genotoxizität),

sub/chronischen Toxizität,

Kanzerogenität und

Akkumulation im Körper.

Toxikologische Wirkungen (Entzündungsreaktionen, Histiozytose) waren abhängig von der Viskosität des Mineralöls und ihrer Akkumulation im Körper:

in Lymphknoten, Leber, Niere und Milz
nach oraler Gabe (90-Tage Studie an Ratten).

SCF (1995): http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_37.pdf,

EFSA (2006): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620770938.htm,

JECFA (2002, 2009): http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_913.pdf

Mineralöl ohne Aromaten: Bewertungen

*59th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2002),
WHO Technical Report Series 913*

Bezeichnung	ADI [mg/kg KG]	Viskosität bei 100 °C [mm ² /s]	C-Zahl bei 5 % Destillationspunkt
Mineralöl (hohe Viskosität)	0 - 20	> 11	≥ 28
Mineralöl (mittlere und niedrigere Viskosität) Klasse I	0 - 10	8,5 - 11	≥ 25
Mineralöl (mittlere und niedrigere Viskosität) Klasse II	0 - 0,01*	7,0 – 8,5	≥ 22
Mineralöl (mittlere und niedrigere Viskosität) Klasse III	0 - 0,01*	3,0 – 7,0	≥ 17

***) temporärer ADI** bestehend bis Ende 2011; fehlende Daten bezüglich Relevanz der in Fischer 344 und Sprague-Dawley Ratten erhaltenen Befunde für den Menschen

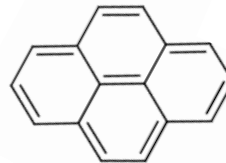
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffen (PAK)

Die Anwesenheit von aromatischen Kohlenwasserstoffen in Mineralölen – insbesondere von polyzyklischen aromatischen Verbindungen – führt zu **mutagenen und kanzerogenen Wirkung**.

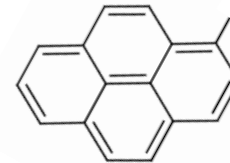
(Doak et al., 1983; Roy et al., 1988)

Toxikologische Bewertung und Einstufung der PAK (als Einzelstoffe):

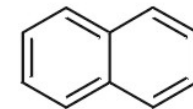
„nicht Krebs erzeugend“, z.B. Pyren



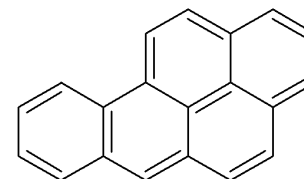
„Krebs erzeugend“, z.B. 1-Methylpyren



„möglicherweise Krebs erzeugend beim Menschen“, z.B. Naphthalin



„Krebs erzeugend beim Menschen“, z.B. Benzo(a)pyren



Mineralöl aus Druckfarben:

Die aromatische Fraktion im Mineralöl aus dem Zeitungsdruck enthält hauptsächlich Kohlenwasserstoffe mit

bis zu 4 aromatischen Ringen,

die **bis zu 97 % alkyliert** sind.

Alkylierte PAK:

Alkylierte PAK sind bislang nur wenig untersucht. Die Daten zu Vorkommen, Metabolismus und toxikologischen Wirkungen sind auf wenige Kongenere beschränkt.

Alkylierungen der aromatischen Ringsysteme können einen Einfluss auf den Metabolismus und die biologische Aktivität der Verbindungen haben und **zu anderen toxikologischen Eigenschaften führen** (z.B. Kanzerogenität: 9-Methylantracen; 9,10-Methylantracen; 1-Methylpyren).

(LaVoie et al., 1985; Rice et al., 1987)

Mineralöl aus Druckfarben:

Zusammenfassung:

- **Bewertung von Mineralölen mit Aromaten-Anteil:**
unzureichende Daten zur Genotoxizität,
keine tierexperimentellen oralen Studien zur Kanzerogenität.
- **Bewertungen von Mineralölen ohne Aromaten (JECFA).**
Mineralöl mit mittlere und niedrigere Viskosität Klasse III:
temporärer ADI von 0 – 0,01 mg/kg KG

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

D. Wölfle,
N. Hellwig

Bundesinstitut für Risikobewertung
Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

www.bfr.bund.de • Fax 030 - 84 12- 3763

Detlef.Woelfle@bfr.bund.de • Tel. 030 - 84 12 – 3419

Nicole.Hellwig@bfr.bund.de • Tel. 030 - 84 12 – 3037

PAK in Lebensmitteln

European Food Safety Authority (EFSA, 2008):

Liste von 16 PAK zielt auf Vorkommen in Lebensmitteln und unter der Berücksichtigung ihrer krebserzeugenden bzw. genotoxischen Wirkung:

Benzo[a]anthracen, Benzo[a]pyren, Benzo[b]fluoranthren, Benzo[j]fluoranthren, Benzo[k]fluoranthren, Benzo[ghi]perylen, Chrysene, Cyclopenta[cd]pyren, Dibenz(a,h)anthracen, Dibenzo[a,e]pyren, Dibenzo[a,h]pyren, Dibenzo[a,i]pyren, Dibenzo[a,l]pyren und Indeno(1,2,3-cd)pyren, 5-Methylchrysen und Benzo[c]fluoren.

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/724.pdf>

Die U.S.-EPA hat 7 PAKs als wahrscheinliche Humankanzerogene klassifiziert.

Mineralöl (aromatische Fraktion):

Alkylierte PAK:

9-Methylantracen,

9,10-Dimethylantracen,

1-Methylpyren

sind im Gegensatz zu ihren rein aromatischen Homologen Anthracen und Pyren im Tierversuch kanzerogen.

(LaVoie et al., 1985; Rice et al., 1987)

7,12-Dimethylbenz[a]anthracen

ist sehr viel stärker kanzerogen als das rein aromatische Benz[a]anthracen.

(Coombs et al., 1976)

Beschreibung durch petrochemische Kenngrößen:

- physikalische Größen (Dichte, Brechzahl, Flammpunkt, Anilinpunkt ...)
- Siedebereich
- Kohlenstoffzahl (C-Zahl) beim 5 % Destillationspunkt
- Viskosität
- Durchschnittliches relatives Molekulargewicht
- Gehalt an Aromaten

polyzyklische Aromaten mit einem 3- bis 7-Ringsystem

(IP346/92, Institute for Petroleum 1992, BSI Standards)

Summe aus individuellen polyzyklische Aromaten

(Methode von Prof. G. Grimmer, Fresenius, Analytische Chemie, 1983)