

# **Aktueller Stand aus toxikologischer Sicht**

**Detlef Wölfle**

**Nicole Hellwig**

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

# Mineralöl aus Lebensmittelverpackungen: Stellungnahmen des BfR

- **Übergänge aus Verpackungsmaterialien (Faltkartons)**

**BfR-Stellungnahme** Nr. 008/2010 des BfR vom 09. Dezember 2009

[http://www.bfr.bund.de/cm/343/uebergaenge\\_von\\_mineraloel\\_aus\\_verpackungsmaterialien\\_auf\\_lebensmittel.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/uebergaenge_von_mineraloel_aus_verpackungsmaterialien_auf_lebensmittel.pdf)

- **Fragen und Antworten zu Mineralöl-Übergängen auf Lebensmittel**

**FAQ des BfR** vom 10. März 2010

[http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_mineraloel\\_uebergaengen\\_aus\\_verpackungsmaterialien\\_auf\\_lebensmittel.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen_und_antworten_zu_mineraloel_uebergaengen_aus_verpackungsmaterialien_auf_lebensmittel.pdf)

- **Kontaminanten in Recyclingpapier**

**9. BfR-Forum Verbraucherschutz:** Bewertung aus toxikologischer Sicht

[http://www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung\\_der\\_kontaminanten\\_aus\\_toxikologischer\\_sicht.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung_der_kontaminanten_aus_toxikologischer_sicht.pdf)

- **Formulierungsmittel für Papier (C10 - C16 ohne Aromaten)**

**BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände (BeKo, April 2011)**

[http://www.bfr.bund.de/cm/343/7\\_sitzung\\_der\\_bfr\\_kommission\\_fuer\\_bedarfsgegenstaende.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/7_sitzung_der_bfr_kommission_fuer_bedarfsgegenstaende.pdf)

# Mineralöl – Petroleum Mineral Oils

## Definition:

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

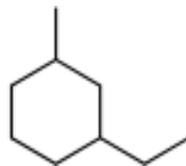
*(Römpp - Chemielexikon; 1990)*

## Unterteilung der Kohlenwasserstoffe in:

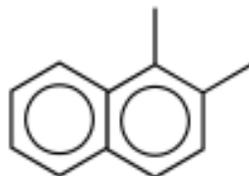
- **paraffinische** (gesättigte kettenförmige Kohlenwasserstoffe)



- **naphthenische** (gesättigte ringförmige Kohlenwasserstoffe)



- **aromatische**



# Mineralöl aus Druckfarben

## **Beschreibung durch petrochemische Kenngrößen:**

- Siedebereich 250 - 300 °C
- Durchschnittliches relatives Molekulargewicht ~ 300
- C-Zahl: <15 (5 % Destillationspunkt) bis zu maximal 28 C-Atomen
- Gehalt an **Aromaten**: 15-25%  
1 bis 4 aromatische Ringe; bis zu 97 % alkyliert

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

## **Bestimmungen:**

Summe aus individuellen polyzyklische Aromaten

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

polyzyklische Aromaten mit einem 3- bis 7-Ringsystem

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

# Bewertungen für Lebensmittel

## Mineralöl ohne Aromaten:

JECFA (2002, 2009)



SCF (1995)

EFSA (2006)



## Mineralöl in Lebensmitteln:

**Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA)  
Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM, in Vorbereitung)**

# Toxikologische Datenanforderung für Substanzen im Kontakt mit Lebensmittel

<b>Migrationshöhe</b>	<b>Toxikologische Daten</b>
< 0,05 mg/kg LM	Prüfung auf erbgutverändernde Eigenschaften (3 Genotoxizitätstests)
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 orale Toxizität und Kanzerogenität; Reproduktionstoxikologische Studie

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

**JECFA (2002, 2009):** [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_913.pdf](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 <sup>2</sup> /s]	C-Zahl am 5 % Destillationspunkt
Mineralöl (hohe Viskosität)	<b>0 - 20</b>	> 11	≥ 28
Mineralöl (mittlere und niedrigere Viskosität) Klasse I	<b>0 - 10</b>	8,5 - 11	≥ 25
Mineralöl (mittlere und niedrigere Viskosität) Klasse II	<b>0 - 0,01*</b>	7,0 – 8,5	≥ 22
Mineralöl (mittlere und niedrigere Viskosität) Klasse III	<b>0 - 0,01*</b>	3,0 – 7,0	≥ 17

**\*) temporärer ADI**

# Mineralöl **ohne** Aromaten: Humandaten

## **Relevanz der histologischen Befunde in Ratten für den Menschen?**

Nachweis von Mineralöl in Biopsien oder post-mortem: Lymphknoten, Leber, Milz

## **Morphologische Unterschiede:**

In Fischer 344 Ratten: folliculäre Epitheloidzellgranulome/Mikrogranulome

Beim Menschen: Lipogranulome/Riesenzellen (klinische Signifikanz?)

*Cruikshank und Thomas (1984); Dincsoy et al. (1982);  
Wanless und Geddie (1985); Carlton et al. (2001)*

## **Nachweis von Mineralöl (vor allem C17-C32 (C23/C24))**

in humanem Fettgewebe und Muttermilch:

Fettgewebe: 15-360 mg/kg Fett

Muttermilch:

nach 4 Tagen: 10-355 mg/kg Fett

nach 20 Tagen: <5-285 mg/kg Fett (Salben)

*Concin et al. (2008)*

# Mineralöl **ohne** Aromaten: Metabolismus

## Metabolismusstudie zur Klärung der Stamm-Unterschiede

(Cravedi et al., 2011):

Rattenstämme: Fischer 344, Sprague-Dawley, Wistar

Hepta- und Octadecan (84  $\mu\text{M}$  bzw. 54  $\mu\text{M}$ )

Messung in Darm- und Leber-Mikrosomen

### Heptadecan-Metabolismus in Leber-Mikrosomen (pmol / h / mg Protein)

Rattenstamm	♂	♀
Fischer 344	91 $\pm$ 24	73 $\pm$ 20
Sprague-Dawley	173 $\pm$ 87	141 $\pm$ 60
Wistar	334 $\pm$ 116	398 $\pm$ 111

# Mineralöl **ohne** Aromaten: neue Toxikokinetikstudien

## Studie zur Klärung der Stammunterschiede

(CONCAWE, 2011):

Fischer 344 und Sprague-Dawley Ratten

Einmalgabe eines Weißöls mit niedriger Viskosität:

2 bzw. 3 Dosierungen im Bereich des N/LOAEL (20 - 1500 mg/kg KG)

Bestimmung der Weißöl-Konzentration in Blut und Leber bis 96h nach Gabe.

Höhere Bioverfügbarkeit des Weißöls in Fischer 344 Ratten

Konsistente Blutkonzentration ( $<0,6 \mu\text{g/ml}$ ) in beiden Rattenstämmen  
beim jeweiligen NOAEL (20 mg/kg KG bei Fischer 344 Ratten)

# Mineralöl **ohne** Aromaten: neue Toxikokinetikstudien

Probandenstudie (CONCAWE, 2011):

Einmalgabe eines Weißöls mit niedriger Viskosität (Klasse III; 1 mg/kg KG)  
Bestimmung der Weißöl-Konzentration im Blut bis 168h nach Gabe.

Die Weißöl-Konzentrationen im Blut lagen bei allen Probanden  
unter dem Detektionslimit (0,16 µg/ml)

# Mineralöl **ohne** Aromaten: Toxikokinetik

- Bestätigung der unterschiedlichen Toxikokinetik in den verschiedenen Rattenstämmen bzw. Spezies: Höhere Blut- und Leberkonzentrationen in Fischer 344-Ratten.
- **Die Akkumulation der Substanz im Körper wird nach Einmalgabe nicht erfasst.**
- Für die Bewertung der Toxizität (NOAEL-Konzentration) sollte die „**steady-state**“-**Körperlast** (in Leber, Lymphknoten, Körperfett) nach Mehrfachgabe der Substanz zugrunde gelegt werden.
- Ist eine Dosis von 1 mg/kg KG für die Aufnahme von Mineralöl über Lebensmittel eine worst case-Annahme?

## Mineral hydrocarbons C10 – C16 ohne Aromaten

Mineralölgemische (ohne Aromaten) mit einer Kohlenstoffzahl von C10 bis C16 werden **als Formulierungsmittel zur Papierherstellung** verwendet.

Sie fallen nicht unter die Bewertung der JECFA zu Weißölen mit einer mittleren und niedrigen Viskosität (Klasse III;  $\geq$ C17) .

Zur Bewertung wurden dem BfR Daten vorgelegt bezüglich:

erbgutverändernden Eigenschaften (Genotoxizität),  
subchronischen Toxizität und  
Akkumulation im Körper.

## Mineral hydrocarbons C10 – C16:

BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände (BeKo, April 2011)

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Kohlenwasserstoffverbindungen bis C16 nicht im Körper akkumulieren (Akkumulation vor allem mit >C20).

*CONCAWE (1993); Cravedi et al., 2011; Dummond et al. (1999); Scotter et al. (2003)*

Subchronische Studien (orale 90-Tage Studien mit Sprague-Dawley Ratten) mit Mineralölgemischen niedriger Kohlenstoffzahl (C10 bis C16) ergaben:

Toxikologische Wirkungen (u.a. erhöhte Lebergewichte und hepatozelluläre Hyperplasie) mit einem NOAEL von 100 mg/kg KG/Tag.

Intra-/Interspezies Sicherheitsfaktor von 100 und ein zusätzlicher Faktor von 5 (Sensitivität der Versuchstiere; fehlende Daten zur Toxikokinetik) führen zu einem tolerierbaren Übergang dieser Lösemittel von maximal:

**12 mg/kg Lebensmittel**  
(temporärer Wert, Überprüfung in 2 Jahren)

[http://www.bfr.bund.de/cm/343/7\\_sitzung\\_der\\_bfr\\_kommission\\_fuer\\_bedarfsgegenstaende.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/7_sitzung_der_bfr_kommission_fuer_bedarfsgegenstaende.pdf)

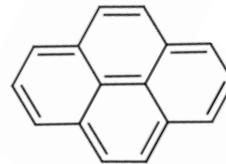
# Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffen (PAK)

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):

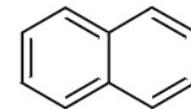
„nicht Krebs erzeugend“, z.B. Pyren



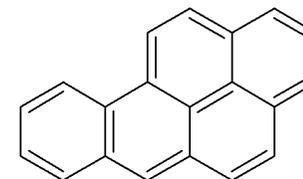
„Krebs erzeugend“, z.B. 1-Methylpyren



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



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



# 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 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.

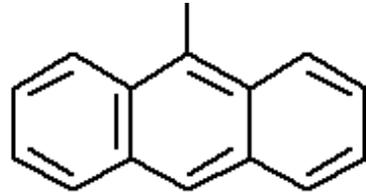
### Alkylierte PAK:

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

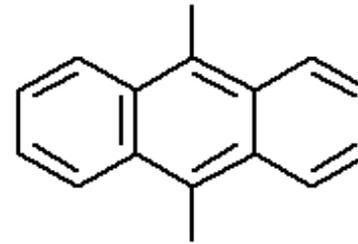
**Alkylierungen der aromatischen Ringsysteme können** einen Einfluss auf den Metabolismus und die biologische Aktivität der Verbindungen haben und **zu anderen toxikologischen Eigenschaften führen**.

# Alkylierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

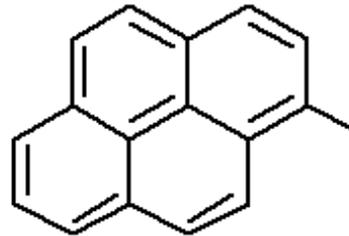
9-Methylantracen,



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)*

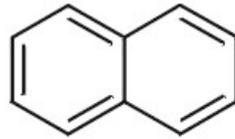
7,12-Dimethylbenz[a]anthracen

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

*(Coombs et al., 1976)*

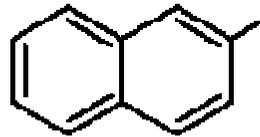
# Alkylierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Naphthalin



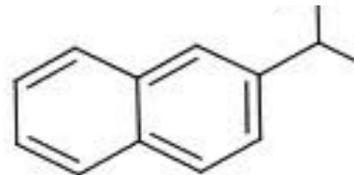
und

Methylnaphthalin



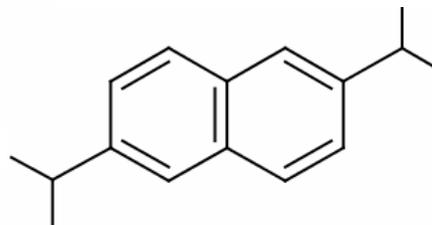
→ induzieren Lungengewebsnekrosen (Krebs-Potential aufgrund von chronischen Entzündungen des nasalen bzw. pulmonalen Gewebes)

2-Isopropylnaphthalin



und

2,6-Diisopropylnaphthalin



→ zeigen diese Effekte nicht.

Die Alkylsubstitution des aromatischen Rings verhindert bei DIPN die Ringoxidation und damit die Umwandlung zu toxischen Reaktionsprodukten.

# 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:**

Mineralöl mit mittlere und niedrigere Viskosität Klasse III (JECFA):

temporärer ADI von 0 – 0,01 mg/kg KG

„Hydrocarbon Solvents“ C10 – C16 (BfR):

temporärer Migrationswert von 12 mg/kg LM

# DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

D. Wölfle,  
N. Hellwig

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

[www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de) • Fax 030 - 84 12- 3763

[Detlef.Woelfle@bfr.bund.de](mailto:Detlef.Woelfle@bfr.bund.de) • Tel. 030 - 84 12 – 3419

[Nicole.Hellwig@bfr.bund.de](mailto:Nicole.Hellwig@bfr.bund.de) • Tel. 030 - 84 12 – 3037