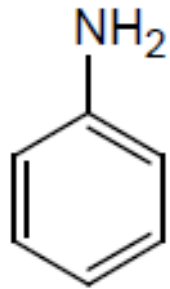


Primäre aromatische Amine in Druckfarben für den Lebensmittelkontakt

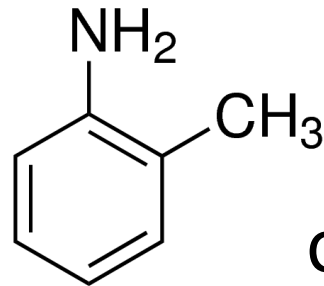
Detlef Wölfle

Karla Pfaff

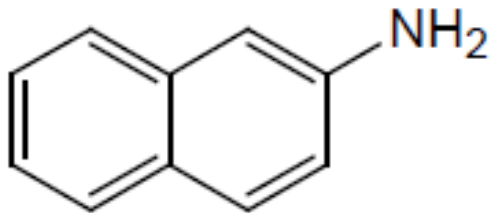
Strukturen von primären aromatischen Aminen



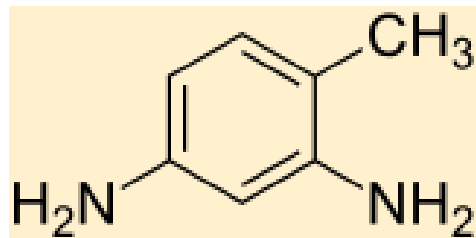
Anilin



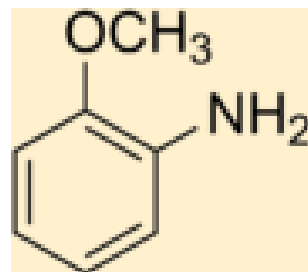
o-Toluidin



2-Naphthylamin



2,4-Toluyldiamin



o-Anisidin

**Einstufung gemäß
Verordnung (EG) Nr.
1272/2008**



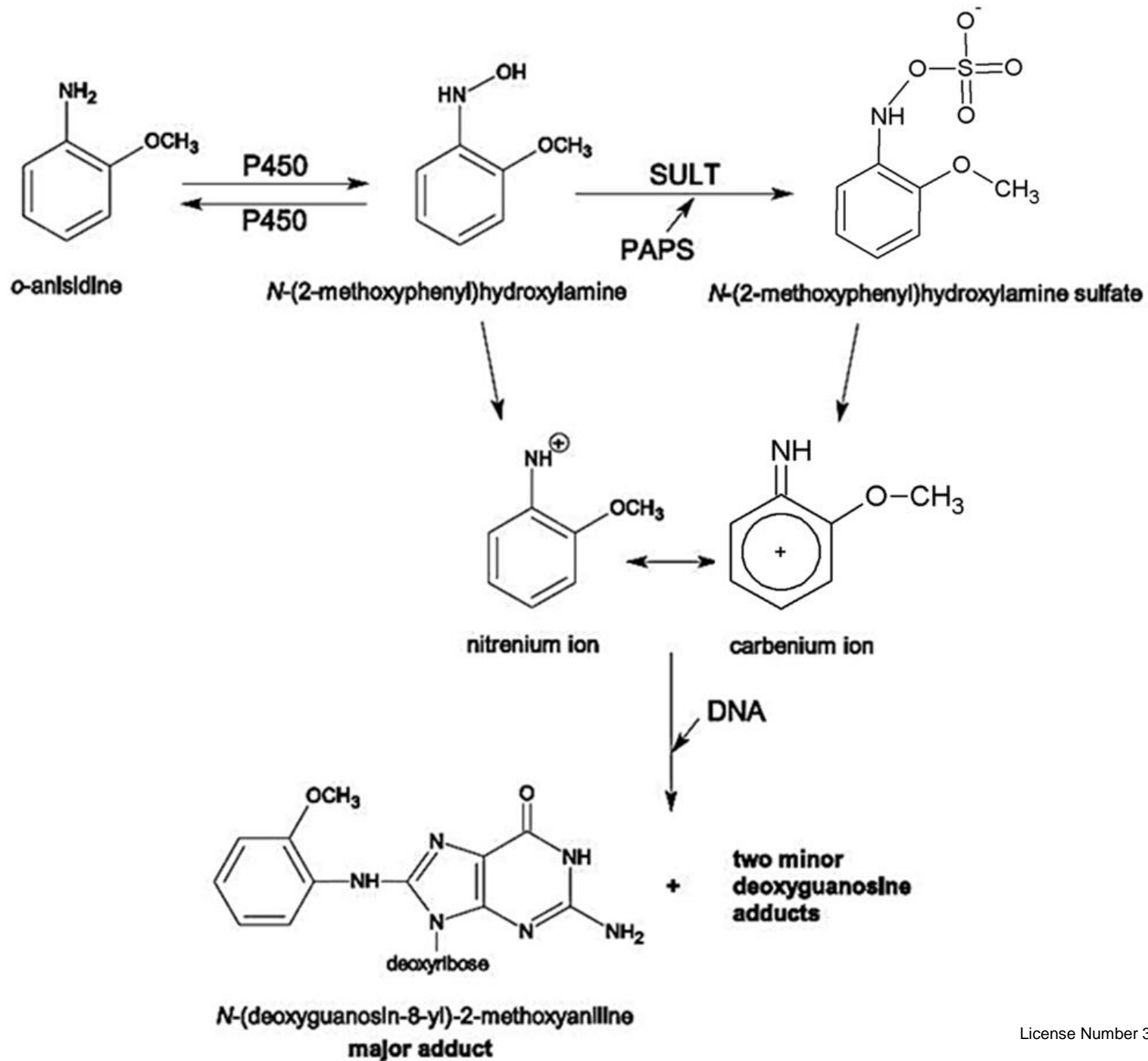
**Carc. 2 Kann vermutlich
Krebs erzeugen**

Carc. 1B Kann Krebs erzeugen

Carc. 1A Kann Krebs erzeugen

Carc. 1B Kann Krebs erzeugen

DNA-Adduktbildung



License Number 3590760855404

Verbraucherausposition

Zigarettenrauch

Lebensmittel

Arzneimittel

Pflanzenschutzmittel

Azofarbstoffe in

Lebensmitteln

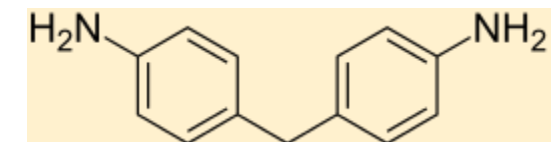
Textil, Leder, Spielzeug

Fingermalfarben

Haarfärbemittel

Tattoos

Druckfarben



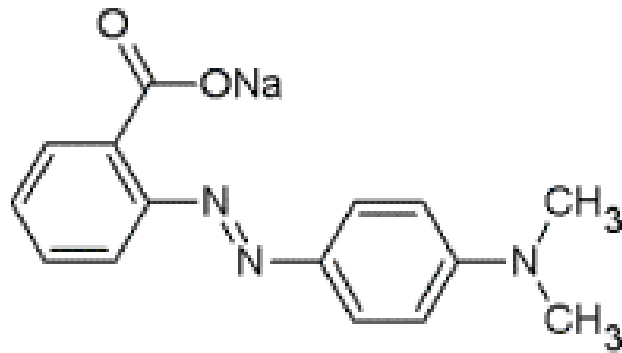
Lebensmittelbedarfsgegenstände aus

Kunststoff: z.B. Küchenutensilien aus Polyamid

Gummi: z.B. Melkanlagen (aus Alterungsschutzmitteln)

Papier: z.B. Servietten, Bäckertüten

Azofarbstoffe



Methylrot

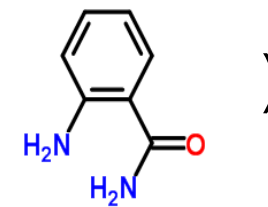
- paA (z.B. Anilin) bei der Herstellung von Azofarbstoffen → **Verunreinigung** (auch bei der Synthese einiger anderer Pigmente)
- paA können bei der **reduktiven Spaltung** durch Bakterien (Haut, Darm) oder körpereigene Enzyme entstehen (Leber, Haut)
- **Verwendungsbeschränkungen** für Azofarbstoffe, die in krebserzeugende aromatische Amine gespalten werden können:
Bedarfsgegenstände-Verordnung
REACH-Verordnung (1907/2006), Anhang XVII (Nr. 43):
max. zulässiger Gehalt ≤ 30 ppm (für aromatische Amine in Anlage 8)

Regulation von paA in Kunststoffen im Kontakt mit Lebensmitteln

Die **Verordnung (EU) Nr. 10/2011** für Materialien und Gegenstände aus Kunststoff im Kontakt mit Lebensmitteln:

Einige paA sind aufgrund gesundheitlicher Bewertungen mit einem **spezifischen Migrationsgrenzwert (SML)** gelistet.

(Bsp.: 2-Aminobenzamid mit 0,05 mg/kg



Nicht spezifisch bewertete paA dürfen dagegen nicht in einer nachweisbaren Menge übergehen.

Nachweisgrenze für die **Summe der paA**:

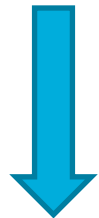
0,01 mg / kg Lebensmittel oder Lebensmittelsimulanz.

Gegenstand der Bewertung durch das BfR

- **Anfragen aus den Bundesländern:**
Bei intensiv bedruckten Papieren im Kontakt mit Lebensmitteln (Servietten, Bäckertüten, Einschlagpapier) wird häufig eine auffällige Migration von paA analytisch nachgewiesen.
- Es kam zu vermehrten Beanstandungen im Schnellwarnsystem (RASFF).
- Anfrage an das BfR mit der Bitte um toxikologische Bewertung der paA-Übergänge.

Ausgangspunkt für die Risikobewertung von Kanzerogenen

T25-Wert: die Dosis im Tierversuch,
bei der 25 % der Versuchstiere (Ratten)
einen Tumor entwickeln*
(*o*-Anisidin: 39,7 mg/ kg KG/ Tag)**



: Faktor zur Berücksichtigung der Metabolismusraten***

$$HT25 = T25 / (KG_{\text{Mensch}} / KG_{\text{Tier}})^{0,25}$$

HT25-Wert: hypothetische Dosis,
die bei Menschen einer 25%igen Tumorinzidenz entspricht
(*o*-Anisidin: 9,9 mg/ kg KG/ Tag)**

*) SCHER/SCCP/SCENIHR (2009) Scientific opinion on risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances, 21 January 2009.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_113.pdf

***) ECB (2002) European Union Risk Assessment Report on *o*-anisidine

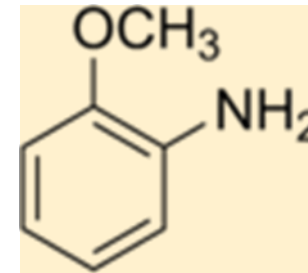
<http://echa.europa.eu/documents/10162/c556ccd6-05be-41ab-a896-058ca6b8fae3>

*) ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

<http://echa.europa.eu/web/guest/guidance-documents/guidance-on-informationrequirements-and-chemical-safety-assessment>

Modellrechnung des BfR: **o-Anisidin** (1)



Berechnung der **täglichen Exposition**

Unter den **Annahmen**, dass

- der Gehalt von o-Anisidin im Lebensmittel 0,01 mg/kg beträgt und
- eine 60 kg schwere Person lebenslang täglich 1 kg eines so belasteten Lebensmittels verzehrt

ergibt sich eine Exposition von **0,00017 mg/ kg KG/ Tag.**

Modellrechnung des BfR: o-Anisidin (2)

$$\begin{aligned} \text{HT25} &= 9,9 \text{ mg / kg KG/ Tag} \\ \text{Exposition: } &0,00017 \text{ mg / kg KG/ Tag} \end{aligned}$$

Berechnung eines **Margin of Exposure***

$$\begin{aligned} \text{HT25/ Exposition} &= \\ 9,9 \text{ mg/ kg KG} / 0,00017 \text{ mg/ kg KG} &= \mathbf{6 \times 10^4} \end{aligned}$$

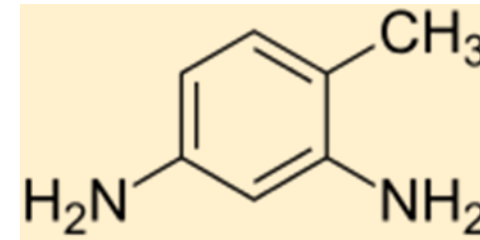
* Beim *Margin of Exposure* handelt es sich um das Verhältnis zwischen: der niedrigsten Dosis, bei der noch negative Auswirkung festgestellt werden, und dem Expositionsniveau der Substanz in einer Population. (EFSA, 2012)

Berechnung des **Krebsrisikos** über die Lebenszeit:

$$\begin{aligned} \text{Exposition} / [\text{HT25}/0,25] &= \\ 0,00017 \text{ mg/ kg KG} / [9,9 \text{ mg/ kg KG} / 0,25] &= \mathbf{4 \times 10^{-6}} \end{aligned}$$

Modellrechnung des BfR: 2,4-Toluyldiamin

HT25 = 0,5 mg / kg KG/ Tag*
Exposition: 0,00017 mg / kg KG/ Tag



Berechnung eines Margin of Exposure

HT25/ Exposition =
0,5 mg/ kg KG / 0,00017 mg/ kg KG = **3 x 10³**

Berechnung des Krebsrisikos über die Lebenszeit:

Exposition / [HT25/0,25] =
0,00017 mg/ kg KG / [0,5 mg/ kg KG / 0,25] = **8 x 10⁻⁵**

*) 4-Methyl-m-phenylenediamine (toluene-2,4-diamine), Summary Risk Assessment Report (2008)
<http://echa.europa.eu/documents/10162/a306907a-8401-4a75-8a84-88b9f225d5cf>

Risikobetrachtung: „Margin of Exposure“

MoE für o-Anisidin: 6×10^4

MoE für 2,4-Toluyldiamin: 3×10^3

SCHER, SCCP, SCENIHR, 2009:

“Depending on the quality of the animal carcinogenicity data and the number of dose levels used in these studies, the dose-descriptors **T25** or the **BMD(L)** are used as points of departure for risk estimation...”

EFSA, 2005:

“The Scientific Committee is of the view that in general a **margin of exposure of 10,000 or higher**, if it is based on the BMDL10 from an animal carcinogenicity study, ..., would be **of low concern** from a public health point of view. Moreover a margin of exposure of that magnitude **should not preclude** the application of risk **management measures** to reduce human exposure”.

Risikobetrachtung: Krebsrisiko

für o-Anisidin:	4×10^{-6}
für 2,4-Toluyldiamin:	8×10^{-5}

SCHER, SCCP, SCENIHR, 2009:

“The decision whether a calculated **lifetime cancer risk is of concern** or not is a political question....It has been found that the cancer risk decision points used for *lifetime* exposure of the general population are generally in the range of **10^{-5} to 10^{-6}** .”

ECHA, 2008:

“Although there is **no EU legislation setting the 'tolerable' risk level for carcinogens** in the society, cancer risk levels have been set and used in different contexts (for various values previously applied within and outside the EU).

Based on these experiences, **cancer risk levels of 10^{-5} and 10^{-6}** could be seen as indicative tolerable risks levels when setting DMELs* for workers and the general population, respectively.”

) DMEL (derived minimal effect level), a reference risk level which is **considered to be of very low concern. DMEL derived in accordance with the guidance should be seen as a tolerable level of effects and it should be noted that it is not a level where no potential effects can be foreseen.*

Risikobetrachtung des BfR

Die hypothetischen **Risiken liegen in Grenzbereichen** von Werten, die als tolerabel betrachtet werden, bzw. im nicht tolerablen Bereich.

Die Exposition gegenüber den krebserzeugenden paA sollte so weit wie möglich minimiert werden (ALARA).

Diese Betrachtungen gelten nicht nur für Servietten und Bäckertüten, sondern sind grundsätzlich auf Übergänge von krebserzeugenden paA auf Lebensmittel übertragbar, z.B. aus anderen bedruckten Lebensmittelbedarfsgegenständen oder aus Kunststoffen.

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/primaere-aromatische-amine-aus-bedruckten-lebensmittelbedarfsgegenstaenden-wie-servietten-oder-baeckertueten.pdf>

Empfehlungen des BfR für den Hersteller

Anwendung des **ALARA-Prinzips**

für kanzerogene paA (Carc 1A, 1B) durch

- Absenkung ihrer Gehalte in den Pigmenten
- Verwendung von weniger problematischen Aminen.

Verband der deutschen Lack- und Druckfarbenindustrie (2014):

„Mit den optimierten Druckfarbenprodukten können die ...gestellten Anforderungen eingehalten werden.“

<http://www.druckfarben-vdl.de>

Empfehlungen des BfR zu paA im Rahmen der vorgesehenen Regelung zu Druckfarben

**Nachweisbarkeitsgrenze für die Summe der paA
von 0,01 mg/kg**

+

**Nachweisbarkeitsgrenze für kanzerogene paA
(Carc 1A, 1B) als Einzelsubstanzen
von 0,002 mg/kg**

Diese Empfehlung wird im aktuellen Entwurf einer Verordnung zur Änderung der Bedarfsgegenständeverordnung („Druckfarbenverordnung“) aufgegriffen.

*Mit den gegenwärtig zur Bestimmung von paA angewandten Methoden ist eine **Nachweisgrenze von 0,002 mg/kg analytisch realisierbar.***

Laborvergleichsuntersuchung zur Bestimmung von primären aromatischen Aminen in Kaltwasserextrakten aus Servietten



Teilnehmer: 20 Laboratorien aus vier Ländern

Verwendete Methoden:

HPLC-MS/MS, HPLC-MS, HPLC-DAD, GC-MS/MS

Proben: - Kaltwasserextrakte aus Blindwert-Servietten, dotiert mit 4 paA auf zwei Konzentrationsniveaus (4 bzw. 10 µg/l)
- vier Servietten mit je einem paA

Ergebnisse:

- HorRat-Werte max. 1,91 selbst bei Verwendung der gekappten Horwitz-Standardabweichung
- Hoher Anteil zufriedenstellender Ergebnisse ($|z_u| \leq 2$):
88% der Ergebnisse für die Kaltwasserextrakte
77% der Ergebnisse für die Servietten

→ **Analyse der paAs wird sehr gut beherrscht.**

Empfehlungen des BfR für die Regelung zu paA in der Verordnung (EU) 10/2011

Für krebserzeugende paA (Carc 1A, 1B)*
als Hydrolyseprodukte von Isocyanaten (in VO (EU) 10/2011)
und als Migrat aus Polyamid-Küchenutensilien
sollte geprüft werden, ob die alleinige Ausschöpfung des
Summengrenzwertes „nicht nachweisbar bei einer Nachweisgrenze
von 0,01 mg/kg“ ein ausreichendes Schutzniveau darstellt.

Nach Ansicht des BfR sollte,
**zusätzlich für den Übergang dieser Stoffe als Einzelsubstanz
eine Nachweisgrenze von 0,002 mg/kg** festgelegt werden.

- *) 4,4'-Methyldianilin (aus Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat)*
- 2,4-Diaminotoluol (aus 2,4-Toluoldiisocyanat)*
- 4,4'-Oxydianilin (aus Diphenylether-4,4'-diisocyanat)*
- 3,3'-Dimethylbenzidin (aus 3,3'-Dimethyl-4,4'-diisocyanatobiphenyl)*

Empfehlungen des BfR für VerbraucherInnen

Verbraucherinnen und Verbraucher können eine **langfristige Aufbewahrung von Lebensmitteln in bedruckten Papierverpackungen bzw. eingewickelt in bedruckten Servietten** (Farbbereich gelb - orange - rot) **vermeiden.**

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-primären-aromatischen-aminen-in-druckfarben-für-papierservietten-und-lebensmittelverpackungen.pdf>



DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

D. Wölfle, K. Pfaff

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • 10589 Berlin

Tel. 0 30 - 184 12 - 0 • Fax 0 30 - 184 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de