



Miljø- og  
Fødevareministeriet  
Miljøstyrelsen

# Kortlægning og risikovurdering af fremkaldere i termopapir

Kortlægning af kemiske  
stoffer i forbrugerpro-  
dukter Nr. 179

December 2019

Udgiver: Miljøstyrelsen

Redaktion:

Gitte Tang Kristensen<sup>1</sup>

Lars Haahr Jepsen<sup>1</sup>

Sine Abraham Johannesen<sup>1</sup>

Eva Jacobsen<sup>1</sup>

Poul Bo Larsen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Teknologisk Institut

<sup>2</sup> DHI

ISBN: 978-87-7038-138-3

Miljøstyrelsen offentliggør rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, som er finansieret af Miljøstyrelsen. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Må citeres med kildeangivelse.

# Indhold

<b>1.</b>	<b>Forord</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Sammenfatning</b>	<b>6</b>
2.1	Kortlægning og indledende vurdering af farlighed	6
2.2	Kemiske analyser af termopapir	7
2.3	Risikovurdering	8
<b>3.</b>	<b>Executive summary</b>	<b>11</b>
3.1	Survey and introductory hazard assessment	11
3.2	Chemical analysis of thermal paper	12
3.3	Risk assessment	13
<b>4.</b>	<b>Introduktion</b>	<b>16</b>
4.1	Formål	16
<b>5.</b>	<b>Termopapir – værdikæden og anvendelse</b>	<b>17</b>
<b>6.</b>	<b>Kortlægning af fremkaldere i termopapir</b>	<b>18</b>
6.1	Metode	18
6.1.1	Internet- og litteratursøgning	18
6.1.2	Gennemførelse af interviews af interessenter i forhold til termopapir	18
6.2	Fremkaldere på det danske marked i dag	19
6.2.1	Indhold af fremkaldere	22
6.2.2	Pris	23
6.2.3	Egenskaber	24
6.3	Forbrug af fremkaldere	24
6.4	Brugernes holdning til fremkaldere i termopapir	26
6.5	Nye kommercielle fremkaldere	26
6.6	Markedsvurdering, alternative teknologier og eksponering	27
6.7	Farlighedsvurdering af alternativer	28
6.8	Opsummering og konklusion	33
<b>7.</b>	<b>Kemiske analyser af termopapir</b>	<b>36</b>
7.1	Fremskaffelse af termopapir	36
7.1.1	Produktvalg	36
7.1.2	Indsamling af produkter	36
7.2	Fremkaldere i termopapir	37
7.3	Identifikation og indholdsanalyser af fremkaldere	38
7.3.1	Analysemetode	38
7.3.2	Resultater	38
7.4	Migrationsundersøgelser	39
7.4.1	Migrationsbetingelser	40
7.4.2	Resultater	40
7.5	Opsummering og konklusion for kemiske analyser	41
<b>8.</b>	<b>Risikovurdering</b>	<b>43</b>

8.1	Eksponeringsvurdering	43
8.2	Farlighedsvurdering	44
8.3	Risikovurdering	54
8.3.1	Risikokarakterisering	54
8.3.2	Usikkerheder og begrænsninger	54
8.3.3	Konklusion	55
<b>9.</b>	<b>Forkortelser</b>	<b>56</b>
<b>10.</b>	<b>Referencer</b>	<b>57</b>
	<b>Bilag 1.Toksikologiske vurderinger af BPS, D-8 og TGSA</b>	<b>59</b>

# 1. Forord

Denne rapport beskriver resultaterne af en opgave om kortlægning og en screening af indholdsstoffer i termopapir, migration fra termopapir og den potentielle risiko i ét specifikt eksponeringsscenarie for hver af tre forskellige anvendelser af termopapir med hver sin fremkaldere. Opgaven er udført i perioden juni til november 2018 for Miljøstyrelsen af Teknologisk Institut med DHI som underleverandør mht. farevurdering, eksponeringsscenarier og risikovurdering.

I december 2016 besluttede Europa-Kommissionen at begrænse anvendelsen af fremkalderen bisphenol A (BPA) i termopapir til maksimalt 0,02 vægtprocent; en begrænsning, der træder i kraft i januar 2020. Med denne baggrund ønskes at vurdere udviklingen i brugen af fremkaldere, og opgavens formål er at indhente information om hvilke alternative fremkaldere, der anvendes i termopapir på det danske marked, indhold og migration af fremkaldere fra udvalgte anvendelser af termopapir samt en risikovurdering af fremkaldere i disse anvendelser.

Projektet blev fulgt af:

- Rune Hjorth, Miljøstyrelsen
- Sara Højriis, Miljøstyrelsen
- Sehbar Khalaf, Miljøstyrelsen
- Gitte Tang Kristensen, Teknologisk Institut
- Eva Jacobsen, Teknologisk Institut
- Poul Bo Larsen, DHI

## 2. Sammenfatning

Termopapir anvendes i dag til flere formål, fx i kasseboner, p-billetter, etiketter, kvitteringer fra bank- og betalingskortautomater samt billetter til offentlig transport og boardingkort. Der anvendes varme til at fremkalde tekst eller billede på papiret, og for at dette er muligt indeholder papiret en fremkalder, som bl.a. kan være bisphenol A (BPA). BPA er klassificeret som reproduktionsskadeligt kategori 1B, "Kan skade forplantningsevnen eller det ufødte barn", og EU har vedtaget en begrænsning af indholdet af BPA i termopapir på 0,02 vægt% fra januar 2020, hvorfor der efterspørges alternative fremkaldere til termopapir.

På denne baggrund er fremkaldere til termopapir på det danske marked kortlagt, en række produkter er indhentet til en screenings-analyse for indhold og migration, ligesom der er opstillet realistiske worst case eksponeringsscenerier og foretaget en risikovurdering for tre forskellige fremkaldere i hvert deres scenarie. Resultaterne af dette arbejde er beskrevet i nærværende rapport.

### 2.1 Kortlægning og indledende vurdering af farlighed

Kortlægningen af fremkaldere i termopapir på det danske marked er udført via faglitteraturen, ved at konsultere producenter for tilgængelig viden samt via interviews af danske aktører i værdikæden, dvs. convertere, importører, distributører/forhandlere af termopapir samt brugere af termopapir.

Overordnet set viser kortlægningen, at BPA, bisphenol S (BPS) og Pergafast 201 er de primært anvendte fremkaldere i termopapir på det danske marked, mens D-8 muligvis også er til stede. Dette stemmer generelt overens med oplysninger om det europæiske marked, idet der dog observeres væsentlige forskelle på hyppigheden af forekomsten af termopapir med de enkelte fremkaldere mellem lande. Anvendelsen af BPA som fremkalder i termopapir er faldet både i Danmark og EU. Det gennemsnitlige fald estimeres dog til at være større i Danmark end i Europa. Samtidig er anvendelsen af alternativer øget. Dette menes at skyldes aktiv stillingtagen til problematikken om BPA blandt brugere af termopapir, hvoraf mange derfor vælger produkter med phenol- eller BPA-frie fremkaldere. Der er dog stadig en gruppe, ofte mindre virksomheder, som vælger det billigste produkt, dvs. typisk BPA-holdigt termopapir. BPA-indholdet i termopapir er generelt i størrelsesordenen 1 vægt% med eksempler fra litteraturen på 0,5-3 vægt%, og indholdet af alternativerne BPS, Pergafast 201 og D-8 ligger i samme størrelsesorden. Teknisk set er der ikke ulemper forbundet med anvendelsen af BPS eller andre af de identificerede alternative fremkaldere i termopapir, da performance er tilsvarende eller bedre end termopapir med BPA.

**TABEL: Oversigt over fremkaldere i termopapir.**

Fremkalder	Type
Bisphenol A (BPA)	Bisphenol
Bisphenol S (BPS)	Bisphenol
BPS-MAE	Bisphenol
TGSA	Bisphenol
D-90	Bisphenol
D-8	Phenol
Pergafast 201	Phenolfri
UU	Phenolfri

Salget af termopapir er svagt stigende i EU og forventes ifølge størstedelen af aktørerne på markedet ikke at ville falde fremover. Det forventes, at anvendelsen af termopapir flytter sig mod bl.a. flere anvendelser inden for logistik (pakkelabels mv.), mens kasseboner og billetter i højere grad erstattes af elektroniske kvitteringer. Prisforskellen mellem de forskellige typer af termopapir, dvs. med BPA, BPS og phenolfri fremkaldere, er reduceret markant; i 2011 var BPS-holdigt og phenolfrit termopapir hhv. ca. to og fem gange dyrere end BPA-holdigt termopapir. I dag er prisen på BPS-holdigt termopapir svarende til eller en smule højere end BPA-holdigt termopapir, og phenolfrit termopapir koster 16-18 % mere end BPA-holdigt termopapir. Patentet på Pergafast 201 udløber i 2019, hvorfor der er forventning om yderligere reduktion af prisforskellen mellem BPA-holdigt og phenolfrit termopapir i fremtiden. Derudover udvikles nye alternativer med andre fremkaldere eller andre teknologier til print, heriblandt termopapirs-produkterne Alpha® Free og Blu4est®.

Ved en indledende litteratursøgning og indledende farevurdering af de seks mest relevante alternativer kunne det konstateres, at der i høj grad mangler fyldestgørende data for at kunne sammenligne farligheden af BPA med alternativerne, idet de fleste af alternativerne kun er testet i begrænset omfang. Det er derfor på grund af manglende klassificering og væsentligt højere DNEL-værdier (udarbejdet af REACH-registranten) for alternativerne vanskeligt at vurdere, i hvilken udstrækning de er mindre problematiske end BPA, og i hvilken udstrækning de er væsentligt forskellige fra hinanden. TGSA skiller sig dog ud som det eneste alternativ, der er hudsensibiliserende, hvilket må anses for kritisk, da hudeksponering er den dominerende eksponeringsvej ved anvendelsen i kasseboner og mange andre anvendelser af termopapir.

## 2.2 Kemiske analyser af termopapir

Der er blevet indkøbt eller indhentet 30 produkter både fra danske leverandører og fra danske brugere af termopapir. De indhentede produkter blev valgt således, at forskellige anvendelsesområder og materialetyper er repræsenterede, specifikt med fokus på transport, logistik og kultur og primært materialetyperne selvklæbende etiketter og karton/pap.

De seks forskellige fremkaldere BPA, BPS, BPS-MAE, TGSA, Pergafast 201 og D-8, som ved kortlægningen er fundet som mest anvendte i termopapir på det danske marked er bestemt i de indhentede produkter. For samtlige termopapirer er der ved indholdsanalyser identificeret én fremkalder med et indhold på 0,4 -1,6 vægt%, hvilket svarer til forventet niveau for fremkaldere. Derfor er der ikke anledning til at tro, at der findes andre alternative/sekundære fremkaldere i de udvalgte produkter. Pergafast 201, som i kortlægningen blev fundet som et væsentligt anvendt alternativ i termopapir på det danske marked, var ikke blandt de identificerede fremkaldere i de udvalgte termopapirer i denne screening.

Migrationsundersøgelser af seks produkter er udført for at opnå information til eksponerings-scenarier ved anvendelse af termopapiret. Migration af fremkaldere blev observeret for tre ud af seks termopapirer. For et enkelt produkt bestående af papir udgjorde mængden af migreret fremkalder op til 27 % af det totale indhold (se tabel nedenfor). I andre tilfælde var migrationen mindre end 1 %. Migration fra termopapir lavet af papir var væsentlig større end termopapir af karton/pap eller selvklæbende etiketter. Migration af fire forskellige fremkaldere blev undersøgt. Da diversiteten i materialetypen for undersøgte termopapirer kan have en væsentlig indflydelse på migrationen af fremkaldere, er resultaterne fra migrationsundersøgelser for forskellige fremkaldere derfor ikke direkte sammenlignelige.

**TABEL: Opsummering af resultater for indholdsanalyser og migrationsundersøgelser for udvalgte termopapirer.**

		Totalindhold	Migration efter 5 sek.	Migration efter 1 min.
Produkt nr.	Fremkaldere	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
11	TGSA	10000	19 (0,19%)	96 (0,98%)
12	BPS-MAE	8000	-	-
13	TGSA	9200	-	i.a.
16	D-8	3500	26 (0,75%)	130 (3,7%)
22	BPS	7600	1500 (20%)	2100 (27%)
23	D-8	16000	-	i.a.

- betyder, at resultatet er under detektionsgrænsen (10 mg/kg).  
i.a. betyder ikke analyseret.

## 2.3 Risikovurdering

### **Eksponeringsvurdering**

Der blev opstillet ét realistisk worst case eksponeringsscenario relevant for forbrugere for hvert af de tre typer etiketter/billetter, der i migrationstestene viste migration af alternative fremkaldere til kunstig sved.

For TGSA i en vej-selv slikpose etiket antages et scenarie, hvor et barn på 6 år sidder med slikposen i hånden med svedige håndflader i 2 timer, fx mens han/hun ser en film.

For D-8 i biografbilletter antages tilsvarende, at et barn på 6 år sidder og nulrer biografbilletter med svedige hænder og har hudkontakt i op til 2 timer.

For BPS i P-billetter antages, at en voksen person har håndkontakt med billetter i en lomme i ca. ½ time.

På baggrund af billetternes overfladeareal og graden af migration der blev målt, blev følgende dermale eksponeringsværdier estimeret:

TGSA, vej-selv slikposeetiket: 11 µg/kg lgv /dag  
D-8, biografbilletter: 25 µg/kg lgv/dag  
BPS, P-billetter: 26 µg/kg lgv /dag

### **Farlighedsvurdering**

For de relevante alternative fremkaldere TGSA, D-8 og BPS blev den indledende farevurdering fulgt op af en mere detaljeret vurdering af data for stofferne. BPS er den fremkaldere, der er bedst undersøgt, og der blev for dette stof fundet en række nyere publikationer vedrørende de toksikologiske egenskaber, der peger på, at stoffet har tilsvarende skadelige effekter som BPA. For TGSA og D-8 er der kun en meget begrænset datamængde tilgængelig, og for de data der foreligger, er oplysningerne meget mangelfulde.

I Bilag 1 er de toksikologiske data beskrevet og vurderet og ud fra data blev tolerable eksponeringsniveauer for hudkontakt beregnet (DNEL-værdier for forbrugere):

Ved beregning af DNEL-værdierne skal der omregnes fra en oral eksponering i dyreforsøg til dermal eksponering, hvilket vurderes at kunne gøres på to forskellige måder. Den konventionelle metode for omregning benytter forholdet mellem den orale optagelses% og dermal opta-



gelses% til at beregne den dermale tolerable dosis. Da optagelsen typisk er mindre ved dermal eksponering i forhold til oral eksponering, vil DNEL for dermal dosering derfor oftest være højere end den orale DNEL.

Viden for stoffet BPA peger på, at stoffet er mere toksisk ved hudkontakt end ved oralt indtag, fordi stoffet ved oralt indtag hurtigt metaboliseres og inaktiveres i leveren, da blodet fra tarmene føres direkte til leveren, mens dette ikke er tilfældet ved hudoptagelse. Da dette også kan være tilfældet for de alternative fremkaldere, der har stor strukturlighed med BPA, foretages der derfor en alternativ beregning af den dermale DNEL, hvor der tages hensyn til dette forhold.

**TABEL Dermal DNEL-værdier for BPS, D-8 og TGSA beregnet konventionelt og under hensyntagen til nedsat metabolisering.**

	BPS	D-8	TGSA
<b>DNEL dermal (konventionel metode)</b>	0,15 mg/kg IgV/dag (I) 0,022 mg/kg IgV/dag (II)	0,30 mg/kg IgV/dag	0,83 mg/kg IgV/dag
<b>DNEL dermal (nedsat metabolisering)</b>	0,015 mg/kg IgV/dag (I) 0,0036 mg/kg IgV/dag (II)	0,03 mg/kg IgV/dag	0,08 mg/kg IgV/dag

Bemærk at der er beregnet flere DNEL-værdier (I og II) for BPS, hvilket skyldes at nyere undersøgelser peger på en lavere DNEL end den DNEL værdi, der kan beregnes ud fra datagrundlaget, der er tilgængeligt i den nuværende REACH-registrering.

#### Risikokarakterisering

I vurdering af risiko sammenholdes de beregnede eksponeringsværdier for de tre alternative fremkaldere med deres respektive tolerable eksponeringsniveauer (dvs. DNEL-værdierne) og risikokarakteriseringsratioen (RCR = eksponering / DNEL) beregnes:

	Beregnet dermal eksponering mg/kg/dag	DNELdermal (konventionel) mg/kg IgV/dag	RCR (konv.)	DNELdermal (nedsat metabolisering) mg/kg IgV/dag	RCR (metab.)
<b>TGSA, vej-selv sliketiket, barn</b>	0,011	0,83	0,01	0,08	0,14
<b>D-8, biografbillet, barn</b>	0,025	0,30	0,08	0,03	0,83
<b>BPS, P-billet, voksen</b>	0,026	0,15 (I) 0,022 (II)	0,17(I) 1,2(II)	0,015 (I) 0,0036 (II)	1,73(I) 7,2(II)

#### TGSA og D-8

Ved RCR-beregning under anvendelse af konventionelt beregnede DNEL-værdier samt ved beregningerne, hvor DNEL (nedsat metabolisering) anvendes, opnås RCR værdier i intervallet 0,03 til 0,83 for D-8 og TGSA, hvorfor der umiddelbart ikke anses at være nogen sundhedsmæssig risiko forbundet med disse scenarier.

Der skal dog gøres opmærksom på, at TGSA anses for hudsensibiliserende, mens D-8 kan mistænkes for at være hudsensibiliserende. For denne effekt er det ikke muligt at beregne en DNEL-værdi, da tærskelværdier for hudallergi er meget vanskelige at fastsætte og kræver en række data. Derfor bør hudkontakt med disse stoffer helt undgås for ikke at risikere udvikling af hudallergi. Her vurderes især længerevarende kontakt med svedige hænder at være uhen-sigtsmæssig.

### *BPS*

Her vurderes risikovurderingen baseret på DNEL (nedsat metabolisering) for mere relevant end anvendelse af DNEL ved den konventionelle metode, da data indikerer, at BPS metaboliseres og inaktiveres på samme måde som BPA. For de beregnede DNEL-værdier hvor der tages hensyn til metaboliseringsforhold, opnås RCR værdier på 1,7 og 7,2 hvilket indikerer en uacceptabel forhøjet risiko. Det skal dog nævnes at usikkerheder ved eksponeringsvurdering (sandsynligvis overvurderet) og usikkerheder ved fastsættelse af DNEL-værdien medfører at en sådan konklusion er usikker, og at bedre og mere repræsentative data for forbrugerekspone-  
ring er nødvendig for en mere sikker konklusion.

Således fandt ECHA/RAC (2015) for BPA i kasseboner ud fra et langt større datagrundlag for migration en RCR-værdi på 0,5 for forbrugeres eksponering. EU-begrænsningen af BPA i kasseboner er således primært begrundet i kassemedarbejderes udsættelse, hvor man beregnede RCR-værdier op til 7.

### *Samlet vurdering*

Denne rapport indeholder kun få data for stofferne TGSA, D-8 og BPS mht. frigivelse fra termopapir (et enkelt sæt testdata for hvert stof). Dette sammenholdt med usikkerhederne i både eksponeringsestimaterne og DNEL-beregningerne giver ikke grundlag for repræsentative risikovurderingsmæssige konklusioner i forhold til anvendelsen i termopapir. Selv for de konkrete produktvurderinger ovenfor vurderes usikkerhederne for store mht. eksponerings- og DNEL-estimaterne til, at der kan foretages en klar konklusion.

Den øgede viden om skadelige effekter af BPS styrker antagelsen om ligheden med BPA og dets skadelige effekter.

Anvendelse af alternativer, der besidder allergifremkaldende egenskaber, må anses for betænkelige i produkter med hudkontakt, idet risikoen for migration må anses som problematisk.

Denne rapport indikerer, at der er behov for øget og mere systematisk viden om alternative stoffers skadelige effekter samt deres migration fra kasseboner for at opnå grundlag for mere præcise risikovurderinger.

# 3. Executive summary

Today, thermal paper is used for a variety of purposes, e.g. point-of-sales receipts, parking tickets, labels, bank or ATM receipts as well as tickets for public transportation and flight boarding cards. Heat is applied to develop texts or images on paper. To ensure that this is possible, the paper contains a developer, which, among others, may be bisphenol A (BPA). BPA is classified as a reproductive toxicant category 1B, H360F: "May damage fertility", and EU has adopted restrictions on the content of BPA in thermal paper of 0.02 weight% from January 2020, which is the reason why alternatives to developers in thermal paper are in demand.

For this reason, the developers on the Danish market have been mapped out, a range of products have been included in a screening analysis of content and migration, and realistic worst-case exposure scenarios and risk assessments have been assessed for three different developers in each of their own scenarios. The results of this survey are described in this report.

## 3.1 Survey and introductory hazard assessment

The survey of developers in thermal paper on the Danish market has been carried out via relevant scientific literature, by consulting manufacturers for accessible knowledge as well as through interviews with Danish companies in the value chain, i.e. converters, importers, distributors/dealers of thermal paper, and consumers of thermal paper.

The survey indicates that BPA, bisphenol S (BPS) and Pergafast 201 are the most widely used developers in thermal paper on the Danish market, while D-8 is also possibly in use. This generally corresponds to available information about the European market; however, there are significant differences in the rate of occurrence of thermal paper for each developer between countries. The application of BPA as developer in thermal paper has decreased both in Denmark and Europe. At the same time, the usage of alternatives has also increased. This may be connected to the active stance towards the problem of BPA among users of thermal paper, where many users will, thus, choose products with phenol- or BPA-free developers. However, there is still a group, often smaller companies, who use the cheapest product, i.e. typically a BPA-containing thermal paper. BPA contents in thermal paper are generally found in approx. 1 weight% with examples from literature of 0.5-3 weight%, and the contents of the alternative BPS, Pergafast 201 and D-8 are found in the same size scale. Technically, the usage of BPS or other identified alternative developers in thermal paper have no disadvantages, since the performance is the same or even better than that of thermal paper with BPA.

**TABLE:** Overview of developers in thermal paper.

Developer	Type
Bisphenol A (BPA)	Bisphenol
Bisphenol S (BPS)	Bisphenol
BPS-MAE	Bisphenol
TGSA	Bisphenol
D-90	Bisphenol
D-8	Phenol
Pergafast 201	Phenol-free
UU	Phenol-free

The sales of thermal paper are slightly increasing in the EU, and according to the largest part of the companies in the market, the sales are not expected to decrease in the future. It is also

expected that the usage of thermal paper will develop towards, among others, a wider range of applications within logistics (packaging labels, etc.), while point-of-sales receipts and tickets will be replaced by electronic receipts to a greater extent. The difference in price between the different types of thermal paper, i.e. with BPA, BPS and phenol-free developers, has been significantly reduced. In 2011, BPS-containing and phenol-free thermal papers were approximately two and five times more expensive than BPA-containing thermal paper. Currently, the price of a BPS-containing thermal paper corresponds to or is slightly higher than a BPA-containing thermal paper, and phenol-free thermal paper costs 16-18% more than a BPA-containing thermal paper. The patent on Pergafast 201 expires in 2019, which is why further reductions in price differences between BPA-containing and phenol-free thermal paper are expected in the future. Additionally, new alternatives with other developers or other print technologies are developed, including the thermal paper products Alpha® Free and Blu4est®.

After an introductory literature search and hazard assessment of the six most relevant alternatives, it was detected that sufficient data are missing to be able to compare the hazards of BPA with alternatives, as most of the alternatives are only tested on a limited scale. Thus, due to missing classification and considerably higher DNEL values (prepared by the REACH registrant) for alternatives, it is complicated to assess the degree to which they are less problematic than BPA, and to which degree they are significantly different from each other. TGSA stands out as the only alternative, which is skin sensitising, and may be considered critical as skin exposure is the dominant exposure pathway by using point-of-sales receipts and many other applications of thermal paper.

### **3.2 Chemical analysis of thermal paper**

30 different products from both Danish suppliers and Danish users of thermal paper have been either purchased or collected. The received products were selected to ensure that different application fields and material types were represented, specifically with a focus on transportation, logistics and cultural events, and material types such as self-adhesive labels and cardboard/carton, primarily.

The six different developers BPA, BPS, BPS-MAE, TGSA, Pergafast 201 and D-8, which in the mapping were found to be the most widely used in thermal paper on the Danish market, have been determined in the received products. After content analysis of all thermal papers, one developer has been identified with the content of 0.4-1.6 weight%, which corresponds to the expected level of developers. As a result, there is no reason to think that other alternative/secondary developers are found in the selected products. Pergafast 201, found as a widely used alternative in thermal paper on the Danish market, was not among the identified developers in the selected thermal papers in this screening.

Migration tests of six products have been performed to acquire information on exposure scenarios when using thermal paper. The migration of developers was observed for three out of six thermal papers. For a single product consisting of paper, the amount of a migrated developer was up to 27% of the total content (see table below). In other cases, the migration was less than 1%. Migration from thermal paper made of paper was significantly larger than for thermal paper made of cardboard/carton or self-adhesive labels. The migration of four different developers was investigated. Since the diversity of material types for tested thermal papers may have a great impact on the migration of developers, the results from migration tests for different developers are not directly comparable.

**TABLE:** Summary of results for content analysis and migration tests for selected thermal papers.

Product No	Developer	Total content	Migration after 5 sec.	Migration after 1 min.
		[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
11	TGSA	10000	19 (0,19%)	96 (0.98%)
12	BPS-MAE	8000	-	-
13	TGSA	9200	-	i.a.
16	D-8	3500	26 (0.75%)	130 (3.7%)
22	BPS	7600	1500 (20%)	2100 (27%)
23	D-8	16000	-	i.a.

- the result is under the detection limit (10 mg/kg).  
i.a. not analysed.

### 3.3 Risk assessment

#### **Exposure assessment**

A realistic worst-case exposure scenario relevant for consumers regarding each of those three types of labels/tickets that displayed migration of alternative developers to artificial sweat were created.

For TGSA in a pick n' mix candy bag label, a scenario is assumed where a 6-year-old child sits with a candy bag in her hands having sweaty palms for 2 hours, e.g. while she watches a movie.

For D-8 in a cinema ticket, it is assumed that a 6-year-old child sits and fiddles with the ticket with sweaty hands and has skin contact for up to 2 hours.

For BPS in a parking ticket, it is assumed that an adult person has skin contact with the ticket in her pocket for approx. ½ hour.

Based on the measured surface area of the ticket and the degree of migration, the following dermal exposure scenarios were estimated:

TGSA, pick n' mix candy bag label:	11 µg/kg Igv /day
D-8, cinema ticket:	25 µg/kg Igv/day
BPS, parking ticket:	26 µg/kg Igv /day

#### **Hazard assessment**

For the relevant alternative developers TGSA, D-8 and BPS, the introductory hazard assessment was followed by a more detailed assessment of data on substances. BPS is the most examined developer, and a range of recent publications were found on this substance regarding the toxicological properties that indicate that this substance has corresponding adverse effects as BPA. For TGSA and D-8, the scope of accessible data is very limited, and the available data provide very scarce information.

In Appendix 1, the toxicological data have been described and assessed, and, based on these data, the tolerable exposure levels for skin contact (DNEL values for consumers) were calculated:

When calculating DNEL values, it should be converted from an oral exposure in animal testing to dermal exposure, which can be done in two different ways. The conventional method for calculation uses the relation between the oral intake % and the dermal absorption % to calculate

the dermal tolerable dosage. Since the absorption is usually lower at dermal exposure in relation to the oral exposure, the DNEL for dermal dosage is often higher than the oral DNEL.

Knowledge about the substance BPA indicates that this substance is more toxic upon skin contact than in the case of oral intake, because the substance by oral intake is quickly metabolised and deactivated in liver, as blood from intestines is led directly to the liver. However, this is not the case for skin absorption. As this may also be relevant for the alternative developers with a high structural resemblance with BPA, an alternative calculation is carried out for the dermal DNEL by taking this aspect into consideration.

**TABLE Dermal DNEL values for BPS, D-8 and TGSA calculated conventionally and taking the decreased metabolism into consideration.**

	BPS	D-8	TGSA
<b>DNEL dermal (conventional method)</b>	0.15 mg/kg IgV/day (I) 0.022 mg/kg IgV/day (II)	0.30 mg/kg IgV/day	0.83 mg/kg IgV/day
<b>DNEL dermal (decreased metabolism)</b>	0.015 mg/kg bw/d (I) 0.0036 mg/kg bw/d (II)	0.03 mg/kg bw/d	0.08 mg/kg bw/d

Note that several DNEL values (I and II) have been calculated for BPS, which means that most recent tests indicate a lower DNEL than the DNEL value that can be calculated from the data accessible in the existing REACH registration.

#### *Risk characterisation*

In the risk assessment, the calculated exposure values for all three alternative developers with their respective tolerable exposure levels (i.e. DNEL values), and risk characterisation ratio (RCR = exposure/DNEL) is calculated:

	Calculated dermal exposure mg/kg/day	DNEL dermal (conventional) mg/kg IgV/day	RCR (conv.)	DNEL dermal (decreased metabolism) mg/kg IgV/day	RCR (metab.)
<b>TGSA, pick n' mix candy bag label, child</b>	0.011	0.83	0.01	0.08	0.14
<b>D-8, cinema ticket, child</b>	0.025	0.30	0.08	0.03	0.83
<b>BPS, parking ticket, adult</b>	0.026	0.15 (I) 0.022 (II)	0.17(I) 1.2(II)	0.015 (I) 0.0036 (II)	1.73(I) 7.2(II)

#### *TGSA and D-8*

When calculating RCR with conventionally calculated DNEL values and calculations, where DNEL (decreased metabolism) is applied, RCR values are found in the interval 0.03 to 0.83 for D-8 and TGSA, which is why no direct health-related risk is considered relevant to these scenarios. However, it should be noted that TGSA is skin sensitising, while D-8 is suspected to be skin sensitising. For this effect, it is not possible to calculate a DNEL value, because the threshold values for skin allergy are very complicated to determine and require a certain range of data. Thus, skin contact with these substances must be entirely avoided not to risk the development of a skin allergy. Here, especially long-term contact with sweaty hands is unsuitable.

#### *BPS*

Here, the risk assessment based on DNEL (decreased metabolism) is seen as more relevant than the application of DNEL by the conventional method, as the data indicate that BPS is metabolised and deactivated in the same way as BPA. For the calculated DNEL values where the metabolism conditions are considered, RCR values are found at 1.7 and 7.2, which indicates an unacceptably increased risk. Though, it should be mentioned that the uncertainties in exposure assessment (most likely over-estimated) and uncertainties in determining DNEL values lead to the fact that this type of conclusion is uncertain, and that better and more representative data for consumer exposure is needed to make a clear conclusion.

Hence, ECHA/RAC (2015) found BPA in point-of-sales receipts with an RCR value of 0.5 for consumers' exposure on the basis of a much larger amount of migration data. The EU restrictions on BPA in point-of-sales receipts are, thus, primarily based on the exposure of point-of-sales employees, where the calculated RCR values reached a value of 7.

#### *Overall assessment*

This report contains limited data for the substances TGSA, D-8 and BPS related to migration from thermal paper (a single set of testdata for each substance). This, together with uncertainties in both exposure estimates and DNEL calculations, does not provide a foundation for representative risk assessment conclusions on the usage of thermal paper. Even for the concrete product assessments mentioned above, the uncertainties are too great regarding the exposure and DNEL estimates to allow for a clear conclusion.

The increased knowledge about the harmful effects of BPS strengthens the assumption of BPS having harmful effects similar to those of BPA.

The use of alternatives with allergenic properties may be considered worrying in products with skin contact, since the migration risk must be considered problematic.

This report indicates that increased and more systematic knowledge of the harmful effects of the alternative substances and their migration from point-of-sales receipts is needed to obtain a basis for more accurate risk assessments.

## 4. Introduktion

Termopapir, eller varmfølsomt papir, anvendes i dag til flere formål, fx i kasseboner, p-billetter, etiketter, kvitteringer fra bank- og betalingskortautomater samt billetter til offentlig transport og boardingkort. Termopapiret er let at anvende i disse henseender, da der ikke kræves blæk for at fremkalde det ønskede tryk. Fremkaldelsen sker udelukkende ved at opvarme papiret, som indeholder en såkaldt fremkalder; et kemisk stof, som bevirker, at farvestoffet i papiret træder frem. En hyppigt anvendt fremkalder er bisphenol A (BPA), og kvitteringer er den enkeltstående største kilde til menneskers eksponering for BPA på trods af, at BPA i termopapir blot udgør en brøkdel af den totale anvendelse af BPA (Chemsec, 2017). Igennem de seneste år har brugen af BPA som fremkalder været i fokus grundet BPA's CLP-klassifikation (repr. 1B), og netop derfor er der fokus på termopapir som et markant potentiale for at reducere eksponeringen over for BPA.

På den baggrund vil anvendelsen af BPA i termopapir fra januar 2020 blive begrænset til 0,02 vægt% i EU (Regulation (EC) No. 1907/2006), dvs. væsentligt under mængden der anvendes for at opnå effekt som fremkalder i termopapir, hvilket sammen med klassificeringen af BPA som reproduktionstoksisk (Repr. 1B H360F) formodes at have givet anledning til en stigning i brugen af andre fremkaldere i termopapir som alternativ til BPA.

Forbydes eller reguleres én bisphenol, anvendes andre bisphenoler ofte som alternativ; som et eksempel af flere bliver bisphenol S (BPS) i dag anvendt som alternativ til BPA i termopapir. Udfordringen ved denne tilgang til substitution af et problematisk stof er, at når stoffer har lignende fysisk-kemiske egenskaber, har de ofte også lignende toksiske egenskaber. Eksempelvis er BPS på nuværende tidspunkt under mistanke for at have carcinogene, mutagene eller reproduktionstoksiske (CMR-)egenskaber (CoRAP). Udviklingen inden for fremkaldere i termopapir følges derfor tæt både af myndigheder og det europæiske kemikalieagentur (ECHA), og af aktører i værdikæden samt i forskningsmiljøer, som bl.a. undersøger forekomst og indhold af nye fremkalderne samt alternative teknologier til termopapir, såsom digitale løsninger.

Markedsmæssigt forventes der ikke umiddelbart et fald i anvendelsen af termopapir i nær fremtid, men der forventes ændringer i anvendelserne, og på baggrund af lovgivningen også andre og nye fremkaldere. Med henblik på at undgå 'regrettable substitution', hvor et problematisk stof substitueres af et nyt stof, som viser sig også at være problematisk, er der stor fokus på at indhente viden om de fremkaldere, som erstatter BPA i termopapir.

Denne rapport kortlægger derfor fremkaldere, der anvendes på det danske marked, og vurderer, ved at indhente og opdatere den nuværende viden om de miljø- og sundhedsmæssige effekter, hvorvidt den danske forbruger og personer, som håndterer termopapir i deres arbejde, udsættes for en risiko ved at blive eksponeret for fremkaldere i termopapir.

### 4.1 Formål

Formålet med projektet er at kortlægge brugen af fremkaldere i termopapir, som anvendes i Danmark. Den nyeste viden om fremkaldernes toksikologiske egenskaber afdækkes ved gennemgang af eksisterende litteratur med henblik på at vurdere, om brugen af alternativer til BPA udgør en risiko for personer, som er i kontakt med termopapiret.



## 5. Termopapir – værdikæden og anvendelse

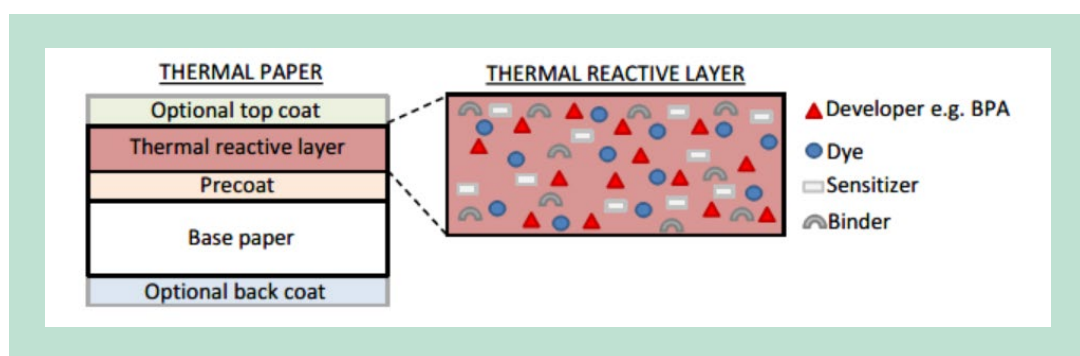
Termopapir har været anvendt kommercielt siden 1960'erne og anvendes i dag mange steder, hvor der er behov for et hurtigt fysisk print. Dette inkluderer bl.a.:

- Kvitteringer (kasseboner) i detailhandel
- Billetter til parkering/transport (tog, bus mv.), kultur (biografer, sport, teater mv.)
- Pakkelabels/termopapiretiketter
- Kvitteringer fra lotteri/gaming
- Boardingkort til fly
- Kvitteringer fra bank-, benzin- og flaskeautomater.

Langt størstedelen af termopapir, der anvendes i Danmark, produceres af Mitsubishi HiTec Paper Europe GmbH, Koehler Paper Group, Kanzan (tyske producenter) samt Jujo Thermal (finsk producent).

Termopapir importeres til Danmark fra udenlandske producenter via såkaldte convertere, som skærer papiret op i passende ruller. Herefter sælges bonrullerne direkte videre til brugeren i detail, transportsektoren mv. eller via distributører til brugeren. I Danmark besidder to convertere stort set hele markedet; den største med en markedsandel på ca. 75 % og den anden med en markedsandel på 20-25 %. Der er identificeret ét enkelt eksempel på en bruger af termopapir, som selv importerer termopapir fra en converter i Sverige; dvs. kun én bruger har oplyst, at vedkommende får termopapir fra en anden leverandør end de to convertere på det danske marked.

Opbygningen af termopapir er illustreret i FIGUR 1 fra Christensen et al. (2014). Det nederste og øverste lag, hhv. en back-/topcoat, er, som det fremgår, ikke altid en del af termopapirets opbygning, men kan indgå som et beskyttende lag til anvendelser med behov for længere holdbarhed af papir og print. Fremkalderne i termopapiret får teksten til at fremstå på papiret vha. varmpåvirkning som beskrevet i samme rapport.<sup>1</sup>



**FIGUR 1.** Beskrivelse af opbygningen af termopapir. Kilde: Illustration fra Christensen et al. (2014).

<sup>1</sup> En mere uddybende beskrivelse af termopapir kan findes i Christensen et al. (2014).

# 6. Kortlægning af fremkaldere i termopapir

## 6.1 Metode

### 6.1.1 Internet- og litteratursøgning

Oplysningerne indhentet via interviews af aktører i værdikæden for termopapir (afsnit 5.2) er sammenholdt og suppleret med viden indhentet via internet- og litteratursøgninger. Litteraturstudiet bygger videre på viden fra rapporten af Christensen et al. (2014), og der er således primært fokuseret på litteratur publiceret efter denne rapport. En central videnskabelig kilde er et review af BPA og alternative fremkaldere i termopapir af Bjørnsdotter et al. (2017a), mens væsentlige kilder til kommercielt tilgængelige alternativer samt forbrug og markedsdata om anvendelsen af termopapir og fremkaldere er Chemsec (2017) og ECHA (2018). Internetsøgning er særligt blevet anvendt til at opnå uddybende information om produkter, fx alternativet til traditionelt termopapir Blu4est<sup>®</sup>, nævnt i interviews.

### 6.1.2 Gennemførelse af interviews af interessenter i forhold til termopapir

Aktører i hele værdikæden af termopapir er blevet kontaktet og interviewet enten via telefon eller mail, hvis aktøren ønskede skriftlige spørgsmål. Dette inkluderer:

- tre europæiske producenter, der alle leverer til det danske marked
- de to primære convertere i Danmark (se kapitel 6)
- to danske distributører/forhandlere af termopapir
- seks forskellige brugere af termopapir, der dækker detailhandel, spillebranchen, posttjenester og biografer.

Herudover er to interesseorganisationer, European Thermal Paper Association (ETPA) og Confederation of European Paper Industries (CEPI), kontaktet; disse har dog ikke ønsket at bidrage med information.

Interviewene har omhandlet indhold og forbrug af fremkaldere, udvikling af nye fremkaldere og forventninger til markedsudvikling, herunder nye teknologier som alternativer til termopapir. Først er forhandlere af termopapir blevet kontaktet og interviewet. Disse har henvist til convertere, der i forbindelse med interviews har henvist tilbage i værdikæden til sine producenter. Sidst er brugerne blevet kontaktet.

De brugere, der er udvalgt til interviews, repræsenterer forskellige anvendelser af termopapir på, er alle store aktører, fx butikskæder, biografkæder og lign., på det danske marked og dækker hele landet. Disse interviews kan dermed give et indblik i, hvilken type termopapir der findes i større mængder på det danske marked. Til gengæld giver de ikke information om valg og forekomst hos mindre brugere, fx uafhængige butikker, kiosker, biografer mv., som ikke er medlem af kæder, og denne information er så vidt muligt søgt dækket via converterne, som importerer og videresælger termopapiret. Generelt har brugerne kunnet give information om de årsager, der ligger til grund for valg af termopapir, og om forbrug og nye muligheder for at reducere brugen af termopapir. Brugernes kendskab til indholdet af fremkaldere har derimod været begrænset, og brugerne har typisk ikke kunnet skelne mellem BPA-fri og phenolfri, hvorfor denne information er indhentet længere tilbage i værdikæden.

## 6.2 Fremkaldere på det danske marked i dag

Overordnet set kan termopapir inddeles i tre kategorier i forhold til typen af fremkalder, der er anvendt:

- BPA-holdig
- BPA-fri
- Phenolfri.

Hvilke specifikke stoffer, der anvendes som fremkaldere, holdes i mange tilfælde fortroligt, bl.a. af konkurrencehensyn, og aktørerne omtaler derfor i varierende grad fremkalderne, jf. ovenstående kategorisering. Det er dog forsøgt at afklare hvilke specifikke fremkaldere der ses i de tre kategorier.

Jf. den største converter forstås ovenstående kategorier i Danmark således, at BPA-frit termopapir indeholder BPS, mens phenolfrit termopapir indeholder fremkalderen Pergafast 201. Dermed udtaler denne converter, som besidder ca. 75 % af markedet, at der kun anvendes tre forskellige fremkaldere på det danske marked: BPA, BPS og Pergafast 201.

En udenlandsk producent udtrykker en stærk formodning om, at en konkurrent har termopapir med D-8 i topcoaten på det danske marked. Anvendelsen af BPA, BPS, Pergafast 201 og D-8 bekræftes af endnu en producent, som tilføjer, at de i deres produkter anvender flere andre fremkaldere, men ikke ønsker at oplyse, hvilke. Det er dog usikkert, om det er alle, eller blot enkelte af disse produkter, der findes på det danske marked, da producenten ikke ønsker at belyse dette. Baseret på disse interviews er der derfor en vis sandsynlighed for, at der er termopapir med D-8 på det danske marked. De danske convertere er dog ikke vidende om, at der er andre fremkaldere end BPA, BPS og Pergafast 201 i termopapir på det danske marked.

Ifølge de danske convertere er der stor forskel på brugerne af termopapir i forhold til deres viden om og ønsker til specifikke fremkaldere. Nogle brugere er ikke klar over og har ej heller taget stilling til, hvilke fremkaldere, der anvendes i deres termopapir; blandt de interviewede brugere har én større supermarkeds kæde og en kæde af specialbutikker dog aktivt fravalgt brugen af BPA-holdigt termopapir, og en kæde af specialbutikker har aktivt valgt at indkøbe phenolfrit termopapir. En converter oplyser, at en række større kæder inden for detail bevidst har valgt at anvende phenolfrit termopapir, mens en enkelt har valgt at anvende BPA-holdigt papir, så længe der ikke er lovgivning imod det. De øvrige udførte interviews indikerer en tendens til, at flere større kæder (supermarked og detail) har taget stilling til problemstillingen om BPA i termopapir og typisk valgt BPS-holdigt eller phenolfrit termopapir, mens mindre brugere (fx små detailhandlere uden for kæder mv.) ofte køber det billigste termopapir uden at tage stilling til evt. indhold af BPA.

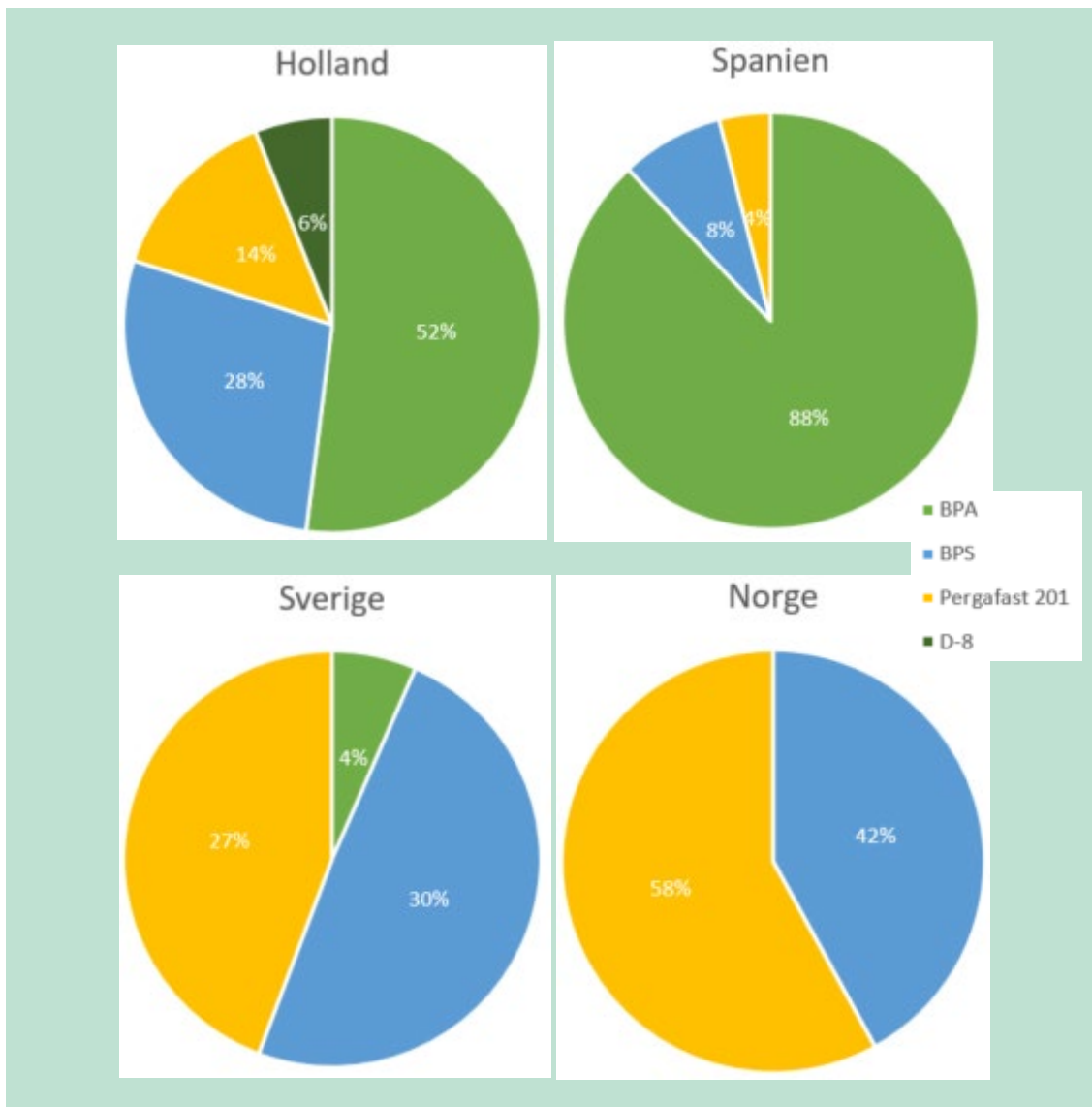
Overordnet set er der tidligere identificeret flere alternativer til BPA i termopapir. Jf. Christensen et al. (2014) identificerede US EPA (2012) 19 alternativer som værende enten i brug (13 alternativer) eller vurderet til at have potentiale til anvendelse i termopapir baseret på deres fysisk-kemiske egenskaber. Kortlægningen af Christensen et al. (2014) fik af producenter bekræftet anvendelsen af fem af disse alternative fremkaldere i termopapir/termoetikker på det europæiske marked (se TABEL 1), dog blev UU vurderet som værende mindre anvendt. Det blev derudover konkluderet i samme rapport, at de mest anvendte alternativer til BPA i Europa var BPS og Pergafast 201 i termopapir. Baseret på de udførte interviews i denne kortlægning svarer dette billede til situationen på det danske marked i dag.

**TABEL 1.** Hyppigst anvendte alternativer til BPA-fremkalderei termopapir på det europæiske marked i 2014. Kilde: Christensen et al. (2014).

Anvendelse Kategori	Kvitteringer af termopapir	Etiketter
BPA-fri	BPS (bisphenol)	D-8 (phenol) D-90 (bisphenol)
Phenolfri	Pergafast 201 UU	

I en kortlægning af bisphenoler på det svenske marked fra Kemikalieinspektionen (2017) blev foruden opsummering af studier og kortlægninger med resultater som også beskrevet af Christensen et al. (2014) udført en screening af patenter, hvori 40 alternativer til BPA blev identificeret, heraf nogle, bl.a. flere *tert*-butylsubstituerede bisphenoler, med potentiale til anvendelse som alternativ i termopapir. Det er dog angivet, at disse har egenskaber lignende BPA og derfor ikke er vurderet som værende realistiske BPA-alternativer.

I et nyligt studie fra 2017 (Bjørnsdotter et al., 2017b) blev 141 forskellige prøver af termopapir fra Holland, Spanien, Sverige og Norge analyseret for identifikation af de anvendte fremkaldere. Der blev udført en screening på 100 prøver af termopapir fra kvitteringer samt 41 andre prøver fra biografbilletter, billetter til bus og tog, boardingkort, etiketter til afvejning af frugt, mv. Kvitteringerne viste enten indhold af én fremkalder eller en blanding af fremkaldere (typisk højere indhold af én primær fremkalder samt et mindre indhold af en sekundær fremkalder); kvitteringer med spor (procent eller promille af det normale indholds niveau) af fremkaldere eller uden fremkalder blev antaget som ikke værende termopapir. Der blev fundet BPA i 55 % af kvitteringerne, og tilsvarende blev fundet hhv. BPS og Pergafast 201, begge i 21 % af kvitteringerne, hvilket gjorde BPA til den hyppigst anvendte fremkalder. Overordnet fandt man dog, at der var væsentlig forskel på, hvilke fremkaldere der anvendes i produkter i de fire europæiske lande, og det blev konkluderet, at BPA, BPS, Pergafast 201 og D-8 er de mest hyppigt anvendte primære fremkaldere (se FIGUR 2), hvilket stemmer overens med situationen på det danske marked jf. aktørerne selv. Derudover blev tre nye fremkaldere identificeret ud over den primære fremkalder: D-90, TGSA og BPS-MAE. Disse blev fundet i mindre mængder (typisk 3-10 gange mindre mængder end den primære fremkalder). Ifølge forfatterne indikerer dette en mulig krydskontaminering under produktionsprocessen og/eller brug af genbrugspapir.



**FIGUR 2.** Primære fremkaldere identificeret i termopapir for hvert af de fire lande, hvorfra prøverne stammer. Kilde: Data fra Bjørnsdotter et al. (2017b).

I et parallelt studie udført i Schweiz i 2015 (Goldinger et al., 2015) blev 124 prøver af termopapir undersøgt for at identificere de(n) anvendte fremkaldere. Prøverne bestod af bl.a. butikskvitteringer, bankautomater, p-billetter, busbilletter mv. Undersøgelsen fandt prøver med BPA, BPS, Pergafast 201 og D-8 (se TABEL 2). I prøver med D-8 blev også identificeret spor mængder af BPS, men ingen prøver indeholdt mere end én fremkaldere i signifikant mængde.

Bjørnsdotter et al. (2017a) har foruden at udføre eget studie af fremkaldere i termopapir i fire forskellige lande som beskrevet ovenfor også udarbejdet et omfattende review, hvor litteraturen fra 2010-2017 om bl.a. anvendelsen af BPA og alternativer i termopapir gennemgås. Dette review dækker studier, som dog ikke er afgrænset til hverken Danmark eller Europa. Ovenstående resultater fra Bjørnsdotter et al. (2017b) indikerer store forskelle på forekomsten af BPA i termopapir afhængigt af, hvilket europæisk land prøven stammer fra; også mellem lande, som Danmark ofte sammenligner sig med mht. indhold af kemiske stoffer i produkter. Denne variation, samt at resultaterne er opnået på et begrænset antal prøver for de enkelte lande, betyder, at man skal være varsom med at overføre data i et eller flere af landene til danske forhold. Overordnet set er termopapir med BPA i en række forskellige studier fundet med en hyppighed på alt fra 11 % til 100 %. Generelt fortæller dette review, at BPA og BPS er fundet med

stor hyppighed i flere undersøgelser af kasseboner og mange andre produkter af termopapir, såsom biografbilletter, parkerings-, bus- og togbilletter, boardingkort og bagagemærker. Først i nyere studier er andre alternativer som Pergafast 201 og D-8 identificeret.

Overordnet set viser denne gennemgang af flere forskellige studier, at der i 2014 blev anvendt og i 2018 stadig primært anvendes BPA, BPS og Pergafast 201 i termopapir på det europæiske marked, ligesom litteraturen også finder de samme tre fremkaldere anvendt internationalt blandt de primære fremkaldere i termopapir, dog med væsentlige forskelle på hyppigheden af forekomsten af de enkelte fremkaldere mellem lande. Som nævnt i kapitel 6, oplyser aktørerne i værdikæden på det danske marked, at disse tre fremkaldere, BPA, BPS og Pergafast 201, også er de tre fremkaldere anvendt på det danske marked, mens enkelte producenter tilkendegiver, at specifikt D-8, som også ses i flere internationale studier, også kan findes på det danske marked. Undersøgelser og interviews viser en væsentlig udvikling på området i forhold til andelen af termopapir med de enkelte fremkaldere over få år samt forskel mellem lande. Dette, sammen med variation i antallet af prøver (fra 1 til 100+) og prøvernes specifikke anvendelse (fra kasseboner og p-billetter til toiletpapir) i de enkelte undersøgelser betyder, at man skal være varsom med direkte sammenligninger og med at udlede konkrete tendenser af litteraturen, men det giver værdifulde indblik i, hvad der konkret kan findes på markederne.

### 6.2.1 Indhold af fremkaldere

Det har ikke været muligt at indhente yderligere information om mængderne af fremkaldere i termopapir i forbindelse med interviews i denne kortlægning. Producenter oplyste i 2014 (Christensen et al., 2014), at termopapir med BPA indeholder ca. 1 vægt% (dvs. 10.000 mg/kg) fremkalder, mens termopapir med BPS typisk krævede 20 % højere indhold af fremkalderen (dvs. ca. 12.000 mg/kg) sammenlignet med BPA-holdigt papir. Internationale studier i perioden 2010 til 2012 refereres i samme rapport at vise BPA-indhold på ca. 8.700-28.000 mg/kg for BPA-holdigt termopapir, mens BPS-indholdet i BPA-frit termopapir er refereret som op til 22.000 mg/kg (Christensen et al., 2014).

I et review fra 2017 er en række rapporter og publikationer om indhold af fremkalder i termopapir gennemgået, og der er givet en oversigt over resultaterne af disse studier over hhv. forekomst og indhold af BPA, BPS, Pergafast 201 og D-8 i kasseboner samt forekomst og indhold af BPA og BPS i øvrige papirprodukter<sup>2</sup> (Bjørnsdotter et al., 2017a). Heraf fremgår det, baseret på flere studier, at BPA-holdige kasseboner er fundet med indhold af BPA fra ca. 3 mg/kg til 42.600 mg/kg i Europa. Godinger et al. (2015) detekterede Pergafast 201 og D-8 i koncentrationer op til hhv. 8.200 mg/kg og 13.200 mg/kg, mens det gennemsnitlige indhold af BPA i BPA-holdige kasseboner blev fundet til 13.500 mg/kg. Tilsvarende fandt Östberg og Noaksson (2010) høje koncentrationer af BPA (5.000-32.000 mg/kg) i bl.a. p-billetter, kønumre, kvitteringer fra bankautomater, kvitteringer fra spil/gaming, fly-, bus- og togbilletter samt etiketter til afvejning af frugt/grønt i supermarkeder (Bjørnsdotter et al., 2017a).

Generelt konkluderer Bjørnsdotter et al. (2017a), at der er en række eksempler på produkter af termopapir med høje koncentrationer af BPA (5.000-32.000 mg/kg), og at koncentrationen af hhv. BPS, Pergafast 201 og D-8 i kasseboner er på samme niveau som BPA. Eksempler på forekomsten og koncentrationen af fremkaldere i prøver af termopapir udtaget i Europa er givet i TABEL 2.

---

<sup>2</sup> En del af disse papirprodukter er termopapir, fx p-billetter, kvittering fra bankautomater, biografbilletter mv., men er ikke afgrænset til termopapir. Forekomst og gennemsnitligt niveau/interval for indholdet af fremkalder er specificeret i forhold til de enkelte anvendelser, dvs. på produktniveau.

**TABEL 2.** Eksempler på indhold af fremkaldere i termopapir fundet i Europa.

Fremkaldere	Antal prøver (antal prøver med kvantificer- bart indhold)	Koncentration, gennemsnit (interval) [mg/kg]	Reference	Prøvemateriale
BPA	12 (7)	11.400 (8.700-17.000)	Lassen et al. (2011)	Varierede prøver af termopapir
	1	10.800	Christensen et al. (2014)	Termopapir med BPA
	124 (100)	13.500 (5.600-30.400)	Goldinger et al. (2015)	Variierende prøver af termopapir
BPS	1	11.600	Christensen et al. (2014)	Termopapir med BPS
	37 (4)	11.200 (8.300-12.600)	Goldinger et al. (2015)	Variierende prøver af termopapir
Pergafast 201	1	10.400	Christensen et al. (2014)	Termopapir med Pergafast 201
	37 (11)	5.400 (3.300-8.200)	Goldinger et al. (2015)	Variierende prøver af termopapir
D-8	37 (9)	5.400 (3.400-13.200)	Goldinger et al. (2015)	Variierende prøver af termopapir

## 6.2.2 Pris

Prisen for termopapir uden BPA har udviklet sig væsentligt over de senere år. I 2011 angav dele af dansk detailhandel, at termopapir med BPS var ca. 100 % dyrere end termopapir med BPA, mens phenolfrit termopapir blev angivet som værende ca. 400 % så dyrt som termopapir med BPA (Lassen et al., 2011). Også i 2014 blev BPA-holdigt termopapir angivet som det billigste produkt, men der blev noteret en tendens til faldende priser på de BPA-frie alternativer pga. stigende efterspørgsel. Priserne på termopapir med alternative fremkaldere blev af tre producenter estimeret i forhold til prisen på BPA-holdigt termopapir; BPA-frit (BPS) termopapir kostede 5-12 % mere, bisphenolfrit (D-8 og D90) termopapir kostede 10-20 % mere, og phenolfrit (Pergafast 201) termopapir 10-25 % mere end BPA-holdigt papir. En distributør estimerede priserne for BPA- og bisphenolfrit papir som værende lidt højere end producenternes estimater (Christensen et al., 2014).

I interviews i forbindelse med denne kortlægning bekræftes denne udvikling overordnet set af både producenter, convertere og brugere af termopapir. En converter oplyser, at prisen på termopapir med hhv. BPA og BPS stort set er identiske, hvilket understreges af, at de ofte ikke skelner mellem de to produkter, medmindre kunden specifikt efterspørger termopapir med BPA, får kunden ofte termopapir med BPS tilsendt. Samme converter oplyser, at prisen på termopapir med de phenolfrie alternativer er 16-18 % dyrere end termopapir med BPA/BPS, hvor tilsvarende forskel for tre år siden var 30-35 %. Den anden converter estimerer dog, at BPA-frit termopapir er dyrere end BPA-holdigt papir og omtalte termopapir med phenolfrie alternativer som 'betragteligt dyre' og dyrere end BPA-frit termopapir.

En producent bekræfter i denne kortlægning en tendens til højere pris, når man går fra BPA til BPA-frit og igen til phenolfrit termopapir som angivet i Christensen et al. (2014). Prisen på termopapir stiger således, når fremkalderen skiftes fra BPA til BPA-fri, til D-8 og til Pergafast 201.

Generelt er der sket et markant fald i prisforskellen sammenlignet med tidligere, hvilket også bekræftes af en større supermarkedskæde. Dog er Pergafast 201 stadig dyrest. Pergafast produceres af BASF, som har patent på produktet, men da patentet udløber i december 2019

vil dette give mulighed for konkurrence på denne konkrete alternative fremkaldere, hvilket muligvis kan reducere prisen.

En producent bemærkede, at kostprisen på termopapiret kun i mindre grad udgøres af kostprisen på fremkaldere, hvorfor det ikke forklarer en væsentlig forskel i salgsprisen på termopapir med forskellige fremkaldere. Det kan dog forklare, hvorfor nogle aktører beskriver, at prisforskellen på termopapir med forskellige fremkaldere efterhånden reduceres, og den indledningsvist høje prisforskelle kan muligvis tilskrives udviklingsomkostninger o.lign. i forbindelse med at identificere og indarbejde nye fremkaldere foruden en mulig basal merpris fordi det ganske simpelt er et alternativ. Enkelte aktører bemærkede, at brugernes udgifter til termopapir er små i forhold til øvrige udgifter til driften af virksomhederne, hvorfor en øget omkostning for anvendelse af termopapir med alternative fremkaldere må anses som ubetydelig fra brugerens perspektiv.

### 6.2.3 Egenskaber

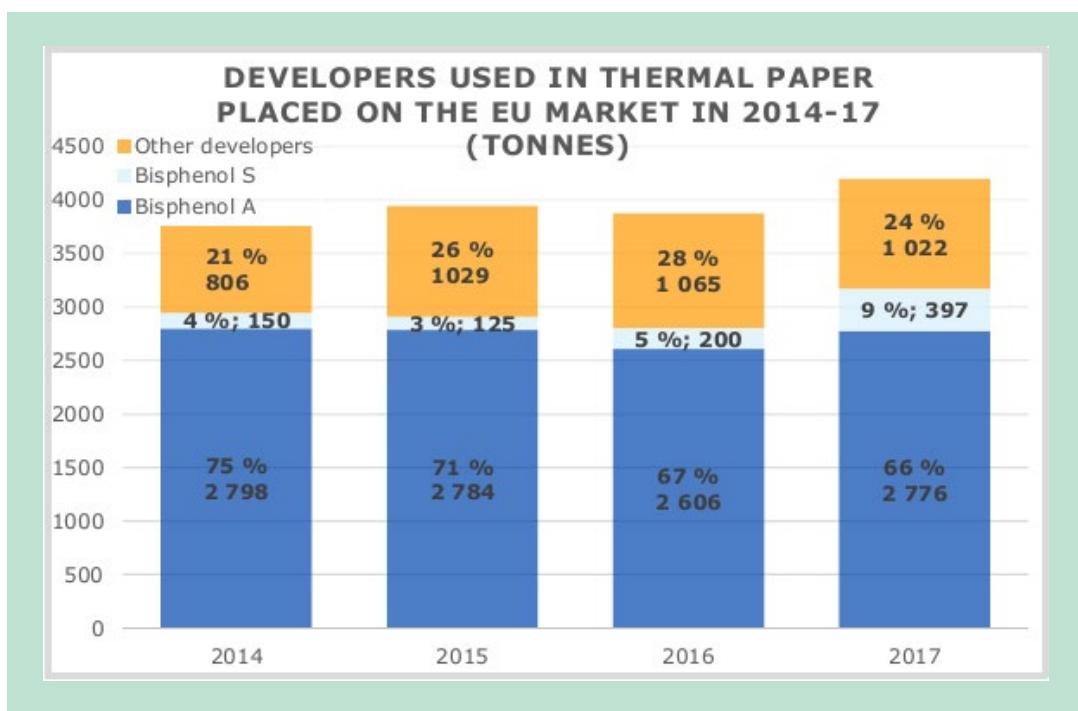
For at være anvendelige på markedet er det vigtigt, at termopapiret besidder de nødvendige egenskaber. For fremkaldere til termopapir er det primært stabiliteten, der er i fokus i forhold til at evaluere egenskaberne. En producent oplyser, at phenolfrie produkter har bedre egenskaber end BPA, og at de derfor i 10-15 år har været anvendt til termopapir med højere krav til stabiliteten, fx lottokuponer og billetter. Derimod er der ofte lavere krav til stabiliteten og slidstyrken for eksempelvis kasseboner i dele af detailhandelen, hvor fx dagligvarebutikker og kiosker ikke har behov for stor slidstyrke og holdbarhed, hvorfor phenolholdige fremkaldere er teknisk tilstrækkelige. I detailhandelen kan andre hensyn, som fx CSR-profil og miljø- og sundhedsmæssige overvejelser (fx reduceret eksponering af medarbejdere over for BPA), dog betyde fravalg af BPA-/phenolholdige fremkaldere som beskrevet tidligere, på trods af at de tekniske egenskaber af termopapir med BPA er tilstrækkelige.

Disse oplysninger stemmer overens med tidligere rapporterede informationer, idet bl.a. Christensen et al. (2014) angiver BPA som den mindst stabile fremkaldere sammenlignet med de fem relevante alternativer (BPS, Pergafast 201, D-8, D-90 og UU). De phenolfrie alternativer angives som de mest stabile fremkaldere, svarende til oplysninger fra producenten beskrevet ovenfor, og er derfor anvendelige til termopapir, som efter print skal gemmes i længere tid.

## 6.3 Forbrug af fremkaldere

Med henblik på at følge udviklingen i substitution af BPA med BPS og andre fremkaldere i termopapir har ECHA kortlagt producenterne, som sælger termopapir i EU, i forhold til anvendelsen af BPA (ECHA, 2018). ECHA's kortlægning viser (se FIGUR 3) en fordobling i forbruget af BPS til termopapir fra 2016 til 2017, hvor forbruget tidligere (2014-2016) var relativt stabilt. Forbruget af BPA har i perioden været uændret, men idet det totale forbrug af fremkaldere har været stigende (estimeret 7 % stigning fra 2016 til 2017) i EU, udgør BPA en mindre andel af markedet for fremkaldere til termopapir. Fra 2014 til 2015 blev der observeret en stigning i anvendelsen af andre fremkaldere, men niveauet har derefter været uændret. Ca. 30 % af termopapiret i EU importeres fra Kina, Indien, Japan, Korea og USA; områder, der ikke er dækket i ECHA's kortlægning. ECHA's kortlægning konkluderer, at der er tidlige tegn på, at europæiske producenter er begyndt at substituere BPA med BPS i termopapir. ETPA citeres i ECHA (2018) for at forvente en fortsat stigning i andelen af termopapir med BPS i de kommende år; om end størrelsen af stigningen menes at afhænge af prisudviklingen for phenolfrie alternativer.





**FIGUR 3.** Fremkaldere anvendt i termopapir produceret og solgt på det europæiske marked 2014-2017 (for medlemmer af ETPA). Kilde: Graf fra ECHA (2018); baseret på data fra ETPA.

Overordnet set er salget af termopapir stigende i EU (ECHA, 2018), som det også var tilfældet i 2014 (Christensen et al., 2014). De to convertere bekræfter, at termopapir med BPA stadig er det primære produkt, men at salget af BPA-frit termopapir er stigende i Danmark. Den primære converter oplyser, at de for tre år siden ikke solgte phenolfrit termopapir, men at det nu udgør ca. halvdelen af salget af termopapir. Samme converter estimerer udviklingen i anvendelsen af BPA og alternative fremkaldere i termopapir i Danmark som skitseret i TABEL 3 og giver udtryk for en forventning om, at anvendelsen af phenolfrit termopapir vil stige markant i de kommende år. Derudover er der en forventning om, at mange vil skifte til phenolfrit termopapir frem for at anvende BPS-holdigt termopapir, når forbuddet mod BPA-holdigt termopapir træder i kraft i 2020.

**TABEL 3.** Den estimerede udvikling i andelen af termopapir på det danske marked. Kilde: Converter.

Termopapir	2015	2016	2017
BPA-holdigt	60 %	50 %	30 %
BPS-holdigt	25 %	35 %	35 %
Phenolfrit (Pergafast 201)	15 %	25 %	35 %

Den største converter oplyser, at de ofte ikke skelner mellem termopapir med BPA og BPS, da der ikke er prisforskel (som beskrevet i afsnit 6.2.2 ovenfor), sådan at forstå, at de kan vælge at levere BPS-holdigt termopapir frem for BPA-holdigt, hvis dette er på lager. Endnu en forhandler bekræfter dette, hvilket kan bidrage til en øget andel af BPS-holdigt frem for BPA-holdigt termopapir på det danske marked. Yderligere planlægger den største converter at udfase BPA-holdigt termopapir fra sortimentet; men alene pga. lukningen af flere producenter af råvarer til termopapir på det kinesiske marked, som skaber mangel på termopapir, er udfasningen ikke gennemført. Der er forventning om en stabilisering i løbet af fjerde kvartal 2018, hvorefter udfasningen kan gennemføres. Dette burde alt andet lige medføre en signifikant ændring for andelen af BPA-holdigt termopapir på det danske marked.

Andelen af termopapir med BPA er således faldet både i Danmark og i EU; dog er andelen af BPA-holdigt termopapir estimeret til at være reduceret mere i Danmark end i EU generelt, og brugen af alternative fremkaldere i termopapir er steget i Danmark i modsætning til status quo på det europæiske marked.

## 6.4 Brugernes holdning til fremkaldere i termopapir

Convertere og forhandlere af termopapir til det danske marked tilkendegiver i interviews, at prisen for termopapiret typisk er den primære parameter ved valg af, hvilket termopapir der indkøbes, når der er tale om mindre virksomheder, bl.a. mindre detailhandlere som kiosker og grønthandlere, butikker som ikke er del af en kæde o.l. Størstedelen af de interviewede brugere indikerer, at denne tendens er korrekt, hvilket betyder, at jo større en virksomhed er, desto større er sandsynligheden for, at de aktivt har taget stilling til indholdet af fremkalder i deres termopapir (se også afsnit 6.2). Dette kan bl.a. begrundes i, at der i større virksomheder og detailkæder er personaleresourcer med specifikt ansvar for bl.a. miljø og CSR, som ofte vælger de phenolfrie alternativer til BPA-holdigt termopapir for at reducere medarbejderes eksponering over for BPA, bisphenol- og phenolbaserede fremkaldere og dermed går længere end lovgivningen, som den er både nu og i 2020. Tilsvarende indikerer disse tilkendegivelser, at mindre detailhandlere med lavere krav til kvalitet, stabilitet og holdbarhed af printet på termopapiret ofte anvender BPA-holdigt (alternativt BPS-holdigt) termopapir.

Som nævnt i afsnit 6.2.2 bemærker enkelte aktører, bl.a. forhandlere, at brugernes udgifter til termopapir er små i forhold til øvrige udgifter til driften af virksomhederne, hvorfor en øget omkostning på 15-20 % for anvendelse af phenolfrit termopapir må anses som ubetydelig.

Argumenterne for at fravælge BPA-holdigt og tilvælge phenolfrit termopapir består primært i at beskytte egne medarbejdere mod eksponering for BPA og bisphenoler, jf. to brugere inden for detail, mens der er mindre fokus på kundernes eksponering.

## 6.5 Nye kommercielle fremkaldere

De udenlandske producenter arbejder (alle) på udvikling af alternative fremkaldere ifølge de interviewede producenter. Ikke alle ønsker at fortælle om denne udvikling, hvilket skyldes forretningshemmeligheder, lancering af nye produkter og konkurrencesituationen i branchen. De identificerede alternativer i kortlægningen består derfor af nye fremkaldere, som er kommercielt tilgængelige fra producenterne.

Koehler Paper Group, nævnt i kapitel 5, tilbyder Blu4est® som et alternativt termopapirprodukt, der markedsføres som miljøvenligt og uden indhold af kemiske fremkaldere. Printet på termopapiret fremkommer ved hjælp af en fysisk mekanisme frem for en kemisk reaktion, idet Blu4est®-papiret indeholder små bobler med farvestof, som brister ved varmepåvirkning fra printheadet og dermed frigiver farven og fremkalder printet. Termopapiret er anvendeligt i de eksisterende termoprintere, og printet er stabilt jf. beskrivelsen af produktet. Det nye termopapir fra Koehler Paper Group er endnu ikke tilgængeligt på det danske marked, men bruges i ca. 200 virksomheder i de tysktalende lande. Blu4est® er ca. 50 % dyrere end BPA-holdigt papir (Chemsec 2017; Koehler Paper Groups hjemmeside; Koehler-præsentation 2017). Dog forventer Koehler, at denne prisforskel reduceres markant i takt med, at produktet bliver produceret i større mængder.

Den amerikanske producent Appvion tilbyder produktet Alpha® Free som et alternativ uden phenolbaserede fremkaldere, idet fremkalderen i stedet er baseret på C-vitamin. Produktet anvendes i et smalt segment inden for økologiske fødevarer i USA, og prisen på produktet oplyses at være 100 % dyrere end BPA-holdigt termopapir (Chemsec, 2017).

## 6.6 Markedsvurdering, alternative teknologier og eksponering

Salgsvolumen af termopapir i Danmark vurderes af en converter som stabilt over de seneste tre år, mens det er øget en smule i Europa og på verdensplan.

Dette til trods er en converter blevet fortalt, at supermarkedernes forbrug af termopapir halveredes i forbindelse med muligheden for at spørge kunden, om kunden ønskede en kvittering frem for pr. automatik at printe kassebonen. En større supermarkeds kæde har iværksat en række initiativer for at reducere brugen af kasseboner; fx printes kassebonen ved mindre køb kun, hvis kunden ønsker det, flaskepant kan i fremtiden udbetales til betalingskort og det er muligt at udstede elektroniske kvitteringer i stedet for fysiske. De elektroniske kvitteringer anvendes som et alternativt tilbud til de fysiske kasseboner i flere detailkæder (fx er mere end 5.000 butikker, heriblandt mange detailkæder, tilmeldt Storebox<sup>3</sup>), og supermarkeds kæden vurderer, at elektroniske kvitteringer inden for måske 3-5 år fuldt kan erstatte den fysiske kassebon.

En anden større supermarkeds kæde vurderer dog, at kasseboner stadig er og fortsat vil være vigtige, idet de nu også bruges som information til kunden om åbningstider, marketing på bagsiden mv. Supermarkeds kæden oplyser, at der måske nok er et fald i antallet af kasseboner, men at længden på kassebonerne stiger pga. de flere informationer.

På verdensplan er der en forventning om, at forbruget af termopapir vil stige (Chemsec, 2017). Interviews viste imidlertid en forventning om enten uændret (producenter, convertere og to brugere fra detailsektoren) eller faldende (tre brugere; detail, gaming og biograf) samlet forbrug af termopapir på det danske marked.

En producent beskrev, at det europæiske forbrug flyttes, således at nogle anvendelser aftager mindre mængder termopapir pga. digitale alternativer som elektroniske kvitteringer, boardingkort via print-selv eller telefonen, betaling for parkering via telefonen og spil på kasinoer med plastikkort, mens der er vækst i termopapir til andre anvendelser, fx i stor stil inden for logistik (kvitteringer og etiketter/labels) pga. øget e-handel, vækst inden for gaming-/spilmarkedet samt vækst inden for anden labelling. Chemsec (2017) beskriver tilsvarende en forventning om et fald i anvendelsen af termopapir til kasseboner pga. digitale alternativer og fortsat total vækst på baggrund af stor vækst i logistik og e-handel.

En forhandler forudser, at de måske ikke lever af at sælge boner om 10-20 år med baggrund i et forventet fald i anvendelsen af termopapir; først og fremmest hos de store kæder, idet fx små kiosker ikke kan levere elektroniske kvitteringer.

Kortlægningen viser dermed, at der er nogen uenighed om forventningerne til den totale vækst i salg og forbrug af termopapir. Der er dog mange, som mener, at anvendelsen af termopapir til fysiske kasseboner ved traditionelle køb i detailbutikker, billetter o.l. reduceres i fremtiden, og at der vil blive anvendt mere termopapir i forbindelse med logistik pga. øget e-handel.

Aktørerne har udvist stort fokus på de digitale alternativer til termopapir med fremkaldere, dvs. anvendelse af elektroniske kvitteringer og mobile løsninger til betaling, billetter mv. Dette svarer i høj grad til de alternative løsninger identificeret og vurderet med størst potentiale af Christensen et al. (2014), hvor de mest lovende teknologier til at reducere kvitteringer og billetter blev angivet som værende mobil betaling via apps (in-app-køb og behandling af kvitteringer) og elektroniske kvitteringer.

---

<sup>3</sup> En service, som tilbyder virksomheder og kunder digitale kvitteringer; <https://dk.storebox.com/#/>

Derimod var der mindre fokus på løsninger vedrørende håndtering af termopapiret for at reducere eksponeringen for BPA, fx kassemedarbejderes kontakt med kassebonerne. Interviews med brugerne inden for detail indikerede, at disse mere praktisk rettede løsninger er implementeret, hvor der er ønske om det, hvorfor de ikke er i specifikt fokus, når der diskuteres alternative teknologier til termopapir. De implementerede ikke-digitale løsninger inkluderer i høj grad reduceret håndtering af kasseboner ved bl.a. at spørge, om kunden ønsker en kvittering, at kunden selv tager kassebonen fra termoprinteren, selvbetjente kasselinjer mv.; løsninger beskrevet i kortlægningen af alternative teknologier af Christensen et al. (2014).

## 6.7 Farlighedsvurdering af alternativer

For BPA-alternativerne, som det vides bliver anvendt i termopapir Danmark, dvs. BPS, Pergafast 201 og muligvis D-8 samt for alternativerne, der er fundet i termopapir i Norge og Sverige, dvs. D-90, TGSA og BPS-MAE, foretages i dette afsnit en farlighedsvurdering. Formålet med vurderingen er at opnå et overblik over stoffernes mulige effekter, så farlighedsprofilerne af stofferne kan sammenlignes med farligheden af BPA.

Ved vurderingen tages der udgangspunkt i data, der kan findes på det Europæiske Kemikalieagenturs hjemmeside<sup>4</sup>, hvor der søges oplysninger om stoffernes fareklassificering og evt. særlige regulering under REACH. Dernæst søges der efter toksikologiske data i stoffernes REACH-registrering i forhold til stoffernes effekter og *dosis-response* for disse ved angivelse af NOAEL (*no observed adverse effect level*) og LOAEL (*lowest observed adverse effect level*). Der skal gøres opmærksom på, at data, der indsamles i denne indledende screening, ikke underkastes faglig vurdering, men alene videregives ud fra oplysningerne i REACH-registreringerne.

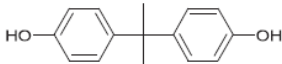
Yderligere relevante kilder for stofferne er det Europæiske Kemikalieagenturs baggrundsdokument for anvendelsesbegrænsningen for BPA i termopapir. Denne rapport (ECHA, 2015) indeholder data og en indledende vurdering for alle de ovenstående alternativer på nær BPS-MAE, der ikke er medtaget i rapporten. Tilsvarende har US EPA (2015) foretaget en sammenfatning af de toksikologiske data af alternativer til BPA til termopapir, herunder de seks ovenstående, hvor der udover vurdering af konkrete data foretages strukturaktivitetsvurderinger (SAR) samt vurdering af mulig *read-across* mellem data for stofferne. Endelig foretages der søgning efter yderligere relevante data i TOXnet-databasen, der bl.a. indeholder vurderinger fra US EPA's Integrated Risk Information System (IRIS-vurderinger) samt søgning efter øvrige ekspertvurderinger/stofvurderinger, der er fremkommet, efter at ECHA (2015) og US EPA (2015) har vurderet alternativerne.

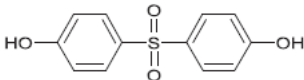
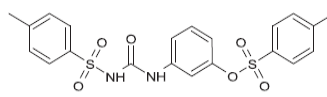
TABEL 4 angiver de mest relevante data for stofferne for en vurdering af stoffernes toksikologiske profil. Data, som er anført i REACH-registreringerne, er stort set de samme data, som er behandlet i ECHA (2015) og i US EPA (2015). Derfor anvendes data som anført i REACH-registreringerne, idet disse registreringer også indeholder nærmere information om klassificering og DNEL-værdier (*Derived No Effect Level* svarende til et tolerabelt eksponeringsniveau), hvilket ikke er tilfældet for registreringerne fra ECHA (2015) og US EPA (2015).

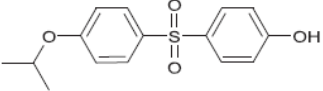
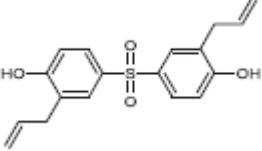
---

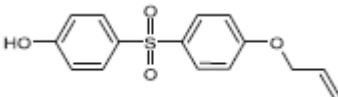
<sup>4</sup> <https://echa.europa.eu/>

**TABEL 4.** Farevurdering (klassificering, mest kritiske NOAE/LOAEL-værdier og DNEL-værdier) for alternativer til BPA.

Navn/CAS nr./ kemisk struktur	Navn/CAS nr./ kemisk struktur				Øvrige data
	Registrerings-tonnage (+ særlig regulering)	Klassificering	Mest kritiske effekter og NOAE/LOAEL	DNEL-værdi forbrugere	
BPA 80-05-7  	Registreret 1.000.000-10.000.000 tons  (samt som SVHC på kandidatlisten. Anvendelsesbegrænsning vedr. termopapir)	Eye Dam. 1 H318* Skin Sens. 1 H317* STOT SE 3 H335* Repr. 1B H360F* Aquatic Chronic 2 H411	BMDL(10) (o) = 9,0 mg/kg lgv/d reduceret vægt af nyrerne i 2-generations-test	1 mg/m <sup>3</sup> (i) 0,002 mg/kg/d (d) 0,004 mg/kg/d (o)  Værdier beregnet ud fra EFSA (2015) vurdering	ECHA (2015): DNEL (o) = 0,004 mg/kg/d som ekstern dosis DNEL (d) = 0,0001 mg/kg/d som intern dosis  Baseret på effekter i brystkirtel, nervesystemet og immunsystemet  US EPA (2015): GD: M Neurotoksicitet: M Fosterudvikling: H Fertilitet: M Kræft: M HS: M

Navn/CAS nr./ kemisk struktur	Navn/CAS nr./ kemisk struktur				Øvrige data
	Registrerings-tonnage (+ særlig regulering)	Klassificering	Mest kritiske effekter og NOAEL/LOAEL	DNEL-værdi forbrugere	
BPS 80-09-1  	Registreret 10.000-100.000 tons  (intet)	Repr. 2 H361f	RDT: LOAEL: 300 mg/kg/d (o): Påvirkning af kropsvægt og skader i brystkirtel hos hanrotter. NOAEL: 100 mg/kg IgV/d (o)  Repr: LOAEL: 300 mg/kg/d (o): påvirkning af fertilitet NOAEL: 60 mg/kg IgV/d (o)	1,7 mg/m <sup>3</sup> (i) 1 mg/kg/d (d) 0,5 mg/kg/d (o)	ECHA (2015) og US EPA (2015): Beskrivelse og vurdering af tilgængelige toksikologiske data. Ingen beregning af DNEL.  US EPA (2015): GD: H Neurotoksicitet: M Fosterudvikling: H Fertilitet: M Kræft: M Mutagen: M
Pergafast 201 232938-43-1  	Registreret Tonnageniveau angivet som fortløbig oplysning  (intet)	Aquatic Chronic 2 H411*	RDT: LOAEL: 150 mg/kg IgV/d (o): øget lever- og nyrevægt. Ændring i leverceller samt påvirkning af blodbilledet NOAEL: 50 mg/kg IgV/d (o)	Ingen data (i) 0,625 mg/kg IgV/day (d) 0,625 mg/kg IgV/day (o)	ECHA (2015) og US EPA (2015): Beskrivelse og vurdering af tilgængelige toksikologiske data. Ingen beregning af DNEL.  US EPA (2015): GD: M Fosterudvikling: M Fertilitet: M Kræft: M

D-8	Registreret Tonnageniveau angivet som fortrolig oplysning	Aquatic Chronic 2 H411*	RDT: NOAEL: 50 mg/kg IgV/d (o)  Ingen beskrivelse af data.	0,38 mg/m <sup>3</sup> (i) 0,25 mg/kg/d (d) 0,25 mg/kg/d (o)	ECHA (2015) og US EPA (2015): Beskrivelse og vurdering af tilgængelige toksikologiske data. Ingen beregning af DNEL.  US EPA (2015): GD: M Neurotoxicitet: M Fosterudvikling: M Fertilitet: M Kræft: M
95235-30-6	(intet)				
					
D-90	Registreret under EC-nr. 427-620-8, men uden CAS-nr.	No classification	RDT: NOEL= 1000 mg/kg IgV/d (o) Repr: NOEL= 1000 mg/kg IgV/d (o)	6,25 mg/m <sup>3</sup> (i) 4,17 mg/kg/d (d) 4,17 mg/kg/d (o)	ECHA (2015) og US EPA (2015): Beskrivelse og vurdering af tilgængelige toksikologiske data. Ingen beregning af DNEL.  US EPA (2015): Neurotoxicitet: M Kræft: M
191680-83-8	Tonnageniveau angivet som fortrolig oplysning  (intet)		Ingen beskrivelse af data.		
					
TGSA	Registreret Tonnageniveau angivet som fortrolig oplysning	Skin sens1 H317* Aquatic Chronic 2 H411*	RDT: NOAEL= 150 mg/kg IgV/d (o)  Ingen beskrivelse af data.	Ingen DNEL værdier anført	ECHA (2015) og US EPA (2015): Beskrivelse og vurdering af tilgængelige toksikologiske data. Ingen beregning af DNEL.  US EPA (2015): GD: H Neurotoxicitet: M Fosterudvikling: M Fertilitet: M Kræft: M
41481-66-7	(intet)				
					

				HS: M
BPS-MAE	Registreret > 100 tons	RDT:	17,6 mg/m <sup>3</sup> (i)	US EPA (2015): Beskrivelse og vurdering af tilgængelige toksikologiske data. Ingen beregning af DNEL.
97042-18-7	(intet)	NOAEL= 1000 mg/kg IgV/d (o)	5 mg/kg/d (d)	
		Repr:	5 mg/kg/d (o)	US EPA (2015): Neurotoxicitet: M Fosterudvikling: M Fertilitet: M Kræft: M Mutagen: M
		LOAEL: 500 mg/kg/d medførte forlænget graviditet og fødsel		
		NOEL = 100 mg/kg/d		
				

\* Er også EU-harmoniseret klassificering

(i): inhalation, (d): dermal, (o): oralt, GD: gentagen dosering, HS: hudsensibilisering, M: moderat farekategori, H: Høj farekategori



Ved vurdering af data i tabellen inddrages ikke diskussion af klassificering for miljøeffekter eller DNEL-værdier for inhalation, da disse parametre ikke har betydning for dette projekt mht. forbrugeres risiko ved udsættelse af stofferne gennem kasseboner.

Man skal være opmærksom på, at BPA er vurderet og frem for alt testet meget mere indgående end alternativerne, hvorfor der findes meget større detailviden om dette stof. For alternativerne gælder, at testningen er meget mere begrænset, og at den samlede vurdering af stofferne derfor er mere mangelfuld. Manglende klassificering og relativt meget højere DNEL-værdier kan derfor skyldes, at data for visse aspekter helt savnes eller er yderst sparsomme. Især savnes der oplysninger på D-8, D-90 og TFSA, da rapportering af data i stoffernes registrering er yderst mangelfuld. Det er heller ikke muligt at vurdere for disse stoffer, hvilke datakrav der skal opfyldes i forbindelse med REACH-registreringen, da tonnageniveauet for stofferne (samt for stoffet Pergafast 201) er angivet som fortroligt.

US EPA (2015) har i deres screening af stofferne angivet det vurderede farepotentiale dels ud fra konkrete data, dels ud fra strukturaktivitetsmodeller samt *read-across* af data. For forskellige fareklasser blev disse scoret fra meget lav til meget høj (mL, L, M, H, mH). I de tilfælde, scoren blev angivet til moderat (M) eller højere, er dette angivet i tabellen for effekterne: gentagen dosering (GD), Neurotoksicitet, Fosterudvikling, Fertilitet, Kræft, Mutagene effekter og Hudsensibilisering (HS).

I tabellen ses:

- at data for stoffet BPS peger på en vis bekymring mht. fertilitetseffekter, da stoffet er klassificeret Repr. 2 mht. fertilitet
- at stoffet TGSA anses for hudsensibiliserende
- at de orale og dermale DNEL-værdier for stofferne BPS, Pergafast 201, D-8 alle er < 1 mg/kg lgv/d (i intervallet 0,25-1 1 mg/kg lgv/d), dvs. mere end en faktor 100 højere end DNEL-værdierne for BPA
- at de orale og dermale DNEL-værdier for stofferne D-90 og BPS-MAE ligger i intervallet (4-5 mg/kg lgv/d) svarende til en faktor 1000 højere end DNEL-værdierne for BPA
- at US EPA (2015) i deres farescreening angiver moderat eller højere score for mellem to (for D-90) og op til seks problematiske farlige egenskaber (for BPS).

Ved en nærmere analyse af vurderingerne og diskussionerne anført i ECHA (2015) og US EPA (2015) og en samlet vurdering af data anses det dog muligt, at dette for nogle alternativer vedkommende vil kunne pege på yderligere klassificering samt evt. justerede NOAEL-/LOAEL-værdier og DNEL-værdier. En sådan opfølgende analyse samt en mere tilbundsående vurdering/beskrivelse af stofferne vil dog udelukkende blive foretaget for de relevante alternativer, der påvises i det efterfølgende analyseprogram.

Afslutningsvis skal det nævnes, at der ved datasøgningen ikke blevet fundet yderligere ekspertvurderinger og stofvurderinger for de udvalgte alternativer.

## 6.8 Opsummering og konklusion

Overordnet set viser ovenstående kortlægning af fremkaldere i termopapir, at BPA, BPS og Pergafast 201 er de primære fremkaldere på det danske marked, mens D-8 muligvis også er til stede. Dette svarer til oplysningerne om, at BPA, BPS og Pergafast 201 både i 2014 og i dag er de primære fremkaldere anvendt i termopapir på det europæiske marked, ligesom litteraturen finder de samme fremkaldere anvendt internationalt blandt de primære fremkaldere i termopapir, og bl.a. D-8 findes også i flere studier. Der observeres væsentlige forskelle mellem lande på hyppigheden af de enkelte fremkaldere. Litteraturen giver et godt indblik i, hvilke fremkaldere der konkret kan findes på markederne, og i hvilke koncentrationer de indgår; dog skal man være varsom med direkte sammenligninger og med at udlede konkrete tendenser af litteraturen.

Salget af termopapir er svagt stigende i EU og forventes ifølge størstedelen af markedet ikke at ville falde i fremtiden, hverken i EU eller i Danmark. Der er derimod en forventning om, at anvendelserne af termopapir flytter sig, idet bl.a. digitale løsninger reducerer andelen af termopapir anvendt til fx kasseboner og billetter, mens anvendelsen af termopapir i forbindelse med logistik øges på baggrund af øget e-handel.

Andelen af termopapir med BPA er faldet både i Danmark og i EU. Dog er andelen af BPA-holdigt termopapir estimeret til at være reduceret mere i Danmark end i EU generelt, og brugen af alternative fremkaldere i termopapir er steget i Danmark i modsætning til status quo på det europæiske marked. Blandt brugerne af termopapir har mange kæder aktivt taget stilling til, hvilke fremkaldere der anvendes i deres termopapir, og mange vælger phenolfri alternativer for at beskytte deres medarbejdere mod eksponering for specielt BPA, men også bisphenol- og phenolbaserede fremkaldere generelt, ligesom der også flere steder er iværksat en række praktiske tiltag for at reducere medarbejdernes fysiske håndtering af termopapir, herunder især kasseboner. Modsat er der en tendens til, at mindre virksomheder ikke aktivt har taget stilling til problematikken om termopapir med BPA, og de køber ofte det billigste, dvs. typisk BPA-holdigt termopapir.

Indholdet af BPA som primær fremkalder i termopapir er typisk i størrelsesordenen 1 vægt%, og nyere litteratur for det europæiske marked viser eksempler fra ca. 0,5-3 vægt%. Indholdet af BPS som primær fremkalder er oplyst som typisk 120 % af tilsvarende BPA-indhold i termopapir, og litteraturen viser eksempler, der bekræfter dette billede; 0,8-2,2 vægt%. For alternativerne Pergafast 201 og D-8 er fundet eksempler på indhold af fremkalderen på ca. 0,5 vægt% (0,3-1,3 vægt%) i termopapir. Den internationale litteratur viser en række eksempler på produkter af termopapir med høje koncentrationer af BPA (op til 3,2 vægt%), men generelt ses BPA-niveauer som beskrevet ovenfor i Europa, ligesom koncentrationen af hhv. BPS, Pergafast 201 og D-8 i kasseboner er på samme niveau som BPA.

Prisforskellen mellem termopapir med BPA, BPS og phenolfri fremkaldere er reduceret markant over de seneste år. I 2011 var BPS-holdigt og phenolfrit termopapir hhv. ca. to og fem gange dyrere end BPA-holdigt termopapir, mens prisen på BPS-holdigt termopapir i dag svarer til eller er en smule højere end BPA-holdigt termopapir, og phenolfrit termopapir koster 16-18 % mere end BPA-holdigt termopapir. Med udløb af patentet på Pergafast 201 i 2019 er der mulighed for yderligere reduktion af prisforskellen mellem BPA-holdigt og phenolfrit termopapir i fremtiden.

Teknisk set er der ikke ulemper forbundet med anvendelsen af BPS eller andre af de identificerede alternative fremkaldere i termopapir, da deres egenskaber, stabilitet og holdbarhed af printet typisk er bedre end for termopapir med BPA. Helt nye alternativer identificeret hos Appvion og Koehler Paper Group (hhv. termopapirsprodukterne Alpha<sup>®</sup> Free og Blu4est<sup>®</sup>) markedsfører sig med både høj kvalitet og lang holdbarhed af printet. Miljøprofilen er ligeledes forbedret, idet virksomhederne hhv. anvender C-vitamin som fremkalder (Alpha<sup>®</sup> Free) og har baseret produkterne på en mekanisme uden fremkalder (Blu4est<sup>®</sup>).

Ved en indledende litteratursøgning og farevurdering af de seks mest relevante alternativer kunne det konstateres, at der i høj grad mangler fyldestgørende data for at kunne sammenligne farligheden af BPA over for alternativerne, idet de fleste af alternativerne kun er testet i begrænset omfang. Det er derfor vanskeligt at vurdere ud fra manglende klassificering og væsentligt højere DNEL-værdier for alternativerne, i hvilken udstrækning de er mindre problematiske end BPA, og i hvilken udtrækning de er væsentligt forskellige fra hinanden. TGSA skiller sig dog ud som det eneste alternativ, der er hudsensibiliserende, hvilket må anses for kritisk, da hudeksponering er den dominerende eksponeringsvej ved anvendelsen i kasseboner og mange andre anvendelser af termopapir.

Udvælgelse af alternative fremkaldere til en egentlig risikovurdering bør derfor i lige så høj grad foretages ud fra de måleresultater, der forekommer i indholds- og migrationstest, da stor spredning i migrationspotentialet kan udelukke nogle alternativer med lavere migration som relevante for en efterfølgende risikovurdering.

# 7. Kemiske analyser af termopapir

Indholdet af seks forskellige fremkaldere er blevet bestemt i forskellige typer termopapir. Disse fremkaldere omfatter BPA, BPS, BPS-MAE, TGSA, Pergafast 201 og D-8 (se TABEL 4), som ved kortlægningen har vist sig at være mest anvendt.

Dernæst er migration af pågældende fremkaldere for udvalgte termopapirer undersøgt ved migrationstest med kunstigt sved.

## 7.1 Fremskaffelse af termopapir

### 7.1.1 Produktvalg

Over de senere år har der i detailhandlen været stort fokus på medarbejdernes eksponering over for BPA fra kasseboner, hvilket har betydet en væsentlig bevidsthed og stillingtagen til termopapir i denne anvendelse, jf. informationer opnået under kortlægningen. I litteraturen findes primært viden om anvendelsen af termopapir som kasseboner (som tidligere beskrevet), og på det danske marked er der ikke udført tekniske undersøgelser af andre materialetyper end kasseboner.

Med baggrund i ovenstående blev det i dette projekt valgt at fokusere på andre anvendelser end kasseboner; anvendelser, hvor der typisk også er tale om andre materialetyper, herunder tykkere kvaliteter og evt. back-/top-coating samt andre anvendelser og dermed andre eksponeringsscenarier. De indhentede produkter er valgt, så følgende områder er repræsenteret:

- logistik (selvklæbende etiketter/labels til forsendelse af pakker)
- fødevarerrelaterede etiketter til vej selv-varer (selvklæbende)
- indgangsbilletter til forlystelser, kulturarrangementer mv.
- transport (billetter til parkering, tog, bus mv.).

Alle ovennævnte områder er repræsenterede med flere produkter, hvilket også sikrer en variation imellem materialetyperne.

### 7.1.2 Indsamling af produkter

Der blev indkøbt eller indhentet produkter både fra danske leverandører og fra danske brugere af termopapir, i alt 30 produkter (TABEL 5). Alle blev testet ift. at være termopapir (se afsnit 7.2), og blandt de bekræftede produkter af termopapir blev 24 produkter udvalgt til analyse for indhold af BPA, BPS, BPS-MAE, TGSA, Pergafast 201 og D-8, jf. samme kriterier som beskrevet ovenfor. Alle 30 produkter er listet i TABEL 5 i forhold til materialetype (selvklæbende, papir eller pap/karton) og anvendelse, og det er angivet, hvorvidt de er udvalgt til analyse.

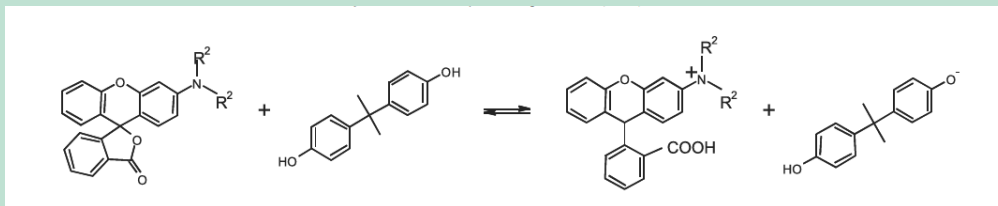
Produkterne er indhentet i perioden 14. juli 2018 til 8. august 2018. Produkt 1-9 er indhentet/indkøbt fra danske leverandører af termopapir. Produkt 10-30 er indhentet fra danske brugere af termopapir.

**TABEL 5.** Oversigt over alle produkter med markering af hvilke, der er udvalgt til analyse.

Produktnummer	Materialetype	Anvendelse	Analyse
1	Selvklebende termopapir	Etiket/label	X
2	Selvklebende termopapir	Etiket/label	X
3	Selvklebende termopapir	Etiket/label	X
4	Selvklebende termopapir	Etiket/label	
5	Karton/pap	Gæstekort/billet	X
6	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X
7	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X
8	Selvklebende termopapir	Pakke-label	
9	Selvklebende termopapir	Pakke-label	
10	Papir	Busbillet	X
11	Selvklebende termopapir	Self-service label: Vej selv-slik	X
12	Selvklebende termopapir	Self-service label: Vej selv-frugt/grønt	X
13	Selvklebende termopapir	Self-service label: Vej selv-slik	X
14	Karton/pap	Indgangsbillet	X
15	Karton/pap	Gavekort, biograf	X
16	Karton/pap	Biografbillet	X
17	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X
18	Selvklebende termopapir	Pakke-label	
19	Karton/pap	Togbillet	X
20	Papir	Papir til kontrolafgifter	X
21	Papir	Busbillet	X
22	Papir	P-billet	X
23	Karton/pap	Togbillet	X
24	Karton/pap	Togbillet	
25	Papir	Færbillet	X
26	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X
27	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X
28	Selvklebende termopapir	Pakke-label	
29	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X
30	Selvklebende termopapir	Pakke-label	X

## 7.2 Fremkaldere i termopapir

Når termopapir opvarmes, induceres en kemisk reaktion mellem en fremkalder og en anden komponent indeholdt i papiret, idet der overføres en proton fra det ene molekyle til det andet. Denne protonoverførsel til en anden komponent påvirker komponenten således, at der dannes et større konjugeret system af elektroner i molekylet. Farven, som fremkommer ved opvarmning af papiret, skyldes dette konjugerede system, som er eksemplificeret i figuren nedenfor (Bjørnsdotter et al., 2017b).



**FIGUR 4.** Reversibel reaktion mellem BPA og et farvestof. Kilde: Illustration fra Bjørnsdotter et al. (2017b).

Indledningsvis blev funktionen af alle fremskaffede termopapirer testet ved opvarmning af papiret til 140 °C for at fremkalde farvning af papiret. Det viste sig, at to ud tredive termopapirer (produkt nr. 18 og 28) ikke blev påvirket ved opvarmning. Disse to termopapirer er derfor ikke analyseret yderligere for indhold af fremkaldere.

### 7.3 Identifikation og indholdsanalyser af fremkaldere

I alt 24 produkter af termopapir blev analyseret for indhold af seks specifikke fremkaldere.

#### 7.3.1 Analysemetode

En delprøve blev afvejet præcist og udmålt på den ene overflade og neddelt. Delprøven blev ekstraheret med methanol ved 60°C natten over (ca. 16 timer). Ekstraktet blev efterfølgende fortyndet og analyseret ved væskechromatografi koblet med UV-detektor (HPLC-UV) indstillet til optimerede bølgelængder for de specifikke komponenter. Metoden anvender en kolonne af C18-typen og et eluentssystem bestående af vand og acetonitril.

Der anvendes komponentspecifik kalibrering for analyserede stoffer. Standard addition er udført for udvalgte ekstrakter til bestemmelse af genfindning. Derudover er ægte dobbeltbestemmelse udført for samtlige produkter.

Detektionsgrænse: 10 mg/kg eller under tilsvarende 0,001 % (masse)

Kvantificeringsgrænse: 50 mg/kg eller under tilsvarende 0,005 % (masse)

Usikkerhed ved analyse: 10-15 %

Den anvendte metode følger en videnskabelig artikel af Biedermann et al. (2010). I en nyere review-artikel af Bjørnsdotter et al. (2017b) bekræftes metodikken for ekstraktion og separation i flere, nyere videnskabelige artikler.

#### 7.3.2 Resultater

Resultater fremgår af TABEL 6. Der blev fundet én fremkalder i hvert produkt. Derudover er spor af en anden fremkalder end den primære ligeledes fundet i næsten en tredjedel af produkterne. Resultaterne for indholdsanalyserne for de forskellige fremkaldere svarer til indholdsanalyser i tidligere studier, som er summeret i TABEL 2. Eftersom der er fundet en fremkalder i hvert produkt er der ikke anledning til at tro, at de analyserede produkter indeholder andre fremkaldere, som ikke er medtaget i analyserne.

En enkelt fremkalder, Pergafast 201, blev ikke fundet i de undersøgte produkter og er derfor ikke medtaget i TABEL 6. Hvorfor denne fremkalder ikke er fundet i produkterne, som er fremskaffet på det danske marked, på trods af oplysninger fundet i kortlægningen om, at produkter med netop Pergafast 201 er stigende og findes i en væsentlig andel af produkterne, er uvist. En hypotese kan være, at denne fremkalder anvendes i andre typer produkter, fx kasseboner, end de, der er valgt som fokus i denne undersøgelse.

Hyppigheden af fremkalderne er størst for BPA, som findes i knap halvdelen af de analyserede termopapirer, hvilket er i tråd med oplysningerne i kapitel 6 om, at denne fremkalder er hyppigt anvendt.

Ud fra indholdsanalyserne tegner der sig et billede af, at BPA anvendes i flere typer af termopapir, mens der er en overvægt af D-8 i produkter af kraftigere kvalitet (pap/karton). For selvklebende labels ses ikke noget klart billede, men der er indikation af, at TGSA og BPS-MAE anvendes i termopapir til fødevarer, mens der ellers primært anvendes BPA i termopapir til pakkelabels. Som beskrevet i kortlægningen forventes fremkalderen BPS også at være anvendt i en væsentlig del af prøver, men findes her kun i én prøve (produkt nr. 22), som også skiller sig ud fra de øvrige produkter ved at være papirmateriale i modsætning til de øvrige af pap/karton og selvklebende labels.

**TABEL 6.** Resultat af indholdsanalyser af fremkaldere i udvalgte termopapirer.

Produktnr.	Totalindhold pr. vægt [mg/kg]					Totalindhold pr. areal [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]				
	BPS	BPA	BPS-MAE	D-8	TGSA	BPS	BPA	BPS-MAE	D-8	TGSA
1	85	-	12000	-	-	0,7	-	100	-	-
2	-	8600	-	-	-	-	75	-	-	-
3	-	9800	-	-	-	-	85	-	-	-
5	-	-	-	5300	-	-	-	-	95	-
6	-	5700	-	-	-	-	46	-	-	-
7	-	-	-	-	9800	-	-	-	-	88
10	-	9100	-	-	-	-	49	-	-	-
11	-	-	-	-	10000	-	-	-	-	88
12	56	-	8000	-	-	0,5	-	75	-	-
13	-	-	-	-	9200	-	-	-	-	74
14	-	-	-	3600	-	-	-	-	66	-
15	15*	23*	-	6400	-	0,3*	0,4*	-	113	-
16	-	-	-	3500	-	-	-	-	61	-
17	-	8800	-	-	-	-	76	-	-	-
19	-	10000	-	11*	-	-	135	-	0,2*	-
20	-	11000	-	-	13*	-	76	-	-	0,1*
21	-	12000	-	-	-	-	77	-	-	-
22	7600	-	-	-	-	56	-	-	-	-
23	50	-	-	16000	-	0,4	-	-	125	-
25	-	9500	-	-	-	-	66	-	-	-
26	-	9100	-	-	-	-	80	-	-	-
27	24*	-	-	8800	-	0,2*	-	-	79	-
29	-	-	-	-	11000	-	-	-	-	101
30	-	6500	-	-	-	-	52	-	-	-

- betyder, at resultatet er under detektionsgrænsen (10 mg/kg).

\* betyder, at resultatet er under kvantificeringsgrænsen (50 mg/kg).

## 7.4 Migrationsundersøgelser

Termopapir er opbygget i en sandwichkonstruktion, hvor der øverst kan ligge en top-coating. Denne sandwichkonstruktion er illustreret i FIGUR 1 fra Christensen et al. (2014). Dernæst er der et termoreaktivt lag, hvor fremkalder og farvestof findes. Nederst findes pre-coating og det

strukturelle element af enten papir eller polymer. Afhængig af hvorledes termopapiret er opbygget, kan eksponeringsrisikoen for fremkaldere variere. Denne eksponeringsrisiko kan undersøges ved migrationstest.

Seks produkter blev undersøgt for migration af fire fremkaldere; BPS, BPS-MAE, D-8 og TGSA. To forskellige eksponeringstider blev benyttet. Der blev valgt en eksponeringstid på 5 sekunder på baggrund af et tidligere projekt gennemført af Christensen et al. (2014) og Lassen et al. (2011). Derudover er et antal migrationsundersøgelser også udført med en eksponeringstid på 1 minut med det formål at undersøge migration af fremkaldere over tid, da migration af de udvalgte fremkaldere kun er undersøgt i begrænset omfang. Ydermere har migration over tid også betydning for risikovurderingen af disse alternativer til BPA.

#### **7.4.1 Migrationsbetingelser**

Prøver blev afvejet og nedsænket i kunstig sved forvarmet til 37 °C, som også er anvendt i DS/EN ISO 105-E04. Forholdet mellem arealet af den ene overflade af prøven og voluminet af den kunstige sved var 1,5 cm<sup>2</sup>/mL svarende til mellem 0,01-0,03 g/mL afhængigt af prøvematerialet. Det blev sikret, at hele overfladen blev eksponeret for simulanten. Prøven blev ikke rystet under nedsænkning eller under migration.

Der blev som migrationsvæske anvendt kunstig sved, som er beskrevet i DS/EN ISO 105-E04. Denne består af 1-histidinmonohydrochlorid-1-hydrat, natriumchlorid, natriumdihydrogenfosfat og natriumhydroxid til justering af pH til 5,5.

Efter homogenisering af den kunstige sved blev der udtaget 1 mL efter den fastsatte eksponeringstid for forsøget. Delprøverne blev filtreret inden analyse ved omvendt fase HPLC koblet med UV-detektor. Parametre for HPLC er som beskrevet ved indholdsanalyserne. Der blev udført dobbeltbestemmelse af hvert produkt og for hver eksponeringstid.

Detektionsgrænse: 10 mg/kg eller under tilsvarende 0,001 % (masse)

Kvantificeringsgrænse: 50 mg/kg eller under tilsvarende 0,005 % (masse)

Samlet estimeret usikkerhed: 15-25 % for migration og analyse

#### **7.4.2 Resultater**

Resultater for migrationsundersøgelserne fremgår af TABEL 7 og TABEL 8. I tabellerne er resultater fra indholdsanalyserne medtaget til sammenligning.

For tre ud af seks produkter er der observeret migration af fremkaldere. Det er dog kun ved eksponeringstiden 1 min., at disse resultater kan rapporteres over kvantifikationsgrænsen. Størst migration ses for produkt nummer 22. Dette produkt adskiller sig fra de resterende produkter, da materialetypen er papir (TABEL 5) og fremkalderen er BPS. De resterende produkter, som er undersøgt, er lavet af et kraftigere materiale såsom pap. Der er dog ikke viden om evt. back-/top-coating på termopapiret, som kan påvirke graden af migration. En kraftigere materialetype (og evt. back-/top-coating) kan have indflydelse på migration af en fremkalder i og med, at fremkalderen kan være bedre indkapslet. At migrationen er væsentligt højere for produkt nr. 22, kan derfor ikke nødvendigvis tillægges fremkalderen, som er BPS.

Den migrerede mængde fremkalder relativt til totalindholdet i produktet er angivet i parentes for det gennemsnitlige resultat.



**TABEL 7.** Resultat af migrationsundersøgelser af fremkalder relativt til vægt.

Produktnr.	Fremkalder	Totalindhold** [mg/kg] gns	Migration efter 5 sek.		Migration efter 1 min.	
			[mg/kg]	[mg/kg] gns	[mg/kg]	[mg/kg] gns
11	TGSA	10000	16*	19* (0,19%)	95	96 (0,98%)
			23*		98	
12	BPS-MAE	8000	-	-	-	-
			-		-	
13***	TGSA	9200	-	-	i.a.	i.a.
16	D-8	3500	22*	26* (0,75%)	140	130 (3,7%)
			29*		120	
22	BPS	7600	1600	1500 (20%)	1900	2100 (27%)
			1400		2200	
23	D-8	16000	-	-	i.a.	i.a.
			-		i.a.	

- betyder, at resultatet er under detektionsgrænsen (10 mg/kg).

i.a. betyder ikke analyseret.

\* betyder, at resultatet er under kvantificeringsgrænsen (50 mg/kg).

\*\* resultater fra TABEL 6.

() tallet angivet i parentes er mængden af fremkalder, som er migreret relativt til totalindholdet.

\*\*\* pga. begrænset mængde testmateriale er der kun foretaget enkeltbestemmelse for migrationen.

**TABEL 8.** Resultat af migrationsundersøgelser af fremkalder relativt til overfladeareal.

Produktnr.	Fremkalder	Totalindhold** [µg/cm <sup>2</sup> ] gns	Migration efter 5 sek.		Migration efter 1 min.	
			[µg/cm <sup>2</sup> ]	[µg/cm <sup>2</sup> ] gns	[µg/cm <sup>2</sup> ]	[µg/cm <sup>2</sup> ] gns
11	TGSA	88	0,13*	0,17* (0,19%)	0,84	0,86* (0, 98%)
			0,21*		0,87	
12	BPS-MAE	75	-	-	-	-
			-		-	
13***	TGSA	74	-	-	i.a.	i.a.
16	D-8	66	0,40*	0,46* (0,75%)	2,4	2,3* (3,7%)
			0,51*		2,2	
22	BPS	56	13	11* (20%)	14	16* (27%)
			10		17	
23	D-8	125	-	-	i.a.	i.a.
			-		i.a.	

- betyder, at resultatet er under detektionsgrænsen (0,07 µg/cm<sup>2</sup>).

i.a. betyder ikke analyseret.

\* betyder, at resultatet er under kvantificeringsgrænsen (0,35 µg/cm<sup>2</sup>).

\*\* resultater fra TABEL 6.

\*\*\* pga. begrænset mængde testmateriale er der kun foretaget enkeltbestemmelse for migrationen.

For produkt nr. 22 ses stor variation ved dobbeltbestemmelse for migrationsundersøgelser, hvilket også afspejles i, at der er observeret misfarvning af migrationsvæsken allerede efter 5 sekunder. Der er derfor en væsentlig højere usikkerhed forbundet ved migrationsundersøgelserne for dette produkt.

## 7.5 Opsummering og konklusion for kemiske analyser

For samtlige termopapirer er der ved indholdsanalyser identificeret én fremkalder. Indholdet er afrapporteret og har vist sig at udgøre, hvad der svarer til 0,4 -1,6 vægt%. Det er i overensstemmelse med forventningerne. Fremkalderen Pergafast 201 blev ikke fundet i nogen af de

udvalgte produkter, og indholdsanalyserne understøtter dermed ikke oplysningerne fra kortlægningen om, at Pergafast 201 er anvendt på det danske marked. Dette kan dog skyldes, at Pergafast 201 ikke anvendes i de typer termopapir, som er blevet analyseret.

Da der er fundet en ud af seks fremkaldere i samtlige produkter, giver det ikke anledning til at tro, at der findes andre fremkaldere i de udvalgte produkter, som ikke er medtaget i analyserne.

I modsætning til studiet fra 2017 (Bjørnsdotter et al., 2017b) er der ikke fundet produkter, som indeholder en blanding af fremkaldere. I enkelte tilfælde er der dog fundet BPS i et koncentrationsniveau på 0,01 vægt%. Dette skyldes sandsynligvis, at BPS er en kemisk urenhed til den angivne fremkalder. Spor af BPA, D-8 og TGSA er også observeret.

Migrationsundersøgelserne af udvalgte termopapirer omfatter fire forskellige fremkaldere. Disse fremkaldere repræsenterer alternativer til BPA. Samtidig er de udvalgte produkter af termopapir lavet af forskellige materialer, som varierer fra at være selvklæbende materiale med blank overflade til kraftigt materiale af karton. Diversiteten i produktmaterialer kan have en væsentlig indflydelse på migrationen af indholdsstofferne. Resultaterne fra migrationsundersøgelser for forskellige fremkaldere er derfor ikke direkte sammenlignelige.

Materialetypen har en væsentlig betydning for skrøbeligheden af produktet, når det udsættes for væsker. Under migrationsundersøgelserne blev det allerede efter 5 sekunder observeret, at papir i form af en p-billet (produkt nr. 22) misfarvede migrationsvæsken. Det indikerer, at papiret begynder at gå i opløsning. I dette tilfælde var den identificerede fremkalder BPS. Resultater for både indholdsanalysen og migrationsundersøgelser for dette produkt synes at være sammenlignelige med analyser udført for termopapir med BPS i en tidligere rapport af Christensen et al. (2014), som fandt, at ca. 10% BPS migrerede efter fem sekunder fra en kassebon med 1,0 % fremkalder.

Resultaterne af migrationsundersøgelserne for de tre fremkaldere TGSA, BPS-MAE og D-8 viser langt mindre eller ingen migration set i forhold til resultatet for BPS. Dette kan dog ikke nødvendigvis blive tillagt typen af fremkalder, da materialetypen kan have en væsentlig indflydelse på migrationen af fremkalderen. For tre produkter ses ingen migration efter 5 sekunder, og et enkelt produkt (produkt nr. 12) er også testet med eksponeringstid på 1 min., hvor fremkalderen ligeledes ikke kunne detekteres. For disse produkter, hvor der er lav eller ingen migration, er materialetypen enten selvklæbende papir med behandlet overflade eller karton/pap. Fælles for disse materialetyper er en kraftigere konstruktion, hvilket kan være medvirkende til bedre holdbarhed af produktet, men også bedre indkapsling af fremkaldere. Bedre indkapsling er ensbetydende med mindre migration af fremkaldere.

# 8. Risikovurdering

I dette kapitel anvendes resultaterne fra migrationsanalyserne til at opstille eksponerings-scenarier og vurdere eksponeringen for de alternative fremkaldere for en forbruger, der kommer i kontakt med etiketten/ billetten.

Dernæst gennemgås de tilgængelige data vedrørende de migrerende fremkalderes toksikologiske effekter, og der foretages en farlighedsvurdering, hvor de mest kritiske effekter i forbindelse med hudkontakt udpeges, og der beregnes så vidt muligt tolerable eksponeringsniveauer (DNEL-værdier) for effekterne.

Endelig sammenholdes den beregnede eksponering af forbrugerne med de tolerable eksponeringsniveauer, og det vurderes om udsættelsen for de alternative fremkaldere udgør en sundhedsmæssig risiko. Endvidere foretages afslutningsvis en vurdering af usikkerheder og begrænsninger ved vurderingen både mht. eksponering, farlighedsvurdering samt for selve risikovurderingen.

## 8.1 Eksponeringsvurdering

Der tages udgangspunkt i fundene fra migrationsanalyserne angivet i TABEL 4, hvor der er fundet migration for TGSA (fra en selvklæbende papiretiket til vej-selv slikpose), D8 (fra en karton/papbiografbillet) og BPS (fra en papir P-billet).

Følgende nedenstående antagelser anvendes ved opstilling af et eksponeringsscenario for disse tre typer billetter, idet der tages udgangspunkt i antagelser, der betragtes som realistiske worst-case scenarier.

Det kan nævnes, at man i ECHA/RAC (2015) vurderingen af begrænsningsforslaget for anvendelse af BPA i kassebonner vurderede at varigheden for hudoptagelsen af BPA fra kassebonner var op til 2 timer per dag for en forbruger.

### Selvklæbende etiket til vej-selv slikpose, TGSA

Her anses et barn på ca. 6 år, der sidder og ser en film med en slikpose i hænderne som mest udsat, idet der her forudsættes en eksponeringstid på 2 timer med slikposen i et barns svedige hænder.

Af migrationsresultaterne ses, at TGSA inden for 1 minut kun afgives i en forholdsvis begrænset mængde på 0,86 µg TGSA/cm<sup>2</sup> (eller 0,98% af etikettens TGSA-indhold per cm<sup>2</sup>), når etiketten er nedsænket i og gennemblødt med kunstig sved. Man kan derfor formode, at en større mængde vil afgives over 2 timer, også selvom etiketten kun er befugtet med håndsved. Over 2 timer vurderes derfor 10% svarende til 8,8 µg TGSA/cm<sup>2</sup> at være tilgængelig for hudeksponering. Der er usikkerheder ved dette estimat, men det vurderes urealistisk, at der frigives væsentligt mere en 10%, idet etiketten ikke vil være fuldt gennemblødt med sved, og da TGSA til en vis grad vurderes at være bundet til papiret. Omvendt vurderes den målte værdi efter 1 minut at kunne være for lav, idet der skal tages hensyn til en eksponeringstid med håndkontakt på 2 timer.

I beregningen af eksponeringen forudsættes:

- Barnets kropsvægt, 6 år: 23 kg (RIVM 2006)
- Eksponeringsvarighed: 2 timer (120 minutter)
- Etikettens overflade: 30 cm<sup>2</sup> (målt)

Afgivelse fra etiketten per cm<sup>2</sup>: 8,8 µg TGSA/ cm<sup>2</sup>

$Eksponering = 30 \text{ cm}^2 (\text{areal}) \times 8,8 \text{ µg TGSA/ cm}^2 / 23 \text{ kg} = 11 \text{ µg TGSA /kg lgv /d}$

### **Biografbillet, D-8**

Her antages at et barn på ca. 6 år sidder og ser en film, imens han/hun sidder og fingerer/leger med billetten med svedige håndflader. Igen forudsættes en eksponeringstid på 2 timer. Af migrationsresultaterne ses, at D-8 inden for 1 minut kun afgives i et vist omfang med 2,3 µg D-8/cm<sup>2</sup> (eller 3,8% af indholdet per cm<sup>2</sup>), når etiketten er nedsænket i og gennemblødt med kunstig sved. Man kan derfor formode at en større mængde vil afgives over 2 timer også i tilfælde, hvor etiketten kun er befugtet med håndsved. Over 2 timer vurderes således 20% svarende til 12 µg D-8/cm<sup>2</sup> at være tilgængelig for hudeksponering. Der er usikkerheder ved dette estimat, men det vurderes urealistisk, at der frigives væsentligt mere en 20%, idet etiketten ikke vil være fuldt gennemblødt med sved. Samtidig vurderes værdien for D-8 pga. migrationsresultatet at være højere end for TGSA, hvorfor værdien estimeres til 20%.

I beregningen af eksponeringen forudsættes:

Barnets kropsvægt, 6 år: 23 kg (RIVM 2006)

Eksponeringsvarighed: 2 timer (120 minutter)

Etikettens overflade: 48 cm<sup>2</sup> (målt)

Afgivelse fra etiketten per cm<sup>2</sup>: 12 µg D-8/ cm<sup>2</sup>

$Eksponering = 48 \text{ cm}^2 (\text{areal}) \times 12 \text{ µg D-8/ cm}^2 / 23 \text{ kg} = 25 \text{ µg D-8/kg lgv /d}$

### **P-billet, BPS**

Her anses en voksen kvinde (på grund af lavere legemsvægt end mænd) for mest udsat. Et worst-case scenarie er her en billet, der ligger i en lomme og at kvinden upåagtet fingerer med billetten mens hun fx ser film. Her forudsættes en eksponeringstid på ½ time. Af migrationsresultaterne ses, at BPS inden for 1 minut kan afgives i forholdsvist stort omfang med 16 µg BPS (eller 29 % af indholdet per cm<sup>2</sup>), når etiketten er nedsænket i og gennemblødt med kunstig sved. Man kan derfor formode at en større mængde vil afgives over ½ time også i tilfælde, hvor etiketten kun er befugtet med håndsved. Over ½ time vurderes således 50% eller 28 µg BPS/cm<sup>2</sup> at være tilgængelig for hudeksponering. Der er usikkerheder ved dette estimat, men det vurderes urealistisk, at der frigives væsentligt mere en 50%, idet etiketten ikke vil være fuldt gennemblødt med sved. Samtidig vurderes værdien for BPS pga. migrationsresultatet at være højere (og migrationen hurtigere) end for TGSA, hvorfor værdien estimeres til 50%.

I beregningen af eksponeringen forudsættes:

Kvindens kropsvægt: 60 kg

Eksponeringsvarighed: 2 timer

Etikettens overflade: 55 cm<sup>2</sup> (målt)

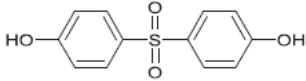
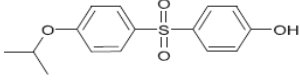
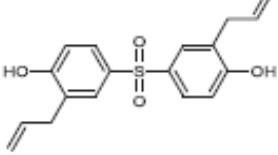
Afgivelse fra etiketten per cm<sup>2</sup>: 28 µg BPS/ cm<sup>2</sup>

$Eksponering = 55 \text{ cm}^2 (\text{areal}) \times 28 \text{ µg BPS/ cm}^2 / 60 \text{ kg} = 26 \text{ µg BPS/kg lgv /d}$

## **8.2 Farlighedsvurdering**

Med udgangspunkt i ekspertvurderinger angivet i ECHA (2015) og US EPA (2015), hvor de toksikologiske data for de alternative fremkaldere er vurderet og ud fra data, der er anført i stoffernes REACH-registrering, er der i bilag 1 opstillet en toksikologisk profil for hver af de tre BPA-alternativer. For at opnå et samlet overblik over disse data er de vigtigste data fra bilag 1 samlet nedenfor i TABEL 9.

**TABEL 9.** Oversigt over data for BPS, D-8 og TGSA angivet af ECHSA (2015), US EPA (2015) samt data fra REACH-registreringerne.

	<b>BPS; CAS-nr. 80-09-1</b>	<b>D-8; CAS-nr. 95235-30-6</b>	<b>TGSA; CAS-nr. 41481-66-7</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Struktur</b>				
<b>Klassificering i REACH-registreringen</b>	Repr. 2 H361f	Ingen sundhedsklassificering	Skin Sens 1, H317	BPS anses som mest kritisk
<b>Akut toksicitet Oral, dermal, inhalation</b>	Lavt potentiale (oralt, dermalt)	Lavt potentiale (oralt, dermalt, inh)	Lavt potentiale (oralt, dermalt)	Lavt potentiale for alle tre stoffer
<b>Hudirritation/-ætsning</b>	Lavt potentiale	Lavt potentiale (OECD 404 <i>in vivo</i> test)	Lavt potentiale (OECD 404)	Lavt potentiale for alle tre stoffer
<b>Øjenirritation/damage</b>	Lavt potentiale	Lavt potentiale (EPA OTS 798.4500)	Lavt potentiale	Lavt potentiale for alle tre stoffer
<b>Hudsensibilisering</b>	Lavt potentiale (OECD 429, LLNA-test)	Data ikke konklusive. Medium potentiale	Hud sensibiliserende sensitizer (OECD 406, GPMT test)	Potentiale for effekt: TGSA (høj) > D8 moderat > BPS (lav)
<b>Toksicitet ved gentagen dosering</b>	NOAEL(oralt): 100 mg/kg IgV/dag OECD 408 (90 dage, oralt, wistar rotter)  NOAEL: 10 mg/kg IgV/dag LOAEL: 60 mg/kg IgV/dag effekter på blindtarm. OECD 421, Fischer rotter.	NOEL = 10.9 mg/kg IgV/dag Oralt, rotte, 28 dages dosering  (Ingen detaljer og LOAEL er angivet)	NOAEL = 15 mg/kg IgV/dag LOAEL = 150 mg/kg IgV/dag, nyretoksicitet 28 dages oral dosering, rotter  STOT RE2 (nyrer) sandsynligvis påkrævet	Meget dårlig afrapportering af data for TGSA og især D-8.
<b>Mutagenicitet <i>in vitro</i></b>	Negativ i bakterier (OECD 471)	Negativ i bakterier (OECD 471) og pattedyrceller (OECD 473)	Negativ i bakterier (OECD 471) og pattedyrceller (OECD 473)	Lavt potentiale for mutagenicitet for alle tre stoffer

	Negative i pattedyrceller (OECD Guideline 476 ( <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation)) Negativ, kromosomabberation V79 celler (OECD 473) Positiv, kromosomabberation CHO celler			
<b>Mutagenicitet <i>in vivo</i></b>	Negativ (OECD Guideline 474; Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, mus)	Negativ i mikrokernetest (OECD 474)	Negativ i mikrokernetest (OECD 474)	
<b>Kræft</b>	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Kan ikke vurderes
<b>Fertilitet</b>	NOAELforældre: 10 mg/kg Igvdag NOAELfertilitet: 60 mg/kg Igvdag (OECD Guideline 421 (Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test)) OECD 443 (udvidet et-generation forsøg pågår)	NOAEL = 125 mg/kg Igvdag (OECD 415, et-generationsforsøg, ingen detaljer anført)	Ingen data US EPA (2015) foreslår read-across til data for BPS	Kun detaljer vedr. testdata for BPS. Data savnes for D-8 og TGSA.
<b>Fosterudvikling/- skader</b>	NOAELmaternel: 100 mg/kg Igvdag NOAELfosterudvikling: 300 mg/kg Igvdag (OECD 414 Prenatal Developmental Toxicity Study)	Ingen data	Ingen data US EPA (2015) foreslår read-across til data for BPS	Kun data for BPS Data savnes for D-8 og TGSA.
<b>Endokrin aktivitet</b>	Østrogenaktivitet vist <i>in vitro</i> test og <i>in vivo</i> test.	Negativ for østrogene effekter, men positive for anti-østrogene effekter <i>in vitro</i> .	Svagt østrogen <i>in vitro</i> , men ikke østrogen virkende i <i>in vivo</i> (uterotrophic assay)	Klarest evidens for BPS. Sparsomt belyst for D-8 og TGSA

<b>DNEL fra REACH-registreringen</b>	<p>DNEL oralt (forbruger)= 0,5 mg/kg lgv/dag</p> <p>Baseret på NOAEL på 100 mg/kg lgv/dag fra et oralt OECD 408 forsøg, Wistar rotter under anvendelse af en samlet usikkerhedsfaktor på 200.</p> <p>DNEL dermal = 1 mg/kg lgv/dag</p>	<p>DNEL forbruger = 0,25 mg/kg lgv/dag (både for oral og dermal eksponering)</p> <p>Udledt fra NOAEL på 50 mg/kg lgv/dag i Wistar rotter under anvendelse af en samlet usikkerhedsfaktor på 200.</p>	Ingen værdier anført
<b>DNEL (oralt, forbrugere) til dette projekt</b>	<p>DNEL = 0,017 mg/kg lgv/d</p> <p>Baseret på en NOAEL på 10 mg/kg lgv lgv/dag fra et OECD 421 forsøg med oral dosering af Fischer rotter med anvendelse af en samlet usikkerhedsfaktor på 600.</p>	<p>DNEL = 0,009 mg/kg lgv/dag</p> <p>Baseret på en NOEL på 10,9 mg/kg lgv/dag fra et 28 dages forsøg med oral dosering af rotter og med anvendelse af en samlet usikkerhedsfaktor på 1200.</p>	DNEL = 0,025 mg/kg lgv/dag

## BPS

BPS er det mest velundersøgte stof af de tre alternative BPA-fremkaldere. Stoffet er klassificeret for skadelige fertilitetseffekter med Repr. 2 H361f, idet man i en OECD Guideline 421-undersøgelse med rotter så påvirkning af moderdyrenes østrogen cyklus, nedsat fertilitetsindex og reduceret antal af levende afkom ved en dosering af moderdyrene ved 300 mg/kg IgV/dag. NOAEL for disse effekter var på 60 mg/kg IgV/dag.

I forsøget fandt man endvidere udspiling af moderdyrenes blindtarm ved 60 mg/kg IgV/dag med et NOAEL for disse effekter på 10 mg/kg IgV/dag. Tilsvarende effekt kunne ses i en anden undersøgelse med rotter. Med udgangspunkt i sidstnævnte NOAEL-værdi kan der beregnes en oral DNEL værdi på 0,017 mg/kg IgV/dag for forbrugere.

Stoffet er endvidere fundet at have indikationer på hormonfostyrrende aktivitet i både *in vitro* og *in vivo* forsøg.

Det kan nævnes, at ECHA/RAC (2015) i deres vurdering af begrænsningsforslaget for BPA anser stoffet BPS som et betænkeligt alternativ, idet RAC frygter at BPS pga. de foreliggende data og den store strukturelhed har tilsvarende egenskaber som BPA.

### Opfølgende data

For at supplere med evt. nyere viden er der foretaget internetbaseret søgning efter toksikologiske data.

I bilag 1 er denne litteratur gennemgået. Her er især de nyere metabolisme undersøgelser interessante, idet disse påviser stor sammenlignelighed med BPA mht. optagelse, metabolisme og udskillelse af stoffet. BPS omsættes ligesom BPA især i leveren og omdannes til koblingsprodukter med glukuronsyre og sulfat ved en af de terminale -OH grupper. Disse metabolitter er fundet at være inaktive i *in vitro* test for østrogenaktivitet.

Endelig er der fundet publikationer, der underbygger sammenligneligheden med BPA mht. skadeeffekter. I en undersøgelse blev nyfødte rotteunger doseret med enten BPA eller BPS ved subkutan injektion af 0, 0,5 og 50 mg/kg IgV/dag. Ved højeste dosissås reduceret antal af fødte unger. Hos afkommet sås for begge stoffers vedkommende forsinket kønsmodning og ændret østruscylus (højeste dosis) samt øget vægt af livmoderen (ved to højeste doser). Derudover så en dosisrelateret øget forekomst af follikler i ovarierne.

Andre undersøgelser fandt ved meget lav oral dosering af mus (i intervallet 1-200 µg/kg IgV/dag) påvirkning af moderdyrenes brystkirtler og påvirkning af deres adfærd under opfostring af afkommet, mens oral dosering af hanrotter i intervallet 1 - 50 µg/kg IgV/dag i 30 dage medførte morfologiske ændringer og reduceret testosteronindhold i testikelvæv. Disse undersøgelser er vanskelige af tolke mht. fastsættelse af kritisk dosis som grundlag for DNEL beregning, da nøjere dokumentation af fundene synes påkrævet, og da effekterne i visse tilfælde ikke optrådte i en dosis-relateret sammenhæng.

Endelig er der hos mus doseret gennem foderet med 0, 5, 50, 500, eller 5000 µg BPS/ kg IgV/dag i op til 8 uger fundet histopatologiske ændringer i leveren og øgede plasmaniveauer af alaninaminotransferase, aspartataminotransferase og total bilirubin (højeste dosis). Da effekter på leveren kun er rapporteret hos rotter ved meget højere dosis, må musene anses for mere følsomme for denne effekt og relevansen til mennesker for denne effekt kan ikke udelukkes, hvorfor der også beregnes en DNEL værdi for denne effekt. Som angivet i bilag 1 kan en oral DNEL(II) på 0.0024 mg/kg IgV/dag beregnes ud fra museforsøget (se bilag 1).

Det skal nævnes, at den beregnede oral DNEL(I) på 0,017 mg/kg IgV/dag fra OECD 421 rotteforsøget og den beregnede orale DNEL(II) værdi på 0,0024 mg/kg IgV/dag fra museforsøget er



væsentligt lavere end den orale DNEL på 0,5 fra REACH registreringen af stoffet, hvor der er anvendt en NOAEL på 100 mg/kg lgv/dag som udgangspunkt for beregningen og en samlet usikkerhedsfaktor på 200.

#### **D-8**

Der foreligger kun relativt få data for D-8 og de data, der foreligger er kun meget dårligt og særdeles mangelfuldt rapporteret i REACH-registreringen. I følge REACH-registreringen skal stoffet ikke fareklassificeres. Stoffet er fundet at være ikke-hudsensibiliserende i en OECD 406 test (GPMT-test), mens en anden ikke nærmere beskrevet undersøgelse er fundet positiv mht. hudsensibilisering. I to ud af tre QSAR modeller anvendt i den danske QSAR database angives stoffet at være positivt hudsensibiliserende, hvorfor der må anses for at være en vis risiko for denne effekt. Ved 28 dages oral dosering til Fischer rotter er der angivet et NOAEL på 10,9 mg/kg lgv/dag, mens der i et 90 dages forsøg med oral dosering til Wistar rotter er angivet en NOAEL på 50 mg/kg lgv/dag. I en et-generations OECD 415 undersøgelse er der angivet en NOAEL på 125 mg/kg lgv/dag for både forældregeneration og for afkom. Fra *in vitro* undersøgelser er der indikationer for påvirkning af østrogenaktiviteten.

Der blev ikke fundet yderligere data for D-8 ved den internetbaserede litteratursøgning.

Med udgangspunkt i en NOAEL-værdi på 10,9 mg/kg lgv/dag kan der beregnes en oral DNEL værdi på 0,009 mg/kg lgv/dag for forbrugere (se bilag 1).

#### **TGSA**

Der foreligger kun relativt få data for TGSA. Stoffet er fundet hudsensibiliserende i en OECD 406 test (GPMT-test) og er klassificeret med Skin. Sens 1. Ved 28 dages oral dosering til rotter er der fundet ændringer i nyrernes væv ved 150 mg/kg lgv/dag med et NOAEL på 15 mg/kg lgv/dag. ECHA (2015) anfører at dette sandsynligvis burde betinge en klassificering med STOT RE 2, H373 (nyrer). Der er ingen tilgængelige data vedrørende stoffets effekter på forplantningsevnen eller stoffets evt. fosterskadende effekter. Der er set tegn på svag østrogenaktivitet i *in vitro* forsøg, mens dette ikke kunne genfindes i *in vivo* forsøg.

Der blev ikke fundet yderligere data for TGSA ved den internetbaserede litteratursøgning.

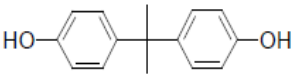
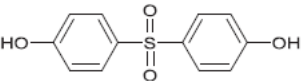
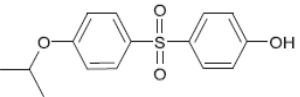
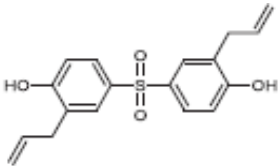
Med udgangspunkt i en NOAEL-værdi på 15 mg/kg lgv/dag kan der beregnes en oral DNEL værdi på 0,025 mg/kg lgv/dag for forbrugere.

#### **Dermale DNEL-værdier for de alternative fremkaldere**

For at foretage risikovurdering af hudeksponering fra etiketterne, er det nødvendigt at beregne en DNEL-værdi for hudkontakt. Når en DNEL for hudkontakt beregnes ud fra en DNEL værdi for oral eksponering, er det vigtigt at tage højde for forskelle i absorptionen af stoffet i forhold til oral og dermal eksponering (ECHA, 2012). For at vurdere graden af hudoptagelse vil det være relevant at sammenligne stofferne med BPA som er strukturelt beslægtet og for hvilket ECHA (2015), US EPA (2015) og EFSA (2015) ud fra konkrete data vurderer den dermal absorption til 10 %.

Nedenfor i TABEL 10 er angivet data, der er relevante for vurdering af hudoptagelsen og omregning fra oral til dermal eksponering.

**TABEL 10.** Fysisk-kemiske data og data vedrørende hudoptag og oralt optag af BPA og alternativer.

	<b>BPA; CAS-nr. 80-05-7</b>	<b>BPS; CAS-nr. 80-09-1</b>	<b>D-8; CAS-nr. 95235-30-6</b>	<b>TGSA; CAS-nr. 41481-66-7</b>
<b>Struktur</b>				
<b>Vandopløselighed US EPA (2015)</b>	120 – 301 mg/L (målte værdier)	1100 mg/L (målt)	19,7 mg/L; 21 mg/L (målte værdier)	4,79 mg/L (målt)
<b>Log Kow US EPA (2015)</b>	2,2; 3,32 (målte værdier)	1,2 (målt)	3,36 (målt)	3,22 (målt)
<b>Dermal optagelse</b>				
<b>US. EPA (2015) Dermal optagelse</b>	10 %; (målt interval 3 – 11,4%)	Intet angivet	ringe hudabsorption i opløst form	Ringe hudabsorption i opløst form
<b>ECHA/RAC (2015) Dermal optagelse</b>	10 %	Ingen data	Ingen data (refererer US EPA 2015)	Ingen data (refererer US EPA 2015)
<b>Dermal optagelse (Dansk QSAR database, EPI Derwin modelberegning)</b>	0,00683 mg/cm <sup>2</sup>	0,00933 mg/cm <sup>2</sup>	0,00216 mg/cm <sup>2</sup>	Ikke angivet
<b>REACH-registreringen</b>	1,7 – 13 % <i>in vitro</i> data	OECD Guideline 428 (Skin Absorption: In Vitro Method) 8,79 %	100%*	Ingen data
<b>Estimeret dermal optagelse</b>	10 %	10 %	3 %	3 %
<b>Oral optagelse</b>				
<b>ECHA (2015) Oral optagelse (absorption)</b>	> 85 % (3 %)	-	-	-

---

Oral optagelse (Dansk QSAR data- base, EPI Derwin modelberegning)	100 %	90 %	100 %	Ingen data
---	-------	------	-------	------------

---

\*Ingen data; procenten er baseret på forholdet DNEL oral / DNEL dermal

For BPS foreligger der *in vitro* test for hudoptagelse der angiver en absorption på 8,79 %. Dette er meget sammenligneligt med data for BPA, hvorfor der i denne rapport vil blive anvendt samme grad af absorption for BPS som angivet for BPA, dvs. en hudabsorption på 10 %.

For D-8 og TGSA foreligger der ingen data. US EPA (2015) vurderer hudabsorptionen af disse stoffer som meget ringe og i EPI Derwin modelberegningerne angivet i den danske QSAR database beregnes en hudabsorption, der er over 3 gange lavere for D-8 end for BPA. På denne baggrund antages en hudabsorption på 3 % for både D-8 og for TGSA.

Ved omregning fra oral DNEL til dermal DNEL vil der efterfølgende blive anvendt to metoder. Ved den første, mere konventionelle metode indregnes forholdet mellem oral og dermal optagelse dvs:

$$\text{DNEL dermal} = \text{DNEL oral} \times \text{oral optagelse} / \text{dermal optagelse}$$

Dette medfører:

$$\begin{aligned} \text{BPS: DNEL(I) dermal} &= 0,017 \text{ mg/kg lgv/dag} \times 90\% / 10\% = 0,153 \text{ mg/kg lgv/dag} \\ \text{DNEL(II) dermal} &= 0,0024 \text{ mg/kg lgv/dag} \times 90\% / 10\% = 0,022 \text{ mg/kg lgv/dag} \end{aligned}$$

$$\text{D-8: DNEL dermal} = 0,009 \text{ mg/kg lgv/dag} \times 100\% / 3\% = 0,30 \text{ mg/kg lgv/dag}$$

$$\text{TGSA: DNEL dermal} = 0,025 \text{ mg/kg lgv/dag} \times 100\% / 3\% = 0,83 \text{ mg/kg lgv/dag}$$

For TGSA er der ikke opgivet nogle værdier for optagelse. Hvorfor der pga. størst sammenlignelighed med D-8 mht. vandopløselighed og log  $K_{OW}$  anvendes samme værdier som for D-8.

Ved den anden metode antages, at der for de alternative fremkaldere ligesom for BPA på trods af den store optagelse i mave-tarm sker en meget stor first-pass omsætning af stoffet i leveren, idet en af de terminale -OH grupper i BPA-molekylet konjugeres med glucuronsyre eller sulfat og dermed inaktiveres, således at kun ca. 3% af den indgivne dosis reelt optages i organismen. EHCA/RAC (2015) omregner i deres opinion mht. begrænsningsforslaget for BPA en oral DNEL til en dermal DNEL, idet de anvender en farmakokinetiske modelberegning til omregning fra dosis i dyreforsøg til human dosis og hvor de tager hensyn til den store first-pass metabolisering i leveren. Ved beregningerne opnås ud fra oral DNEL-værdi på 4 µg/kg lgv/dag en DNEL-værdi på 0,1 µg/kg lgv/dag for intern absorberet human dosis ved dermal eksponering, dvs DNEL for intern dosis efter hudkontakt er 40 gange lavere end den orale DNEL-værdi, fordi first-pass metabolismen undgås ved dermal eksponering.

Med en dermal absorption på 10% for BPA svarer dette til en ekstern dermal dosis på 1 µg/kg lgv/dag, dvs at den dermale eksterne DNEL er lavere end den orale DNEL på 4 µg/kg lgv/dag, med andre ord er BPA relativt mere toksikologisk potent ved hudkontakt sammenlignet med oral eksponering.

Hvis samme forhold antages at gøre sig gældende for de alternative fremkaldere, som ligeledes har terminale -OH grupper, der kan konjugeres og inaktiveres ved kobling til glucuronsyre og sulfat vil de dermale DNEL interne værdier tilsvarende være lavere end de orale DNEL værdier for disse fremkaldere. Der haves dog ikke data for disse forhold, men såfremt en faktor 40 også anvendes i sammenhæng med de orale DNEL-værdier for alternativerne fås:

#### **BPS**

$$\text{DNEL(I) intern dosis, dermal} = \text{DNEL(I) oral} \times 4^* / 40 = 0,017 \text{ mg/kg lgv/d} \times 4^* / 40 = 0,0017 \text{ mg/kg lgv/d}$$

Hvis der tages højde for 10 % hudabsorption vil dette medføre en ekstern dermal DNEL værdi på:

$$\text{DNEL(I) dermal} = 0,0017 \text{ mg/kg Igv/d} \times 90\% / 10\% = 0,015 \text{ mg/kg Igv/d}$$

Eller

$$\text{DNEL(II) intern dosis, dermalt} = \text{DNEL(I) oral} \times 7^* / 40 = 0,0024 \text{ mg/kg Igv/d} \times 7^* / 40 = 0,0004 \text{ mg/kg Igv/d}$$

Hvis der tages højde for 10 % hudabsorption vil dette medføre en ekstern dermal DNEL værdi på:

$$\text{DNEL(II) dermal} = 0,0004 \text{ mg/kg Igv/d} \times 90\% / 10\% = 0,0036 \text{ mg/kg Igv/d}$$

#### **D-8**

$$\text{DNEL intern dosis, dermalt} = \text{DNEL oral} \times 4^* / 40 = 0,009 \text{ mg/kg Igv/d} \times 4^* / 40 = 0,0009 \text{ mg/kg Igv/d}$$

Hvis der tages højde for 3 % hudabsorption vil dette medføre en ekstern dermal DNEL værdi på:

$$\text{DNEL dermal} = 0,0009 \text{ mg/kg Igv/d} \times 100\% / 3\% = 0,03 \text{ mg/kg Igv/d}$$

#### **TGSA**

$$\text{DNEL intern dosis, dermalt} = \text{DNEL oral} \times 4^* / 40 = 0,025 \text{ mg/kg Igv/d} \times 4^* / 40 = 0,0025 \text{ mg/kg Igv/d}$$

Hvis der tages højde for 3 % hudabsorption vil dette medføre en ekstern dermal DNEL-værdi på:

$$\text{DNEL dermal} = 0,0025 \text{ mg/kg Igv/d} \times 100\% / 3\% = 0,08 \text{ mg/kg Igv/d}$$

\*Da metoden med anvendelse af faktor 40 er baseret på toksikokinetiske beregninger, skal der ved omregning fra den orale DNEL værdi tages hensyn til at der ved beregning af sidstnævnte allerede er anvendt en allometrisk skaleringsfaktor (kinetikfaktor), hvorfor denne faktor skal modregnes. Den allometriske skaleringsfaktor mellem rotter og mennesker er på 4 og mellem mus og mennesker en faktor 7 (se beregning af oral DNEL-værdier i bilag 1).

Dvs. afhængig af om der forekommer first-pass metabolisering, som det ses for BPA - eller ej, opnås vidt forskellige DNEL-værdier for den dermale eksponering (TABEL 11).

**TABEL 11.** Dermale DNEL-værdier for BPS, D-8 og TGSA beregnet konventionelt og under hensyntagen til nedsat metabolisering.

	<b>BPS</b>	<b>D-8</b>	<b>TGSA</b>
<b>DNEL dermal (konventionel metode)</b>	0,15 mg/kg Igv/dag (I) 0,022 mg/kg Igv/dag (II)	0,30 mg/kg Igv/dag	0,83 mg/kg Igv/dag
<b>DNEL dermal (nedsat metabolisering)</b>	0,015 mg/kg Igv/d (I) 0,0036 mg/kg Igv/d (II)	0,03 mg/kg Igv/dag	0,08 mg/kg Igv/dag

Der ses af tabellen at DNEL-værdierne, når der indregnes mulighed for first-pass metabolisering, er 10 gange lavere end DNEL-værdierne beregnet ved den konventionelle metode.

## 8.3 Risikovurdering

### 8.3.1 Risikokarakterisering

Nedenfor i TABEL 12 sammenholdes de beregnede eksponeringsværdier for de tre alternative fremkaldere med deres respektive tolerable eksponeringsniveauer (dvs. DNEL-værdierne) og risikokarakteriseringsratioen (RCR = eksponering / DNEL) beregnes.

**TABEL 12.** Risikovurdering (RCR-beregning) af eksponeringsscenarier for BPS, D-8 og TGSA.

	Beregnet der- mal eksponere- ring mg/kg/dag	DNELdermal (konventionel) mg/kg lgv/dag	RCR (konv.)	DNELdermal (nedsat meta- bolisme) mg/kg lgv/dag	RCR (nedsat meta- bolisme)
TGSA, vej-selv sliketiket, barn	0,011	0,83	<b>0,01</b>	0,08	<b>0,14</b>
D-8, biografbil- let, barn	0,025	0,30	<b>0,08</b>	0,03	<b>0,83</b>
BPS, P-billet, voksen	0,026	0,15 (I) 0,022 (II)	<b>0,17(I)</b> <b>1,2(II)</b>	0,015 (I) 0,0036 (II)	<b>1,73(I)</b> <b>7,2(II)</b>

#### TGSA og D-8

Ved RCR-beregning under anvendelse af konventionelt beregnede DNEL-værdier samt ved beregningerne, hvor DNEL (nedsat metabolisering) anvendes opnås RCR-værdier i intervallet 0,03 til 0,83 for D-8 og TGSA, hvorfor der umiddelbart ikke anses at være nogen sundhedsmæssig risiko forbundet med disse scenarier.

Der skal dog gøres opmærksom på, at TGSA anses for hudsensibiliserende, mens D-8 kan mistænkes for at være hudsensibiliserende. For denne effekt er det ikke muligt at beregne en DNEL-værdi da tærskelværdier for hudallergi er meget vanskelig at fastsætte og kræver en række data. Derfor bør hudkontakt med disse stoffer helt undgås for ikke at risikere udvikling af hudallergi. Her vurderes især længerevarende kontakt med svedige hænder at være uhen-sigtsmæssig.

#### BPS

Her vurderes risikovurderingen baseret på DNEL (nedsat metabolisering) for mere relevant end anvendelse af DNEL ved den konventionelle metode, da data indikerer, at BPS metaboli-seres og inaktiveres på samme måde som BPA. For de beregnede DNEL-værdier, hvor der tages hensyn til metabolisering, opnås RCR værdier på 1,7 og 7,2 hvilket indikerer en uaccep-tabel forhøjet risiko. Dette skal dog ses i lyset af de nævnte usikkerheder og begrænsninger anført nedenfor.

For BPA i kassebonner kan det oplyses, at ECHA/RAC (2015) ud fra et langt større data-grundlag beregnede en RCR-værdi på 0,5 for forbrugere under antagelse af 10% hudabsorp-tion af afgivet BPA. Begrænsningen af BPA i kassebonner er således primært begrundet i kas-semedarbejderes udsættelse, hvor man beregnede RCR op til en værdi på 7.

### 8.3.2 Usikkerheder og begrænsninger

#### **Eksponeringsvurderingen**

Der er en forholdsvis stor usikkerhed i eksponeringsbetragtningerne, idet disse er baseret på migrationsdata efter 1 minut, hvor etiketten/billetten er fuldstændig nedsænket i kunstig sved, mens eksponeringsscenariet omfatter op til 2 timers hudkontakt med svedige hænder. Det er

således uvist, hvordan migrationen forløber efter det første minut, hvorfor det skønnes at en vis procentdel (procenten af mængden af 1 minut-migrationsværdierne) af den samlede mængde af fremkaldere kan migrere inden for de to timer. Procenten er anset for en worst-case situation, men er selvfølgelig behæftet med usikkerhed. Dernæst er det forudsat at hele den migrerede mængde er tilgængelig for hudabsorption, og der er konstant kontakt med svedige hænder. Samlet set vurderes eksponeringseksponeringerne at være baseret på antagelser, der vil overestimere eksponeringen, hvorfor RCR værdier, der har en begrænset overskridelse af værdien 1 næppe kan anses at udgøre en risiko.

### **Farlighedsvurderingen**

Manglende data for de tre stoffer og især D-8 og TGSA betyder, at DNEL-værdierne er fastsat med forholdsvis stor usikkerhed. Ikke mindst ufuldstændig afrapportering af de få data der foreligger for D-8 og TGSA udgør en begrænsning af vurderingsgrundlaget for DNEL-beregningerne. Det er således ikke ualmindeligt, at jo flere data der opnås for et stof, jo lavere effektniveauer og DNEL-værdier opnås. Dette er ikke mindst set for BPA i takt med øget viden om stoffet.

For stofferne D-8 og TGSA haves desuden ingen data vedrørende stoffernes first-pass metabolisering, hvorfor yderligere data i denne sammenhæng også kræves for at kunne anvende den mest retvisende metode for risikovurdering af stofferne.

Data for BPS vedrørende stoffets metabolisering indikerer stor sammenlignelighed med BPA, hvorfor risikovurderingsmetoden, hvor der tages hensyn til stoffet first-pass metabolisering i leveren vurderes som den mest relevante metode. Der anses dog stadig at være stor usikkerhed for fastsættelse af den mest retvisende DNEL værdi for BPS, da data i lavdosis området er vanskelige at tolke (hvilket også er tilfældet ved ekspertudtalelser mht. lavdosis effekter af BPA), og da de to dermale DNEL beregninger anført i denne rapport varierer med en faktor 5.

### **8.3.3 Konklusion**

Denne rapport indeholder kun få data for stofferne TGSA, D-8 og BPS mht. frigivelse fra termopapir (et enkelt sæt testdata for hvert stof). Dette, sammenholdt med usikkerhederne i både eksponeringsestimaterne og DNEL-beregningerne, giver ikke grundlag for repræsentative risikovurderingsmæssige konklusioner i forhold til anvendelsen i termopapir. Selv for de konkrete produktvurderinger ovenfor vurderes usikkerhederne for store mht. eksponerings- og DNEL-estimerne til, at der kan foretages en klar konklusion.

Selv med den mest restriktive metode vurderes scenarierne for de tre konkrete etiketter/billetter ikke at medføre risiko for systemiske effekter, idet eksponeringsvurderingen må anses at være worst-case, og da eksponeringen kun forekommer lejlighedsvis. Derfor kan RCR-værdier med en forholdsvis begrænset overskridelse af værdien 1 ikke konkluderes at udgøre en uacceptabel risiko.

Den øgede viden om skadelige effekter af BPS styrker antagelsen om ligheden med BPA og dets skadelige effekter. Anvendelse af alternativer, der besidder allergifremkaldende egenskaber må anses for betænkelige i produkter med hudkontakt som fx kasseboner, idet risikoen for migration må anses som problematisk.

Denne rapport indikerer, at der er behov for øget og mere systematisk viden om alternative stoffers skadelige effekter samt deres migration fra kasseboner for at opnå grundlag for mere præcise risikovurderinger.

## 9. Forkortelser

BPA	bisphenol A
BPS	bisphenol S
BPS-MAE	bisphenol S mono-allyl ether
Chemsec	International Chemical Secretariat
CEPI	Confederation of European Paper Industries
CLP	classification, labelling, packaging
CMR	carcinogen, mutagen, reproduktionstoksisk
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authorisation
ETPA	European Thermal Paper Association
DNEL	derived no effect level
HPLC	high performance liquid chromatography
LOAEL	lowest observed adverse effect level
NOAEL	no observed adverse effect level
Repr.	reproduktionstoksisk
SVHC	substance of very high concern, særligt problematisk stof
TGSA	bis(3-allyl-4-hydroxyphenyl)sulfon
EPA	environmental protection agency, miljømyndighed
UU	urea-urethan
UV	ultraviolet



# 10. Referencer

Biedermann et al. (2010): S. Biedermann, P. Tschudin, K. Grob. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398, 571-576.

Björnsdotter et al. (2017b): Maria K. Björnsdotter, Willem Jonker, Jessica Legradi, Jeroen Kool, Ana Ballesteros-Gómez. Bisphenol A alternatives in thermal paper from the Netherlands, Spain, Sweden and Norway. Screening and potential toxicity. *Science of the Total Environment*, 601–602, 2017, 210–221.

Björnsdotter et al. (2017a): Maria K. Björnsdotter, Jacob de Boer, Ana Ballesteros-Gómez. Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere*, 182, 2017, 691-706.

Chemsec (2017): Chemsec, Look Ahead, september 2017: <http://chemsec.org/publication/investors/look-ahead/>, tilgået 4. juli 2018.

Christensen et al. (2014): Frans Møller Christensen, Delilah Lithner, Ulla Christensen, Sie Woldum Tordrup, Karen Krzywkowski. Alternative technologies and substances to bisphenol A (BPA) in thermal paper receipts. Danish Environmental Protection Agency. Environmental project No. 1553, 2014.

CoRAP: CoRAP-listen, <https://echa.europa.eu/da/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e180686aaf>

ECHA (2015): European Chemicals Agency. Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA). Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). 4 December 2015.

ECHA/RAC (2015): Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on bisphenol A. ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-56/F. <https://echa.europa.eu/documents/10162/209030fc-ca4b-4745-97b6-98bfc4d6bdd3>

ECHA (2018): European Chemicals Agency. Market Survey: Use of bisphenol A and its alternatives in thermal paper in the EU from 2014 to 2017. 2018. Reference: ECHA-18-R-11-EN. Kan tilgås via: [https://echa.europa.eu/documents/10162/22863068/bpa\\_en-try\\_en.pdf/6b1d66d4-6a1d-c1c4-e628-4a8a768f274a](https://echa.europa.eu/documents/10162/22863068/bpa_en-try_en.pdf/6b1d66d4-6a1d-c1c4-e628-4a8a768f274a)

EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary EFSA Journal 2015;13(1):3978.

Goldinger et al. (2015): Daniela M. Goldinger, Anne-Laure Demierre, Otmar Zoller, Heinz Rupp, Hans Reinhard, Roxane Magnin, Thomas W. Becker, Martine Bourqui-Pittet. Endocrine activity of alternatives to BPA found in thermal paper in Switzerland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 71 (2015) 453–462.

Kemikalieinspektionen (2017): Nour Alhuda Orabi, Helena Dorfh, Stellan Fischer, Margareta Halin Lejonklou, Olof Johansson og Sofie Johansson. Bisfenoler – en kartläggning och analys. Rapport från ett deluppdrag inom Handlingsplanen för en giftfri vardag. Rapport 5/17.

Koehler Paper Groups hjemmeside: <https://www.koehlerpaper.com/en/produkte/thermopapier/Blue4est-Thermopapier.php>, tilgået 4. juli 2018.

Koehler-præsentation 2017: <https://www.event-online.org/papiersymposium/projekte/180/Votr%E4ge%20Darmstadt%202017/14%20Wildberger%20APV-VPM%202017.pdf>, tilgået 4. juli 2018.

Lassen et al. (2011): Carsten Lassen, Sonja Hagen Mikkelsen og Ulla Kristine Brandt. Undersøgelse af afgivelse af bisphenol A fra kassebøner og narresutter. Miljøstyrelsen, Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter, Nr. 110, 2011.

Regulation (EC) No. 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)

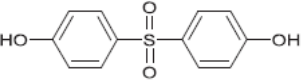
US EPA (2015): US EPA. Bisphenol A alternatives in thermal paper. Final report. August 2015. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa_final.pdf)

# Bilag 1. Toksikologiske vurderinger af BPS, D-8 og TGSA

## **Bisphenol S**

In the table below data from the expert assessment provided by US EPA (2015) and ECHA (2015) plus the data from the REACH-registration of the substance is gathered for generating an overall toxicological profile of the substance.

**TABEL 13.** Bisphenol S; CAS 80-09-1, classification (REACH registration): Repr. 2 H361f

<b>Structure</b> 	<b>I</b> <b>REACH registration September 2018</b> <b>Study results</b> <b>(study type; reference)</b>	<b>II</b> <b>US EPA, 2015</b>	<b>III</b> <b>ECHA, 2015</b>	<b>Comments/ conclusion</b>
<b>Toxicokinetics</b>	8,79% dermal absorption OECD Guideline 428 (Skin Absorption: In Vitro Method)	No data	No data	
<b>Acute tox</b>	LD50 (oral, rat): 2830 mg/kg bw. (≈ OECD 401; unnamed study report 1978)	LD50 (oral, rat) = 2,830 mg/kg (ECHA registration 2011) + Several other references with similar level of acute oral toxicity LD50(dermal rabbit) >19,250 mg/kg	Not mentioned	Low potential for acute toxicity (oral and dermal exposure)
<b>Skin irritation/corossion</b>	No skin irritation (in vitro EpidermTM corrosion/irritation model; unnamed report 2010)  No skin irritation n rabbit (in vivo OECD 404 unnamed report 1981)	Slight skin irritant, guinea pig (Eastman Kodak, 1991) Non-irritant, rabbit (Monsanto, 1991) Non-irritant, rabbit (ECHA registration 2011)	Not mentioned	Low potential for skin irritation
<b>Eye irritation/ damage</b>	No eye irritation n rabbit (in vivo OECD 405 unnamed report 1984)	Slightly irritating, rabbit (Eastman Kodak, 1991) Mildly irritating, rabbit (Monsanto, 1991) Nonirritating, rabbit (ECHA registration 2011)	Not mentioned	Low potential for eye irritation

<b>Skin sensitisation</b>	No skin sensitization (in vivo OECD 429 LLNA test, unnamed report 2010)	Negative for skin sensitization, guinea pig (Eastman Kodak, 1991) Negative for skin sensitization, mouse local lymph node assay (ECHA registration 2011)	No data identified	Low potential for skin sensitization
<b>Repeated dose toxicity</b>	NOAEL (oral, male rats): 100 mg/kg bw/day  NOAEL (oral, female rats): 300 mg/kg bw/day  (OECD 408, 90D (0,100,300,1000 mg/kg bw/day); BASF unnamed report 2014)	NOAEL = 10 mg/kg bw-day LOAEL = 60 mg/kg bw-day for effects on cecum (distension, diffuse hyperplasia of mucosal epithelium) (OECD 421, ECHA registration 2011).	NOAEL at 40 mg/kg/d (critical effects: loss of weight gain, effects on kidneys, increase of the renal weight, proteinuria, acidification and presence of urobilinogen in urines, hyperplasia and caecale distension (=OECD 407 0, 40, 200 or 1000 mg/kg/d of BPS to rats (6 per dose group) by oral route for 28 days. Study from 1999, ECHA website)	NOAEL = 100 mg/kg bw/day based on OECD 408 90D study
<b>Mutagenicity <i>in vitro</i></b>	Negative ± S9 (OECD 471 Bacterial Reverse Mutation Assay; unnamed report 1989)  Negative ± S9 (OECD 473 (In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test, V79 cells; unnamed report 2017( German CA-report))  Negative ± S9 (OECD Guideline 476 (In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test; CHO/HGPRT mutation, unnamed report 1990) indicated as a supporting study	Negative ± S9, Ames assay (standard plate) in Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1537, TA1535, and TA1538.  Negative ± S9, Salmonella/microsome test, S. typhimurium strains TA1535, TA100, TA1537, and TA98.  Negative± S9, Ames assay (preincubation) in S. typhimurium strains TA98, TA100, TA1537, and TA1535, and Escherichia coli WP2UVRA	The tests of genotoxicity in vitro are negative, except 2 tests of chromosomal aberration which are positive without metabolic activation. The mammalian erythrocyte micronucleus test realized in vivo in the mouse is negative.  CHO cells with and without metabolic activation.  Positive without metabolic activation at 500 et 600 µg/ml. Cytotoxicity at 700 µg/ml.  Negative without metabolic activation at 125, 250, 500, 750 and 1000 µg/ml. Cytotoxicity at 750 and 1000 µg/ml. (OECD 473;	US EPA: The positive result in the in vitro assay and negative result in the in vivo test suggest an equivocal response and therefore a moderate hazard concern is concluded.

		<p>Negative ± S9, umu test in <i>S. typhimurium</i> strain TA1335 Negative, mouse lymphoma L5178Y (TK+/TK-) cells</p> <p>Negative± S9, CHO HGPRT mutation assay (Amoco Corp., 1991a; as reported by ECHA 2011)</p> <p>Positive, chromosomal aberrations in CHO cytogenetics assay, without metabolic activation, negative with metabolic activation. Results were obtained in the absence of cytotoxicity (Amoco Corp., 1991b; ECHA registration 2011).</p>	<p>European Chemicals Agency, 1991).</p> <p>Lung cells of Chinese hamster (CHL/IU) with and without metabolic activation.</p> <p>Slightly positive without metabolic activation at 400 µg/ml in continuous treatment of 24 hours. ( Office of Environmental Chemicals Safety Environmental Health Japan, 1999)</p>	
<b>Mutagenicity <i>in vivo</i></b>	Negative (OECD Guideline 474, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, mice (0, 500,1000,2000 mg/kg bw/day), unnamed report 2010)	Negative, did not produce chromosomal aberrations <i>in vivo</i> in a mammalian erythrocyte micronucleus assay in male NMRI mice (5/group) administered bisphenol S via single gavage dose at dose levels up to 2,000 mg/kg (ECHA registration 2011)	Negative: Male mice NMRI exposed by gavage (500, 1000, 2000 mg/kg), then sacrificed 24h after (and 48h after in the group at 2000 mg/kg). Test realized on bone marrow. (European Chemicals Agency, 2010)	
<b>Cancer</b>	No data	Using OncoLogic expert system indicates a moderate for a potential carcinogenesis or tumorigenesis promoter arising from its structural similarity to estrogenic/androgenic compounds, using the “phenols and phenolic compounds” structural alert.	No data	Non conclusive

Fertility	<p>NOAELparental: 10 mg/kg bw/day NOAELfertility: 60 mg/kg bw/day (OECD Guideline 421 (Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test. 0,10,60,300 mg/kg bw/day oral rats); unnamed report 2000)</p> <p>NOAELparental: 100 mg/kg bw/day NOAELfertility: 100 mg/kg bw/day (dose range for OECD 443 study) 0,30,100,300 mg/kg bw/day oral rats); unnamed report 2017) study indicated as supporting</p> <p>Ongoing: OECD Guideline 443 (Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study)</p>	<p>NOAEL = 10 mg/kg bw-day LOAEL = 60 mg/kg bw-day for effects on cecum (distension, diffuse hyperplasia of mucosal epithelium) Reproductive toxicity: NOAEL = 60 mg/kg bw-day LOAEL = 300 mg/kg bw-day for prolonged estrous cycle, decreased fertility index, and decreased number of live offspring on PND 4. (ECHA registration 2011)</p>	<p>NOAEL for parental toxicity of 10 mg/kg/d (critical effect: hyperplasia and caecale distension) NOAEL for reprotoxicity of 60 mg/kg/d (critical effects: decrease of the index of fertility, the number of alive births, the number of alive newborn children to PND4, increase of the oestrous cycle). It is however necessary to note that the detail of the study is not available (ANSES 2012)</p>	<p>The dose-range findings study for the OECD 443 study from 2017 in the registration dossier is not included in the evaluation by US EPA (2015) and ECHA (2015) but confirm findings from the OECD 421 study.</p>
Developmental toxicity	<p>NOAELmaternal: 100 mg/kg bw/day NOAELdevelopment: 300 mg/kg bw/day</p> <p>OECD Guideline 414 (Prenatal Developmental Toxicity Study, oral, rats 0,30,100,300 mg/kg bw/day; unnamed report 2014</p>	Not included	Not included	NOAEL= 100 mg/kg bw/day
Endocrine activity	<p>In vitro and in silico</p> <p>Nine studies convering in silico and in vitro data is referenced in the registration dossier. Only overall assessment of these</p>	<p>Based on limited data, it appears that bisphenol S exhibits endocrine activity. In vitro assays demonstrate that bisphenol S can bind to estrogen receptors (ER), elicit estrogen-induced gene transcription, and induce cell proliferation in MCF7 cancer cells, and inhibit</p>	<p>BPS possesses oestrogenic properties in vitro. It leads to the proliferation of the mammary cancerous human cells MCF-7 and possesses an affinity for the oestrogens receptors, depending on the model used. BPS is little (even not at all) oestrogenic in the test of</p>	

	<p>studies is given., however, no specific details is given). From these it is concluded:</p> <p>“No significant estrogenic activity of 4,4'-sulphonyldiphenol was identified in Yeast test systems.</p> <p>Some estrogenic activity was identified in cell free systems with the estrogen receptor and some estrogenic and antiandrogenic activity in mammalian cellular systems (reporter gene assay in MCF7 cells). Though the effect levels observed for 4,4'-sulphonyldiphenol in these test systems were always several orders of magnitude lower in comparison to natural or syntetical agonists”</p> <p>In vivo</p> <p>From data of two uterotrophic assays it was overall concluded:</p> <p>“The very low relative binding affinity observed with 4,4'-sulfonyldiphenol in an in vitro receptor binding assay (logRBA - 2.26, Akaori et al. 2008) well correlated to the high dose required to observe a statistically significant effect in the uterotrophic assay (logLED 1.9), as compared to the internal positive control 17beta-estradiol, respectively.”</p>	<p>the androgenic activity of dihydrotestosterone. In an ARE-luciferase reporter assay using a mouse fibroblast cell line, bisphenol S did not elicit an androgenic response, but did inhibit the androgenic activity of dihydrotestosterone. Located data indicate that the in vitro endocrine activity of bisphenol S is approximately 5-7 orders of magnitude less than that of 17β-estradiol, suggesting that bisphenol S acts as a weak estrogen. Comparative in vitro data suggest that the endocrine activity of bisphenol S is somewhat less than that of BPA, bisphenol AP, bisphenol C, and bisphenol F. Limited in vivo data suggest the potential for estrogenic activity.</p> <p>In an uterotrophic assay of rats subcutaneously injected with bisphenol S once daily for 3 days, an apparent estrogenic effect was evidenced by increased absolute and relative uterine weight. Similar effects were elicited by bisphenol F and bisphenol M.</p> <p>Yamasaki, Noda et al., 2004</p>	<p>yeasts associated with a gene reporter. However, after metabolic activation with S9mix, the oestrogenic activity of BPS increases, what seems to indicate that its metabolites possess oestrogenic properties. In vitro, the oestrogenic activity of the BPS is slightly lower than that of the BPA (of a factor from 2 to 10). An anti-androgenic activity is also observed in a study.</p> <p>An uterotrophic assay on young Sprague-Dawley rats of 20 days (6 animals / doses) was performed according to the OECD guideline 440 (Yamasaki K, 2004). Animals were exposed by subcutaneous injection (vehicle consisted of olive oil) to doses of 0, 20, 100 and 500 mg / kg / day of BPS for 3 days +/- added of 0,6 µg / kg / day of ethinyl estradiol (EE) and sacrificed 24 h after the last administration, and their uterus was weighed.</p> <p>A significant increase of the absolute and relative uterine weight (wet and blotted) in the low and high dose group but not in the mid dose group. (Yamasaki K, 2004)</p>	
DNEL	0.5 mg/kg bw/day (oral) 1 mg/kg bw/day (dermal)	No reference dose indicated	No DNEL value indicated	



## Overview, toxicological profile

### **Acute toxicity and skin/ eye irritation**

Based on the available data low potential for acute oral and dermal toxicity as well as low potential for skin and eye irritation can be concluded.

### **Skin sensitisation**

A recent LLNA study was negative and indicates no concern for skin sensitization. However, it should be noted that three QSAR models rather consistently predict alert for skin sensitization which may warrant some caution (Danish QSAR database, see below). It should be noted that BPA having a rather similar structure as BPS has been identified and is classified as a skin sensitizer.

### **Repeated dose toxicity**

Since the evaluation of US EPA (2015) and ECHA (2015) the REACH registration on BPS has been updated with an OECD 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity in Rats).

In this study BPS was administered by gavage to groups of 10 male and 10 female Wistar rats at dose levels of 0, 100, 300 and 1000 mg/kg bw/d over a period of 3 months. Due to severely impaired body weight development in male animals of the high dose group, i.e. -20% on study day 63, the male animals were treated at a dose level of 600 mg/kg bw/d from study day 70 onwards.

Treatment-related increase in relative liver weights in mid and high dose group in females which correlated with histopathology. In males, the increase in relative liver weights in the high dose group was not accompanied by histopathologic findings but was outside the historical control range (This study: 2.676%, range of historical controls: 2.063% - 2.39%).

Weight increases in the adrenal gland of the high dose group of both sexes and the mid dose females were likely treatment-related although a histopathological correlate was only detected in males of the high dose group.

The increased weights of the ovaries of high dose females were assessed as treatment-related as both absolute and relative weights were outside with the historical control range (this study absolute / relative 126 mg / 0.061%, historical control range absolute / relative 80.7 - 113.8 mg / 0.036 - 0.051%).

The mammary gland of mid and high dose group males showed a change from the physiological lobulo-alveolar morphology to a tubulo-alveolar appearance with smaller, more basophilic epithelial lining cells.

A dose-dependent increase in incidence and severity of centrilobular hypertrophy was noted as shown in the liver of females. Furthermore, there was an increased incidence of foci of hepatocellular alteration (especially the eosinophilic type) in the high dose females, which was also confirmed by an increased incidence of GSTP positive foci in immunohistochemistry. Focal squamous metaplasia of the uterine glandular epithelium was noted with an increased incidence in treated female animals, which might be treatment-related.

Cecum dilation was macroscopically identified in all high dose males. Histopathological cecum effects were noted in all male and female animals of the high dose group and in one mid dose female animal. Cecum dilation may have had a significant contribution to the decreased bw observed in the high dose males. Though the human relevance of these observations is questionable due to significant anatomical and functional differences of the cecum to rodents in which this structure is large and has a significant function in the digestion.

Increased liver weights in females of the mid and high dose was correlated with a dose-dependent centrilobular hypertrophy was seen in 2/10, 5/10, and 10/10 animals in low, mid and high dose group, respectively. Gradings were minimal in low to moderate in high dose animals correlating with the macroscopic finding "enlarged" in the high dose. In the livers of the high dose females, there was also an increased incidence of mainly eosinophilic foci of hepatocellular alteration, which were confirmed by GSTP immunohistochemistry, and considered to be adverse. Only the hypertrophy in the liver in combination with the increased liver weight of high dose females was assessed as adverse due to the presence of these foci. The hypertrophy alone in low and mid dose groups was assessed as non-adverse as no concurrent findings in clinical pathology were noted.

The increased relative liver weight in high dose males was assessed as adverse together with clinical pathology findings (lower cholesterol and higher triglyceride levels).

In the uterus, focal squamous cell metaplasia of glandular epithelium was observed in 2 females of low and mid dose group and in 5 of 10 females of the high dose group. In the high dose group this finding was assessed as possibly treatment-related and adverse due to the higher incidence. For low and mid dose group animals the finding was assessed as non-adverse as it can occur in single animals in control groups.

The increased weights of the ovaries of test group 3 females were assessed as treatment related although there were no correlating histopathological findings.

Overall, it was concluded by the registrant that BPS related adverse signs of systemic toxicity were observed at a dose level of 300 mg/kg bw/d and above in male animals and at a dose level of 1000 mg/kg bw/d in female Wistar rats. Therefore, under the conditions of the present study the no observed adverse effect level (NOAEL) was 100 mg/kg bw/d in male and 300 mg/kg bw/d in female Wistar rats.

#### *Evaluation:*

It may however, be discussed whether also a NOAEL of 100 mg/kg bw/day for female should be concluded, due to significant increased relative liver weight at the two highest dose levels. Therefore, an overall NOAEL of 100 mg/kg bw/day is concluded from the study.

#### **Mutagenicity**

BPS has been tested positive for chromosomal aberration without metabolic activation in Chinese hamster ovary cells as well as Chinese hamster lung cells. However, in 2010 BPS was negative *in vivo* in a mammalian erythrocyte micronucleus in mice (OECD Guideline 474, dose levels of 0, 500, 1000, 2000 mg/kg bw/day). Based on this there is low concern for the mutagenicity of BPS.

#### **Reproduction toxicity**

From an OECD Guideline 421 study in rats using dose levels of 0, 10, 60, 300 mg/kg bw/day a NOAEL parental of 10 mg/kg bw/day (effects on cecum (distension, diffuse hyperplasia of mucosal epithelium at 30 mg/kg bw/day) and a NOAEL fertility of 60 mg/kg bw/day was concluded (prolonged estrous cycle, decreased fertility index, and decreased number of live offspring on PND 4 at 300 mg/kg bw/day).

From an OECD Guideline 422 study in rats using dose levels of 0, 30, 100, 300 mg/kg bw/day a NOAEL parental of 100 mg/kg bw/day (effects on cecum (distension, diffuse hyperplasia of mucosal epithelium at 30 mg/kg bw/day) and a NOAEL fertility of 100 mg/kg bw/day (prolonged estrous cycle, decreased number of implantations and increased post-implantation loss at 300 mg/kg bw/day) was concluded.

#### **Endocrine activity**

*In vitro* assays demonstrate that bisphenol S can bind to estrogen receptors and possess estrogenic activity. An uterotrophic assay (OECD guideline 440) has further demonstrated estrogenic activity *in vivo*. Thus, it cannot be excluded that the adverse effects on fertility may be a consequence of the endocrine activity.

#### **Additional, recently published data**

To supplement these data a literature search was made using the search terms "BPS" or "80-09-1" and/or "metabolism" using Google search and search in the TOXNET database. From this search additional data was retrieved mainly regarding pharmacokinetic properties and on reproduction toxicity.

#### *Metabolism*

Song et al. (2017) investigated phase II metabolism of BPS in (ICR) female mice after the oral administration with different dosages (10, 100, 1000 µg/kg body weight). Urinary elimination was the main excretion route for BPS, with the total recovery ranging from 52.8% to 78.1%. In

urine, BPS glucuronide (BPS-G) was identified as the predominant metabolite, and the maximum concentrations of BPS-G and BPS sulfate (BPS-S) were obtained at 6 h after the oral administration. BPS was the major compound existed in feces. Only trace amounts of BPS and its metabolites were detected in digestive and excretory related tissues (<1%). Thus, more than 50% of BPS was excreted through phase II metabolism. The authors concluded that due to the biological inactivity of BPS-G and BPS-S, rapid metabolism of BPS to BPS-G and BPS-S may result in reduced toxicity of BPS *in vivo*.

Gys et al. (2018) investigated the *in vitro* metabolic pathways of BPS using human liver microsomes and cytosol fractions. Liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight high-resolution mass spectrometry was used for the screening, identification, and structural elucidation of Phase I and II metabolites of BPS. Two Phase I metabolites were formed through hydroxylation of the phenolic rings. Four Phase II metabolites were formed through conjugation with glucuronic acid or sulfate. Three of these metabolites, namely dihydroxy-BPS, hydroxy-BPS-glucuronide and hydroxy-BPS-sulfate were identified.

Skledar et al. (2016) examined the influence of different metabolic reactions that BPS may undergo on the endocrine activity. Major *in-vitro* phase I biotransformation was determined to be hydroxylation of the aromatic ring of BPS, catalyzed mainly by the cytochrome P450 enzymes CYP3A4 and CYP2C9. However, coupled oxidative-conjugative reactions analyses revealed that glucuronidation and formation of BPS glucuronide is the predominant BPS metabolic pathway. BPS reactive metabolites that can be tracked as glutathione conjugates were not detected in the present study. Two *in-vitro* systems were used to evaluate the endocrine activity of BPS and its two main metabolites, BPS glucuronide and hydroxylated BPS 4-(4-hydroxy-benzenesulfonyl)-benzene-1,2-diol (BPSM1). In addition, two structural analogs of BPS, bis[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]sulfone (BHEPS) and 4,4-sulfonylbis(2-methylphenol) (dBPS) were tested. The test systems were yeast cells, for evaluating estrogenic and androgenic activities, and the GH3.TRE-Luc reporter cell line for measuring thyroid hormone activity. BPS and BPSM1 were weak agonists of the estrogen receptor, EC50 values of  $8.4 \times 10^{-5}$  M and  $6.7 \times 10^{-4}$  M, respectively. Additionally, BPSM1 exhibited weak antagonistic activity toward the thyroid hormone receptor, with an IC50 of  $4.3 \times 10^{-5}$  M. In contrast to BPSM1, BPS glucuronide was inactive in these assays, inhibiting neither the estrogen nor the thyroid hormone receptors. Hence, glucuronidation appears to be the most important pathway for both BPS metabolism and detoxification.

Waidyanatha et al. (2018) investigated clearance and metabolism of BPS and selected bisphenol derivatives in male and female rat, mouse and human hepatocytes. In general, human hepatocytes cleared/ metabolised BPS and other bisphenols (including D-8 and TGSA) derivatives slower than rodents. Of the derivatives examined, the clearance of BPS-MPE, BPS-MAE, 2,4-BPS and TGSA were similar to each other and were the highest and the clearance of D8 and BPS were lower and close to each other. In all species, clearance of 2,4-BPS was higher than BPS. The clearance of D90 was the lowest likely due to the large size of the derivative. There was no apparent sex difference in clearance of BPS and derivatives in rats, mice or humans. In male rats following gavage administration of 50, 150, and 500 mg/kg [<sup>14</sup>C]BPS the main route of excretion was via urine; the urinary excretion decreased (72 to 48%) and the fecal excretion increased (16 to 30%) with increasing dose. The disposition was similar in female rats and male and female mice following gavage administration. Radioactivity remaining in tissues at 72 h in both species and sexes was  $\leq 2.4\%$ . In bile duct cannulated rats 53% of a gavage dose was secreted in bile suggesting extensive enterohepatic recirculation of [<sup>14</sup>C]BPS. Following an intravenous dose in rats and mice, the pattern of excretion was similar to gavage. These data suggest that the dose excreted in feces following gavage administration is likely the absorbed dose. Urinary metabolites included the glucuronide and sulfate conjugates with a moderate amount of parent. The pattern of *in vitro* hepatic metabolism was similar to *in vivo* with some difference among derivatives. The data indicated that similar to

other bisphenol analogues, BPS was well absorbed following oral exposure and extensively excreted with minimal tissue retention.

#### *Liver toxicity*

Zang et al (2018) investigated liver toxicity in mice orally exposed to 0, 5, 50, 500, or 5000 µg BPS/kg bw/day for 4 or 8 weeks. The highest dose level for 8 weeks resulted in liver injury with increased plasma levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and total bilirubin, as well as defects in hepatic morphology. Moreover, such exposure to BPS induced oxidative stress in the liver of mice by decreasing activities of antioxidant enzymes, and increasing lipid peroxidation level and expression of two biomarker genes, HO-1 and GADD45B. No significant changes were observed for treatment with lower doses (5-500 µg/kg) or shorter duration (4 weeks).

#### *Reproduction toxicity*

Ahsan et al. (2018) compared the endocrine disrupting potentials of BPS with BPA, using female rats as an experimental animal model. On postnatal day 1 (PND 1) female pups born were randomly assigned to seven different treatments. Control group received *subcutaneous injection* of castor oil (50 mL). Further, three groups of female pups were *injected subcutaneously* with different concentrations (0.5, 5 and 50 mg/kg in 50 mL castor oil) of BPS, and three groups were treated with 0.5, 5 and 50 mg/kg BPA from postnatal day 1 (PND 1) to PND 10. Highest doses treatments of both compounds resulted in delayed puberty onset and altered estrous cyclicity. Final body weight was significantly high in the highest dose treated groups of both BPS and BPA. Gonadosomatic index, absolute and relative weight of uteri was significantly reduced in BPS (5 and 50 mg/kg) and BPA (5 and 50 mg/kg) treated groups than control. Plasma concentrations of testosterone and estradiol were significantly increased, while plasma progesterone, Luteinizing hormone (LH) and Follicle stimulating hormone (FSH) concentrations were significantly reduced in highest doses treated groups. Dose dependent increase in the number of cystic follicles in the ovaries was evident along with an increase in the number of atretic follicles. Further the highest doses (50 mg/kg bw/day) resulted in reduced number of pups born. The results suggest that neonatal exposure to higher concentrations of BPS can lead to BPA like structural and endocrine alterations in female rats. Ullah et al (2016) exposed adult male rats in a 30 day oral study to different doses of BPS (0, 1, 5, 25 and 50 µg/kg day). Significant increase in the testicular reactive oxygen species and lipid peroxidation were observed in the higher doses tested while antioxidant enzymes activity and protein content were significantly reduced. Plasma and intra-testicular testosterone concentrations were reduced in groups treated with higher doses of BPS. Testicular morphology revealed thin seminiferous epithelium in the treated groups as compared to the control. In the epididymis, area of the tubular epithelium showed significant reduction and empty lumen were observed in the groups treated with higher concentrations of BPS. The present data suggest that BPS has the potential to induce oxidative stress in the testis and might have effect on spermatogenesis in rats.

Tucker et al. (2018) studied whether exposure to bisphenol A, bisphenol AF (BPAF) and bisphenol S (BPS) could affect female pubertal mammary gland development and long-term mammary health in mice. Timed pregnant CD-1 mice were exposed to vehicle, BPA (0.5, 5, 50mg/kg), BPAF (0.05, 0.5, 5mg/kg), or BPS (0.05, 0.5, 5mg/kg) via oral gavage between gestation days 10–17. Mammary glands were collected from resulting female offspring at postnatal day (PND) 20, 28, 35, and 56, and at 3, 8, and 14 months for whole mount, histopathological evaluation, and quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR); serum steroid concentrations were also measured at these timepoints. In the bisphenol-exposed mice, accelerated mammary gland development was evident during early puberty and persisted into adulthood. By late adulthood, mammary glands from bisphenol-exposed female offspring exhibited adverse morphology in comparison with controls; most prominent were undifferentiated ducts, significantly more lobuloalveolar hyperplasia and perivascular

inflammation, and various tumors, including adenocarcinomas. Effects were especially prominent in the BPAF 5mg/kg and BPS 0.5 mg/kg groups. These data demonstrate that prenatal exposure of mice to BPAF or BPS induced precocious development of the mammary gland, and that siblings were significantly more susceptible to spontaneous preneoplastic epithelial lesions and inflammation, with an incidence greater than that observed in vehicle and BPA-exposed animals.

Catanese et al. (2016) investigated the effects of bisphenol S (BPS), on maternal behavior and brain in CD-1 mice orally exposed to 2 or 200 µg/ BPS/kg bw/day during pregnancy and lactation (F0 generation) and in female offspring exposed during gestation and perinatal development (F1 generation). Different effects in F0 and F1 dams for a number of components of maternal behavior, including time on the nest, time spent on nest building, latency to retrieve pups, and latency to retrieve the entire litter were observed. Expression of estrogen receptor  $\alpha$  were characterized in the medial preoptic area (MPOA) and quantified tyrosine hydroxylase immunoreactive cells in the ventral tegmental area, 2 brain regions critical for maternal care. BPS-treated females in the F0 generation had a statistically significant increase in estrogen receptor  $\alpha$  expression in the caudal subregion of the central MPOA in a dose-dependent manner. In contrast, there were no statistically significant effects of BPS on the MPOA in F1 dams or the ventral tegmental area in either generation. Thus, it was concluded that BPS affects maternal behavior and brain with outcomes depending on generation, dose, and postpartum period.

LaPlante et al. (2017) investigated the effects of bisphenol S (BPS), an estrogen receptor (ER) agonist, on the lactating mammary gland; the arcuate nucleus, a region of the hypothalamus important for neuroendocrine control of lactational behaviors; and nursing behavior in CD-1 mice. Female mice were orally exposed to vehicle, 2 or 200 µg BPS /kg/ d from pregnancy day 9 until lactational day (LD) 20, and tissues were collected on LD21. Tissues were also collected from a second group at LD2. BPS exposure significantly reduced the fraction of the mammary gland comprised of lobules, the milk-producing units, on LD21, but not LD2. BPS also altered expression of *Esr1* and ER $\alpha$  in the mammary gland at LD21, consistent with early involution. In the arcuate nucleus, no changes were observed in expression of signal transducer and activator of transcription 5, a marker of prolactin signaling, or ER $\alpha$ , suggesting that BPS may act directly on the mammary gland. However, observations of nursing behavior collected during the lactational period revealed stage-specific effects on both pup and maternal nursing behaviors; BPS-treated dams spent significantly more time nursing later in the lactational period, and BPS treated pups were less likely to initiate nursing. Pup growth and development were also stunted. The data indicate that low doses of BPS can alter lactational behaviors and the maternal mammary gland. Together, they support the hypothesis that pregnancy and lactation are sensitive to low-dose xenoestrogen exposures.

### **Conclusion, BPS**

Recent data has shown that BPS is readily absorbed in mice upon oral exposure as urinary elimination alone account for nearly 80% of the given dose. The main metabolites are BPS glucuronide (and BPS sulfate to a lesser extent). Similar metabolites are identified in rodents and humans, however at a slower rate in humans. BPS and the phase I hydroxy metabolite BPSM1 were weak agonists in an estrogen receptor assay in yeast cells whereas BPS glucuronide was inactive.

The study by Ashan et al. (2018) testing both BPS and BPA on the development of the female reproductive system in rats after subcutaneous injection of similar levels of BPS or BPA from postnatal day 1 to postnatal day 10 show very identical findings in relation to increased body weight gain, delayed puberty onset, altered levels of plasma hormones, increased numbers of cystic follicles and atretic follicles and decreased number of ovulatory follicles. Further the highest dose (50 mg/kg bw/day) resulted in reduced number of pups born. This indicate very similar mode of action of the two substances.

Tucker et al. (2018) observed effects on mammary gland development in female pups from female mice orally exposed to BPS on gestation day 10-17 at dose levels from 0.5 to 50 mg/kg bw/day. However, no dose-response was found as effects most significantly occurred at the lowest dose level of 0.5 mg/kg bw/day.

Further *in vivo* testing has also been done in specialized study designs at very low oral dose levels of BPS.

LaPlante et al. (2007) found that BPS at very low oral dose levels (2 µg/kg bw/d and 200 µg/kg bw/d) during pregnancy and lactation altered the mammary gland and nursing behavior in mice. At the same dose levels in mice Catanese et al. (2016) noted alterations in maternal behavior towards caring and raising their pups.

Ullah et al. (2016) found changes in testicular morphology and reduced intra-testicular testosterone levels in male rats orally exposed during 30 days at the highest dose levels (dose level range 1 - 50 µg/kg bw/d).

The significance and robustness of the findings from these studies are difficult to interpret and at the moment the data are not considered suitable for serving as starting point for DNEL derivation.

Regarding liver toxicity Zang et al (2018) found histopathological changes in liver of mice exposed 8 weeks at a dose level of 5 mg/kg bw/day of BPS whereas no such findings were noted at the next highest dose level of 0.5 mg/kg bw/day.

Overall, the most critical effects for BPS are considered to be reproductive toxicity regarding fertility effects and repeated dose toxicity regarding effects on cecum (distension, diffuse hyperplasia of mucosal epithelium) and liver. BPS exerts estrogenic activity both *in vitro* and *in vivo*.

### **DNEL derivation**

#### *Option 1*

The OECD 421 as reported by ECHA (2015), US EPA (2015) and the REACH-registration is considered the most critical study for a DNEL derivation study

In the OECD 421 study effects on cecum (distension, diffuse hyperplasia of mucosal epithelium) was observed at a LOAEL of 30 mg/kg bw/day in CD rats (NOAEL = 10 mg/kg bw/day). Similar findings were noted in the OECD 408 study in Wistar rats at a LOAEL of 300 mg/kg bw/day and a NOAEL of 100 mg/kg bw/day.

As a precautionary approach the NOAEL of 10 mg/kg bw/day for the most sensitive strain of rats is used as the POD for the DNEL derivation:

$$\text{DNEL}_{\text{oral, consumer}} = \text{NOAEL} / (\text{AFI} \times \text{AF II} \times \text{AF III} \dots)$$

$$\text{DNEL}_{\text{oral, consumer}} = 10 \text{ mg/kg bw/day} / (10 \times 10 \times 6) = \mathbf{0.017 \text{ mg/kg bw/d}}$$

Where:

AFI is set to 10 (a subfactor of 4 for allometric scaling from rats to humans and a subfactor of 2.5 for remaining differences)

AFII is set to 10 for difference in susceptibility in the general population

AFIII is set to 6 for extrapolation from a subacute study to chronic exposure

#### *Option 2*

In the recent study by Zang et al. (2018) a NOAEL and LOAEL regarding liver toxicity in mice was found at 0.5 mg/kg bw/day and 5 mg/kg bw/day, respectively in an 8 week oral study.

$$\text{DNEL}_{\text{oral, consumer}} = \text{NOAEL} / (\text{AFI} \times \text{AF II} \times \text{AF III} \dots)$$

$$\text{DNEL}_{\text{oral, consumer}} = 5 \text{ mg/kg bw/day} / (7 \times 2.5 \times 10 \times 4 \times 3) = 0.0024 \text{ mg/kg bw/d}$$

Where:

AFI is set to 17.5 (a subfactor of 7 for allometric scaling from mice to humans and a subfactor of 2.5 for remaining differences)  
AFII is set to 10 for difference in susceptibility in the general population  
AFIII is set to 4 for extrapolation from a medium-term study (8 weeks) to chronic exposure  
AFIV is set to 3 to extrapolate from a LOAEL to an NOAEL. The NOAEL of 0.5 mg/kg bw/day is not considered an appropriate starting point due to the large spacing between the dose levels in the study.

**NB:** It should be noted that these DNELs values are lower compared to the DNEL value of 0.5 mg/kg bw/day given by the REACH-registrant that calculated a DNEL value of 0.5 mg/kg bw/day based on the NOAEL of 100 mg/kg bw/day from the OECD 408 study in Wistar rats.

### References

- Ahsan N, Ullah H, Ullah W, Jahan S (2018). Comparative effects of Bisphenol S and Bisphenol A on the development of female reproductive system in rats; a neonatal exposure study. *Chemosphere* 197, 336-343.
- Catanese MC and Vandenberg LN (2016). Bisphenol S (BPS) Alters Maternal Behavior and Brain in Mice Exposed During Pregnancy/Lactation and Their Daughters. *Endocrinology*, 158(3):516–530
- ECHA (2015): European Chemicals Agency. Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA). Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). 4 December 2015.
- Gys C, Kovačič A, Huber C, Lai FY, Heath E, Covaci A (2018). Suspect and untargeted screening of bisphenol S metabolites produced by in vitro human liver metabolism. *Toxicol Lett.* 2018 Oct 1;295:115-123. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.05.034. Epub 2018 Jun 18.
- LaPlante CD, Catanese MC, Bansal R, Vandenberg LN (2017). Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinology* 158: 3448–3461
- Skledar DG, Schmidt J, Fic A, Klopčič I1, Trontelj J, Dolenc MS, Finel M, Mašič LP (2016). Influence of metabolism on endocrine activities of bisphenol S. *Chemosphere.* 2016 Aug;157:152-9. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.05.027. Epub 2016 May 21.
- Song Y, Xie P, Cai Z (2017). Metabolism of bisphenol S in mice after oral administration. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2017 Dec 26. doi: 10.1002/rcm.8051
- Tucker DK, Bouknight SH, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE (2018). Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice. *Environmental Health Perspectives* 126(8), 087003-1 - 087003-17
- Ullah H, Jahan S, Ain QU, Shaheen G, Ahsan N (2016). Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: A histological and biochemical study. *Chemosphere* 152, 383-391
- US EPA (2015): US EPA. Bisphenol A alternatives in thermal paper. Final report. August 2015. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa_final.pdf)

Waidyanatha S, Black SR, Snyder RW, Yueh YL, Sutherland V, Patel PR, Watson SL, Fennell TR (2018), Disposition and metabolism of the bisphenol analogue, bisphenol S, in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice and in vitro in hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology* Volume 351, 15 July 2018, 32-45

Zhang Z, Lin L, Gai Y, Hong Y, Li L, Weng L (2018). Subchronic bisphenol S exposure affects liver function in mice involving oxidative damage. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 92, 138-144



## D-8

In the table below data from the expert assessment provided by US EPA (2015) and ECHA (2015) plus the data from the REACH-registration of the substance is gathered for generating an overall toxicological profile of the substance.

**TABEL 14.** D-8; CAS 95235-30-6, Classification (REACH registration): No human health classification.

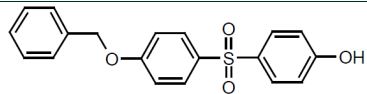
Structure:	I REACH registration October 2018 study results (study type; reference)	II US EPA 2015	III ECHA 2015	Comments/ conclusion
<b>Absorption, Distribution, Metabolism &amp; Excretion</b>		Estimated to not be absorbed through the skin as neat material and has poor absorption in solution. Can be absorbed through the lung and gastrointestinal tract (Estimated by analogy to BPA)	Refers to data as presented by US EPA (2012)	
<b>Acute toxicity</b>	<p>LD50 &gt; 5 mg/kg bw (no species indicated, no further details on result) (unnamed reports)</p> <p>LC0 inh, rats = 5.04 mg/L (OECD 403, Unnamed report 2003)</p> <p>LD0 dermal, rats = 2000 mg/kg bw (EU method B.3 Unnamed report 1990)</p>	<p>LD50 oral, rats &gt;3200 mg/kg (Eastman Kodak, 1991)</p> <p>LD50 oral, mice &gt;3200 mg/kg (Eastman Kodak, 1991)</p> <p>LD50 dermal, guinea pigs &gt;1000 mg/kg (Eastman Kodak, 1991)</p> <p>LD50 dermal, rats &gt;2000 mg/kg (ECHA 2013)</p> <p>LC50 inh, rats &gt; 5.04 mg/L (ECHA 2013)</p>	No data available	Low concern for acute toxic potential

<b>Skin irritation/corossion</b>	OECD 404 study, rabbits: no conclusion given but all scores for erythema and edema indicated as "0".	No data. Read-across from data on BPS-MPE*: Slight irritant at 24 hours recovering within 2 weeks, guinea pigs (Eastman Kodak, 1991). No skin irritation reported in rabbits, (ECHA, 2013)	Refers to data as presented by US EPA (2012)	Low concern for skin irritation
	(Unnamed report 1986)			
<b>Eye irritation/ damage</b>	EPA OTS 798.4500 study (acute eye irritation): no conclusion given. Scores indicates no eye irritation potential	No data. Read-across from data on BPS-MPE*: Slight irritant, rabbits, clearing within 24 hours (Eastman Kodak, 1991) No eye irritation in rabbits (ECHA, 2013)	Refers to data as presented by US EPA (2012)	Low concern for eye irritation
	(Unnamed report 1986)			
<b>Skin sensitisation</b>	Negative, OECD Guideline 406 (Skin Sensitisation, GPMT): (key study Unnamed report 1986)	No data. Read-across from data on BPS-MPE*:	Refers to data as presented by US EPA (2012)	Concern for skin sensitization as a skin sensitising potential has been reported from a not further defined study in the REACH registration. Skin sensitising potential further predicted by the Danish QSAR database.
	Positive, Other non-LLNA in vivo test (not defined): (additional study unnamed report, year?)	Negative for skin sensitization; 10 guinea pigs (Eastman Kodak, 1991)		

<b>Repeated dose toxicity</b>	<p>NOEL = 50 mg/kg bw/day (OECD 408, 90D oral Wistar rats, Unnamed report 2009, no other details given)</p> <p>NOEL = 10.9 mg/kg-day (males), 11.9 mg/kg-day (females); actual doses received (limited details, (OECD 407, 28D dietary, Fischer 344 rats, no other details given, Unnamed report 1988)</p>	<p>NOAEL = 50 mg/kg-day (highest dose tested) (OECD 408, 90D oral rats, ECHA 2013)</p> <p>NOAEL = 10.9 mg/kg-day (males), 11.9 mg/kg-day (females); actual doses received (limited details, (90D dietary, rats, limited details, ECHA 2013)</p>	<p>Analogy to BPS</p> <p>NOAEL = 40 mg/kg bw/day (oral, rats, 28D)</p> <p>NOAEL = 10 mg/kg bw/day (OECD 421 on BPS)</p>	<p>A NOEL of 50 mg/kg bw/day was identified in an OECD 408 study performed 2009.</p>
<b>Mutagenicity <i>in vitro</i></b>	<p>Negative (<math>\pm</math>S9), OECD 471, reverse mutation assay in <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; TA 1538. No further details (unnamed report 1987).</p> <p>Negative (<math>\pm</math>S9), OECD 473 (In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test) No further details. Unnamed report 1988)</p>	<p>Negative, reverse mutation assay in <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1538 (ECHA 2013)</p> <p>Negative, chromosomal aberrations in Chinese hamster lung cells (ECHA 2013)</p>	<p>No data</p>	
<b>Mutagenicity <i>in vivo</i></b>	<p>Negative, OECD 474 in vivo mammalian somatic cell study: cytogenetic / erythrocyte micronucleus. Unnamed report 2009</p>	<p>Negative, chromosomal aberrations in male/female NMRI mice (ECHA 2013)</p>	<p>No data</p>	
<b>Cancer</b>	<p>No data</p>	<p>No data</p>		
<b>Fertility</b>	<p>NOEL(parental) = 125 mg/kg-day NOEL (F1) = 125 mg/kg-day</p>	<p>Parental toxicity: NOAEL = 10 mg/kg bw-day LOAEL = 60 mg/kg bw-day</p>	<p>Read-across to data on BPS and conclusion as US EPA (2015)</p>	

	OECD Guideline 415 (One-Generation Reproduction Toxicity Study; Wistar rats, gavage. No details. Unnamed report 2009)	Reproductive toxicity: NOAEL = 60 mg/kg bw-day LOAEL = 300 mg/kg bw-day (Estimated by analogy to OECD 421 on BPS)	
<b>Developmental toxicity</b>	No data	One-generation oral (gavage) study in rats Parental NOEL = 125 mg/kg-day F1 NOEL = 125 mg/kg-day (ECHA 2013, no study details)	
<b>Endocrine activity</b>	No data	Based on several in vitro studies, there is limited evidence of endocrine activity. D-8 was negative for estrogenicity in two ER binding assays and one competitive ER binding assay, and positive for anti-estrogenicity in a competitive binding assay in the presence of 17β-estradiol.	Refers to data as presented by US EPA (2012)
<b>DNEL</b>	DNEL, consumer = 0.25 mg/kg bw/day (both for oral and dermal exposure)	No reference dose indicated	No DNEL value indicated

\*BPS-MPE, structure:



### **Additional, recently published data**

To supplement these data a literature search was made using the search terms "D-8" or "D8" or "95235-30-6" and/or "metabolism" and "toxic" using Google search and search in the TOX-NET database. From this search, no further data was retrieved.

## **Overview, toxicological profile**

It has to be noted that only limited toxicological data is available on D-8. Thus, for a proper evaluation of the toxicological profile further data/ details on reproduction toxicity (fertility and development) and repeated dose exposure to D8 is missing.

The key study for sensitization is a GPMT test indicating a negative result, whereas a further study (type not indicated) found a positive response which may indicate a concern for this end-point. Predictions from the Danish DTU QSAR database indicate alert for skin sensitization as two models predict D8 as a skin sensitizer (the Case Ultra model and the SciQSAR model).

The REACH registration derived an oral DNEL for the general population of 0.25 mg/kg bw/day from the NOAEL of 50 mg/kg bw/day in Wistar rats by applying an overall assessment factor of 200.

However, a rather low NOAEL of 10.9 mg/kg bw/day was found in an OECD 407 study (28D) diet study in Fisher rats, indicating a potential for higher degree of toxicity in this rats strain. Due to lack of details for further assessment of the two repeated dose toxicity studies a precautionous approach is warranted and thus the NOAEL of 10.9 mg/kg bw/day will be used for calculation of a DNEL value.

### **DNEL derivation**

$DNEL = NOAEL / (AFI \times AF\ II \times AF\ III \times AFIV \times \dots)$

$DNEL = 10.9\ mg/kg\ bw/day / (10 \times 10 \times 6 \times 2) = 0.009\ mg/kg\ bw/d$

Where:

AFI is set to 10 (a subfactor of 4 for allometric scaling from rats to humans and a subfactor of 2.5 for remaining differences)

AFII is set to 10 for difference in susceptibility in the general population

AFIII is set to 6 for extrapolation from a subacute 28 day study to chronic exposure

AFIV is set to 2 for low quality of reporting and lack of details and justification.

### **Conclusion**

Non-conclusive equivocal data exists for a skin sensitization potential for D8. Repeated dose toxicity may be a critical end-point as a rather low NOAEL of 10.9 mg/kg bw/day from a 28 days oral study in rats was reported. Based on this an oral DNEL of 0.009 mg/kg bw/day can be estimated.

### **References**

ECHA (2015): European Chemicals Agency. Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA). Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). 4 December 2015.

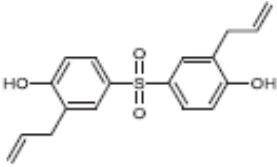
US EPA (2015): US EPA. Bisphenol A alternatives in thermal paper. Final report. August 2015. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa_final.pdf)

Danish QSAR database: <http://qsar.db.food.dtu.dk/database/index.html> search on CAS 95235-30-6

## TGSA

In the table below data from the expert assessment provided by US EPA (2015) and ECHA (2015) plus the data from the REACH-registration of the substance is gathered for generating an overall toxicological profile of the substance.

**TABEL 15.** TGSA; CAS 41481-66-7, classification (REACH registration): Skin Sens 1, H317.

Structure:	I	II	III	
	REACH registration September 2018 Study results (study type; reference)	US EPA 2015	ECHA 2015	Comments/ conclusion
<b>Absorption, Distribution, Metabolism &amp; Excretion</b>	No data	Not absorbed through the skin as neat material and has poor absorption in solution. Can be absorbed through the lung and gastrointestinal tract. (Estimated by analogy) Oxidation of the terminal double bonds in the body via an epoxide intermediate is expected. TGSA is a potential cross-linking agent because it has two terminal double bonds. (Estimated by analogy)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	Low degree of dermal absorption is expected.
<b>Acute tox</b>	Oral LD50 > 2000 mg/kg bw No details	LD50 oral, rat >2,000 mg/kg (Nippon Kayaku Co., 1991f)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	Low acute toxic potential
	Dermal LD50 > 2000 mg/kg bw No details	LD50 dermal, rat >2,000 mg/kg (Nippon Kayaku Co., 1991d)		
<b>Skin irritation/corrosion</b>	Non-irritant. Edema and erythema score of "0" for all three tested animals. No further details.	Non-irritant, rabbit (OECD 404; Nippon Kayaku Co., 1991c)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	Low potential for dermal irritation



<b>Eye irritation/ damage</b>	Non-irritant. Based on scores on iris, cornea, and chemosis.	Minimal irritant, rabbit (OECD 405; Nippon Kayaku Co., 1991e)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	Low potential for eye irritation
<b>Skin sensitisation</b>	produced a positive result in 14 of 20 animals. No further details  negative, epicutaneous test in guinea pigs EU method B6	Weak skin sensitizer in guinea pigs; produced a positive result of 70% (14/20) sensitization rate in guinea pigs in a, GPMT test (OECD 406; Nippon Kayaku Co., 1991h)  Non-sensitizer in guinea pigs in Buehler test. (Nippon Kayaku Co., 1992b)  Non-sensitizer in local lymph node assay in female CBA/JN mice; applied to dorsum of ears for 3 days; all stimulation indexes were below 3. (OECD 429; Nippon Kayaku Co., 2010)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)  The classification as Skin Sens. 1 is acknowledged and concern for skin sensitization is concluded	Predicted as a skin sensitizer by using CASE Ultra and Leadscope models whereas TGSA is outside applicability domain in the SciQSAR model (Danish QSAR database).  The QSAR data support the concern for skin sensitization as critical effect.
<b>Repeated dose toxicity</b>	NOAEL = 15 mg/kg-day LOAEL = 150 mg/kg-day  Only data indicated	NOAEL = 15 mg/kg-day LOAEL = 150 mg/kg-day (microscopic renal changes).  Increased incidence of basophilic tubules and interstitial mononuclear cell infiltrates in kidneys).  (28D oral dosing, rats in OECD 474 mammalian erythrocyte micronucleus test in mice (gavage) at	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)  Further it is indicated that STOT RE 2 (kidneys) may be a relevant classification	NOAEL of 15 mg/kg bw/day  Kidney considered as target organ

		0,15,150,1000 mg/kg bw/day. Nippon Kayaku Co., 1991j)		
<b>Mutagenicity <i>in vitro</i></b>	No data	Negative ± metabolic activation in <i>S. typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1537, TA1535, and <i>E. coli</i> WP2uvrA (OECD 471; Nippon Kayaku Co., 1991g)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)  Low concern for genotoxicity is concluded	
		Negative for chromosome aberrations in human lymphocytes (OECD 473 Nippon Kayaku Co., 2000c)		
		Negative for sister chromatid exchanges (unnamed ref)		
<b>Mutagenicity <i>in vivo</i></b>	No data	Negative, mammalian erythrocyte micronucleus test in mice (gavage). (OECD 474; Nippon Kayaku Co., 1991i)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)  Low concern for genotoxicity is concluded.	
<b>Cancer</b>	No data	No data. However, considered of moderate concern due possible formation of side chain epoxide intermediate	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	Inconclusive data lacking
<b>Fertility</b>	No data	No data. Read-across to BPS:  Parental toxicity: NOAEL = 10 mg/kg bw-day	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	Inconclusive data lacking

		LOAEL = 60 mg/kg bw-day Reproductive toxicity: NOAEL = 60 mg/kg bw-day LOAEL = 300 mg/kg bw-day (Estimated by analogy) (OECD 421; ECHA 2011)		
<b>Developmental toxicity</b>	No data	No data	No data	Inconclusive data lacking
<b>Endocrine activity</b>	No data	Did not cause significant estrogenic activity in a recombinant yeast screen assay in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ; did not bind to estrogen receptor in recombinant yeast; there was an estrogenic response that was 4 orders of magnitude less than 17 $\beta$ -estradiol and 1 order of magnitude less than BPA. (Nippon Kayaku Co., 1999a)	Refers to data as presented by US EPA (2012 + 2015)	No evidence of estrogenic effects in the uterotrophic assay in vivo
		Uterotrophic assay in immature rat; No evidence of estrogenic effects on uterus of immature rats at oral doses up to 100 mg/kg bw. (Nippon Kayaku Co., 1999b)		
<b>General comments</b>	Very insufficient reporting	Primary source of information	Refer to US EPA assessment	
<b>DNEL</b>	No DNEL value indicated	No reference dose indicated	No DNEL value indicated	DNEL = 0.025 mg/kg bw/day (oral, consumers), se below

### **Additional, recently published data**

To supplement these data a literature search was made using the search terms "TGSA" or "41481-66-7" and/or "metabolism" and "toxic" using Google search and search in the TOXNET database. From this search no further relevant data was retrieved.

## **Overview, toxicological profile**

It has to be noted that only limited toxicological data is available on TGSA and these data relate to US EPA (2015). Thus, for a proper evaluation of the toxicological profile data on reproduction toxicity (fertility and development) and sub-chronic exposure to TGSA is missing.

As indicated in the table above the critical effects of TGSA can be identified to be skin sensitization and organ toxicity from repeated short-term exposure.

No threshold level for skin sensitization can be identified but at DNEL value for systemic effects can be calculated for consumers in relation to oral exposure based on the data on repeated short-term toxicity.

From a 28D oral rat study a NOAEL of 15 mg/kg bw/day has been identified based on kidney toxicity observed at higher dose levels of 150 mg/kg bw/day and 1000 mg/kg bw/day. Based on this a consumer DNEL for repeated exposure can be calculated according to the methodology described in ECHA guidance R8 (2015).

### **DNEL derivation**

$DNEL_{oral, consumer} = NOAEL / (AFI \times AFII \times AFIII)$

$DNEL_{oral, consumer} = 15 \text{ mg/kg bw/day} / (10 \times 10 \times 6) = 0.025 \text{ mg/kg bw/d}$

Where:

AFI is set to 10 (a subfactor of 4 for allometric scaling from rats to humans and a subfactor of 2.5 for remaining differences)

AFII is set to 10 for difference in susceptibility in the general population

AFIII is set to 6 for extrapolation from a subacute study to chronic exposure

### **Conclusion, TGSA**

Skin sensitization can be concluded as critical effect of TGSA by dermal exposure. No safe threshold can be indicated.

An oral long-term DNEL for consumers of 0.025 mg/kg bw/d can be estimated to protect against kidney toxicity

### **References**

ECHA (2015): European Chemicals Agency. Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA). Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). 4 December 2015.

US EPA (2012). "BPA Alternatives in Thermal Paper Partnership - Design for the Environment." United States Environmental Protection Agency. [Online] (Draft for public comment).

US EPA (2015): US EPA. Bisphenol A alternatives in thermal paper. Final report. August 2015. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/bpa_final.pdf)

## Kortlægning og risikovurdering af fremkaldere I termopapir

I december 2016 besluttede Europa-Kommissionen at begrænse anvendelsen af fremkaldere bisphenol A (BPA) i termopapir til maksimalt 0,02 vægtprocent; en begrænsning, der træder i kraft i januar 2020. Med denne baggrund ønskede Miljøstyrelsen at vurdere udviklingen i brugen af fremkaldere, og initierede derfor dette forbrugerprojekt med det formål at indhente information om hvilke alternative fremkaldere, der anvendes i termopapir på det danske marked. Indhold og migration af fremkaldere fra udvalgte anvendelser af termopapir blev undersøgt, samt en risikovurdering af fremkaldere i disse anvendelser.

Der blev foretaget en screenings-analyse af seks fremkaldere; BPA, BPS, BPS-MAE, TGSA, Pergafast 201 og D-8. Herefter er der foretaget migrationsanalyser, for den primære fremkaldere i seks udvalgte prøver. Den sundhedsmæssige risiko for TGSA, D-8 og BPS ved migration blev beregnet i ét specifikt realistisk worst-case scenarie for hver.

Rapporten påpeger dog, at der kun er et begrænset datagrundlag for vurderingerne og at der er usikkerheder i både eksponeringsestimaterne og DNEL-beregningerne, hvorfor der ikke er grundlag for repræsentative risikovurderingsmæssige konklusioner i forhold til anvendelsen i termopapir.

Den øgede viden om skadelige effekter af BPS styrker antagelsen om ligheden med BPA og dets skadelige effekter. Anvendelse af alternativer, der besidder allergifremkaldende egenskaber må anses for betænkelige i produkter med hudkontakt som fx kasseboner, idet risikoen for migration må anses som problematisk.

Denne rapport indikerer, at der er behov for øget og mere systematisk viden om alternative stoffers skadelige effekter samt deres migration fra kasseboner for at opnå grundlag for mere præcise risikovurderinger.



Miljøstyrelsen  
Tolderlundsvej 5  
5000 Odense C

[www.mst.dk](http://www.mst.dk)