

Bisfenoler – en kartläggning och analys

Rapport från ett deluppdrag inom Handlingsplanen för en giftfri vardag

RAPPORT 5/17



Kemikalieinspektionen är en myndighet under regeringen. Vi arbetar i Sverige, inom EU och internationellt för att utveckla lagstiftning och andra styrmedel som främjar god hälsa och bättre miljö. Vi har tillsyn över reglerna för kemiska produkter, bekämpningsmedel och ämnen i varor och gör inspektioner. Vi ger också tillsynsvägledning till kommuner och länsstyrelser. Vi granskar och godkänner bekämpningsmedel innan de får användas. Vårt miljö kvalitetsmål är Giftfri miljö.

© Kemikalieinspektionen.

Artikelnummer: 361 251.

Förord

Kemikalieinspektionen har på uppdrag av regeringen tagit fram en handlingsplan för en giftfri vardag *Handlingsplan för en giftfri vardag 2011–2014: Skydda barnen bättre*.

Handlingsplanen har förlängts till år 2020. Insatser sker på flera områden både nationellt, inom EU och internationellt och ofta i samarbete med andra myndigheter.

Att minska kemiska risker i vardagen är ett steg på vägen för att nå riksdagens miljökvalitetsmål *Giftfri miljö* – det mål Kemikalieinspektionen ansvarar för.

Inom ramen för handlingsplanen tar vi fram kunskapssammanställningar, som publiceras i Kemikalieinspektionens rapport- respektive PM-serie. Bakom publikationerna står egna medarbetare, forskare eller konsulter. Vi vill på detta sätt dela med oss av ny och angelägen kunskap. Publikationerna som är kostnadsfria, finns på webbplatsen

www.kemikalieinspektionen.se.

Denna rapport har tagits fram som ett deluppdrag inom ramen för regeringsuppdraget att genomföra strategin om en giftfri vardag och nå miljökvalitetsmålet Giftfri miljö 2015-2017. I rapporten redogörs för en kartläggning av bisfenoler som kan förekomma på den svenska och europeiska marknaden. Användningsmönster och toxikologiska effekter för dessa ämnen samt behov för fortsatta insatser för ämnesgruppen utreds. I rapporten beskrivs också en metod för identifiering och prioritering av ämnen som behöver åtgärdas ur en stor grupp av ämnen.

Arbetet har utförts vid avdelningen *Utveckling av lagstiftning och andra styrmedel*.

Enhetschef Ing-Marie Olsson Rössner har ansvarat för uppdraget och projektgruppen har bestått av Nour Alhuda Orabi, Helena Dorfh (projektledare), Stellan Fischer, Margareta Halin Lejonklou, Olof Johansson och Sofie Johansson.

Innehåll

Rapporten i fem punkter	6
Sammanfattning	7
Summary	9
Ordlista och centrala begrepp.....	11
1 Uppdrag och genomförande.....	14
1.1 Regeringens uppdrag.....	14
1.2 Syftet med utredningen	14
1.3 Avgränsning	14
1.4 Utredningens upplägg och rapportens huvuddelar	15
2 Bakgrund.....	17
2.1 Bisfenoler – vad är problemet?	17
2.2 Allmänt om bisfenoler.....	17
2.3 Hormonstörande ämnen och bisfenol A.....	19
2.4 Alternativ till bisfenol A i olika applikationer	23
3 Nuvarande reglering av bisfenoler och andra riskbegränsande åtgärder	24
3.1 EU-lagstiftning utanför livsmedelsområdet	24
3.2 Nationella regler	30
3.3 Förutsättningar för nationella regler	30
3.4 Andra riskminskande aktiviteter i Sverige och i andra länder	31
4 Identifiering och prioritering av bisfenoler – utveckling av en screeningmetodik	33
4.1 Gruppering som verktyg vid identifiering och prioritering av ämnen.....	33
4.2 Screeningmetodiken – en överblick	34
4.3 Identifiering av bisfenoler – framtagande av en bruttolista	34
4.4 Prioritering av ämnen för detaljerad granskning – framtagande av en nettolista	36
5 Prioriterade bisfenoler – en nettolista	39
6 Prioriterade bisfenoler – kartläggning av användning och exponering	42
6.1 Allmänt	42
6.2 Datakällor för information om användning	43
6.3 Användning och exponering.....	44
7 Prioriterade bisfenoler – kartläggning av hälsoeffekter.....	53
7.1 Hälsoeffekter, indelning i kunskapsnivå.....	53
7.2 Bisfenoler som används som läkemedel	56
8 Riskbaserad analys	58
8.1 Riskbaserad gruppering – kategorisering av bisfenoler.....	59

8.2	Resultat riskbaserad analys	60
9	Slutsatser och plan för myndighetens fortsatta arbete med bisfenoler	62
9.1	Slutsatser från kartläggningen	62
9.2	Plan för Kemikalieinspektionens fortsatta arbete med bisfenoler	66
10	Litteraturförteckning	69
	Bilaga 1. Bruttolistan.....	72
	Bilaga 2. Prioriterade bisfenoler (nettolistan), ämnesinformation	94
	Bilaga 3. Polymerer	168
	Bilaga 4. (Q)SAR – hormonstörande effekter.....	171
	Bilaga 5. Patentinformation – antal patent (nettolistan).....	173
	Bilaga 6. Användningsinformation - bruttolistan.....	174

Rapporten i fem punkter

- Kemikalieinspektionen har identifierat över 200 ämnen som till den kemiska strukturen är lika bisfenol A och som kan förekomma på den europeiska marknaden. Av dessa kan 37 ämnen både ha hormonstörande egenskaper som liknar de hos bisfenol A och en möjlig användning som kan leda till att konsumenter exponeras. De inkluderades därför i en mer ingående granskning av tillgänglig information.
- Kemikalieinspektionen föreslår i nuläget inga nya begränsningsregler för bisfenoler. Anledningen är att vi saknar tillräcklig information om hur bisfenolerna används och om deras toxikologiska effekter för att någon risk ska kunna påvisas. Sex bisfenoler har toxikologiska egenskaper och användningsmönster som skulle kunna vara problematiska ur ett riskperspektiv. För samtliga är utredningar av alternativ till riskbegränsande åtgärder initierade i EU inom ramen för kemikalielagstiftningen Reach. Kemikalieinspektionen har påbörjat utredningar för två av de sex bisfenolerna. Om det finns behov kommer Kemikalieinspektionen föreslå åtgärder för dessa ämnen.
- Kartläggningen visar att information om toxikologiska effekter är bristfällig eller saknas helt för hälften av de 39 bisfenoler som analyserats. Kemikalieinspektionen avser därför att verka för att öka kunskapen om dessa ämnen, bland annat genom att sprida resultaten från kartläggningen till forskarsamhället och andra myndigheter i Sverige och i EU.
- Kemikalieinspektionen ska informera berörda företag och branscher i Sverige om resultaten från kartläggningen och vid behov inleda dialoger. Syftet är att motverka att bisfenol A ersätts med andra bisfenoler med oönskade egenskaper när bisfenol A fasas ut. Vi kommer också att använda resultat och erfarenheter från denna utredning i kommande diskussioner om former för ett samarbete mellan det blivande Centrum för substitution och Kemikalieinspektionen.
- Inom ramen för utredningen har Kemikalieinspektionen utvecklat en ny screeningmetodik som gör det möjligt att ur stora grupper av ämnen identifiera och prioritera ämnen för åtgärder. Metodiken är allmängiltig och kan tillämpas på olika ämnesgrupper. Genom att analysera information i patent har nya bisfenoler med möjlig användning i termopapper identifierats. Patentinformation är ett verktyg för att identifiera möjliga framtida användningar. Den nya metodiken gör det möjligt för oss att vara proaktiva i kemikaliekontrollen.

Sammanfattning

Kemikalieinspektionen har fått regeringens uppdrag att undersöka och i lämpliga fall föreslå nationella åtgärder för bisfenoler och om det bedöms nödvändigt, nationella begränsningar. Den här rapporten är en redovisning av detta regeringsuppdrag. Uppdraget ingår som en del i det större regeringsuppdraget att genomföra strategin om en giftfri vardag och nå miljö kvalitetsmålet Giftfri miljö 2015–2017.

Bisfenol A är ett ämne som framställs i stora volymer och som används framför allt för att tillverka plast, särskilt polykarbonat- eller epoxiplast. Bisfenol A förekommer också i termopapper, som till exempel används till kvitton. Ämnet påträffas i nästan alla urin- och blodprover från människor, vilket tyder på att de flesta av oss hela tiden får i oss låga doser av ämnet. Bisfenol A är hormonstörande för människor och kan påverka vår fortplantningsförmåga. För att minska exponeringen för bisfenol A har nya regler för bisfenol A antagits både i Sverige och i EU under de senaste två åren.

Bisfenol A kan i många fall ersättas med andra bisfenoler. Användningen av andra bisfenoler är dock idag liten i jämförelse med bisfenol A. Kunskapen om vilka dessa bisfenoler är och hur farliga de är (vilka toxikologiska egenskaper de har) är emellertid begränsad. Inom ramen för utredningen har Kemikalieinspektionen tagit ett brett grepp om den kemiska gruppen bisfenoler. Vi har kartlagt vilka bisfenoler som kan förekomma i Sverige och i EU, sammanställt information om dessa ämnen, samt analyserat behovet av insatser för att hantera befintliga och framtida risker.

För att kunna angripa ämnesgruppen på ett systematiskt sätt har Kemikalieinspektionen utvecklat en ny screeningmetodik som gör det möjligt att identifiera och prioritera ämnen som kan behöva åtgärdas. Det gör det möjligt för oss att vara proaktiva i kemikaliekontrollen. Metodiken bygger på stegvis gruppering av ämnen utifrån kemisk struktur, möjlig förekomst inom olika användningsområden samt potentiellt hormonstörande egenskaper (enligt datasimuleringar, så kallad (Q)SAR). Eftersom metodiken är allmängiltig kan den tillämpas på andra ämnesgrupper. Det är också möjligt att gruppera ämnen utifrån information om andra möjliga inneboende egenskaper, till exempel reproduktionstoxicitet eller långtidseffekter i miljön. I utredningen har vi också analyserat information i patent för att få en bild om potentiella framtida användningsområden för bisfenoler. Vi kunde då se att det finns bisfenoler som kan förekomma i termopapper och som inte har kopplats ihop med den användningen tidigare. Patentinformation utgör alltså ett verktyg för att identifiera möjliga nya användningar för ett visst ämne.

Kemikalieinspektionen har identifierat över 200 ämnen som till den kemiska strukturen liknar bisfenol A och som kan förekomma på den europeiska marknaden. Det betyder att det finns långt fler bisfenoler än de runt 15 ämnen man brukar syfta på när man pratar om bisfenoler (det så kallade bisfenolalfabetet). Enligt resultat från datasimuleringar kan 37 bisfenoler ha hormonstörande egenskaper som liknar de hos bisfenol A, och de kan dessutom förekomma inom användningsområden som leder till exponering av konsumenter. Vi bedömde att de bisfenolerna var särskilt intressanta ur ett riskperspektiv och de inkluderades därför i en mer ingående granskning av tillgänglig information. Ytterligare ett ämne inkluderades i kartläggningen eftersom det har en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet. Även bisfenol A ingick i granskningen. Totalt kartlades alltså 39 bisfenoler.

Kemikalieinspektionens kartläggning visar att det finns sex bisfenoler som har egenskaper och användningar som skulle kunna vara problematiska ur ett riskperspektiv, bland dem bisfenol A. För samtliga är utredningar av alternativ till riskbegränsande åtgärder initierade i

EU inom ramen för kemikalielagstiftningen Reach. Kemikalieinspektionen har påbörjat utredningar för två av dessa sex bisfenoler. Om det finns behov kommer myndigheten föreslå lämpliga åtgärder för dessa ämnen. Totalt är 12 av de 39 bisfenolerna identifierade för åtgärder under Reach-förordningen.

Kartläggningen visar även att information om toxikologiska effekter är bristfällig eller saknas helt för hälften av de 39 bisfenoler som analyserats. Detta är i sig problematiskt, eftersom samtliga bisfenoler som valts ut för kartläggningen enligt datasimuleringar kan ha liknande hormonstörande egenskaper som bisfenol A. Kemikalieinspektionen ser därför ett behov av att kunskapsnivån för bisfenolerna ökar. Kemikalieinspektionen kommer därför sprida resultaten från denna utredning till forskarsamhället och till andra myndigheter i Sverige och i EU. Kemikalieinspektionen ska också utveckla metodiken för att hantera information i patent för att få en tydligare bild av möjliga framtida användningsområden.

Det finns en risk att användningen av andra bisfenoler ökar i och med att bisfenol A fasas ut. Kemikalieinspektionen kommer därför att informera berörda företag och branscher i Sverige om resultaten från denna kartläggning och vid behov inleda dialog med företagen, till exempel med tillverkare och användare av termopapper. Vi vill få en bild av hur användningsmönstren för bisfenolerna ändras över tid. Vi ser dessutom att den screeningmetodik som vi har utvecklat för att identifiera och prioritera ämnen ur stora ämnesgrupper kan få betydelse för det uppdrag som regeringen gett till Centrum för substitution, till exempel när det gäller att identifiera alternativ till farliga ämnen. Vi kommer därför att använda resultat och erfarenheter från det här arbetet i kommande diskussioner om former för ett samarbete mellan det blivande centret och Kemikalieinspektionen.

Kemikalieinspektionen föreslår i dagsläget inga nya begränsningsregler för bisfenoler. Anledningen är att vi idag saknar tillräcklig information om hur bisfenolerna används och om deras toxikologiska effekter för att risk ska kunna påvisas. Det faktum att samtliga bisfenoler som valdes ut för den fördjupade kartläggningen kan ha liknande hormonstörande egenskaper som BPA gör dock att det finns skäl att fortsätta granska denna grupp av ämnen. För de sex bisfenoler (bland dem bisfenol A) som vi bedömer är mest prioriterade pågår utredningar inom EU av möjliga riskbegränsande åtgärder. Kemikalieinspektionen är utvärderande myndighet för två av ämnena. Många bisfenoler används dock, i jämförelse med bisfenol A, i små volymer och i vad som mestadels bedöms vara nischanvändningar där exponeringen sannolikt är begränsad. Exponering för dessa bisfenoler utgör därför sannolikt inte något problem idag. Hälften av bisfenolerna (19 av 39) är endast förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen, vilket innebär att vi inte vet om de verkligen förekommer på den europeiska marknaden. Mer information om i vilken omfattning och på vilket sätt de används förväntas finnas tillgänglig senast den 1 juni 2018, då den sista tidsfristen för registrering av kemiska ämnen i EU löper ut. Kemikalieinspektionen avser därefter att, inom ramen för myndighetens löpande arbete med prioritering av ämnen, göra en översyn av de bisfenoler som identifierats kartläggningen. Om det finns behov kommer vi föreslå ytterligare åtgärder för bisfenolerna.

Genom denna kartläggning har Kemikalieinspektionen identifierat vilka bisfenoler som kan förekomma i Sverige och i EU. Myndigheten kommer hålla dessa ämnen under bevakning, så att vi snabbt kan agera om deras användningsmönster skulle ändras framöver eller om det skulle framkomma ny information.

Summary

The Swedish Chemicals Agency has been commissioned by the Swedish Government to investigate and in appropriate cases to propose national measures for bisphenols and, if deemed necessary, national restrictions. This report is an account of this task. The task is a part of the larger commission from the Swedish Government of implementing the Strategy for a non-toxic everyday life, and achieving the national environmental quality objective for 2015–2017 “A Non-Toxic Environment”.

Bisphenol A (BPA) is a substance that is produced in large volumes and used primarily to manufacture plastics, in particular polycarbonate or epoxy plastics. BPA is also present in thermal paper, which is used for receipts for example. The substance is detected in urine and blood samples from almost all humans, which suggests that most of us are continuously exposed to low doses of the substance. BPA is an endocrine disrupter for humans and can affect our reproductive capability. To reduce exposure to BPA, new rules for BPA have been adopted in Sweden and in the EU over the past two years.

In many instances, BPA can be replaced by other bisphenol substances. However, currently the use of other bisphenols is small in comparison with BPA. On the other hand, information about which bisphenols are used, and knowledge of their toxicological properties is limited. Within this survey, the Swedish Chemicals Agency has taken a broad approach to the bisphenol group. We have identified which bisphenols may occur in Sweden and in the EU, compiled information about these substances, and analysed the need for initiatives to manage their current and future risks.

To approach this group of substances systematically, the Swedish Chemicals Agency has developed a new screening methodology that makes it possible to identify and prioritise substances that may be of concern. This allows us to be proactive in chemicals control. The methodology is based on progressively grouping substances based on their chemical structure, their possible use in different applications, and their potential endocrine disrupting properties (according to data simulations, so called (Q)SAR). Since the methodology is universally applicable, it can be applied to other groups of substances. It is also possible to group substances based on information about other possible inherent properties such as reproductive toxicity or long-term adverse effects in the environment. As part of this survey, we have also analysed information in patents to get a picture of potential future applications for bisphenols. We could then see that there are bisphenols which may be present in thermal paper and which have not been associated with that application in the past. Patent information is thus a tool for identifying possible new uses for a given substance.

The Swedish Chemicals Agency has identified over 200 substances with a chemical structure similar to BPA and which can occur on the European market. This means that there are far more bisphenols than those roughly 15 substances we generally mean when we talk about bisphenols (the “alphabet soup” of bisphenols). According to the results from data simulations, 37 bisphenols can have endocrine disrupting properties like those of BPA, and in addition, they can occur in applications that result in consumer exposure. We assessed these bisphenols as particularly interesting from a risk perspective, and they were therefore included in a more detailed examination of available information. An additional substance was included in the survey because it has a harmonised classification for reproductive toxicity. BPA was also included in the examination. In total, 39 bisphenols were surveyed.

The Swedish Chemicals Agency’s survey indicates that there are six bisphenols that have properties and uses which could be problematic from a risk perspective, among them BPA.

Assessments of possible risk management measures have been initiated in the EU for all of these within the frame of reference of the EU's chemicals regulation REACH. The Swedish Chemicals Agency has begun assessments for two of these six bisphenols. A total of 12 of the 39 bisphenols have been identified for measures under REACH.

The survey also shows that information on their toxicological effects is inadequate or entirely lacking for half of the 39 bisphenols analysed. This in itself is problematic because, according to the data simulations, all bisphenols selected for the survey can have endocrine disrupting properties like BPA. The Swedish Chemicals Agency therefore sees a need for greater knowledge about bisphenols. The Swedish Chemicals Agency intends to disseminate the results of this investigation to the research community and to other government agencies in Sweden and in the EU. The Swedish Chemicals Agency will also develop the methodology for managing information in patents to obtain a clearer picture of possible future applications.

There is a risk of an increased use of other bisphenols as BPA is phased out. The Swedish Chemicals Agency will therefore inform relevant enterprises and industries in Sweden of the results of this survey and where necessary, initiate dialogue with the enterprises, for example, with manufacturers and users of thermal paper. We want to get a picture of how bisphenol usage patterns change over time. We can also see that the screening methodology that we have developed to identify and prioritise substances within large groups of substances could be relevant to the task that the Swedish Government has given to the Centre for Substitution, for example when it comes to identifying alternatives to hazardous substances. We will therefore use the results of and experience from this survey in future discussions on forms of cooperation between the prospective Centre for Substitution and the Swedish Chemicals Agency.

As things stand today, the Swedish Chemicals Agency is not proposing any new rules restricting bisphenols. The reason is that we at present lack information regarding uses of the bisphenols and their toxicological effects to prove their risk. The fact that the bisphenols selected for the survey can have endocrine disrupting properties similar to those of BPA, gives reason to continue screening this group of substances. For the six bisphenols (including BPA) that we assess as the highest priority, assessments of possible risk management measures within the EU are under way. The Swedish Chemicals Agency is the evaluating competent authority for two of these substances. Compared with BPA, other bisphenols are used in small volumes and in what are deemed niche applications where exposure is likely to be limited. Therefore, exposure to these bisphenols is not likely to be a problem today. Half of the bisphenols (19 of 39) are only pre-registered pursuant to the REACH regulation, which means that we do not know if they actually occur on the EU market. More information on the extent and manner in which they are used is anticipated to be available by 1 June 2018 at the latest, which is the final deadline for the registration of chemical substances in the EU. The Swedish Chemicals Agency intends subsequently, within the terms of reference of its ongoing prioritisation of substances, to carry out a review of the bisphenols identified in the survey. If the need exists, we will deliberate on further measures for bisphenols.

Through this survey, the Swedish Chemicals Agency has identified which bisphenols can occur in Sweden and in the EU. The Agency will keep monitoring these substances, so that we can act quickly if their usage patterns were to change, or if new information were to come to light.

Ordlista och centrala begrepp

Agonist	Ämne eller hormon som stimulerar en aktivitet i cellen.
Antagonist	Ämne eller hormon som hämmar en aktivitet i cellen.
Bisfenolalfabetet	Ett antal bisfenoler som till sin kemiska struktur är lika bisfenol A (BPA) och som förkortas BPX (till exempel BPF och BPS).
CAS nr	Chemicals Abstracts Service number. Identifieringsnummer för kemiska ämnen.
CLP-förordningen	Classification, Labeling and Packaging. EU-förordning om klassificering, märkning och förpackning av kemikalier.
CMR	Carcinogenic, Mutagenic, Reproductive Toxic. Ämnen som kan framkalla cancer, skada arvsmassan eller fortplantningsförmågan.
CoRAP	Community Rolling Action Plan. EU:s löpande handlingsplan för ämnesutvärdering.
CosIng	Cosmetic Ingredient database. Europeiska kommissionens databas med ämnen som ingår i kosmetiska produkter.
CPC-koder	Cooperative Patent Classification. Det kooperativa patentklasssystemet, används för klassning av patentlydokument.
CSR	Chemical Safety Report. Kemikaliesäkerhetsrapport, innehåller den kemikaliesäkerhetsbedömning som ska bifogas registreringsunderlaget vid en Reach-registrering av ett ämne som tillverkas eller importeras mer än 10 ton.
DNEL	Derived-No-Effect-Level. "Härledd nolleffektnivå". Beräknas med hjälp av den lägsta exponeringsdosen i en studie där man inte ser skadliga effekter av ämnet, och med bedömningsfaktorer för överläsning från annan art, med flera. Denna exponeringsnivå bedöms vara säker för människa.
EASIS	Endocrine Active Substances Information System. EU:s databas med potentiellt hormonstörande ämnen. Har föregåtts av EDC-listan.
Echa	European Chemicals Agency. Europeiska kemikaliemyndigheten.
EDC-listan	Endocrine Disrupting Chemicals. EU:s prioriteringslista över ämnen med misstänkt hormonstörande aktivitet.
Efsa	European Food Safety Authority. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet.
ELoC	Equivalent Level of Concern. Ämnen kan "inge motsvarande grad av betänkligheter" som till exempel CMR-ämnen (kategori 1A/1B) och därmed identifieras som SVHC-ämnen (artikel 57f i Reach).
EUf	Fördraget om Europeiska unionen.
EuPIA	European Printing Ink Association. De europeiska tryckfärgstillverkarnas branschorganisation.
FEUF	Fördraget om Europeiska unionens funktionssätt.
Förhandsregistrering i Reach	Förhandsregistrering av ämnen i Reach skulle göras senast den 1 december 2008. Tillverkare och importörer som förhandsregisterade

	ämnen fick möjlighet att utnyttja övergångsbestämmelserna för registrering.
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling. FN:s harmoniserade system för klassificering och märkning av kemikalier, vilket är infört i EU via CLP-förordningen.
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database. Programvaruapplikation som bland annat används vid Reach-registreringar.
Indikerad användning	Den användning av ett ämne som är indikerad enbart på grund av ämnets förekomst i olika nationella eller internationella databaser och kemikalielistor.
JRC	Joint Research Center, EU-kommissionens vetenskaps- och kunskapsservice.
MSC	Member State Committee. Medlemsstatskommittén vid Echa.
NONS-ämne	Ämnen som har anmälts enligt direktiv 67/548/EEG. Ett Reach-registreringsnummer kan begäras för dessa ämnen.
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development; organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling. OECD är en sammanslutning av 35 länder (Europiska länder, USA, Australien, Japan med flera.).
Osund substitution	Tolkning av engelskans ”regrettable substitution”. Osund substitution avser problematiken med att ett ämne med oönskade egenskaper ersätts med ett annat strukturellt närbesläktat ämne med liknande egenskaper.
PBT	Förkortning av engelskans ”Persistent, Bioaccumulative, Toxic”. Används för ämnen som kategoriseras som svårnedbrytbara, bioackumulerande och giftiga.
PC	Product Category. Produktkategorier i Reach som beskriver vilken typ av blandning ett ämne ingår i.
PC-plast	Polykarbonatplast
Prioriterade bisfenoler	De 39 bisfenoler som valts ut för en mer ingående kartläggning (i rapporten kallad nettolistan), på grund av indikerad användning och potentiellt hormonstörande egenskaper.
(Q)SAR	Qualitative and Quantitative Structure-Activity Relationship. Kvalitativa och kvantitativa strukturaktivitetssamband. Modeller eller samband som utgår från kemisk struktur för att göra förutsägelser om till exempel ett ämnes hormonstörande egenskaper.
RAC	Committee for Risk Assessment. Riskbedömningskommittén vid Echa.
Reach-förordningen	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals. EU-förordning om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier.
RMOA	Risk Management Option Analysis. Riskhanteringsanalys, utredning av riskbegränsande åtgärder.
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety. EU:s vetenskapliga kommitté för konsumentssäkerhet som har till uppdrag att lämna

	yttranden om säkerheten hos ämnen i kosmetiska produkter. Har föregåtts av SCCP, SCCNFP och SCC.
SEAC	Committee for Socio-Economic Analysis. Kommittén för samhällsekonomisk analys vid Echa.
SIN-listan	Substitute It Now. Internationella kemikaliesekretariatets (ChemSec) lista över utfasningsämnen.
SOU	Statens Offentliga Utredningar. En serie rapporter från den svenska regeringen.
SPIN-databasen	Substances in Preparations in Nordic Countries. Nordiska produktregistren.
SVHC	Substances of Very High Concern. Ämnen som inger mycket stora betänkligheter.
TEDX-listan	The Endocrine Disruption Exchange. Forskningsinstitutets (TEDX) lista över ämnen med misstänkt hormonstörande aktivitet.
tpa	Tonnes per annum = ton/år.
vPvB	Förkortning av engelskans ”Very Persistent, very Bioaccumulative”. Används för ämnen som kategoriseras som mycket persistenta och mycket bioackumulerande.

1 Uppdrag och genomförande

1.1 Regeringens uppdrag

Regeringen gav i januari 2015 Kemikalieinspektionen i uppdrag att vidareutveckla *Handlingsplanen för en giftfri vardag* i syfte att intensifiera arbetet för att uppnå miljö kvalitetsmålet Giftfri miljö 2015-2017¹. Uppdraget ska slutredovisas senast den 1 september 2017.

Uppdraget innebär att Kemikalieinspektionen ska undersöka och i lämpliga fall föreslå nationella åtgärder. Om vi bedömer det nödvändigt ska vi även föreslå nationella begränsningar. Vi ska ha särskilt fokus på farliga ämnen som barn och unga kommer i kontakt med i sin närmiljö. En ämnesgrupp som nämns specifikt i uppdraget är bisfenoler.

1.2 Syftet med utredningen

Syftet med utredningen har varit att identifiera ämnen som är strukturellt likna bisfenol A (BPA), som förekommer eller skulle kunna förekomma på den svenska och europeiska marknaden, och som utgör en möjlig risk för människors hälsa. Särskilt fokus har varit på bisfenolers potentiellt hormonstörande egenskaper. Syftet har också varit att utreda behovet av insatser för att hantera befintliga eller framtida risker med denna grupp av ämnen, särskilt i de fall vi ser risk för så kallad ”osund substitution”, det vill säga när ett ämne ersätts med ett annat ämne med oönskade toxikologiska egenskaper. Utredningen genomfördes i form av en kartläggning genom att sammanställa information om användningsområden, toxikologiska effekter och regulatoriska aktiviteter, framförallt inom EU, för de identifierade bisfenolerna.

För att kunna hantera det stora antalet ämnen har Kemikalieinspektionen inom ramen för utredningen utvecklat en screeningmetodik, som gör det möjligt att identifiera och prioritera bisfenoler utifrån deras kemiska struktur, användningsmönster och inneboende egenskaper. Metodiken är allmängiltig och kan användas också för andra grupper av ämnen. För att få en bild av vilka ämnen och användningar som kan komma att öka i framtiden har metodiken även inkluderat inhämtning och analys av information i patent.

1.3 Avgränsning

I betänkandet ”Bisfenol A – Kartläggning och strategi för minskad exponering” (SOU 2014:90) från den så kallade Bisfenol A-utredningen (M 2014:02) redogjordes för hur man i Sverige kan åstadkomma en minskning av exponeringen för BPA. Åtgärdsförslagen fokuserade kring de största exponeringskällorna för BPA, som är termopapper och livsmedelsförpackningar av metall. I det aktuella uppdraget från regeringen om *Handlingsplanen för en giftfri vardag* nämns specifikt att Kemikalieinspektionen inte ska upprepa vad Bisfenol A-utredningen presenterar. Dessutom ska material och produkter som är avsedda att komma i kontakt med livsmedel inte ingå i uppdraget.

Bisfenoler kan förekomma både i kemiska produkter och i varor som finns på den europeiska marknaden. I vår utredning har vi fokuserat på de ämnen som är förhandsregistrerade i EU-förordningen Reach². Bisfenoler som eventuellt förekommer i importerade varor är därmed

¹ Miljö- och energidepartementet. 2015-01-08. Uppdrag om handlingsplan för att genomföra strategin om en giftfri vardag och nå miljö kvalitetsmålet Giftfri miljö 2015-2017. M2015/375/Ke.

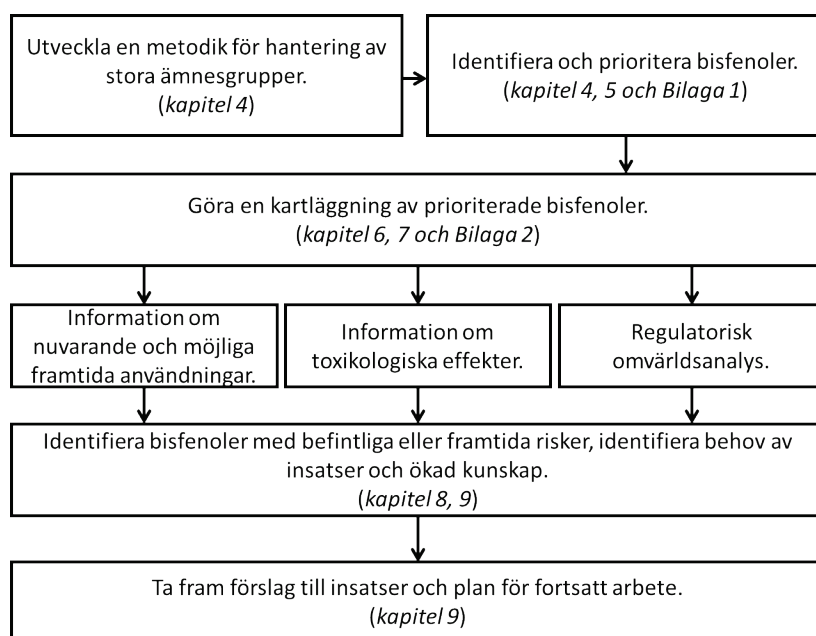
² Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach-förordningen).

inkluderade i kartläggningen enbart i de fall de är förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen. De vanligast förekommande bisfenolerna i det så kallade "bisfenolalfabetet" (se avsnitt 2.2) är däremot inkluderade i kartläggningen oavsett om de är förhandsregistrerade eller inte.

I kartläggningen har bisfenolers potentiellt hormonstörande egenskaper i människa utvärderats, medan eventuella hormonstörande egenskaper i miljön inte har beaktats. Denna avgränsning gjordes mot bakgrund av att BPA framförallt är ett hälsoproblem (se till exempel SOU 2014:90). Vidare fokuserar utredningen på exponering av konsumenter. Eventuella risker till följd av yrkesmässig exponering för bisfenoler ingår därmed inte i denna rapport.

Prioriteringen av bisfenoler har gjorts utifrån två specifika beskrivna mekanismer för BPAs hormonstörande aktivitet. Det finns även andra mekanismer för ämnens potentiellt hormonstörande effekter, med de inte har utnyttjats vid prioriteringen av bisfenoler i den här utredningen.

1.4 Utredningens upplägg och rapportens huvuddelar



Figur 1. En överblick av utredningens upplägg och huvuddelarna i rapporten.

Utredningen genomfördes i tre steg (Figur 1):

1. *Identifiering och prioritering av bisfenoler på den svenska och europeiska marknaden.* För att kunna angripa uppgiften på ett systematiskt sätt har inom ramen för utredningen en screeningmetodik utvecklats som gör det möjligt att ur stora grupper av ämnen identifiera och prioritera de ämnen som kan behöva åtgärdas. Metodiken bygger på stegvis gruppering av ämnen utifrån kemisk struktur, användningsmönster och potentiell hormonstörande aktivitet.
2. *Kartläggning av prioriterade bisfenoler.* Information om användningsområden, toxikologiska effekter och regulatoriska aktiviteter för vart och ett av de prioriterade bisfenolerna sammanställdes i så kallade ämnesblad, se Bilaga 2. För att få en bild av möjliga framtida användningar inhämtades också information i patent.

3. *Analys av behov av insatser samt ta fram en plan för det fortsatta arbetet.* Den insamlade informationen vägdes samman för att identifiera bisfenoler med befintliga eller framtida risker, och för att identifiera områden där mer kunskap behövs. Behovet av insatser analyserades och en plan för Kemikalieinspektionens fortsatta arbete med ämnesgruppen togs fram.

2 Bakgrund

2.1 Bisfenoler – vad är problemet?

Bisfenol A (BPA) är en kemikalie som framställs i mycket höga volymer och används framför allt för att tillverka polykarbonat- och epoxiplast. Ämnet förekommer också i termopapper, som till exempel används till kvitton. BPA påträffas i nästan alla urin- och blodprover från människor, vilket tyder på att de flesta av oss hela tiden får i oss låga doser av ämnet. BPA är hormonstörande för människa och kan påverka vår fortplantningsförmåga. Gravida kvinnor, barn och ungdomar pekats ofta ut som särskilt känsliga grupper för hormonstörande effekter. De två största källorna för exponering för BPA är material som kommer i kontakt med livsmedel och termopapper (SOU 2014:90). Även förekomst av BPA i medicinteknisk utrustning som används i intensivvården har visats kunna ge en oacceptabel exponering hos för tidigt födda barn (SCENIHR, 2015).

Flera myndigheter i Sverige och i andra länder har utrett risker med BPA de senaste åren. Flera riskbegränsande åtgärder har också vidtagits både i Sverige och i EU för att uppnå en minskad exponering. Till exempel tillsatte den svenska regeringen år 2014 en statlig offentlig utredning som skulle ta fram en strategi för hur exponeringen för BPA kan minska. Resultatet redovisades i betänkandet ”Bisfenol A – Kartläggning och strategi för minskad exponering” (SOU 2014:90). Även Kemikalieinspektionen har tagit fram förslag för att minska exponeringen för BPA för vissa användningar (KemI, 2011; KemI, 2012a). Många företag har också själva valt att fasa ut BPA på grund av ämnets hälsofarliga egenskaper.

I många användningar kan BPA potentiellt ersättas av andra bisfenoler. Baserat på strukturellhet och screeningtester kan man misstänka att flera bisfenoler har egenskaper som liknar de hos BPA. En substitution av BPA kan därmed leda till en ökad användning av andra ämnen med oönskade egenskaper. Detta brukar kallas för ”osund substitution”. Idag används andra bisfenoler, i jämförelse med BPA, i förhållandevis små volymer. Kunskapen om vilka de faktiskt är och vilka toxikologiska egenskaper de har är dock begränsad.

Inom ramen för denna utredning har Kemikalieinspektionen tagit ett brett grepp om den kemiska gruppen bisfenoler. Vi har kartlagt vilka bisfenoler som förekommer i Sverige och i EU, sammanställt information om dessa ämnen, samt analyserat behovet av åtgärder för att hantera befintliga eller framtida risker.

I avsnittet nedan följer en beskrivning av den kemiska ämnesgruppen bisfenoler. Därefter följer en beskrivning av hormonstörande ämnen, dels i generella ordalag, dels specifikt om BPA. Slutligen återges en kort beskrivning av alternativ till BPA i olika applikationer.

2.2 Allmänt om bisfenoler

Bisfenoler är kemiska ämnen som består av två fenoler (två ringstrukturer av kol) som är länkade i ringstrukturernas 4-position, se Figur 2 och Tabell 1. Den egentliga kemiska beteckningen är därför 4,4'-bisfenoler³. Bisfenoler representeras främst av BPA som är ett ämne som tillverkas i mycket stora kvantiteter både i EU och i resten av världen. År 2012 var den globala produktionen av BPA större än 4,4 miljoner ton (Merchant Research & Consulting, 2014). Det viktigaste användningsområdet är som råvara vid tillverkning av polymera material (till exempel plaster, som polykarbonat och epoxi). BPA används också som intermediär i tillverkning av exempelvis flamskyddsmedel och som enskilt ämne, till

³ Om inte annat anges används termen ”bisfenoler” i rapporten i betydelsen 4,4'-bisfenoler.

exempel som framkallare i termopapper eller som antioxidant eller stabilisator inom flera olika användningsområden. BPA används alltså både i applikationer där ämnet är bundet i en större kemisk struktur (till exempel i en polymer), och i applikationer där ämnet är i obunden form.

Tabell 1. Bisfenoler som förkortas BPX⁴. Samtliga ämnen är länkade i 4,4'-position.

BPA 	BPAF 	BPAP 	BPB
BPBP 	BPC 	BPC2 	BPE
BPF 	BPG 	BPM 	BPP
BPPH 	BPS 	BPTMC 	BPZ

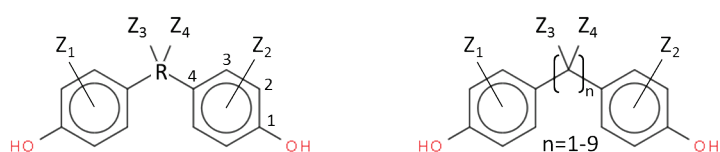
I diskussioner om ämnesgruppen bisfenoler brukar förkortningen BPX (BisPhenol X) användas. Förkortningen används om många bisfenoler i det så kallade bisfenolalfabetet (Tabell 1), till exempel bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF) och bisfenol AP (BPAP). Alla dessa bisfenoler liknar BPA till sin kemiska struktur. I betänkandet från Bisfenol A-utredningen (SOU 2014:90) nämns, förutom BPA, ytterligare 15 ämnen som anses tillhöra gruppen bisfenoler (Tabell 1). Samma tekniska funktion kan teoretiskt erhållas av sådana kemiskt närbesläktade ämnen. Dessa ämnen har därför potential att ersätta BPA i många applikationer.

⁴ Bisfenoler med andra förkortningar än BPX är också förekommande och gruppen bisfenoler är inte helt definierad. I Bisfenol A-utredningen (Bisfenol A – Kartläggning och strategi för minskad exponering, SOU 2014:90) pekas däremot 16 bisfenoler ut vilka visas i Tabell 1. (Bisfenolerna är dock inte beskrivna i Bisfenol A-utredningen.)

Till skillnad från BPA är de övriga bisfenolerna i bisfenolalfabetet inte lika välstuderade. Till exempel finns i PubMed (en databas med publicerade vetenskapliga artiklar) för BPA mer än 10 000 publicerade artiklar (maj 2017), medan det för bisfenol AF, AP, B, F, M och S finns tillsammans färre än 250 publicerade vetenskapliga artiklar. Det saknas också en fullständig bild både vad gäller toxikologiska effekter, men också inom vilka användningsområden de förekommer i Sverige och EU.

Genom så kallad hälsorelaterad miljöövervakning är det möjligt att följa förändringar i exponeringen för olika kemiska ämnen. Detta brukar man åstadkoma genom att ta prover på till exempel blod, urin och bröstmjolk. I dagsläget pågår hälsorelaterad miljöövervakning för vissa bisfenoler i Sverige, inom EU och i andra länder. Ett exempel på ett svenskt projekt för hälsorelaterad miljöövervakning är Livsmedelsverkets POPUP-studie, där man har analyserat blod och bröstmjolk från förstföderskor. I studien kunde man konstatera att koncentrationerna av BPA har sjunkit i blod och bröstmjolk under tidsperioden 2009-2014 medan den har ökat för BPF. Nivåerna av BPS har bara ändrats marginellt (Gyllenhammar I *et al.* 2017). Inom EU:s projekt för hälsorelaterad miljöövervakning HBM4EU är bisfenoler en prioriterad ämnesgrupp och flera av ämnena i bisfenolalfabetet är inkluderade i projektet⁵.

Antalet bisfenoler som kan ersätta BPA i olika applikationer är inte begränsat till de ämnen som redovisas i Tabell 1. För att täcka in alla potentiella bisfenoler måste en identifiering av bisfenoler ta avstamp från de strukturfragment som definierar den kemiska gruppen bisfenoler. Inom ramen för denna rapport har en bredare kartläggning gjorts av bisfenoler. Förutom de 16 bisfenoler som visas i Tabell 1, har ungefär 200 bisfenoler identifierats med utgångspunkt i de struktursegment som illustreras i Figur 2.



- R - representerar en bryggatom, (kol, svavel, syre)
- Z_{1/2} - representerar väte eller andra substituenten på fenolerna
- Z_{3/4} - representerar väte eller andra substituenten på bryggan mellan fenolerna, länkade med enkel- eller dubbelbindningar

Figur 2. Struktursegment som definierar bisfenoler i rapporten. Bryggan mellan fenolerna består antingen av en atom (kol, svavel, syre) eller en längre (kol)kedja.

2.3 Hormonstörande ämnen och bisfenol A

Ämnen med misstänkt hormonstörande egenskaper finns i flera av de varor och produkter vi omger oss med. De finns risk för att de påverkar våra hormonsystem på ett negativt sätt, särskilt under känsliga perioder som till exempel fosterutvecklingen. Vissa av dessa ämnen vet vi en hel del om, till exempel BPA, medan vi inte har särskilt stor kunskap om många andra. Reglering av hormonstörande ämnen är ett prioriterat område för Sverige, både inom ramen för regeringens handlingsplan för en giftfri vardag och i EU-arbetet.

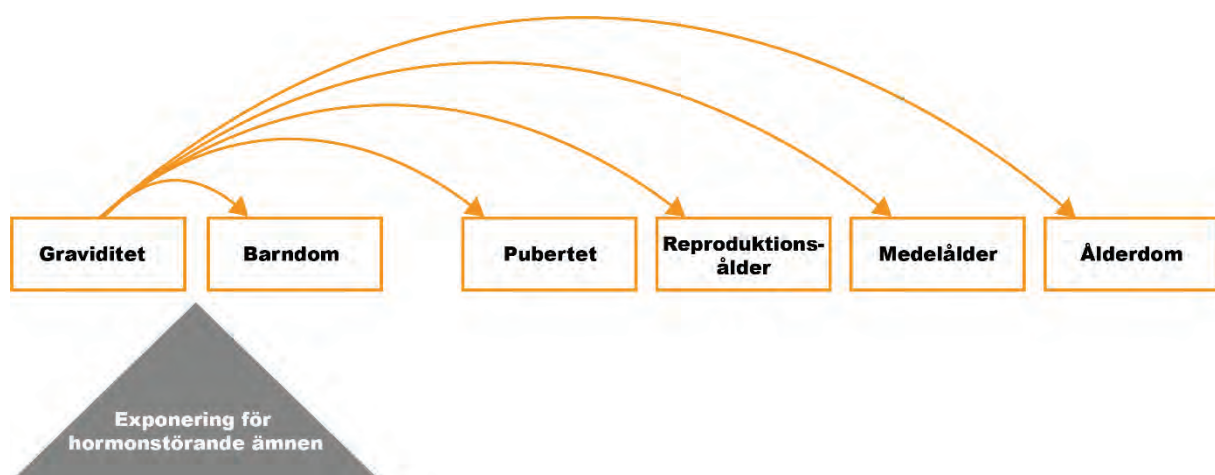
⁵ www.hbm4eu.eu.

2.3.1 Hormonstörande ämnen – vad är det?

Hormoner reglerar bland annat fortplantningen och ämnesomsättningen hos vuxna. Hos embryon och foster har hormoner en central roll för organisation av celler och vävnader under utvecklingen. Olika hormoner har olika effekter i olika typer av celler och organ, och dessutom kan de ha olika funktion vid olika perioder av livet. Hormoner verkar vid ytterst låga koncentrationer, och de styrs av ett nätverk av kemiska signaler som regleras av återkopplingsmekanismer. Det betyder, lite förenklat, att när nivåerna av ett hormon når en viss koncentration börjar det nedregleras, till exempel genom att det bryts ned snabbare, att bildandet av hormonet minskar eller att transporten av hormonet i kroppen påverkas. Hormoner kan signalera via receptorer i cellkärnan eller via receptorer i cellmembranet, och de kan utöva sin verkan antingen snabbt eller långsamt.

WHO definierar ett hormonstörande ämne som ett ämne eller en blandning som tillförs kroppen utifrån och som påverkar hormonsystemet så att det orsakar skadliga effekter i en hel organism, i dess avkomma eller i en definierad grupp av en art som finns inom ett område under en viss tid. Definitionen innefattar en försämring av funktion (fysiologi), försämrade förmåga att kompensera för ytterligare stress och ökad känslighet för annan påverkan. Den skadliga effekten av ämnet ska kunna kopplas till ett endokrint verknings sätt för att det ska bedömas vara hormonstörande (WHO/UNEP, 2012).

Hormonstörande ämnen anses kunna ha mer skadlig effekt under känsliga perioder, som till exempel vid utvecklingen av embryon och foster, men andra perioder kan också innebära ökad känslighet, som till exempel vid pubertet och klimakterium (Dickerson SM och Gore AC, 2007). De störningar som uppstår under utvecklingen kan visa sig först under senare perioder av livet (Figur 3). Det är också möjligt att en hormonell störning som uppstått tidigt i livet ökar känsligheten för exponering av andra substanser vid senare tillfällen, och att det skyndar på eller förvärrar ett sjukdomstillstånd. Det finns forskare som idag rapporterar om en ökning av till exempel hormonberoende cancerformer (till exempel vissa typer av bröst- och prostatacancer), störningar av immunförsvaret och metabola störningar som diabetes och fetma (Gore AC *et al.* 2015). Neuropsykiatriska diagnoser har dessutom ökat hos den yngre befolkningen. Resultat från ett flertal studier tyder på att hormonstörande ämnen skulle kunna bidra till denna utveckling (Gore AC *et al.* 2015).



Figur 3. Exponering under barndomen kan leda till effekter senare i livet (modifierad från WHO/UNEP, 2012).

Ämnen med hormonstörande egenskaper har i djurstudier rapporterats verka redan vid mycket låga koncentrationer som kan motsvara de hos kroppsegna hormoner (i storleksordningen miljon- eller triljondelars mol per liter) (Vandenberg LN *et al.* 2012). Hur resultaten från studierna kan användas för att bedöma hormonstörande effekter på människa är omdebatterat, men vi vet att hormonsystemen är väl bevarade genom evolutionen, även om det kan skilja i vissa detaljer.

Den traditionella synen inom toxikologin är att ju högre dos av ämnet man utsätts för, desto större effekt ser man. Inom fältet endokrinologi (läran om hormoners bildande, nedbrytning, transport och effekter) kan dosresponsen se annorlunda ut. Eftersom hormoner verkar inom specifika koncentrationsområden, kan både för lite och för mycket hormon ge oönskade effekter. Detta innebär att också ett hormonstörande ämne skulle kunna ha ett sådant ”koncentrationsfönster”, precis som ett naturligt hormon, inom vilket de hormonstörande effekterna uppstår. Resonemanget bygger på att receptorerna som hormoner binder till blir mättade redan vid relativt låga koncentrationer. I forskningsstudier har man rapporterat att hormonstörande ämnen kan ha större effekt vid lägre doser än vid högre (icke-linjär eller icke-monoton dosrespons) (Vandenberg LN *et al.* 2012). Även om vi vet att vissa vitaminer och läkemedel uppvisar sådana dosrespons-samband, är förekomsten av dessa samband omdebatterade vad gäller hormonstörande ämnen. Europaparlamentet bedömde år 2012 att det inte går att fastställa en nedre gräns för vilka koncentrationer av hormonstörande ämnen som ger effekter, speciellt med tanke på att vi utsätts för en blandning av potentiellt hormonstörande substanser och att vi har känsliga fönster under utvecklingen (Europaparlamentet, 2013).

2.3.2 Bisfenol A – ett hormonstörande ämne

Bisfenol A (BPA) togs på 1930-talet fram som ett potentiellt östrogen läkemedel, men övergavs då man fann det mer potenta ämnet dietylstilbestrol (Reed CE och Fenton SE, 2013). Under 1940- och 1950-talet upptäcktes att BPA kunde polymeriseras och bilda olika plaster, och ämnet började tillverkas i stor mängd för att ingå i ett stort antal varor och produkter.

Forskning har visat att observerade effekter av BPA-exponering inte enbart är klassiskt östrogena, då BPA kan verka både som agonist och antagonist till östrogen. BPA binder inte heller enbart svagt till olika östrogenreceptorer som tidigare hävdats (Alonso-Magdalena P *et al.* 2012; Dong S *et al.* 2011; Fitzgerald AC *et al.* 2015; Okada H *et al.* 2008). Till exempel har man visat att BPA-signalering via östrogenreceptorer i cellers membran kan ge ett lika starkt svar som kroppseget östrogen. BPA har också rapporterats binda till andra hormonreceptorer, och kan utöva en anti-androgen effekt. Vidare finns forskningsresultat som antyder att BPA påverkar epigenetiska markörer (Ferreira LL *et al.* 2015; Xin F *et al.* 2015; Khan D och Ahmad SA, 2015). Epigenetik handlar om olika typer av förändringar i arvsmassan och dess uttryck som inte härrör från förändringar i DNA-sekvensen. Epigenetiska markörer kan både nedärvas och vara föränderliga, och kan därför sägas vara en bro mellan arv och miljö. Det finns dock olika uppfattningar om vilka av de så kallade lågdoseffekter som är relevanta för människors hälsa och vid vilka koncentrationer effekterna kan uppstå. Inom det regulatoriska arbetet i EU har riskbedömningar för BPA hittills gjorts med utgångspunkt från ämnets njurtoxiska egenskaper, i kombination med osäkerhet kring lågdoseffekter (Efsa, 2015; Echa, 2016).

Två endokrina mekanismer som BPA beskrivits utöva är östrogenreceptor- α -agonism, det vill säga aktivering av östrogenreceptor- α , och androgenreceptor-antagonism, det vill säga hämning av aktivering av androgenreceptorn (Acconcia F *et al.* 2015). Östrogener är centrala

i utvecklingen av och funktionen hos de kvinnliga reproduktionsorganen, de neuroendokrina organen och bröstkörtlarna. Androgener, som testosteron och dihydrotestosteron, är essentiella för utvecklingen av och funktionen hos de manliga reproduktionsorganen. Östrogener och androgener är viktiga även i andra sammanhang, både hos kvinnor och män, till exempel vid hjärnans utveckling (Auyeung B *et al.* 2013). Östrogenreceptor- α -agonism och androgenreceptor-antagonism har använts i denna rapport för att identifiera bisfenoler med BPA-liknande hormonstörande aktivitet.

Forskningsresultat tyder på att man inte kan förvänta sig att se exakt samma effekter av andra bisfenoler som av BPA. Förutom att de respektive bindnings- och aktiveringsegenskaperna skiljer sig åt, kompliceras bilden ytterligare av att effekterna kan vara beroende av sammanhang. Det innebär att effekterna kan påverkas av faktorer som art, ålder, kön, genetisk eller epigenetisk bakgrund, typ av vävnad, och till exempel förekomst av regulatoriska proteiner i vävnaden. (Lonard DM och O'Malley BW, 2015; Smith LC *et al.* 2016). Detta skulle kunna begränsa möjligheten att göra så kallad överläsning vad gäller effekter från en substans till en annan.

I juni 2017 beslutade den europeiska kemikaliemyndighetens medlemsstatskommitté (MSC) att föra upp BPA på kandidatförteckningen i Reach-förordningen (se avsnitt 3.1.2) som hormonstörande för människa. Det innebär att EU nu slagit fast att BPA är hormonstörande för människa. Beslutet fattades trots att vetenskapliga kriterier för vad som är ett hormonstörande ämne ännu inte hade antagits. Förslaget att föra upp BPA på kandidatförteckningen hade förts fram av Frankrike och beslutet i medlemsstatskommittén var enhälligt. BPA är sedan februari 2017 också upptagen på kandidatförteckningen på grund av sina reproduktionsskadliga egenskaper.

2.3.3 Kriterier för hormonstörande ämnen

För att kunna föra det regulatoriska arbetet med hormonstörande ämnen framåt är det viktigt att det finns kriterier som definierar vad ett hormonstörande ämne är. I juli 2017 röstade en majoritet av EU:s medlemsländer för EU-kommissionens förslag till kriterier för hormonstörande ämnen inom växtskyddsmedelsförordningen och biocidförordningen. Sverige röstade dock nej till förslaget, främst på grund av farhågor för att kriterierna inte kommer att ge ett tillräckligt starkt skydd för hälsa och miljö. I nästa steg ska Europeiska rådet och Europaparlamentet ta ställning till förslaget.

De tester som traditionellt använts för att fastställa ämnens toxikologiska egenskaper inkluderar inte i tillräcklig omfattning till exempel känsliga exponeringsfönster och känsliga utvärderingsmått för att kunna avgöra hormonstörande effekter och mekanismer. Arbetet med att vidareutveckla tester för att kunna bestämma hormonstörande effekter och vilka mekanismer som ligger bakom pågår inom OECD. EU-kommissionen har under 2016 och våren 2017 arrangerat ett flertal workshops där man diskuterat vilka luckor som finns i de toxikologiska testerna avseende hormonstörande ämnen, och hur man ska prioritera utveckling och validering av dessa.

Under hösten 2016 och våren 2017 har EU-kommissionen givit den europeiska livsmedelsmyndigheten Efsa och den europeiska kemikaliemyndigheten Echa i uppgift att, i samarbete med EU-kommissionens vetenskaps- och kunskapsservice JRC, utforma ett vägledningsdokument för tillämpning av kriterierna för hormonstörande ämnen. Syftet med vägledningen är att den ska kunna användas inom flera lagstiftningar än växtskyddsmedelsförordningen och biocidförordningen, till exempel Reach-förordningen, kosmetikaförordningen och leksaksdirektivet.

2.4 Alternativ till bisfenol A i olika applikationer

Analys av alternativ till BPA i olika applikationer har gjorts i flera sammanhang, bland annat inom ramen för olika utredningar under Reach-förordningen (Echa, 2015; Echa, 2016; Echa, 2017). Diskussionerna har särskilt berört de användningar av BPA som är volymmässigt störst, det vill säga användningar i polymera material som polykarbonat och epoxi. Analyser av alternativ har även gjorts för användningar där BPA förekommer som enskilt ämne och där exponeringen är hög, till exempel användningen i termopapper. Detta diskuteras mer ingående i avsnitt 6.3.2.

I de applikationer där BPA kan ersättas av andra bisfenoler finns en risk för så kallad ”osund substitution”. Det är när ett önskat ämne ersätts med ett annat ämne med oönskade egenskaper. Valet av alternativ kommer delvis bero på kostnaden av de andra alternativen. På grund av en enkel framställningsprocess och de stora volymer som årligen produceras är BPA förhållandevis billigt att tillverka. Ämnet framställs i en syrakatalyserad reaktion från råvarorna aceton och fenol⁶. Marknadspriset för BPA inom EU har uppskattats till i snitt 1,500 €/per ton (Echa, 2015). Som jämförelse har marknadspriset för BPS uppskattats till 3,500 €/per ton (Echa, 2015). Även om ingen prisjämförelse för andra bisfenoler har gjorts inom ramen för den här kartläggningen kan man med stor sannolikhet anta att övriga bisfenoler är dyrare än BPA, eftersom mindre marknadsandelar och högre produktionskostnad (till följd av dyrare råmaterial eller en mer komplicerad tillverkningsprocess) vanligen ger ett högre pris.

När det gäller polymera material finns det flera andra typer av material som kan ersätta polykarbonat och epoxi som är baserade på BPA. Det kan exempelvis handla om BPA-fria plaster, där BPA har substituerats med en alternativ bisfenol, eller bisfenolfria plaster. Det är inte troligt att det finns ett specifikt material som kan ersätta BPA-baserad polykarbonat eller epoxi i samtliga applikationer. Vilket material som ersätter kommer att bestämmas av bland annat materialspecifika krav och utvecklings- och tillverkningskostnader för materialet.

Förutom att ersätta ett visst kemiskt ämne med ett alternativt ämne kan substitutionsarbetet breddas ytterligare genom att öppna upp för alternativa lösningar eller tekniker. Ett exempel på detta är när kvitton baserat på termopapper ersätts med elektroniska kvitton.

⁶ Därav namnet BPA, där A hänvisar till ämnet aceton. På motsvarande sätt är några av de andra bisfenolerna namngivna efter ena komponenten i framställningen (AF – hexaFluoroAceton, AP – AcetoPhenone, BP – BenzoPhenone). Det gäller dock inte alla bisfenoler.

3 Nuvarande reglering av bisfenoler och andra riskbegränsande åtgärder

3.1 EU-lagstiftning utanför livsmedelsområdet

CLP-förordningen⁷ och Reach-förordningen är de grundläggande lagstiftningarna inom kemikalieområdet och kan reglera alla typer av kemiska ämnen, därmed även bisfenoler. I följande avsnitt kommer CLP- och Reach-förordningarna beskrivas närmre. Det anges även hur BPA regleras i dessa rättsakter. I Bilaga 2 till rapporten finns det information om hur andra bisfenoler är reglerade i CLP- och Reach-förordningarna.

Eftersom bisfenoler har många tänkbara användningsområden kan de också omfattas av bestämmelser i flera specialregleringar för särskilda varugrupper. Särskilt mot bakgrund av att det kan finnas en möjlig exponering av bisfenoler för barn och unga beskrivs relevanta bestämmelser i leksaksdirektivet, medicintekniska produktförordningarna och kosmetikaförordningen. Även om bisfenoler inte pekas ut direkt i alla dessa rättsakter, kan de hanteras indirekt genom olika bestämmelser om ämnen som är cancerframkallande, mutagena eller reproduktionstoxiska (CMR-ämnen) och om ämnen som är hormonstörande. Lagstiftning inom livsmedelsområdet tas däremot inte upp i kapitlet, på grund av att det aktuella uppdraget har avgränsats till att inte omfatta material och produkter som är avsedda att komma i kontakt med livsmedel (se avsnitt 1.3).

3.1.1 CLP-förordningen

CLP-förordningen är en EU-förordning som bland annat reglerar hur kemiska ämnen ska klassificeras utifrån sina farliga egenskaper⁸. Den klassificering som görs i enlighet med förordningen är viktig på flera sätt. För det första ligger klassificeringen till grund för hur ämnet eller blandningen ska märkas och förpackas⁹. För det andra styr den vilken information som ska finnas med i säkerhetsdatablad för ämnet eller blandningen¹⁰. För det tredje får klassificeringen betydelse vid tillämpningen av andra rättsakter.

Det är företagen själva som klassificerar och märker sina kemiska ämnen eller blandningar (egen klassificering eller "själv-klassificering"). För vissa allvarliga egenskaper regleras dock klassificeringen genom harmoniserande bestämmelser. Detta innebär att klassificeringen är obligatorisk att följa i hela EU¹¹.

Ett ämne kan få en harmoniserad klassificering genom att myndigheter eller tillverkare i enskilda EU-medlemsstater, importörer eller nedströmsanvändare lämnar ett förslag på harmoniserad klassificering och märkning av ämnet. Förslaget skickas till Echa tillsammans med dokumentation av de vetenskapliga skälen till begäran. Echas riskbedömningskommitté, RAC, utfärdar därefter ett vetenskapligt yttrande över förslaget. Kommissionen beslutar sedan, med hjälp av den föreskrivande kommittén (även kallad Reachkommittén), om den harmoniserade klassificeringen och märkningen av det aktuella ämnet¹².

⁷ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar (CLP-förordningen).

⁸ Artikel 1 CLP-förordningen.

⁹ Avdelning III och IV CLP-förordningen.

¹⁰ Artikel 31 Reach-förordningen.

¹¹ Artikel 4 CLP-förordningen.

¹² Artikel 37 CLP-förordningen.

Befintliga regler för bisfenol A i CLP-förordningen

Sedan år 2016 har BPA en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet i farokategori 1B (Repr. 1B), eftersom ämnet kan skada fertiliteten. Tidigare hade BPA klassificering i den lägre farokategorin 2 (Repr. 2). BPA har också harmoniserad klassificering för allvarlig ögonskada (Eye Dam. 1), hudsensibilisering (Skin Sens. 1) och irritation av luftvägarna (STOT SE 3)¹³.

3.1.2 Reach-förordningen

Syftet med Reach-förordningen är att säkerställa en hög skyddsnivå för människors hälsa och miljön och att verka för den fria rörligheten inom EU¹⁴. Det tar sig bland annat uttryck genom krav på att det tas fram information om ämnens egenskaper, användning och vilka risker som finns med dem. Ämnen kan regleras genom två processer; tillståndsprövning och begränsning. Innan en myndighet tar fram ett förslag om att reglera ett ämne i Reach-förordningen gör den i de flesta fall en utredning av alternativ till riskbegränsande åtgärder, en så kallad riskhanteringsanalys (RMOA). Det görs för att utreda vilken process i Reach-förordningen som är mest lämplig. I analysen utreds också om ämnet bör hanteras på annat sätt eller genom andra lagstiftningar.

Registrering

Den som tillverkar eller importerar kemiska ämnen i mängder om minst 1 ton per år ska registrera dem hos Echa¹⁵. Registreringen ska innehålla data om bland annat ämnets farliga egenskaper. För farliga ämnen i volymer över tio ton ska en särskild riskbedömning som täcker alla användningsområden redovisas i en så kallad kemikaliesäkerhetsrapport, eller CSR¹⁶.

I Reach-förordningen anges olika tidsfrister när fullständiga registreringar ska eller skulle ha lämnats in till Echa. Den första tidsfristen löpte ut i november 2010 och gällde för CMR-ämnen, PBT-ämnen och ämnen som tillverkas eller importeras till EU i större mängd än 1000 ton. Den andra tidsfristen löpte ut den 1 juni 2013 och gällde ämnen som tillverkas eller importeras i volymer om 100-1000. Den sista tidsfristen löper ut den 1 juni 2018. Då ska även ämnen som tillverkas eller importeras i mängder om 1-100 ton vara registrerade¹⁷.

Registreringen föregicks av en så kallad förhandsregistrering. Denna skulle ha gjorts senast den 1 december 2008. Om ett ämne är förhandsregistrerat kan tillverkare och eller importörer av ämnet utnyttja övergångsbestämmelserna för registrering fram till det datum då registreringen ska lämnas in till Echa.

Så kallade NONS-ämnen (ämnen som har anmälts enligt det gamla direktivet om klassificering, märkning och förpackning av farliga ämnen¹⁸) betraktas som registrerade enligt Reach-förordningen.

¹³ Bilaga VI till CLP-förordningen, index nr 604-030-00-0.

¹⁴ Artikel 1 Reach-förordningen.

¹⁵ Artikel 6 och 7 Reach-förordningen.

¹⁶ Artikel 10 och 12 Reach-förordningen.

¹⁷ Artikel 23 Reach-förordningen.

¹⁸ Rådets direktiv (67/548/EEG) om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen.

Ämnesutvärdering

I vissa fall gör medlemsländer en ämnesutvärdering av ett misstänkt farligt ämne. Ämnesutvärderingarna görs i enlighet med en löpande handlingsplan, CoRAP. Målet med en ämnesutvärdering är att utreda vilken ytterligare information som krävs för att kunna avgöra om några riskminskande åtgärder behövs och för att kunna begära in nödvändig information från den som registrerat ämnet. Ämnesutvärdering är i många fall en förutsättning för att kunna gå vidare med förslag i övriga processer.

Kandidatförteckningen

Kandidatförteckningen innehåller ämnen som kan ha allvarliga effekter på människors hälsa eller för miljön, så kallade SVHC-ämnen (Substances of Very High Concern). För att ett ämne ska kunna tas upp på kandidatförteckningen som ett SVHC-ämne krävs att ämnet uppfyller något av följande kriterier från artikel 57 i Reach-förordningen:

- uppfyller kriterierna för att klassificeras som CMR 1A/1B i CLP-förordningen,
- uppfyller kriterierna för att betraktas som PBT eller vPvB enligt kriterierna i Reach-förordningen bilaga XIII, eller
- har andra allvarliga egenskaper som leder till att ämnet inger motsvarande grad av betänkligheter (ELoC, Equivalent Level of Concern). Till denna grupp räknas exempelvis hormonstörande ämnen.

När ett ämne har tagits upp på kandidatförteckningen ställer det vissa krav på företag som tillverkar, importerar eller använder ämnet. Om en vara eller del av en vara innehåller minst 0,1 procent av ett SVHC-ämne ska leverantören informera yrkesanvändare om det. Konsumenter har då också rätt att på begäran få motsvarande information kostnadsfritt inom 45 dagar. I vissa fall ska tillverkaren eller importören även göra en anmälan till Echa om i vilka varor ämnet ingår. Echa väljer kontinuerligt ut ämnen som de rekommenderar EU-kommissionen att göra tillståndspliktiga bland de SVHC-ämnen som finns upptagna på kandidatförteckningen.

Tillståndsprövning

Ämnen som finns upptagna på bilaga XIV till Reach-förordningen är tillståndspliktiga. Tillverkare, importörer och nedströmsanvändare som vill använda eller släppa ut sådana ämnen på marknaden måste ha tillstånd från Echa för att få göra det.

Målsättningen med tillståndsprövningen är att ämnen som kräver tillstånd ska ersättas av mindre farliga ämnen eller andra tekniker när det är ekonomiskt och tekniskt möjligt. Beslut om att föra upp ämnen på bilaga XIV till Reach-förordningen tas av kommissionen efter omröstning i EU-kommissionens föreskrivande kommitté, där medlemsländerna röstar om förslaget.

Begränsning

I Reach-förordningen finns en process som innebär att EU-kommissionen kan begränsa eller förbjuda tillverkning, utsläppande på marknaden och användning av ett ämne inom EU. En begränsning kan även omfatta varor som innehåller ämnet. Begränsningar och förbud förs in i bilaga XVII till Reach-förordningen. För att få upp ett ämne på bilaga XVII krävs att underlaget i förslaget visar att användning av ämnet medför en oacceptabel risk för hälsa eller miljö, att risken är relevant för hela EU och därför måste regleras på EU-nivå samt att de

föreslagna åtgärderna är motiverade ur ett samhällsekonomiskt perspektiv. Förslag om begränsning kan tas fram av ansvariga myndigheter i EU:s medlemsländer eller av Echa (på begäran av EU-kommissionen). En begränsning kan gälla det enskilda ämnet eller ämnet som en ingående komponent i en vara eller blandning. Begränsningen kan också antingen omfatta specifika användningsområden eller all användning av ämnet.

Begränsningsförslagen granskas och bedöms av Echas riskbedömningskommitté (RAC) och kommittén för samhällsekonomisk analys (SEAC). Kommittéerna utfärdar ett vetenskapligt yttrande som publiceras för offentligt samråd på Echas hemsida. Därefter tar kommissionen fram ett slutligt förslag på begränsning för omröstning i EU-kommissionens föreskrivande kommitté, där medlemsländerna röstar om förslaget. EU-kommissionen fattar sedan beslut om att införa begränsningen i bilaga XVII till Reach-förordningen.

Snabbspår för begränsning

Det finns möjlighet att införa begränsningar för särskilda ämnen och varugrupper genom det så kallade snabbspåret i artikel 68.2 i Reach-förordningen. Snabbspåret kan användas för att begränsa användningen av CMR-ämnen i kategori 1A och 1B i konsumentvaror. Fördelen med denna process är att det inte krävs lika omfattande underlag som den ordinarie begränsningsprocessen. Till exempel behövs inte något underlag för riskbedömning och samhällsekonomisk analys för ämnet. Därmed behöver inte heller RAC och SEAC bedöma förslaget. Av artikel 68.2 i Reach-förordningen framgår att det bara är EU-kommissionen som kan initiera en begränsning via snabbspåret. Det finns dock inget som hindrar att en enskild medlemsstat lämnar förslag till EU-kommissionen om att den bör inleda en begränsningsprocess via snabbspåret.

Befintliga regler för bisfenol A i Reach-förordningen

BPA har en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet i farokategori 1B (med faroangivelsen "H360F: Kan skada fertiliteten"). Detta innebär att BPA är ett CMR-ämne och därmed uppfyller kriterierna för att tas upp på bilaga XIV i Reach-förordningen och bli ett tillståndspliktigt ämne.

BPA togs upp som SVHC-ämne på EU:s kandidatförteckning i Reach-förordningen i januari 2017¹⁹. I juni 2017 togs dessutom beslut i medlemsstatskommittén, MSC, om att föra upp BPA på kandidatförteckningen som hormonstörande för människa²⁰. Tyskland har i augusti 2017 lämnat ett förslag om att BPA även ska identifieras som hormonstörande för miljön.

Klassificeringen av BPA som ett CMR-ämne leder dessutom till att ämnet är förbjudet i kemiska produkter som är tillgängliga för konsumenter²¹.

I januari 2017 infördes en ny begränsning för BPA i termopapper i Reach-förordningen. Begränsningen innebär att den maximala tillåtna halten för BPA i termopapper är 0,02 viktprocent. Den nya regeln ska tillämpas från och med 2 januari 2020²².

¹⁹ Echa, decision ED/01/2017.

²⁰ Echa, decision ED/30/2017.

²¹ Post 28-30 bilaga XVII Reach-förordningen.

²² Kommissionens förordning (EU) 2016/2235 av den 12 december 2016 om ändring av förordning 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) vad gäller bisfenol A.

3.1.3 Leksaksdirektivet

Det finns grundläggande säkerhetskrav i leksaksdirektivet²³ som specifikt tar sikte på bland annat säkerhet avseende leksakers innehåll av kemiska ämnen. När människor exponeras för kemiska ämnen från leksaker får det inte leda till säkerhets- eller hälsorisker. Direktivet reglerar inte hormonstörande ämnen, men det finns en allmän begränsning för CMR-ämnen. Begränsningen innebär att leksaker eller dess tillgängliga delar inte får innehålla CMR-ämnen i kategori 1A, 1B eller 2 i högre koncentration än den koncentrationsgräns som är grundande för klassificering²⁴. Det kan jämföras med reglerna i Reach-förordningen som bara definierar CMR-ämnen i kategori 1A och B som SVHC-ämnen. De ämnen, inklusive bisfenoler, som är klassificerade som CMR 1A, 1B eller 2 omfattas alltså av leksaksdirektivets begränsning för CMR-ämnen.

För BPA finns dessutom en särskild begränsning i form av ett gränsvärde på 0,1 mg/l i leksaker som är avsedda för barn under 36 månader och andra leksaker som är avsedda att stoppas i munnen²⁵. Gränsvärdet anger hur mycket BPA som får läcka ut (migrera) från material i leksaker. I juni 2017 sänktes gränsvärdet ytterligare till 0,04 mg/l i leksaker²⁶. Det nya gränsvärdet ska införlivas i svensk lagstiftning och börja tillämpas senast den 26 november 2018.

3.1.4 Medicintekniska produktförordningarna

Medicintekniska produkter regleras i flera olika regelverk. Två nya förordningar som rör medicintekniska produkter träder i kraft 2017: förordningen om medicintekniska produkter (MDR)²⁷ och förordningen om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDR)²⁸. Under en övergångsperiod tillämpas förordningarna parallellt med tre direktiv²⁹ som samtliga är implementerade i svensk rätt genom lagen om medicintekniska produkter och Läkemedelsverkets föreskrifter³⁰.

Bestämmelserna syftar till en hög hälso- och säkerhetsnivå för patienter och användare och ska samtidigt främja den inre marknaden och stödja innovation på området. Medicintekniska produkter (som inte enbart används för in vitro-diagnostik) och delar och material som hör till sådana produkter får som mest innehålla 0,1 viktprocent av CMR-ämnen i kategori 1A och 1B. Samma haltgräns gäller avseende innehåll av ämnen som har hormonstörande egenskaper

²³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/48/EG om leksakers säkerhet.

²⁴ Artikel 10 och avsnitt III, bilaga II leksaksdirektivet.

²⁵ Tillägg C, bilaga II leksaksdirektivet.

²⁶ Kommissionens direktiv (EU) 2017/898 om ändring av tillägg C till bilaga II till Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/48/EG om leksakers säkerhet, för att anta särskilda gränsvärden för kemikalier som används i leksaker, vad gäller bisfenol A.

²⁷ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG.

²⁸ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/746 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik och upphävande av direktiv 98/79/EG och kommissionens beslut 2010/227/EU.

²⁹ Rådets direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter, Rådets direktiv 90/385/EEG om aktiva medicintekniska produkter för implantation och Europaparlamentets och rådets direktiv 98/79/EEG om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik.

³⁰ Lag (1993:584) om medicintekniska produkter, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:7) om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:5 om aktiva medicintekniska produkter för implantation.

och som finns i kandidatförteckningen i Reach-förordningen³¹. Gränsen får överskridas i vissa fall, exempelvis om det inte finns några möjliga ersättningssubstitut³². Eftersom BPA har en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet i farokategori 1B och är ett identifierat kandidatämne kommer BPA att omfattas av begränsningen.

Det finns också märkningsregler som innebär att om koncentrationen är högre än 0,1 viktprocent av CMR-ämnena eller hormonstörande ämnen som förts in på kandidatförteckningen i Reach, ska förekomsten av dessa ämnen anges på produkten eller förpackningen. Det ska även lämnas särskild information i bruksanvisningen om den avsedda användningen riktar sig till barn, gravida eller ammande kvinnor eller andra patientgrupper som anses vara särskilt sårbara för dessa substanser³³. I framtiden kommer det även utarbetas riktlinjer för hormonstörande ämnen och CMR-ämnena i andra farokategorier än de som regleras i dagsläget.

3.1.5 Kosmetikaförordningen

Innehåll av kemiska ämnen i kosmetiska produkter regleras genom kosmetikaförordningen³⁴. I dagsläget regleras inte hormonstörande ämnen särskilt i kosmetikaförordningen. Förordningen ställer dock krav på att kommissionen ser över den när det tagits fram gemensamma kriterier inom EU eller på ett internationellt plan³⁵. En sådan översyn skulle ha skett allra senast i januari 2015 men har ännu inte gjorts.

Ett ämne som klassificerats som CMR i farokategori 2 enligt CLP-förordningen får enbart användas i kosmetiska produkter om det har utvärderats av den vetenskapliga kommittén SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) och bedömts vara säkert för användning i kosmetiska produkter³⁶. Ämnen som klassificerats som CMR i kategori 1A eller 1B enligt CLP-förordningen är förbjudna enligt kosmetikaförordningen, men får undantagsvis användas om en rad villkor är uppfyllda. För det första ska kraven som gäller för livsmedelssäkerhet i livsmedelssäkerhetsförordningen³⁷ vara uppfyllda. Ett ämne som uppfyller dessa krav kan förekomma naturligt i livsmedel och därmed tas upp av kroppen³⁸, varför man kan anta att en säker användning i livsmedel även är en säker användning i kosmetiska produkter. För det andra ska det kunna visas efter en särskild analys att det inte finns några andra lämpliga alternativ. För det tredje ska användningen avse en specifik produktkategori med känd exponering och för det fjärde ska ämnet ha utvärderats av SCCS och utifrån vissa omständigheter bedömts vara säkra att använda i kosmetiska produkter³⁹.

Dessutom finns specifika märkningskrav för kosmetiska produkter som innehåller CMR-ämnena. CMR-ämnena i farokategori 1A eller 1B med tillåten användning ska utvärderas på nytt så snart det finns tvivel om säkerheten, eller annars minst vart femte år. Genom att

³¹ Bilaga I avsnitt 10.4.1 MDR.

³² Bilaga I avsnitt 10.4.2 MDR.

³³ Bilaga I avsnitt 10.4.5 MDR.

³⁴ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) 1223/2009 av den 30 november 2009 om kosmetiska produkter.

³⁵ Artikel 15.4 kosmetikaförordningen.

³⁶ Artikel 15.1 kosmetikaförordningen.

³⁷ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 av den 28 januari 2002 om allmänna principer och krav för livsmedelstillsättning, om inrättande av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och om förfaranden i frågor som gäller livsmedelssäkerhet.

³⁸ Skäl 32 kosmetikaförordningen.

³⁹ Artikel 15.2 kosmetikaförordningen.

kringgärda undantagsregeln med många villkor antas att endast enstaka ämnen kan komma att beviljas undantag.

Utöver den generella begränsningen för CMR-ämnen i kosmetiska produkter finns det ytterligare begränsningar. Bilaga II till kosmetikaförordningen listar specifika ämnen som är förbjudna att använda i kosmetiska produkter, bland annat BPA.

Även om ett ämne är förbjudet i kosmetiska produkter, kan det få förekomma som förorening i mindre mängder, under förutsättning att produkten är säker för människors hälsa vid normal användning⁴⁰.

3.2 Nationella regler

Det finns ett svenskt nationellt förbud avseende BPA i tvåkomponentsepoxi för relining av tappvattenrör, vilket började gälla i september 2016⁴¹. Förbudet är en konsekvens av en rapport från Kemikalieinspektionen som visar att BPA kan avges från tappvattenrör som renoverats genom relining med tvåkomponentsepoxi (KemI, 2013).

Flera länder i EU och EFTA har infört nationella regler för BPA (Miljøstyrelsen, 2014a). De flesta av reglerna rör material som kommer i kontakt med livsmedel. För att minska den totala exponeringen för BPA hos barn har dock både Frankrike och Österrike infört förbud för BPA i nappar och bitringar. I Frankrike är det förbjudet att tillverka, sälja, bjuda ut till försäljning, exportera och importera bitringar och nappar som innehåller BPA⁴². I Österrike är det inte tillåtet att tillverka eller saluföra nappar och bitringar som innehåller BPA⁴³.

Kemikalieinspektionen utredde år 2012 behovet av ytterligare förbud för BPA i leksaker och barnartiklar för att minska barns exponering. Vi föreslog då inga ytterligare förbud mot BPA eftersom endast en mycket liten risk kunde påvisas (KemI, 2012b).

3.3 Förutsättningar för nationella regler

I det aktuella uppdraget ingår att undersöka och i lämpliga fall föreslå nationella åtgärder för bisfenoler och nationella begränsningar om det bedöms nödvändigt. I kommande avsnitt beskriver vi vilka förutsättningar som krävs för att införa nationella begränsningsregler.

3.3.1 Betydelsen av harmoniserad lagstiftning

Inom miljöområdet har EU och unionens medlemstater delad kompetens att införa regler. I den mån EU har antagit fullständigt harmoniserande bestämmelser får medlemsstaterna inte införa avvikande nationella regler. Nationella förbud kan därför som huvudregel bara genomföras på områden som inte är fullständigt harmoniserade inom EU. Det utrymme som finns att införa bestämmelser på det fullständigt harmoniserade området är i huvudsak begränsat till de skyddsklausuler som finns i de olika regelverken. Skyddsklausulerna innebär att medlemsstater kan införa tillfälliga åtgärder inom området för respektive rättsakt för att förhindra att produkter orsakar en allvarlig risk mot människors hälsa.

⁴⁰ Artikel 17 kosmetikaförordningen.

⁴¹ 2 § förordning (1998:944) om förbud m.m i samband med hantering, införsel och utförsel av kemiska produkter.

⁴² LOI no 2012-1442 du 24 décembre 2012, Code de la santé publique – Article L5231-2.

⁴³ Bundesgesetzblatt für die republik Österreich - Teil II - Ausgegeben am 6. Oktober 2011) (BGBl. II Nr. 327/2011).

3.3.2 Förenlighet med EU-fördragen

Möjligheterna att införa nationella begränsningar påverkas också av andra EU-rättsliga krav och principer. En medlemsstat får inte vidta kvantitativa import- eller exportrestriktioner eller åtgärder med motsvarande verkan⁴⁴. Det innebär att medlemsstaten inte får vidta åtgärder som hindrar den fria rörligheten av varor som kan påverka handeln mellan medlemsstaterna i EU. Under vissa förutsättningar kan dock en sådan handelshindrande åtgärd ändå tillåtas. Det krävs då att bestämmelsen i fråga baseras på ett godtagbart skyddsintresse och att åtgärden är proportionerlig, det vill säga att den är nödvändig och lämplig för att tillgodose skyddsintresset⁴⁵.

Ett av de starkaste skyddsintressena är folkhälsa⁴⁶. Om det går att påvisa risk för folkhälsan kan det motivera ett nationellt förbud. Även om inte fullständiga vetenskapliga data finns tillgängliga som bevisar ett ämnes miljö- eller hälsofarlighet, kan ett ämne under vissa förutsättningar ändå begränsas med tillämpning av den så kallade försiktighetsprincipen. Kortfattat innebär det att åtgärder kan vidtas om det finns en vetenskapligt grundad misstanke baserad på tillgängliga data⁴⁷.

3.4 Andra riskminskande aktiviteter i Sverige och i andra länder

Flera pågående (eller nyss avslutade) riskminskande aktiviteter för enskilda bisfenoler, eller grupper av bisfenoler har identifierats inom ramen för den här utredningen. Ett urval av aktiviteter lyfts fram i den här rapporten.

Upphandlingsmyndigheten i Sverige leder ett arbete med att ta fram nya upphandlingskriterier för medicintekniska förbrukningsartiklar. I arbetet ingår att beakta BPA där det är relevant. Särskilt för produkter med invärtes applikationer (infusionsaggregat, trakealtuber och tappningskatetrar) tänker man sig olika krav för de tre patientgrupperna prematura barn, barn och vuxna, där produkter för prematura barn inte ska innehålla BPA. Kriterierna väntas publiceras för externa kommentarer under hösten 2017. Det finns också upphandlingskriterier för medicinteknisk utrustning. Enligt de kriterierna kan en upphandlare bland annat kräva att leverantören ska informera om det i utrustningen förekommer ämnen som finns på kandidatförteckningen (till exempel BPA).

För flera bisfenoler pågår olika processer inom ramen för Reach-förordningen. Det kan bland annat handla utredningar av alternativ till riskbegränsande åtgärder (RMOA) eller att ämnen är föremål för ämnesutvärdering. För BPA har ett SVHC-förslag lämnats in i augusti 2017 om att ämnet ska identifieras som hormonstörande för miljön.

EU-kommissionen gav den 1 juni 2016 i uppdrag till Echa att undersöka i vilken grad det sker en övergång från BPA till BPS i termopapper. Beroende på utfallet av undersökningen kan ett arbete med en EU-begränsning för BPS i termopapper komma att inledas. Undersökningen ska redovisas i januari 2018⁴⁸.

Flera länder, bland annat Frankrike, har gjort genomgångar av tillgänglig information för flera bisfenoler med fokus på toxikologiska effekter och förekomst i olika typer av användningar

⁴⁴ Artikel 34 FEUF.

⁴⁵ Artikel 36 FEUF.

⁴⁶ Se mål C-320/93.

⁴⁷ KOM meddelande (2000)1 om försiktighetsprincipen.

⁴⁸ https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/echa_rest_proposals_rubber_granules_en.pdf.

(ANSES, 2013a,b). Norge har nyligen slutfört ett analysprojekt av bisfenoler och deras förekomst i leksaker (Miljødirektoratet, 2016).

USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) tillsammans med National Toxicology Program (NTP) har startat ett forskningsprogram för att svara på viktiga vetenskapliga frågor och osäkerheter om BPA. Resultat från bland annat studier på kronisk toxicitet förväntas under 2017⁴⁹.

Inom EU:s projekt för hälsorelaterad miljöövervakning HBM4EU är bisfenoler en prioriterad ämnesgrupp. Flera av ämnena i bisfenolalfabetet är inkluderade i projektet⁵⁰.

Den amerikanska miljömyndigheten EPA (Environmental Protection Agency) har startat programmet EDSP-21, Endocrine Disruptor Screening Program for the 21st Century, med målet att screena fler än 1 800 kemiska ämnen för potentiellt hormonstörande effekt. Flera av bisfenolerna i bisfenolalfabetet (Tabell 1) är inkluderade i programmet⁵¹.

⁴⁹ https://www.niehs.nih.gov/research/programs/endocrine/bpa_initiatives/.

⁵⁰ www.hbm4eu.eu

⁵¹ <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-21st-century>.

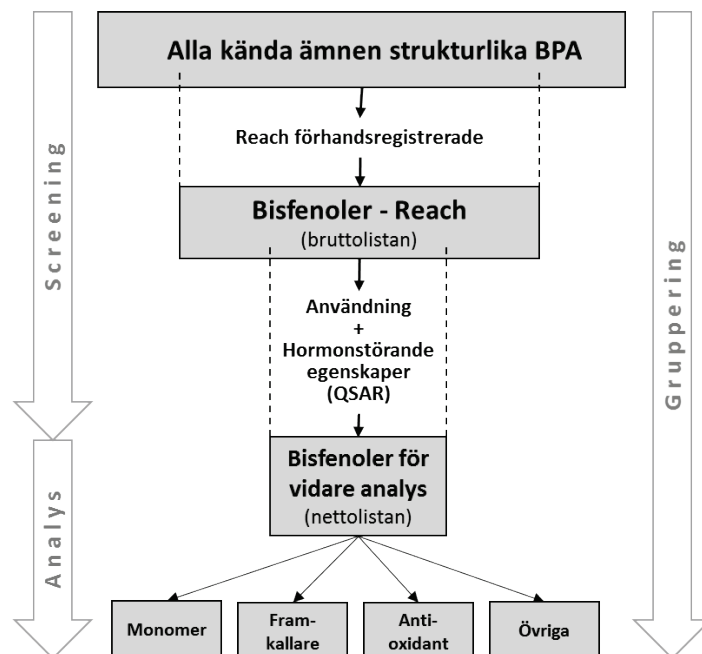
4 Identifiering och prioritering av bisfenoler – utveckling av en screeningmetodik

I den här utredningen identifierar vi bisfenoler som till strukturen är lika BPA och som kan förekomma på den svenska och europeiska marknaden. Vi prioriterar också de bisfenoler som kan ha liknande hormonstörande egenskaper som BPA och som kan användas på ett sätt som leder till konsumentexponering. Syftet är att välja de bisfenoler som är mest relevanta ur ett riskperspektiv för vidare utredning av behov av åtgärder.

Inom ramen för utredningen har vi utvecklat en ny screeningmetodik som gör det möjligt att på ett systematiskt sätt identifiera och prioritera ämnen ur en stor grupp av ämnen. Metodiken kan beskrivas med ett stegvist förfarande, där ämnen grupperas på olika sätt på olika nivåer (Figur 4). För att få en bild av vilka ämnen och användningsområden som kan komma att öka i framtiden har metodiken även inkluderat inhämtning och analys av information i patent.

4.1 Gruppering som verktyg vid identifiering och prioritering av ämnen

Gruppering är ett brett begrepp. Ämnen kan grupperas med avseende på exempelvis kemisk struktur, (eko)toxikologiska egenskaper, funktion eller användningsområde. Inom kemikaliekontrollen kan gruppering utnyttjas för att effektivisera arbetet och för att motverka så kallad ”osund substitution” (KemI, 2016). Eftersom gruppering kan användas på flera nivåer kan den också utvecklas i takt med att arbetet med en grupp av ämnen fortlöper. Från början kan den till exempel vara bred i valet av ämnen, till att bli mer specifik mot ett eller några ämnen i ett slutligt åtgärdsförslag.



Figur 4. Metodik för identifiering och prioritering av bisfenoler. Prioriteringen av ämnen i bruttolistan gjordes utifrån indikerad användning och potentiellt hormonstörande egenskaper. Grupperingen avseende användningar och funktion (ett urval visas i figuren) diskuteras i avsnitt 6.

4.2 Screeningmetodiken – en överblick

För att identifiera relevanta bisfenoler genomfördes som ett första steg en databassökning utifrån kemisk struktur. Genom denna sökning identifierades en större grupp bisfenoler (se Tabell 2). Urvalet av ämnen förfinades till att enbart inkludera de ämnen som är förhandsregistrerade i Reach. Detta resulterade i en lista på 213 bisfenoler (benämnd ”bruttolistan” i texten, se Figur 4). Därefter screenades ämnena utifrån indikerade användningar⁵² och potentiellt hormonstörande egenskaper. Detta gav ett slutgiltigt urval av 39 bisfenoler (benämnd ”nettolistan” i texten), som bedömdes vara särskilt intressanta ur ett riskperspektiv. Dessa bisfenoler valdes därför ut för en mer detaljerad granskning där användningsområden (inklusive potentiella framtida användningsområden), toxikologiska egenskaper och regulatorisk status sammanställdes. I den mer detaljerade granskningen gjordes en ytterligare specificering av grupperingen utifrån bisfenolernas huvudsakliga tekniska funktion (till exempel monomer, framkallare i termopapper, antioxidant, med mera) och nivå av tillgänglig kunskap om toxikologiska effekter. Resultaten av den detaljerade granskningen diskuteras närmare i avsnitten 6 och 7.

I de följande avsnitten följer en beskrivning av screeningmetodiken och de olika grupperingssteg som användes för att identifiera och prioritera bisfenoler inom ramen för detta arbete. Även resultaten från de olika grupperingsstegen redovisas.

4.3 Identifiering av bisfenoler – framtagande av en bruttolista

För att identifiera bisfenoler som till den kemiska strukturen är lika BPA gjordes en databassökning av relevanta strukturfragment. För ändamålet användes den danska (Q)SAR-databasen⁵³, som för närvarande omfattar 600 000 ämnen varav 70 000 är förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen⁵⁴. Sökningen gjordes efter ämnen med strukturfragment som innehåller två fenoler länkade i 4,4'-position via en atom (kol, svavel, syre) eller en längre (kol)kedja (se Figur 2 och Tabell 2). Struktursökningen genomfördes förutsättningslöst och oberoende av substitutionsmönster på fenoler och på kedjelänken mellan fenolerna. För att identifiera de ämnen som skulle kunna förekomma på den europeiska marknaden filtrerades sökningen till att enbart inkludera förhandsregistrerade ämnen. Därefter genomfördes en manuell genomgång av resultatet, för att exkludera sådana ämnen som inte kan kategoriseras som bisfenoler⁵⁵. Totalt identifierades 192 ämnen.

Även en namnbaserad textsökning i internationella databaser och inventeringslistor genomfördes. Också nu begränsades sökningen till de ämnen som är förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen. Ytterligare 13 bisfenoler identifierades, varav några med en annan kedjelänk mellan fenolerna än vad som användes som kriterier vid struktursökningen i den danska (Q)SAR-databasen.

Bisfenoler som står omnämnda i betänkandet från Bisfenol A-utredningen (SOU 214:90, se Tabell 1) inkluderades även de i listan på identifierade bisfenoler, i de fall de inte redan identifierats i de struktur- eller namnbaserade sökningarna. Dessa bisfenoler inkluderas oavsett om de var förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen eller inte.

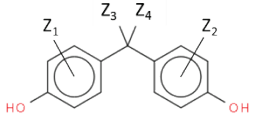
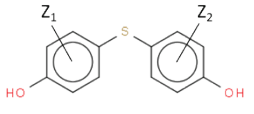
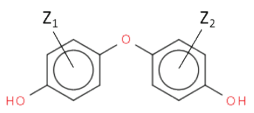
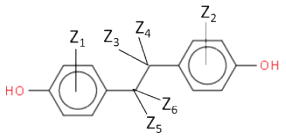
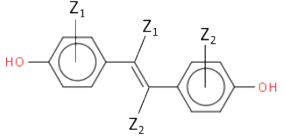
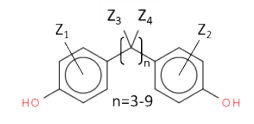
⁵² Med ”indikerad användning” av ett ämne avses ämnets förekomst i till exempel myndighetsdatabaser eller andra inventeringslistor.

⁵³ <http://qsardb.food.dtu.dk/db/index.html>.

⁵⁴ Den danska QSAR-databasen innehåller, förutom 70 000 förhandsregistrerade ämnen enligt Reach-förordningen, även ett stort antal ämnen från PubChem. Sammanlagt återfinns ca. 600 000 definierade ämnen i databasen.

⁵⁵ Sammankopplade bi- och tricykliska (”fused”) ringsystem som inkluderar fenolerna exkluderas.

Tabell 2. Identifiering av bisfenoler.

Strukturbaserad identifiering av bisfenoler			
Strukturfragment, Z _x betecknar potentiell substitution	Totalt antal ämnen identifierade	Antal förhandsregistrerade ämnen enligt Reach-förordningen	Antal kategoriserade som bisfenoler i kartläggningen ^a
	373	197	146
	46	23	23
	4	1	1
	103	20	7
	39	3	2
	168 (inkl. potentiella dubletter)	52 (inkl. potentiella dubletter)	13 ^a
Namnbaserad identifiering av bisfenoler			
Namnfragment: "Phenol, 4,4'-" och ändelsen "bis-" (CA-indexnamn nomenklatur)			13 ^a
Bisfenoler identifierade i BPA-utredningen			
			8 ^a
Bruttolista för vidare prioritering utifrån fara och användning			
			213

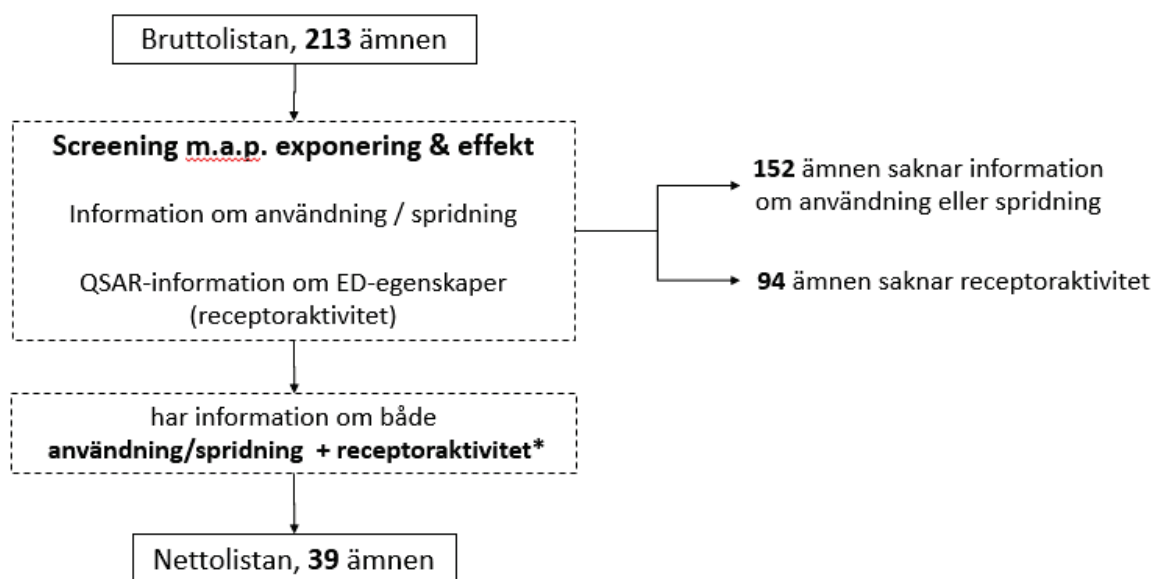
^a Antalet representerar de ytterligare bisfenoler som identifierades i respektive sökning uppifrån och ner.

4.3.1 Resultat

Sammantaget identifierades 213 bisfenoler. Gemensamt för dessa ämnen är att de alla är strukturella BPA och kan förekomma på den europeiska marknaden. Antalet är långt fler än det 15-tal bisfenoler (i det så kallade bisfenolalfabetet) man brukar nämna när man talar om bisfenoler. De identifierade bisfenolerna finns listade i den så kallade bruttolistan, se Bilaga 1 till denna rapport. En analys av utfallet visade att bruttolistan omfattar samtliga bisfenoler som finns upptagna på Internationella kemikaliesekretariatets (ChemSec) lista över utfasningsämnen (SIN-listan) och i EU:s prioriteringslista över ämnen med misstänkt hormonstörande aktivitet (EU:s EDC-databas).

4.4 Prioritering av ämnen för detaljerad granskning – framtagande av en nettolista

I nästa steg gjordes en prioritering av de 213 bisfenolerna i bruttolistan (Figur 5). Målet var att välja de bisfenoler som är mest intressanta ur ett riskperspektiv för en mer detaljerad granskning av användningsområden (inklusive potentiellt framtida användningsområden), toxikologiska egenskaper och regulatorisk status. En utgångspunkt för prioriteringen var att ämnena har en indikerad användning som innebär att konsumenter kan komma att exponeras, och att ämnena har potentiellt hormonstörande egenskaper som liknar de BPA har. Prioriteringen gav ett slutgiltigt urval av 39 bisfenoler (benämnd "nettolistan" i texten, se avsnitt 5), bland dem BPA.



Figur 5. Screening av bruttolistan med avseende på användning och predikterade hormonstörande egenskaper (östrogenreceptor- α -agonism och/eller androgenreceptor-antagonism, danska (Q)SAR). *Receptoraktivitet innefattar agonism och/eller antagonism. Ett ämne inkluderades på grund av att det har en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet (Repr. 2).

4.4.1 Prioritering av ämnen utifrån indikerade användningar

För att kunna prioritera de bisfenoler i bruttolistan som har en potentiell användning som innebär att konsumenter exponeras sammanställdes information om indikerade användningar för ämnena. Med detta avses användningar som finns listade i olika nationella eller

internationella databaser och kemikalielistor för de olika bisfenolerna. Både publikt tillgänglig och konfidentiell information har utnyttjats. I denna rapport har dock konfidentiell information utelämnats, oftast genom omskrivningar.

Den beskrivna informationen finns samlad i Kemikalieinspektionens interna prioriteringsdatabas⁵⁶, som täcker följande informationsområden:

- Hantering av industrikemikalier i Norden (SPIN-databasen, svenska produktregistret)
- Hantering av industrikemikalier i EU (IUCLID-databasen)
- Textilkemikalier i EU (ej publicerad)
- Tryckfärgsanvändning i EU (EuPIA, 2013)
- Svenska läkemedelskemikalier (NSL, 2013)
- Kosmetikakemikalier i EU (CosIng, 2016)
- Växtskyddsmedel (KemI, 2013)
- Ämnen som återfinns i svensk miljöövervakning (Naturvårdsverkets screeningdatabas)

Saknades information om användning för ett specifikt ämne i de sökta informationskällorna tolkades det som att ämnet inte används i konsumentprodukter. I analysen vägdes endast förekomst av information om användning in. Informationens karaktär beaktades alltså inte på denna inledande screeningnivå.

Resultat – indikerade användningar

Av de 213 identifierade bisfenolerna i bruttolistan fanns indikationer (en eller flera) på användningar för 61 bisfenoler (29 %), se Bilaga 1 och Bilaga 6. Dessa bisfenoler valdes ut för vidare prioritering avseende potentiellt hormonstörande egenskaper.

4.4.2 Prioritering av ämnen utifrån potentiellt hormonstörande egenskaper

För att identifiera bisfenoler i bruttolistan med potentiellt hormonstörande egenskaper gjordes en screening (uppskattning) baserad på datamodeller som utgår från ämnens kemiska struktur, så kallade (Q)SAR-prediktioner. Resultaten från (Q)SAR-modellerna indikerar om ett ämne med en viss kemisk struktur har en viss fysikalisk-kemisk eller biologisk egenskap. Om man känner till den kemiska strukturen kan alltså en (Q)SAR-modell prediktera huruvida ett ämne exempelvis har hormonstörande egenskaper.

Det finns flera olika verktyg för att screena ämnens hormonstörande egenskaper, till exempel QSAR toolbox, Disruptome och den danska (Q)SAR-databasen. I utredningen utfördes screeningen med hjälp av den danska (Q)SAR-databasen^{57,58}. Vi använde oss av resultat från modulen ”Endocrine and Molecular Endpoints” för hälsa. Utifrån beskrivna mekanismer för BPAs hormonstörande egenskaper valdes följande endpoints ut som ett mått på respektive ämnes potentiellt hormonstörande egenskaper:

- a) östrogenreceptor- α -agonism (human ER α rapportör; aktivering), och
- b) androgenreceptor-antagonism (human-anti-AR rapportör; hämmad aktivering)

För att få en bild över om ämnet kan förväntas stimulera ett svar i vävnaden och inte bara binda till respektive receptor, valdes en endpoint som beskriver sannolikheten att ämnet

⁵⁶ Prioriteringsdatabasen är en metadatabas som innehåller information om drygt 40 000 potentiella riskämnen.

⁵⁷ <http://www.qsar.food.dtu.dk/>.

⁵⁸ QSAR prediktioner för potentiella hormonstörande egenskaper baseras på resultat från den danska (Q)SAR-databasen sammanställt av Miljøstyrelsen dec. 2014.

påverkar svaret från en rapportör i ett cellkultur försök. För att få ett resultat användes en sammanvägd bedömning av flera typer av prediktioner för respektive endpoint. En beskrivning av den algoritm som visar på utfallet av den sammanvägda bedömningen finns i Bilaga 4.

Resultat – potentiellt hormonstörande egenskaper

Av de 213 bisfenolerna i bruttolistan predikterades totalt 83 ämnen för att kunna aktivera östrogenreceptor- α (Bilaga 1) och 76 ämnen för att kunna hämma androgenreceptor-signalering (antagonism). Totalt hade 119 ämnen positiv prediktion för antingen östrogenreceptor- α aktivering eller androgenreceptor-antagonism (eller båda). Av dessa hade 38 ämnen en indikerad användning. Eftersom ett av de identifierade ämnena var BPA innebär det att av de 213 ämnena på bruttolistan kan 37 bisfenoler ha liknande hormonstörande egenskaper som BPA och förekomma i användningar som innebär att konsumenter kan bli exponerade.

Ytterligare ett ämne (BP_31) inkluderades till listan över prioriterade bisfenoler, eftersom det är klassificerat för reproduktionstoxicitet (fertilitet) (Repr. 2, H361f). Tre andra ämnen som också är klassificerade för reproduktionstoxicitet (BP_01, BP_05 och BP_18) fanns med i bruttolistan, men identifierades dessutom i danska (Q)SAR-databasen för ovan nämnda egenskaper. Sammanlagt 39 ämnen (däribland BPA) inkluderades alltså i nettolistan. Dessa ämnen valdes ut för en mer detaljerad granskning av tillgänglig information om användningsmönster, toxikologiska effekter och regulatorisk status.

5 Prioriterade bisfenoler – en nettolista

Utifrån den beskrivna metodiken identifierades nedanstående prioriterade ämnen (nettolistan, Tabell 3). Samtliga ämnen är strukturellt BPA (innehåller samma eller liknande strukturfragment), har en indikerad användning och predikteras att ha liknande hormonstörande egenskaper som BPA.

En vidare diskussion och analys av prioriterade bisfenolers användningsområden och potentiellt hormonstörande egenskaper ges i avsnitten 6 och 7. Ytterligare detaljerad information om respektive ämne återfinns i Bilaga 2 med mer ingående fakta om eventuella pågående regulatoriska processer inom Reach och CLP, identifierade användningar, eventuell förekomst på inventeringslistor med hormonstörande ämnen, och en sammanfattning av vetenskapliga studier på ämnenas potentiellt hormonstörande egenskaper.

I detta sammanhang är det viktigt att poängtera att på grund av de avgränsningar i urvalskriterier som användes i screeningmetodiken kan andra bisfenoler än de som redovisas i Tabell 3 vara potentiellt hormonstörande och förekomma på den europeiska marknaden. Samtliga ämnen som identifierades i struktursökningen (bruttolistan) finns dock redovisade i denna rapport i Bilaga 1.

5.1.1 Ämnen som inte ingår i kartläggningen

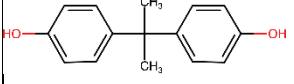
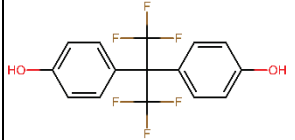
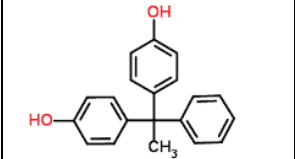
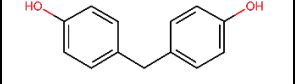
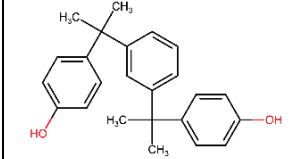
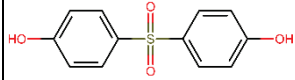
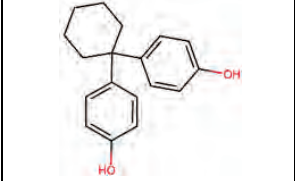
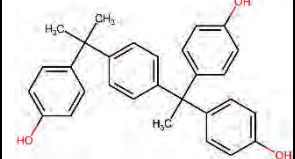
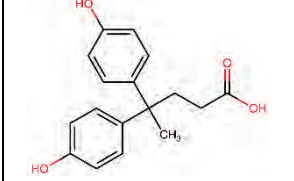
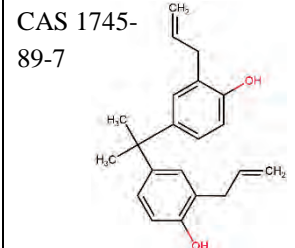
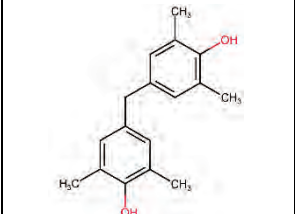
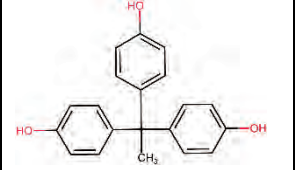

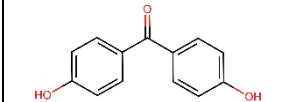
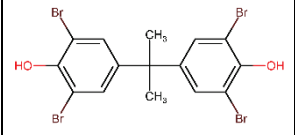
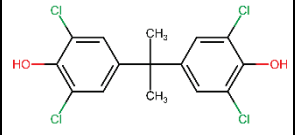
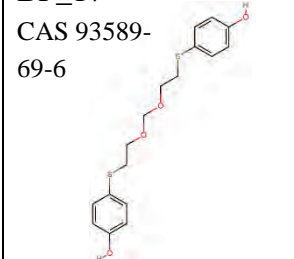
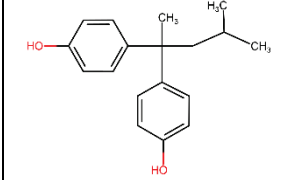
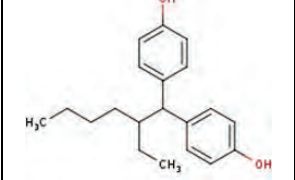
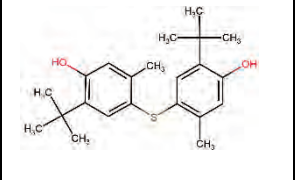
Den systematiska genomgången av bisfenoler som potentiellt skulle kunna förekomma på den europeiska marknaden är begränsad till enskilda ämnen som i dagsläget är antingen registrerade eller förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen. Kraven på registrering omfattar enbart de kemiska ämnen som tillverkas eller importeras i mängder om minst 1 ton per år. Potentiell förekomst av bisfenoler som enskilda ämnen i varor täcks därför inte av metodiken för identifiering. Däremot inkluderades även de bisfenoler som tidigare identifierats i Bisfenol A-utredningen, oavsett om de är förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen eller inte.

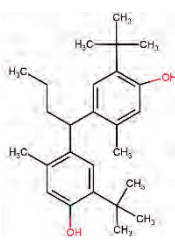
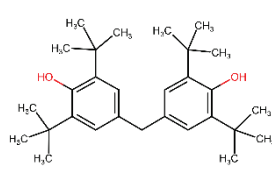
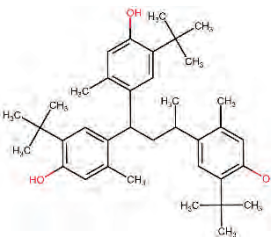
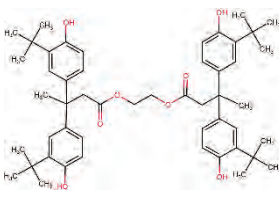
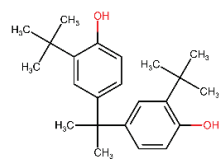
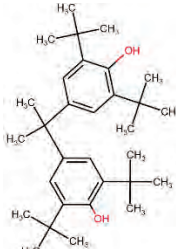
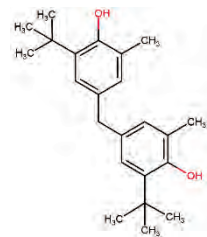
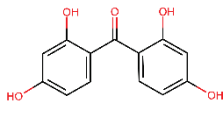
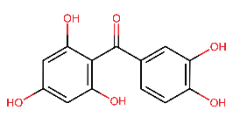
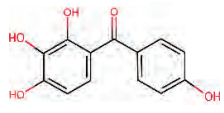
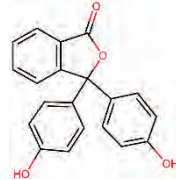
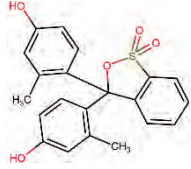
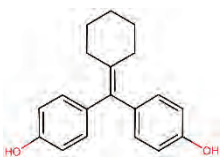
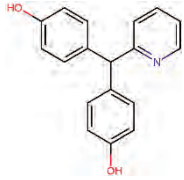
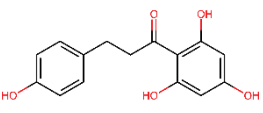
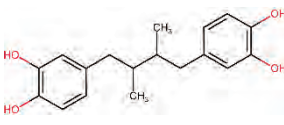
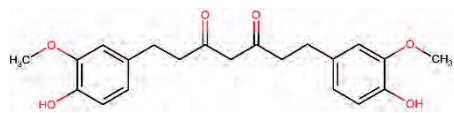
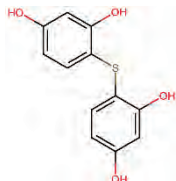
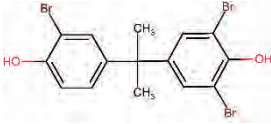
Bisfenoler kan även ingå som del i andra förhandsregistrerade ämnen, antingen som enskilda konstituenten eller som del av en större kemisk struktur⁵⁹. Av de sistnämnda ämnena kan bland annat nämnas diglycidyletrar av bisfenoler som är förpolymerer, hartser, i tillverkningen av epoxi. Även om ämnen som är substituerade på hydroxigruppen (till exempel etrar, estrar) inte kan betraktas som bisfenoler, så bidrar dessa ämnen (och polymerer) till den sammanlagda exponeringen av bisfenoler på grund av resthalter av icke-reagerade bisfenoler i det slutliga polymera materialet eller nedbrytning⁶⁰. Ämnena är däremot inte inkluderade i identifieringen av potentiellt relevanta bisfenoler.

⁵⁹ En sökning på ECHA:s hemsida av kemiska ämnen som inkluderar ”bisphenol A” i namnet (EC/IUPAC/synonym/publikt namn) ger 154 resultat varav 22 är registrerade (mars 2017).

⁶⁰ Även polymerer betraktas som kemiska ämnen enligt Reach-förordningen men är inte registreringspliktiga. De är däremot anmälningspliktiga till det svenska produktregistret.

Tabell 3. Nettolistan (prioriterade bisfenoler). Ämnena är delvis ordnade efter användning/funktion men i övrigt utan inbördes prioritering.

<p>BP_01 (BPA) CAS 80-05-7</p> 	<p>BP_02 (BPAF) CAS 1478-61-1</p> 	<p>BP_03 (BPAP) CAS 1571-75-1</p> 	<p>BP_04 (BPF) CAS 620-92-8</p> 
<p>BP_05 (BPM) CAS 13595-25-0</p> 	<p>BP_06 (BPS) CAS 80-09-1</p> 	<p>BP_07 (BPZ) CAS 843-55-0</p> 	<p>BP_08 CAS 110726-28-8</p> 
<p>BP_09 CAS 126-00-1</p> 	<p>BP_10 CAS 1745-89-7</p> 	<p>BP_11 CAS 5384-21-4</p> 	<p>BP_12 CAS 27955-94-8</p> 
<p>BP_13 CAS 3236-71-3</p> 	<p>BP_14 CAS 611-99-4</p> 	<p>BP_15 CAS 79-94-7</p> 	<p>BP_16 CAS 79-95-8</p> 
<p>BP_17 CAS 93589-69-6</p> 	<p>BP_18 CAS 6807-17-6</p> 	<p>BP_19 CAS 74462-02-5</p> 	<p>BP_20 CAS 96-69-5</p> 

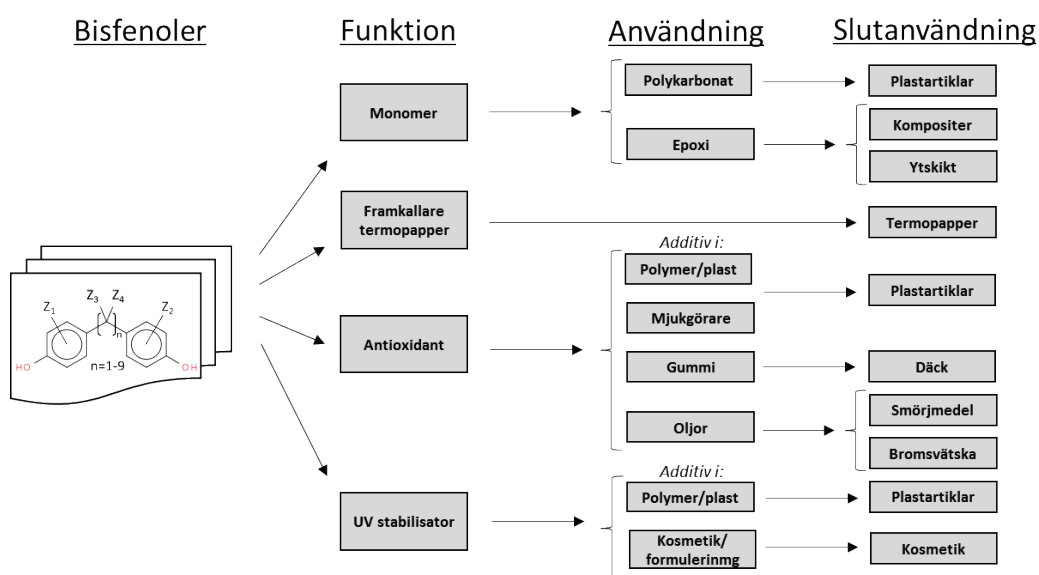
<p>BP_21 CAS 85-60-9</p> 	<p>BP_22 CAS 118-82-1</p> 	<p>BP_23 CAS 1843-03-4</p> 	<p>BP_24 CAS 32509-66-3</p> 
<p>BP_25 CAS 79-96-9</p> 	<p>BP_26 CAS 13676-82-9</p> 	<p>BP_27 CAS 96-65-1</p> 	<p>BP_28 CAS 131-55-5</p> 
<p>BP_29 CAS 519-34-6</p> 	<p>BP_30 CAS 31127-54-5</p> 	<p>BP_31 CAS 77-09-8</p> 	<p>BP_32 CAS 2303-01-7</p> 
<p>BP_33 CAS 5189-40-2</p> 	<p>BP_34 CAS 603-41-8</p> 	<p>BP_35 CAS 60-82-2</p> 	<p>BP_36 CAS 500-38-9</p> 
<p>BP_37 CAS 36062-04-1</p> 	<p>BP_38 CAS 97-29-0</p> 	<p>BP_39 CAS 6386-73-8</p> 	

6 Prioriterade bisfenoler – kartläggning av användning och exponering

6.1 Allmänt

Bisfenoler kan ha flera olika funktioner och många olika användningsområden (Figur 6). Vissa funktioner styrs till stor del av den kemiska strukturen medan andra funktioner är mer oberoende av strukturen. Samtliga bisfenoler, vilket även definieras av namnet, har exempelvis en struktur som gör att de kan utnyttjas som monomerer vid polymerisation. Funktionen som monomer för tillverkning av polymerer är därför i teorin möjlig för samtliga bisfenoler. Kartläggningen visar dock på att funktionen som monomer enbart är kommersiellt viktig för en delmängd av ämnena.

Användningen av bisfenoler som enskilt ämne skiljer sig från användningen som monomer i polymera applikationer, eftersom det enskilda ämnet har en specifik funktion i den slutliga användningen. Halterna av ett enskilt ämne i en kemisk produkt eller vara är ofta högre än (rest)halterna av en monomer i polymera material. Exponeringen för det enskilda ämnet är därför potentiellt högre vid användningar som enskilt ämne.



Figur 6. Exempel på funktioner och användningar/slutanvändningar av bisfenoler.

Exponeringen för bisfenoler i varor beror på migrationsbenägenheten av det enskilda ämnet i materialet. Migration är den process i vilket ämnet rör sig i materialet och kommer till ytan, vilket kan leda till exponering. Vål vid ytan kan ämnet avdunsta eller avlägsnas på andra sätt till exempel vid fysisk påverkan. Migrationsbenägenheten i materialet beror på fysikalisk-kemiska egenskaper hos ämnet, så som struktur, storlek, kokpunkt och flyktighet, men även lösligheten i materialet kommer att påverka ämnets migration i materialet. Generellt migrerar stora molekyler sämre än små molekyler. Valet av ett additivt ämne, till exempel med funktionen antioxidant, kommer därför att bero på bland annat kompatibiliteten och effektiviteten av ämnet i valt material samt kostnaden för ämnet. Många strukturlika funktionskemikalier finns därför ofta på marknaden där det slutliga ämnesvalet kan bero på flera orsaker.

Identifierade användningar för de prioriterade bisfenoler som ingick i den detaljerade kartläggningen är beskrivna nedan, med utgångspunkt från teknisk funktion. Under respektive funktionsavsnitt beskrivs olika typer av användningar och slutanvändningar (Figur 6)⁶¹. En specifik slutanvändning, till exempel plastartiklar, kan i sin tur vara aktuell för flera olika marknadssektorer. Informationen om identifierade användningar sammanställdes också i så kallade ämnesblad, ett för varje bisfenol, vilka finns redovisade i Bilaga 2.

6.2 Datakällor för information om användning

6.2.1 Datakällor för historiska eller nuvarande användningar

Olika datakällor har använts för att identifiera huvudsakliga användningar. Förutom de datakällor som använts vid screeningen för identifieringen av relevanta bisfenoler (prioriteringen, se avsnitt 4.4, och de patentsökningar som genomförts (se avsnitt 6.2.2), har följande källor utnyttjats:

- Reach-registreringar
- Reach bilaga XV rapporter (SVHC- eller begränsningsrapporter) och riskbedömningar för enskilda ämnen
- Rapportsammanställningar, till exempel från Kemikalieinspektion, danska Miljøstyrelsen, med mera
- Litteratur, främst för polymer/plast och additiv
- Olika internetkällor, till exempel kemikalieleverantörers hemsidor, säkerhetsdatablad, med mera

6.2.2 Datakällor för möjliga framtida användningar - patentinformation

I den inledande screeningen av bisfenoler kartlades endast historiska eller nuvarande användningar. I den fortsatta kartläggningen har även möjliga framtida användningar inkluderats genom sökningar i patentdatabaser. En metodik har utvecklats för att kunna extrahera användningsinformation ur patentinformation. Den är en vidareutveckling av en nyligen utvecklad metodik på Kemikalieinspektion (Dillström, 2017). Metoden bygger på att nyttja det patentklassningssystem (CPC-koder) som används för att karaktärisera ett patent. Med hjälp av bisfenolers CAS-nummer och olika användningsspecifika CPC-koder kan man räkna hur många patent som finns för olika användningsområden. På en första screeningnivå använder man antalet matchande patent som ett mått på kopplingen av en specifik tilltänkt användning till ett visst ämne. Vid en fördjupad analys kan man sedan välja ut patent av intresse och utifrån patenttexten identifiera den tilltänkta funktionen för ämnet.

Patentdatabaser innehåller även information om historiska innovationer (från 70-talet), vilket kan användas som komplement till de traditionella datakällorna för användning. Historiken gör det möjligt att bedöma en innovationsålder. Man kan alltså bedöma under vilken tidsperiod som en tilltänkt användning dyker upp på marknaden. Användningar som beskrivs i nya patent är av speciellt intresse då den ger information om en tilltänkt framtida användning.

Framtidsprognoser har gjorts på 2 till 4 år gamla patent där större delen av patentskyddstiden kvarstår. Med det lagstadgade patentskyddet på 20 till 25 år ger det en framåtsyftning på cirka 20 år. Speciellt fokus lades på nya patent som indikerar teknikskiften, det vill säga öppnar upp

⁶¹ Slut användning = när nästa steg i produktens/varans livscykel är avfallshantering/återvinning.

för nya användningsområden. Detta har tillämpats i denna studie för att identifiera om det finns tendenser att byta ut BPA i termopapper med någon annan bisfenol.

I denna undersökning användes kemikaliedatabasen "PubChem" (PubChem, 2017) då den tillåter sökning med CAS-nummer samt returnerar CPC-koder (som man sedan kan omvandla till användningsinformation).

Patentinformation – fördelar och nackdelar

Den utvecklade metodiken för att extrahera användningsinformation ur patentdatabaser fungerade relativt bra. Om man bortser från udda användningar som endast förekommer i enstaka patent så överensstämmer användningsinformation i gamla patent ofta med information från andra källor. Av antalet patent kan man få en uppfattning om hur aktuellt ämnet är i olika tekniska användningar.

En svaghet med patentinformationen är att den sällan pekar ut specifika ämnen. Istället refererar man till en grupp av ämnen. I vissa patentdatabaser kan man dock nyttja ett indexeringsystem där ämnesgrupper kopplar till specifika ämnen. Det gör att man kan få träff med ett CAS-nummer även om detta nummer inte förekommer i patenttexten. En fördel med grupprefererande är också att man kan få en uppfattning av vilka ämnen som skulle kunna ersätta varandra utifrån ett tekniskt perspektiv. Detta kan användas för att prognostisera vilka alternativa ämnen som skulle kunna dyka upp som substitutionskandidater i samband med en reglering.

En tilltänkt kemikalieanvändning beskriven i ett patent är inget bevis för att den användningen är, eller kommer att bli, aktuell på marknaden. Förekommer samma användning i ett större antal patent så ökar dock sannolikheten för att användningen verkligen kommer att kommersialiseras.

Metodiken kan utvecklas vidare. Bland annat kan man öka precisionen i beskrivning av användning (större upplösning i CPC-koder). Ett annat område som kan vidareutvecklas är att möjligheterna till att prognostisera framtida teknikskiften (genom analys av nya patent i relation till gamla patent).

6.3 Användning och exponering

Identifierade användningar för prioriterade bisfenoler i nettolistan (Tabell 3) är beskrivna nedan, med utgångspunkt från teknisk funktion. Som en indikation på kvantiteter av respektive ämne på marknaden anges de volymer som rapporteras i Reach-registreringarna på Echa:s hemsida och i det svenska produktregistret (KemI-Stat)⁶². Volymerna avser de totala kvantiteterna och representerar alltså inte volymen för respektive användning.

6.3.1 Användning som monomer (tillverkning av polymerer)

I Tabell 4 görs en sammanställning av bisfenoler där en användning som monomer (byggstenar) i polymera applikationer har identifierats på marknaden. Resultaten är baserad på en översiktlig kartläggning.

Bisfenoler förekommer som monomerer i ett stort antal polymera material (plaster). De funktionella grupper som leder till polymerisering av bisfenolerna är hydroxigrupperna som reagerar i polymeriseringen och bildar exempelvis ester- eller eter-bindningar. Ursprungsåmnet, monomeren, förbrukas därför i polymeriseringen och vanligtvis återfinns

⁶² <http://webapps.kemi.se/kemistat/>.

endast mycket små mängder kvar i slutmaterialet (<0,001 vikt% i polykarbonatplast, PC-plast). De mest använda polymererna som utnyttjar bisfenoler som byggstenar är BPA-baserade och inkluderar PC-plast⁶³ och epoxi.

Polykarbonatplast är en typ av polyester som tillverkas från BPA och fosgen. Estergrupperna är någorlunda stabila men kan hydrolysera vid vissa förhållanden, varvid BPA kan återbildas (Miljöstyrelsen, 2015a). Epoxi tillverkas i flera steg via olika hartser (till exempel BADGE, bisfenol A diglycidyleter), som därefter härdas genom tillsats av olika härdare. Epoxihartset bildar tillsammans med härdaren ett tredimensionellt nätverk. BPA är i materialet bundet genom stabila eterlänkar, men resthalter av BPA kan finnas kvar i den slutliga epoxin.

Förutom polykarbonat och epoxi är även andra typer av polymerer möjliga, baserade både på BPA eller andra bisfenoler. Dessutom kan olika bisfenoler sampolymeriseras för att uppnå önskvärda egenskaper. Olika polymera material kan också blandas till så kallade ”legeringar”. Marknaden för olika polymera material är stor och den potentiella användningen av olika bisfenoler i polymerer är därför hög. En mer detaljerad genomgång av polymera material med utgångspunkt från (i huvudsak) BPA ges i Bilaga 3.

Tabell 4. Bisfenoler med identifierad användning som monomer i polymera applikationer.

BP_##	Polymera material			Reach reg, volym, (tpa)	Svenska produktregistret, ton / antal produkter (senast rapporterade)
	Poly- karbonat	Epoxi	Andra polymerer		
BP_01 (BPA)	x	x	x	1 000 000- 10 000 000	34,9 / 207 (2014)
BP_02 (BPAF)	x	x	x	Förhandsregistrerad	1,2 / 26 (2014)
BP_03 (BPAP)	x	x	x	Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_04 (BPF)		x		Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_05 (BPM)	x	x		Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_06 (BPS)	x	x	x	1 000-10 000	Ej registrerad
BP_07 (BPZ)	x	x	x	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_08		x		Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_09	x	x	x	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_10		x	x	10-100	2,4 / 4 (2014)
BP_11	x	x		100-1 000	Ej registrerad
BP_12	x	x		Delvis konfidentiell	Ej registrerad
BP_13	x	x	x	Registrerad (NONS) ^a	- ^a / 1 (2003)
BP_14	x		x	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_15 ^b	x	x		1 000-10 000	21,1 / 15 (2014)
BP_16 ^b	x	x		Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_18		x		Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad

^a Kvantitet kan inte visas på grund av sekretess.

^b I huvudsak flamskyddsfunktion, delmängd av monomer.

En genomgång av patent för samtliga prioriterade bisfenoler visar på att antalet patent som involverar polymerer generellt är stort (se Bilaga 5). I huvudsak är patenten avseende

⁶³ Polykarbonatplast (PC-plast) är definierad som en plast baserad på monomeren BPA. Det finns dock andra polykarbonater som inte är baserad på BPA.

polymerer koncentrerade till BPA, och förekomsten av patent för andra bisfenoler som ingick i kartläggningen är i jämförelse med BPA liten. Man kan anta att en stor mängd av patenten involverar nya polymera material där behov på marknaden är en drivkraft för fortsatt utveckling. Den översiktliga screeningen av patenten ger dock inte svar på relevansen av användningen av respektive bisfenol, eller om användningen är kopplad till en monomer funktion eller inte. Sådana slutsatser skulle kräva en mer noggrann analys av respektive patent.

Exponering vid slutanvändning av polymera material

För BPA har ett antal specifika slutanvändningar av polymera material pekats ut som viktiga exponeringskällor. En av de största källorna till exponering är via födan, i huvudsak från resthalter av monomerer i polymera material i kontakt med livsmedel. Exponeringen för BPA härrör främst från epoxi i konservburkar men även olika husgeråd av polykarbonat kan bidra till exponeringen. Andra slutanvändningar som har pekats ut av betydelse för den totala exponeringen av BPA är polymera material inom medicinteknisk utrustning och polymera material inom dentalteknik.

Exponering för BPA från livsmedel och tappvatten

BPA som påträffas i föda och dricksvatten från epoxibaserade material handlar i huvudsak om resthalter av oreagerad BPA. Avgivning av BPA från konservburkar med ytskikt av epoxi är välkänd (Food Packaging Forum, 2016). Även avgivning av BPA i dricks- och varmvatten från tappvattentrör som renoverats genom relining (epoxi) har konstaterats av Kemikalieinspektionen (KemI, 2013).

Exponering för BPA från medicintekniska produkter

Vissa grupper av befolkningen är särskilt utsatta för BPA-exponering från medicintekniska produkter och utrustning. Det gäller dialyspatienter som vårdas under en lång period och för tidigt födda barn. En vetenskaplig kommitté (SCENIHR) som sammankallats av EU-kommissionen publicerade 2015 en rapport om riskerna med BPA i medicinteknisk utrustning (SCENIHR, 2015). Flera olika exponeringsvägar beaktades. Det konstateras att medicintekniska produkter tillverkad av PC-plast och polysulfon är källor till exponering för BPA. Även PVC kan innehålla rester av BPA.

Exponering för BPA från dentala kompositmaterial

Dentala kompositmaterial baserade på BPA kan innehålla resthalter av BPA, både i hartset och i det härdade materialet. Vissa dentala material kan även hydrolysera och avge BPA. Socialstyrelsens rapport "Bisfenol A i dentala material" (Socialstyrelsen, 2015) visar på att små mängder BPA kan frisättas till saliv och detekteras från patienter under det första dygnet efter behandling, men att det inte finns studier som visar på negativa hälsorelaterade effekter i människa från dessa material. Socialstyrelsens rapport visar också på att flera områden behöver nya studier för att klarlägga BPA-exponeringen från dentala material på kort och lång sikt.

6.3.2 Användning som framkallare i termopapper

Termopapper har använts sedan mitten av 1950-talet och har funnits kommersiellt tillgängliga sedan 1960-talet. Idag har termopapper en mycket utbredd användning. Tekniken ger snabba utskriften från apparater i olika miljöer. Vanliga användningar är i kvittoutskriften från

kassaapparater och kortköp i handeln, tåg- och flygbiljetter, parkeringsbiljetter, kölappar, lånekvitton på bibliotek, returpantkvitton, etiketter som skrivs ut efter vägning av varor i mataffärer, lottokvitton, bankomatkvitton, med mera. Termopapper kan även användas för mätinstrument och termobaserade kopieringsmaskiner.

BPA har varit en vanlig färgframkallare och har använts tillsammans med ett ofärgat färgämne i termopappers värmekänsliga beläggning⁶⁴. Beläggningen består av ett fettartat ämne som är fast vid rumstemperatur och som innehåller färgframkallaren och ett ofärgat färgämne. Förutom färgframkallaren och färgämnet kan ett vanligt termokvitto dock innehålla ytterligare ämnen med funktioner så som bindemedel, lösningsmedel och stabilisatorer (KemI, 2012a). Vid uppvärmning av pappret sker en kemisk reaktion mellan färgframkallaren och färgämnet som gör att den kemiska strukturen ändras hos färgämnet så att det får färg. BPA föreligger i monomer form i det termokroma materialet där funktionen beror på dess inneboende egenskaper som svag syra. På de områden som inte värms upp finns BPA kvar i oförändrad form. Flera undersökningar har gjorts som visar på en koncentration av BPA i termopapper på mellan 1 % och 2 % (vikt%). Användningen av BPA i termopapper har fastställts vara en viktig källa för exponering för BPA och användningen begränsas i EU från och med 2 januari 2020⁶⁵.

BPA är fortfarande den dominerande färgframkallaren i termopapper på grund av ämnets låga kostnad, dess effektivitet och goda marknadstillgång (Echa, 2015). Då funktionen som färgframkallare till stor del beror på en ospecifik syra-bas reaktion är det tänkbart att använda andra alternativ som uppfyller övriga tekniska krav. Beständigheten hos termopappret påverkas också av vilken färgframkallare som används men även på om pappret är belagt med skyddande ytskikt (så kallad *topcoat* och *backcoat*).

Vid tidigare kontakter med leverantörer och tillverkare av termopapper har det framkommit att det finns i huvudsak tre typer av framkallare på den svenska marknaden (Jegrelius, 2011; KemI, 2012a). Förutom standardpapper med BPA finns BPA-fritt och bisfenolfritt papper. I det förstnämnda används BPS som framkallare och i det sistnämnda alternativa framkallare, såsom Pergafast 201, med en kemisk struktur som är skild från bisfenolerna.

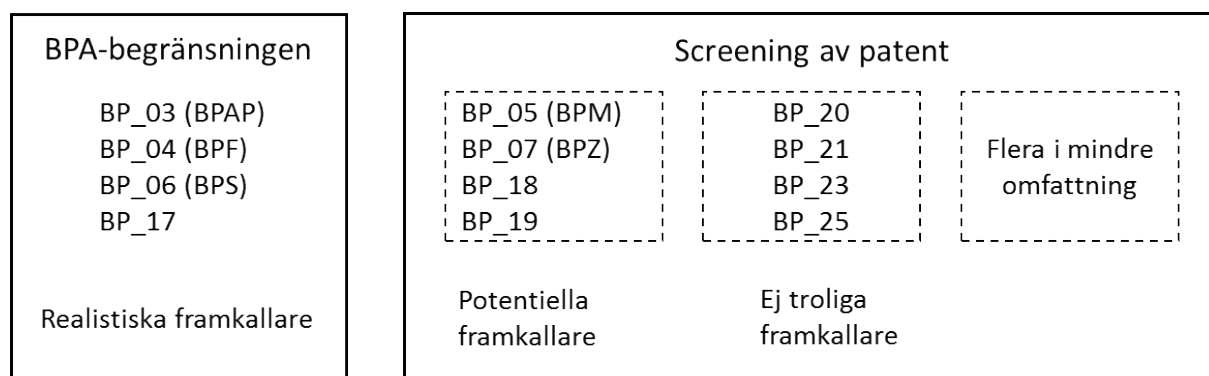
Förutom de ämnen som tidigare utpekats som relevanta för den svenska marknaden finns dock andra tänkbara alternativ. Flera rapporter har presenterats de senaste åren med avsikt att identifiera möjliga alternativ till BPA i termopapper (KemI, 2012a; ANSES, 2013c; Miljöstyrelsen, 2014b; Wageningen UR Food & Biobased Research, 2014; Echa, 2015; US EPA, 2015). I begränsningsförslaget för BPA i termopapper (Echa, 2015) sammanställdes tänkbara alternativ till BPA baserat på informationen i dessa rapporter. Sammanfattningsvis identifierades 10 realistiska alternativ till BPA i termopapper varav fem av ämnena kan betraktas som bisfenoler⁶⁶. Samtliga fem ämnen identifierades i den här kartläggningen av bisfenoler, där fyra av ämnena också återfinns bland prioriterade bisfenoler (BP_03 (BPAP), BP_04 (BPF), BP_06 (BPS) och BP_17, se Figur 7 och Tabell 5). Ett ämne, TGSA (CAS nr

⁶⁴ För en mer utförlig beskrivning av BPA i termopapper, se till exempel KemI, 2012. Rapport nr 4/12. Bisfenol A i kassakvitton – rapport från ett regeringsuppdrag.

⁶⁵ Kommissionens förordning (EU) 2016/2235. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R2235&qid=1482166943469&from=SV>.

⁶⁶ Det finns ytterligare ett antal bisfenoler utpekade i Kemikalieinspektionens rapport nr 4/12 som möjliga alternativ till BPA som framkallare i termopapper. De har i begränsningsdossiern för BPA i termopapper dock inte ansetts vara realistiska alternativ till BPA. Dessa ämnen är: Bisfenol C (CAS: 79-97-1), MBHA (CAS: 5129-00-0) och Bis-OPP-A (CAS: 24038-68-4). Ämnena har heller inte någon identifierad användning inom ramen för den här kartläggningen och återfinns därför enbart i bruttolistan i Bilaga 1. Ett ytterligare ämne, D90 (CAS: 191680-83-8), har en relaterad bisfenolstruktur, men är egentligen en dimer av två bisfenoler. Den identifierades därför inte i den struktur- eller namnbaserade sökningen av bisfenoler.

41481-66-7), har en negativ prediktering för östrogenreceptor- α - och antiandrogenaktivitet i danska (Q)SAR-databasen (potentiellt hormonstörande egenskaper) och återfinns därför enbart i bruttolistan (Bilaga 1).



Figur 7. Alternativ till BPA som framkallare i termopapper. Screeningen av patent i denna utredning identifierade ytterligare bisfenoler med koppling till termopapper.

Screeningen av patent i denna utredning identifierade ytterligare fyra bisfenoler som inte beaktades i analysen av alternativ till BPA i termopapper i begränsningsförslaget (BP_05 (BPM), BP_07 (BPZ), BP_18 och BP_19, Figur 7 och Tabell 5). Screeningen ger dock inte svar på relevansen av användningen av respektive ämne, eller om användningen är kopplad till funktionen som framkallare i termopapper. Sådana slutsatser skulle kräva en mer noggrann analys av respektive patent. Av de fyra bisfenolerna har BP_05 (BPM) och BP_18 en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet (Repr. 2 respektive Repr. 1B).

Tabell 5. Bisfenoler identifierade som potentiella framkallare i Echa:s begränsningsförslag (för BPA i termopapper) och i screeningen av patent i denna utredning.

BP##	Realistiska framkallare (Echa, 2015)	Antal patent termopapper / totalt antal patent	Reach reg, volym, (tpa)	Svenska produktregistret, ton / antal produkter (senast rapporterade)
BP_01 (BPA)	x	991 / 70891	1 000 000-10 000 000	34,9 / 207 (2014)
BP_03 (BPAP)	x	136 / 2458	Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_04 (BPF)	x	78 / 10250	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_05 (BPM)	Ej identifierad	154 / 1042	Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_06 (BPS)	x	310 / 10040	1 000-10 000	Ej registrerad
BP_07 (BPZ)	Ej identifierad	418 / 7112	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_17	x	162 / 199	Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_18	Ej identifierad	106 / 576	Registrerad (NONS) ^a	Ej registrerad
BP_19	Ej identifierad	61 / 190	1-10	Ej registrerad

^a Kvantitet kan inte visas på grund av sekretess.

Från screeningen av patent kunde ytterligare ämnen identifieras som visar på en potentiell användning i termopapper. Resultaten redovisas i ämnesbladen i Bilaga 2 och i

patentöversikten i Bilaga 5. Bland annat har flera *tert*-butylsubstituerade bisfenoler en koppling till termopapper. Några av dessa ämnen har även identifierats inom ramen för begränsningsförslaget. Dessa *tert*-butylsubstituerade ämnen rapporteras dock ha sämre egenskaper som framkallare än BPA och bedöms inte som realistiska alternativ till BPA. De har istället en rapporterad användning som antioxidanter. En vidare diskussion om funktionen som antioxidanter för ämnena förs nedan.

Exponering vid slutanvändning av termopapper

Användningen av BPA i termopapper har fastställts vara en källa för exponering för BPA. I en tidigare rapport från Kemikalieinspektionen beskrivs en riskbedömning för personer som hanterar kvitton. Bedömningen visade att exponeringen kan nå upp i nivåer som kan ha skadliga effekter på fosters och små barns utveckling (KemI, 2012a). Utifrån begränsningsförslaget från Frankrike för BPA i termopapper konstaterade riskbedömningskommittén RAC på Echa att exponeringen för BPA i termopapper innebär en risk för de som yrkesmässigt hanterar termopapper (Echa, 2014).

I exponerings- och riskbedömningarna för BPA i termokvitton uppskattas exponeringen för BPA utifrån data på bland annat hudabsorption. Även om ingen uppskattning av exponering har gjorts med andra bisfenolbaserade framkallare i termopapper, så är det troligt att en exponering sker om BPA substitueras till alternativa bisfenoler.

6.3.3 Användning som antioxidant

Steriskt hindrade fenoler som är substituerade med *tert*-butylsubstituenten tillhör en kategori alkylfenoler som används som antioxidanter. Antioxidanter används för att förhindra eller försvåra luftoxidation av kemiska produkter och varor. De utnyttjas bland annat som tillsatser i naturgummi, syntetiskt gummi, plast, lim, textiltfibrer, kabelbeläggningar, golv, bestruket papper samt naturliga och syntetiska oljor. Tillsats av en antioxidant förhindrar exempelvis försämrade mekaniska egenskaper och/eller missfärgning av plast. Som tillsats i oljor fungerar en antioxidant som stabilisator och förlänger livslängden för ett smörjmedel genom att förhindra oxidationsprocesser och bildningen av nedbrytningsprodukter. Koncentrationen av antioxidant i den kemiska produkten eller varan varierar med användningsområdet, men är vanligtvis 0,5 % till 2 %. Den kemiska strukturen hos antioxidant har betydelse för användningsområdet då strukturen påverkar aktivitet, löslighet i substratet/materialet, flyktighet, migrationsbenägenhet, med mera.

Ett flertal steriskt hindrade bisfenoler har identifierats inom ramen för nuvarande kartläggning (Tabell 6)⁶⁷. Flera är registrerade enligt Reach-förordningen och på grund av misstänkta PBT/vPvB egenskaper och hormonstörande egenskaper pågår ämnesutvärderingar för flera av ämnena. Användningen som antioxidant bekräftas i de beskrivna användningarna i befintliga Reach-registreringar och inga övriga funktioner har identifierats (se även diskussion om termopapper ovan). Tidstrender på den svenska marknaden indikerar att användningen är i

⁶⁷ QSAR prediktioner för potentiella hormonstörande egenskaper baseras på resultat från den danska (Q)SAR-databasen sammanställt av Miljöstyrelsen dec. 2014. Nya sökningar i databasen feb. 2017 ger delvis annorlunda resultat för BP_20, BP_22, BP_26 och BP_27, övriga prioriterade bisfenoler ger samma slutresultat. BP_20 predikterar enbart POS_OUT för CASE Ultra (androgenreceptor-antagonism), BP_22 enbart POS_IN för Leadscope (androgenreceptor-antagonism), BP_26 enbart POS_IN för Leadscope (androgenreceptor-antagonism), BP_27 enbart POS_IN för Leadscope (androgenreceptor-antagonism). En beskrivning av algoritmen som visar på utfallet av den sammanvägda bedömningen finns i Bilaga 4.

stort sett konstant eller något ökande (Bilaga 2). Från screeningen av patent ges samma bild på användningsområden som den som återges nedan.

Även (osubstituerad) BPA har använts som stabilisator (antioxidant) för PVC, antingen i polymeriseringssteget (inhibitor) eller som tillsats till mjukgörarblandningar vid PVC-tillverkning. I en tidigare rapport från Kemikalieinspektionen framgår dock att användningen av BPA som inhibitor för polymeriseringen inom EU har upphört (KemI, 2011)⁶⁸. Det har även rapporterats att BPA har använts som antioxidant i bromsvätska och vid viss däcktillverkning.

Identifierade slutanvändningar

Identifierade bisfenoler används bland annat som additiv i olika kemiska produkter, till exempel smörjmedel, oljor, lim och tätningsmedel samt ytbeläggningsprodukter. Bisfenolerna används också som antioxidanter i olika polymera material, såsom polyolefiner (till exempel polypropylen). Samtliga identifierade ämnen har också en hög andel patent kopplade till polymera applikationer. Användningarna är i överensstämmelse med andra klasser av antioxidanter på marknaden.

Tabell 6. Bisfenoler med identifierad användning som antioxidant.

BP##	Reach reg, volym, (tpa)	Svenska produktregistret, ton / antal produkter (senast rapporterade)
BP_20	1 000-10 000	403,6 / 41 (2014)
BP_21	100-1 000	13,2 / 37 (2014)
BP_22	100-1 000	11,5 / 71 (2014)
BP_23	100-1 000	0,6 / 6 (2014)
BP_24	100-1 000	- ^a / 2 (2014)
BP_25	Förhandsregistrerad	- ^a / 1 (2014)
BP_26	Förhandsregistrerad	0 / 1 (2002)
BP_27	Förhandsregistrerad	Ej registrerad

^a Kvantitet kan inte visas på grund av sekretess.

Exponering vid slutanvändning av produkter och varor innehållande antioxidanter

Exponeringen för bisfenoler som används som antioxidanter kommer bero på slutanvändningen. Användningen i både kemiska produkter och varor är potentiella källor för exponering. En mer ingående exponeringsuppskattning måste utgå från respektive slutanvändning och har inte gjorts inom ramen för utredningen.

6.3.4 Användning som UV-stabilisator

UV-stabilisatorer tillsätts ett material för att förhindra nedbrytning under inverkan från UV-ljus. Sådana ämnen kan exempelvis ingå som en komponent i det homogena materialet, till exempel en plast. Alternativt kan ämnet ingå som en komponent i en kemisk produkt som används för vidare behandling av ett UV-känsligt material. Exempelvis kan UV-stabilisatorer ingå i olika ytbehandlingsprodukter för att skydda det underliggande materialet. Av olika UV-stabilisatorer kan särskilt nämnas; i) UV-absorbenter som absorberar UV-ljus, och ii) andra

⁶⁸ Användningen stöds inte heller i kemikaliesäkerhetsbedömningen i Reach-registreringen.

stabilisatorer som förhindrar radikalprocesser initierade av UV-ljus⁶⁹. Användningsområden och material som pekats ut som relevanta för UV-absorbenter inkluderar bland annat polymera material, kosmetik, färg och lack, textilier m.m. (Miljöstyrelsen, 2015b). Beskrivna användningar för ämnesklassen bensofenonderivat är bland annat som UV-absorbenter i polykarbonat och PVC. Koncentrationen av UV-stabilisatorn i materialet varierar beroende på användningsområde; som additiv för polymera applikationer har 0,25 % till 1 % angetts⁷⁰.

Inom ramen för kartläggningen har fyra bensofenoner med 4,4'-dihydroxisubstitution (det vill säga bisfenolanaloger) identifierats (Tabell 7). Inget av ämnena är registrerade enligt Reach-förordningen. Från screeningen av patent ges samma bild av användningsområden som den som återges nedan.

Identifierade slutanvändningar

Identifierade bisfenoler (bensofenonderivat) används bland annat i textilier och ytbeläggning eller i färg. Flera av ämnena har dessutom kopplingar till kosmetisk användning. Bland annat BP_28 är listad i CosIng (funktion UV-absorbent) och har identifierats i den danska Miljöstyrelsens kartläggning av UV-filter som ett ämne med kosmetikanvändning i produkter riktade mot barn (Miljöstyrelsen, 2015b). Samtliga bisfenoler har också användningar beskrivna i patent kopplade till polymera applikationer. Utöver additiv tillsats av ämnena är även en reaktiv användning möjlig i polymerer på grund av ämnenas struktur. BP_14 till exempel har identifierats som strukturelement i polyaryleterketoner (PAEK)⁷¹. Det är inte klarlagt i vilken omfattning en reaktiv användning sker.

Tabell 7. Bisfenoler (bensofenonderivat) med identifierad användning som UV-stabilisator.

BP##	Reach reg, volym (tpa)	Svenska produktregistret, ton / antal produkter (senast rapporterade)
BP_14	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_28	Förhandsregistrerad	- ^a / 2 (2013)
BP_29 ^b	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_30	Förhandsregistrerad	- ^a / 1 (2000)

^a Kvantitet kan inte visas på grund av sekretess.

^b Ingen identifierad användning som UV-stabilisator, tillhör dock gruppen bensofenoner.

Exponering vid slutanvändning av produkter och varor innehållande UV-stabilisatorer

Exponeringen för bisfenoler som används som UV-stabilisator kommer bero på slutanvändningen. Användningen i både kemiska produkter och varor är potentiella källor för exponering. En mer ingående exponeringsuppskattning måste utgå från respektive slutanvändning och har inte gjorts inom ramen för utredningen.

6.3.5 Användning som pH-indikator

Ämnena som används som pH-indikatorer är vanligt förekommande laboratoriekemikalier och används även som komponenter i bland annat lim, färg och kosmetiska produkter. Två

⁶⁹ Inom kosmetikalagstiftningen definieras särskilt UV-filter, ämnena som i huvudsak skyddar huden mot UV-strålning. Sådana ämnena måste vara godkända och upptagna på bilaga VI till kosmetikaförordningen (EG nr 1223/2009). Ämnena som används i kosmetiska produkter kan vara identifierade som UV-absorbenter i CosIng men till skillnad mot UV-filter så måste inte UV-absorbenter vara godkända för att användas.

⁷⁰ Encyklopedia of polymer science and technology, 3rd ed. John Wiley & Sons, 2003.

⁷¹ Ullmann's Polymers and Plastics: Products and Processes, 2016 WILEY-VCH.

bisfenoler är identifierade i kartläggningen med särskild användning som pH-indikator, BP_31 (fenolftalein) och BP_32 (Tabell 8). Den kemiska strukturen gör att när ämnet reagerar med en bas sker en strukturförändring som får till följd att ämnets absorption av ljus förändras kraftigt. Färgförändringen utnyttjas i användningen som pH-indikator.

BP_31 är registrerad enligt Reach-förordningen och användningen kan delas in i fyra kategorier; (i) formulering, (ii) laboratorieanvändning, (iii) andra specialanvändningar och (iv) formulering av farmaceutiska preparat. Användningarna är associerade till funktionen som pH-indikator. BP_32 används främst som pH-indikator i spektrofotometriska pH-mätningar.

Tabell 8. Bisfenoler med identifierad användning som pH-indikator.

BP##	Reach reg, volym (tpa)	Svenska produktregistret, ton / antal produkter (senast rapporterade)
BP_31	10-100	<0,1 / 8 (2014)
BP_32	Förhandsregistrerad	- ^a / 1 (2014)

^a Kvantitet kan inte visas på grund av sekretess.

Exponering vid slutanvändning av produkter innehållande pH-indikatorer

BP_31 är harmoniserat klassificerat för cancer (Carc. 1B) Klassificeringen får till följd att kemiska produkter som innehåller BP_31 inte får släppas ut på marknaden eller användas i ämnen eller blandningar för försäljning till allmänheten i koncentrationer ≥ 1 % (Reach-förordningen bilaga XVII, punkt 28-30). Ingen information är tillgänglig i Reach-registreringen för BP_31 som visar på användning i varor. För BP_32 finns ingen tillgänglig information som visar på någon trolig konsumentexponering.

6.3.6 Användning i läkemedel

Tabell 9. Bisfenoler med identifierad användning i läkemedel.

BP##	Reach reg, volym (tpa)	Svenska produktregistret, ton / antal produkter (senast rapporterade)
BP_33	Förhandsregistrerad	- ^a / 1 (1997)
BP_34	Intermediär	Ej registrerad
BP_35	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_36	Förhandsregistrerad	Ej registrerad
BP_37	1-10	Ej registrerad

Exponering vid slutanvändning av läkemedel

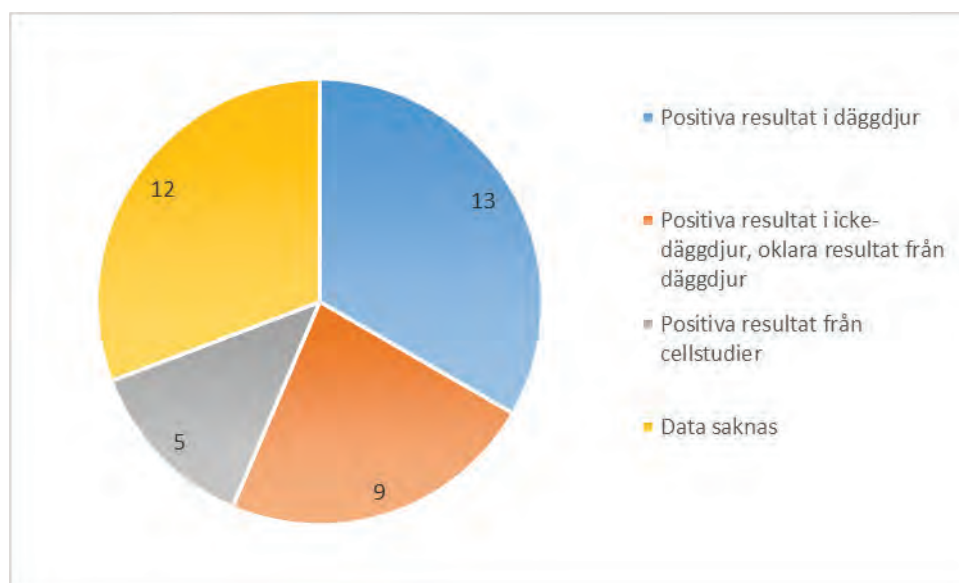
Användningen i läkemedel är en potentiell källa för exponering. En mer ingående exponeringsuppskattning har inte gjorts inom ramen för utredningen. Läkemedel måste dock godkännas i ett prövningsförfarande för att få säljas. I den prövningen beaktar man både läkemedlets effektivitet och eventuella sidoeffekter.

7 Prioriterade bisfenoler – kartläggning av hälsoeffekter

För att få en bild av det aktuella kunskapsläget för de prioriterade bisfenolerna i nettolistan (Tabell 3) sammanställdes information om ämnenas toxikologiska egenskaper. Informationen i den öppna litteraturen hämtades främst från PubMed (en databas med publicerade vetenskapliga artiklar). För ämnen som är registrerade enligt Reach-förordningen gjordes även en sökning efter toxikologisk information i Reach-registreringarna. I vissa fall hämtades information också i Reach ämnesutvärderingar, riskhanteringsanalyser (RMOA) och Reach bilaga XV rapporter (SVHC- och begränsningsrapporter). Informationen sammanställdes i så kallade ämnesblad, ett för varje bisfenol, vilka finns redovisade i Bilaga 2.

7.1 Hälsoeffekter, indelning i kunskapsnivå

Kunskapsnivån vad gäller dokumenterade hälsoeffekter av bisfenolerna i nettolistan är varierande. Vissa av effekterna som rapporteras kan bero helt eller delvis på de östrogena eller antiandrogena effekter som man rapporterat att BPA utövar, men även andra hormonsystem och typer av hormonell reglering kan vara involverade. Därför har vi redovisat studier där man rapporterat hälsoeffekter som generellt skulle kunna ha sitt ursprung i hormonstörning, och inte enbart effekter som mer uppenbart kan ha sin grund i östrogen eller antiandrogen aktivitet. För att få en uppfattning om andra skadliga effekter än möjlig reproduktionstoxicitet och hormonstörande aktivitet tog vi också, för de bisfenoler där vi hade åtkomst till registranternas kemikaliesäkerhetsrapporter (CSR), fram information om det så kallade nolleffekt-värdet (DNEL). Detta värde representerar den exponeringsnivå över vilken människor inte bör exponeras och baseras vanligen på den lägsta dos som krävs för att en skadlig effekt inte ska uppstå i djurförsök. Nolleffektvärdet ger således både information om ämnets potens och om vilken typ av skada den kan orsaka. I Reach-registreringarna är det registranten som bestämmer nolleffektvärdet.



Figur 8. Fördelning av typ av studier, relaterat till kunskapsnivå avseende hälsoeffekter, identifierade för bisfenolerna i nettolistan.

I avsnittet nedan följer en sammanfattning av den mängd kunskap det finns om hälsoeffekter av respektive ämne på nettolistan. Inom ramen för denna rapport har vi inte på djupet bedömt kvaliteten på de enskilda studierna.

Bisfenolerna kan delas in i fyra grupper baserat på tillgängligheten av information om hormonstörande eller reproduktionstoxiska hälsoeffekter (se fördelningen av bisfenoler i respektive grupp i Figur 8):

1. Positiva resultat i däggdjur (Tabell 10)
2. Positiva resultat i icke-däggdjur eller oklara resultat i däggdjur (Tabell 11)
3. Positiva resultat i cellstudier (Tabell 12)
4. Data saknas (Tabell 13)

7.1.1 Bisfenoler med positiva resultat i däggdjur

För regulatorisk användning betraktas studier på intakta däggdjur som det som ligger närmast oss människor, och därför som mest tillförlitliga vad gäller att kunna bedöma potentiella effekter på människors hälsa. Från däggdjursstudier får vi information om skadliga effekter (adverse effects) som ämnen kan ha. Studier på icke-däggdjur och cellkultur försök kan ge stöd i form av information om till exempel endokrina mekanismer.

Tabell 10. Bisfenoler med positiva resultat för hormonstörande aktivitet i däggdjur.

BP##	Status registrering i Reach	Harmoniserad klassificering (hälsa)	Regulatorisk aktivitet
BP_01 (BPA)	Registrerad	Repr. 1B	SVHC
BP_02 (BPAF)	Förhandsregistrerad	-	RMOA
BP_04 (BPF)	Förhandsregistrerad	-	RMOA
BP_05 (BPM)	Registrerad (NONS)	Repr. 2	SEv, RMOA
BP_06 (BPS)	Registrerad	-	SEv, RMOA
BP_13 (BPFL)	Registrerad (NONS)	-	-
BP_14	Förhandsregistrerad	-	-
BP_15	Registrerad	-	SEv
BP_18	Registrerad (NONS)	Repr. 1B	RMOA
BP_28	Förhandsregistrerad	-	RMOA
BP_31	Registrerad	Repr. 2, Carc. 1B	SVHC
BP_35	Förhandsregistrerad	-	-
BP_36	Förhandsregistrerad	-	-

Litteraturgenomgången visade att de flesta studier i den öppna litteraturen (PubMed) som väntat återfanns för BPA (BP_01). Därefter kom fenoltalein (BP_31), följt av (i fallande ordning) bisfenolerna tetrabrombisfenol A (BP_15), BPF (BP_04), BPS (BP_06), BPAF (BP_02), bensofenon-2 (BP_28).

För bisfenolerna i denna grupp (Tabell 10) återfanns studier av varierande bredd och djup, gjorda på däggdjur. I de studier vi identifierat som relevanta för bisfenolerna är det råttan och mus som undersökts. För dessa bisfenoler redovisas dessutom i flera fall även studier på icke-däggdjur och cellkultur försök. I enstaka fall finns också epidemiologiska studier på människa.

Exempel på resultat i studier för ämnen i denna grupp som är relaterade till reproduktionstoxicitet och hormonstörande aktivitet är till exempel förändrad livmodervikt, störd fortplantningscykel, endometriosis, minskad fruktsamhet, bröstkörtelförändringar, förändrad testikel- och prostatavikt, minskat antal spermier och försämrade spermiekvalitet, förändrade köns- och sköldkörtelhormonnivåer och försämrade steroidhormonproduktion.

7.1.2 Bisfenoler med positiva resultat i icke-däggdjur eller oklara resultat i däggdjur

Toxicitetsstudier kan utföras på andra djur än däggdjur. Istället kan man använda till exempel groddjur, fiskar, kräldjur och fågel som modellsystem. Icke-däggdjursarter som undersökts i de studier vi identifierat för bisfenolerna är fisk och groda. För de flesta bisfenolerna i denna grupp (Tabell 11) är det dock oklara resultat i försök på däggdjur (råtta och mus) som ligger till grund för inkludering i just denna grupp. Cellkultur försök kan ge stöd i form av information om endokrina mekanismer. Vi noterade att det för bisfenolerna i denna grupp finns färre studier att tillgå än för bisfenolerna med positiva resultat i däggdjur.

Resultaten för studier relaterade till potentiell hormonstörning eller reproduktionstoxicitet inkluderar störd tyroideahormon- och PPAR γ -signalering, påverkan på den basala ämnesomsättningen, viktökning, förändring av livmodervikt, lägre andel graviditeter, förändring av testikel- och bitestikelvikt och effekter på bröstkörtelvävnad.

Tabell 11. Bisfenoler med positiva resultat för hormonstörande aktivitet i icke-däggdjur eller oklara resultat i däggdjur.

BP##	Status registrering i Reach	Harmoniserad klassificering (hälsa)	Regulatorisk aktivitet
BP_03 (BPAP)	Registrerad (NONS)	-	-
BP_10	Registrerad	-	-
BP_11	Registrerad	-	RMOA
BP_16	Förhandsregistrerad	-	-
BP_21	Registrerad	-	SEv
BP_22	Registrerad	-	SEv
BP_24	Registrerad	-	-
BP_37	Registrerad	-	-
BP_39	Förhandsregistrerad	-	-

7.1.3 Bisfenoler med positiva resultat i cellstudier

För denna grupp av ämnen (Tabell 12) finns resultat från studier på celler. Cellstudier används ofta för screening av potentiellt hormonstörande egenskaper. Man kan använda cellinjer från olika djurslag, inklusive celler från normal vävnad i form av primärkulturer eller omogna normala celler (stamceller eller progenitorceller). Man kan också använda immortaliserade cancercellinjer. För att undersöka om ett kemisk ämne eller ett hormon aktiverar en viss receptor kan man använda celler som är genetiskt modifierade så att aktivering av receptorn leder till aktivering av en så kallad rapportör gen. Man kan också undersöka om ett kemiskt ämne kan hämma förmågan hos en receptor att förmedla ett svar i cellen. Man sätter då till ett hormon som man vet aktiverar receptorn i fråga, och sedan tillsätter man ämnet och studerar om aktiviteten hos rapportör genen minskar. En fördel med studier på celler med rapportör genen är att man kan studera aktiviteten hos humana receptorer, för att få en bild av hur signaleringen påverkas i människa.

Cellstudier används ofta i screeningsyfte för att ta reda på vilka hormonstörande egenskaper ett ämne kan ha. Man kan studera effekter på cellsignalering, utsöndring av hormoner eller andra bioaktiva ämnen, cellernas överlevnad, celledelning, med mera.

Cellkultur försöken som utförts för bisfenolerna visade antiandrogena och östrogena effekter, samt i en studie hämmad glukokortikoidsyntes. I en levercellstudie visade man att bisfenolen bioaktiverades.

Tabell 12. Bisfenoler med positiva resultat för hormonstörande aktivitet i cellstudier.

BP##	Status registrering i Reach	Harmoniserad klassificering (hälsa)	Regulatorisk aktivitet
BP_07 (BPZ)	Förhandsregistrerad	-	-
BP_08	NONS-registrerad	-	-
BP_09	Förhandsregistrerad	-	-
BP_30	Förhandsregistrerad	-	-
BP_33	Förhandsregistrerad	-	-

7.1.4 Bisfenoler där data saknas

För bisfenolerna i denna grupp (Tabell 13) har inga uppgifter om studier vad gäller hormonstörande eller reproduktionstoxiska egenskaper återfunnits i den öppna litteraturen eller i Reach- registreringarna (för de registrerade bisfenolerna). Detta gällde för 12 av de 39 bisfenolerna som ingick i litteraturgenomgången.

Tabell 13. Bisfenoler där data om hormonstörande aktivitet saknas.

BP##	Status registrering i Reach	Harmoniserad klassificering (hälsa)	Regulatorisk aktivitet
BP_12	Registrerad	-	-
BP_17	NONS-registrerad	-	-
BP_19	Registrerad	-	-
BP_20	Registrerad	-	SEv
BP_23	Registrerad	-	-
BP_25	Förhandsregistrerad	-	-
BP_26	Förhandsregistrerad	-	-
BP_27	Förhandsregistrerad	-	-
BP_29	Förhandsregistrerad	-	-
BP_32	Förhandsregistrerad	-	-
BP_34	Registrerad	-	-
BP_38	Förhandsregistrerad	-	-

7.2 Bisfenoler som används som läkemedel

I litteraturgenomgången noterade vi att några av de prioriterade bisfenolerna på nettolistan kan användas som läkemedel. Två av bisfenolerna, BP_35 och BP_36, är naturligt förekommande fytoöstrogener, och två andra ämnen, BP_29 och BP_37, är fytoöstrogenermetaboliter. Vissa epidemiologiska studier tyder på att vissa fytoöstrogener kan ha en naturligt skyddande effekt vid till exempel hormonberoende tumörer, eller vid åldrandet, medan vår genomgång visade att ämnena är dåligt utredda vad gäller effekter under utvecklingen. För att kunna godkännas som läkemedel måste växtbaserade substanser genomgå ett prövningsförfarande, och problemet med eventuella skadliga sidoeffekter bör omhändertas i den processen. De bedöms då vara av god kvalitet och säkra när de används enligt instruktion⁷².

Två av bisfenolerna på nettolistan, BP_33 och BP_34, är aktiva metaboliter av läkemedel. BP_33 är den aktiva metaboliten till cyklofenil, ett av IOK dopingklassat läkemedel. BP_34 är den aktiva metaboliten till laxermedlet Bisakodyl. Enligt registreringen är BP_34 en

⁷² Läkemedelsverket: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Vaxtbaserade-lakemedel-traditionella-vaxtbaserade-lakemedel-och-naturlakemedel/>

intermediär vid framställandet av Bisakodyl. Också dessa bisfenoler bör omhändertas i Läkemedelsverkets processer.

8 Riskbaserad analys

I denna utredning har över 200 bisfenoler identifierats som till sin kemiska struktur liknar BPA och som kan förkomma i Sverige eller i EU. Genom att kombinera information om möjliga användningsområden eller funktioner och information om potentiellt hormonstörande egenskaper från (Q)SAR-simuleringar prioriterades 39 av dessa bisfenoler, däribland BPA, för en djupare granskning. Information om regulatorisk status, användning och toxikologiska egenskaper sammanställdes i så kallade ämnesblad (se Bilaga 2). För att få en bild av möjliga framtida användningar inhämtades också information i patent.

För att identifiera bisfenoler med befintliga eller framtida risker, och som därmed är i behov av insatser, vägdes den insamlade informationen samman i en så kallad riskbaserad analys. Varje bisfenol bedömdes med avseende på förväntad exponering (hög-måttlig-låg) och på nivå av kunskap om reprotoxiska eller hormonstörande egenskaper (hög-måttlig-låg). I analysen har även den varierande tillgången på information vägts in.

I Figur 9 redovisas resultatet i form av en riskmatris, där den potentiella exponeringen kombinerats med kunskapsläget om hormonstörande egenskaper för respektive ämne. I de nästkommande avsnitten redovisas dels utgångspunkterna för grupperingen av de olika bisfenolerna, dels resultaten av den riskbaserade analysen.

		Kunskap om hormonstörande egenskaper			
		Hög	Måttlig	Låg	Dataunderlag saknas
Potentiell exponering	Hög	<i>BP_01</i> <i>BP_04*</i> <i>BP_05</i> <i>BP_06</i> <i>BP_18</i> <i>BP_28*</i>	<i>BP_03*</i>	<i>BP_07*</i>	<i>BP_17</i> <i>BP_19</i>
	Måttlig	<i>BP_14*</i> <i>BP_15</i> <i>BP_35*</i> <i>BP_36*</i>	<i>BP_21</i> <i>BP_22</i> <i>BP_24</i> <i>BP_37</i>	<i>BP_09*</i> <i>BP_30*</i>	<i>BP_20</i> <i>BP_26*</i> <i>BP_23</i> <i>BP_27*</i> <i>BP_25*</i> <i>BP_29*</i>
	Låg	<i>BP_02*</i> <i>BP_13</i> <i>BP_31</i>	<i>BP_10</i> <i>BP_11</i> <i>BP_16*</i> <i>BP_39*</i>	<i>BP_08</i> <i>BP_33*</i>	<i>BP_12</i> <i>BP_32*</i> <i>BP_34</i> <i>BP_38*</i>

Figur 9. Riskbaserad analys av 39 prioriterade bisfenoler. För att identifiera bisfenoler som är i behov av vidare insatser eller behov av ökad kunskap, grupperades bisfenolerna utifrån potentiell exponering och kunskapsnivå om hormonstörande och reproduktionstoxiska hälsoeffekter. Kursiv text; bisfenoler som ingår i regulatoriska aktiviteter under Reach-förordningen på EU-nivå. *Bisfenoler som inte är registrerade i Reach (det vill säga är endast förhandsregistrerade).

8.1 Riskbaserad gruppering – kategorisering av bisfenoler

8.1.1 Kategorisering utifrån potentiell exponering

Människor kan utsättas för BPA och andra bisfenoler från många olika källor. Ämnena kan till exempel läcka från polymera material, lossna från termopapper, eller vara en del av en kosmetisk produkt som appliceras på huden.

För att kunna få en indikation på en potentiell risk vid konsumentanvändning utfördes en kvalitativ uppskattning av den potentiella exponeringen. För de ämnen som är registrerade enligt Reach-förordningen skulle det vara möjligt att göra en mer utförlig uppskattning av exponeringen utifrån registreringsuppgifter, men eftersom endast hälften av de 39 bisfenolerna är registrerade enligt Reach-förordningen bedömdes det inte vara relevant i nuläget. Istället uppskattades den potentiella exponeringen enbart utifrån det huvudsakliga identifierade användningsområdet eller funktionen. Den totala kvantiteten av ett specifikt ämne som används för en viss användning (till exempel från data i en eventuell Reach-registrering eller det svenska produktregistret) har inte heller beaktats, då data inte är tillgänglig för samtliga 39 bisfenoler.

De utgångspunkter som använts för kategorisering av den potentiella exponeringen var följande:

- **Låg potentiell exponering:** Användning i polymera material, pga låga halter av (rest)monomerer i materialet⁷³. Användning som pH-indikatorer.
- **Måttlig potentiell exponering:** Användningen som antioxidant eller UV-stabilisator (förutom i kosmetiska produkter).
- **Hög potentiell exponering:** Användning i termopapper, eftersom ämnet förekommer i fri form med hög sannolikhet för avgivning. Användning som antioxidant eller UV-stabilisator i kosmetiska produkter.

8.1.2 Kategorisering utifrån kunskap om hormonstörande egenskaper

För att karaktärisera en risk för ett visst ämne jämförs i normalfallet ämnets förmåga att inducera en skadlig effekt med den förväntade exponeringsnivån. I detta fall finns (Q)SAR-prediktioner för misstänkt hormonstörande egenskaper för 38 av de 39 bisfenoler som ingick i den djupare kartläggningen. Som diskuteras i avsnitt 7 visade litteraturgenomgången att för de bisfenoler där det finns information om hormonstörande eller reproduktionstoxiska hälsoeffekter kunde denna misstanke inte avfärdas i något fall. Litteraturgenomgången visade också att kunskapsläget för de olika bisfenolerna varierar, från omfattande studier utförda i relevanta däggdjursmodeller till enkla screeningstudier i cellmodeller. För många ämnen finns ingen tillgänglig data alls. Vid genomgången av litteraturen gjordes ingen värdering av kvaliteten på tillgänglig data. Sammantaget gör detta att det i det här fallet inte går att säga att egenskaperna för en viss bisfenol är mer problematiska än för en annan. Därmed går det inte att kategorisera bisfenolerna utifrån faroegenskaperna som sådana, och det går inte att göra en regelrätt riskbedömning för ämnena. Istället har vi utgått från kunskapsnivån för de olika bisfenolerna i den riskbaserade analysen.

⁷³ Ingen hänsyn har tagits till exponering via födan från livsmedelsförpackningar då det inte ingår i uppdraget. Ingen hänsyn har heller tagits till en eventuell konsumentexponering för monomerer i icke-härdade kemiska produkter.

De utgångspunkter som använts för kategorisering av kunskapsnivån var följande:

- **Låg kunskapsnivå:** Positiva resultat i cellstudier.
- **Måttlig kunskapsnivå:** Positiva resultat i studier i icke-däggdjur eller oklara resultat i studier i däggdjur.
- **Hög kunskapsnivå:** Positiva resultat i däggdjursstudier.

Därtill var det en grupp av bisfenoler som saknade information om hormonstörande eller reproduktionstoxiska hälsoeffekter i den öppna litteraturen.

8.2 Resultat riskbaserad analys

I de redovisade resultaten har vi särskilt beaktat bisfenoler som kan utgöra problem för människors hälsa, dvs som har hög potentiell exponering och där det finns dataunderlag om toxikologiska effekter. Vi diskuterar även bisfenoler där det finns begränsad kunskap om effekter på människors hälsa.

8.2.1 Bisfenoler som kan utgöra problem för människors hälsa

I den riskbaserade analysen antogs användning i termopapper leda till hög exponering, eftersom bisfenolen då finns i fri form på pappersytan och sannolikheten för avgivning är hög. Även användning som antioxidant eller UV-stabilisator i kosmetiska produkter antogs leda till hög exponering. Totalt har 10 av de 39 prioriterade bisfenolerna denna typ av användning eller funktion. För sex av dessa finns redan nu rapporter om misstänkt hormonstörande eller reproduktionstoxiska effekter (se gruppen högst upp till vänster i Figur 9). Dessa sex bisfenoler identifierades således som ämnen som potentiellt kan utgöra problem för människors hälsa, och bedöms därför vara mest prioriterade för analys om behov av riskbegränsande åtgärder. Ett av de sex ämnena är BPA (BP_01), för vilket det redan vidtagits en rad riskminskande åtgärder i EU inom ramen för Reach-förordningen. För resterande fem ämnen har arbete med att analysera lämpliga riskminskande åtgärder också påbörjats. Flera av de sex ämnena ingår dessutom i andra processer under Reach-förordningen. Det handlar antingen om ämnesutvärdering (SEv) eller identifiering som SVHC för kandidatförteckningen. Kemikalieinspektionen har inom ramen för det löpande Reach-arbetet i EU påbörjat ett arbete med att ta fram riskhanteringsanalyser för två av dessa bisfenoler (BP_04 (BPF) och BP-18).

För de återstående 4 bisfenolerna med hög potentiell exponering är kunskapsläget om hormonstörande eller reproduktionstoxiska effekter sämre eller saknas helt. Dessa ämnen används idag i små volymer och exponeringen för dem är därför sannolikt begränsad. Två av ämnena (BP_03 och BP_07) är dessutom endast förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen, vilket innebär att vi inte vet om de faktiskt förekommer på den europeiska marknaden. Mer information förväntas inkomma för dessa ämnen om de registreras enligt Reach-förordningen, vilket senast måste ske under år 2018 för ämnen som används i volymer över 1 ton. Vi bedömer dock att det finns en risk att användningen av, och därmed exponeringen för, dessa fyra bisfenoler kan öka i och med att BPA fasas ut, framför allt när det gäller användningsområdet termopapper. Mer kunskap om hur användningsmönster av dessa bisfenoler ändras framöver är därför nödvändig.

8.2.2 Bisfenoler med begränsad kunskap om effekter på människors hälsa

För en stor andel av bisfenolerna är kunskapen om hormonstörande eller reproduktionstoxiska effekter begränsade. För 17 av de 39 bisfenolerna finns i den öppna litteraturen endast resultat från enkla screeningtester i cellodlingar eller så saknas data helt. Detta är i sig problematiskt,

eftersom samtliga bisfenoler som ingick i kartläggningen har valts ut utifrån både sina potentiellt BPA-likade hormonstörande egenskaper, och att de i vår undersökning konstateras förekomma på den europeiska och svenska marknaden. Det finns alltså behov av att öka kunskapsnivån för ämnena avseende dessa effekter. Återigen gäller dock att en stor andel av dessa bisfenoler (mer än hälften) endast är förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen, och vi vet inte om de faktiskt förekommer på den europeiska marknaden. Om dessa ämnen registreras enligt Reach-förordningen förväntas mer information inkomma, vilket för lågvolymännen senast måste ske senast under 2018.

9 Slutsatser och plan för myndighetens fortsatta arbete med bisfenoler

I den här utredningen har Kemikalieinspektionen tagit ett brett grepp om den kemiska gruppen bisfenoler. Vi har kartlagt vilka bisfenoler som förekommer i Sverige och i EU, sammanställt information om dessa ämnen, samt analyserat behovet av åtgärder för att hantera befintliga eller framtida risker. För att kunna angripa ämnesgruppen på ett systematiskt sätt har Kemikalieinspektionen utvecklat en ny screeningmetodik som gör det möjligt att ur en stor grupp av ämnen identifiera och prioritera ämnen som kan behöva åtgärdas. I utredningen har vi också analyserat information i patent för att få en bild av inom vilka användningsområden bisfenoler kan komma att användas i framtiden.

Kemikalieinspektionen har identifierat över 200 ämnen som till den kemiska strukturen är lika BPA och som kan förekomma på den europeiska marknaden. Av dessa kan 37 ämnen ha hormonstörande egenskaper som liknar de hos BPA och kan användas på ett sätt som leder till att konsumenter exponeras. En närmare granskning av befintlig information om de 37 ämnena visar att sex bisfenoler kan vara problematiska ur ett riskperspektiv och bör därför prioriteras. För samtliga dessa sex bisfenoler är åtgärder pågående eller redan planerade i EU. Kemikalieinspektionen har exempelvis påbörjat utredningar av olika alternativ för riskbegränsande åtgärder för två av de sex bisfenolerna. Om det finns behov kommer vi föreslå åtgärder för dessa ämnen.

I följande avsnitt ger vi en redogörelse över slutsatser från kartläggningen, följt av en plan för vårt fortsatta arbete med ämnesgruppen bisfenoler.

9.1 Slutsatser från kartläggningen

9.1.1 *Kemikalieinspektionen föreslår i nuläget inga nya regler för bisfenoler*

Nationella begränsningar

Enligt uppdraget från regeringen ska Kemikalieinspektionen undersöka och i lämpliga fall föreslå nationella åtgärder. Om vi bedömer det nödvändigt ska vi också föreslå nationella begränsningar. Generellt kan det vara möjligt att föreslå nationella begränsningsregler för kemiska ämnen som inte är reglerade på EU-nivå. En förutsättning är att det finns starka argument gällande risk för människors hälsa eller för miljön.

Kemikalieinspektionen bedömer att det i dagsläget inte är möjligt att föreslå nya nationella regler för bisfenoler. Anledningen är att vi idag saknar tillräcklig information om hur bisfenolerna används och om deras toxikologiska effekter för att någon risk ska kunna påvisas. Inte heller vid beaktande av försiktighetsprincipen bedömer vi att vi inom ramen för uppdraget har tillräcklig kunskap för att kunna avgöra om det finns en vetenskapligt grundad misstanke om risker med bisfenoler. Det faktum att samtliga bisfenoler som valdes ut för den fördjupade kartläggningen kan ha liknande hormonstörande egenskaper som BPA gör dock att det finns skäl att fortsätta granska denna grupp av ämnen.

I kartläggningen har vi identifierat sex bisfenoler (bland dem BPA) som skulle kunna vara problematiska ur ett riskperspektiv. Inom EU pågår utredningar av möjliga riskbegränsande åtgärder för samtliga sex bisfenoler inom ramen för kemikalielagstiftningen Reach, en förordning på EU-nivå. Till exempel analyserar Echa om det finns behov att förbjuda BPS i termopapper. Kemikalieinspektionen är utvärderande myndighet för två av ämnena (BP_04

(BPF) och BP_18). Vi har påbörjat analyser av olika alternativ till riskbegränsande åtgärder för dessa ämnen och om det finns behov kommer vi att föreslå åtgärder för dem.

Många bisfenoler används, i jämförelse med BPA, i små volymer och i vad som mestadels bedöms vara nischanvändningar. Exponering för dessa bisfenoler utgör därför sannolikt inte något problem idag. Flera av dem (totalt 12 stycken, däribland BPA) är identifierade för åtgärder under Reach-förordningen. Genom denna kartläggning har Kemikalieinspektionen identifierat vilka bisfenoler som kan förekomma på den svenska och europeiska marknaden. Vi kan därmed snabbt agera om deras användningsmönster skulle ändras framöver eller om det skulle komma fram ny information.

EU-begränsningar

Kemikalieinspektionen föreslår inte heller nya regler för bisfenoler på EU-nivå i nuläget. Som nämnts ovan saknar vi idag tillräcklig information om hur bisfenolerna används och om deras toxikologiska effekter för att kunna påvisa några risker.

I Reach-förordningen finns ett alternativt sätt att begränsa kemiska ämnen inom EU, det så kallade snabbspåret (artikel 68.2, se avsnitt 3.1.2). Sedan år 2016 har BPA en harmoniserad klassificering för reproduktionstoxicitet i farokategori 1B (Repr. 1B), eftersom ämnet kan skada fertiliteten. Tidigare hade BPA klassificering i den lägre farokategorin 2 (Repr. 2). Därmed skulle det vara möjligt att föreslå EU-kommissionen att införa en begränsning för BPA för vissa varugrupper. En sådan varugrupp skulle kunna vara barnartiklar.

Kemikalieinspektionen utredde dock år 2012 behovet av ytterligare förbud mot BPA i leksaker och barnartiklar för att minska barns exponering. Kemikalieinspektionen föreslog då inga ytterligare förbud mot BPA eftersom endast en mycket liten risk kunde påvisas (KemI, 2012b). I rapporten slår vi också fast att användningen av BPA i material för barnartiklar har en nedåtgående trend. Inom ramen för den här utredningen har vi ingen ytterligare information som motsäger de tidigare slutsatserna avseende BPAs förekomst i barnartiklar. Vi bedömer därför att BPA i dagsläget inte är en prioriterad kandidat för Kemikalieinspektionen att driva en begränsning för enligt artikel 68.2 i Reach-förordningen. Sannolikt skulle den riskminskande effekten med ett sådant förbud vara mycket liten.

9.1.2 En ny screeningmetodik baserad på stegvis gruppering ger ökad effektivitet i kemikaliekontrollen

För att identifiera bisfenoler har Kemikalieinspektionen utvecklat en ny screeningmetodik som gör det möjligt att ur stora ämnesgrupper på ett systematiskt sätt identifiera och prioritera ämnen som kan behöva åtgärdas. Metodiken kan beskrivas som ett stegvist förfarande, där ämnen grupperas utifrån kemisk struktur, användningsmönster och potentiell hormonstörande aktivitet (enligt datasimuleringar). Eftersom metodiken är allmängiltig kan den också tillämpas på andra ämnesgrupper.

Att hantera ämnen gruppvis är ett sätt att öka effektiviteten i kemikaliekontrollen. En gruppering av strukturlika ämnen möjliggör identifiering och bedömning av ämnen med likartade inneboende egenskaper. Därmed kan risken att ett ämne byts ut mot ett annat ämne som medför lika stora risker, så kallad ”osund substitution”, motverkas.

I utredningen har den danska (Q)SAR-databasen använts som huvudsaklig källa för att identifiera bisfenoler som har liknande kemisk struktur som BPA. Framförallt har vi beaktat ämnen som är förhandregistrerade enligt Reach-förordningen. Genom denna avgränsning kommer vi dock inte att täcka in de ämnen som förekommer i varor som tillverkas utanför EU och som sedan importeras till Sverige och EU. Vi bedömer det dock som troligt att de

bisfenoler som identifierats inom ramen för denna utredning också är de som är mest relevanta ur ett varuperspektiv. Vi har emellertid inte analyserat detta vidare.

9.1.3 Det finns över 200 bisfenoler som är strukturlika BPA

Kemikalieinspektionen har identifierat över 200 ämnen som till den kemiska strukturen liknar BPA och som potentiellt kan förekomma i kemiska produkter och varor (se Bilaga 1). Resultatet visar att ämnesgruppen bisfenoler är komplex och att det finns långt fler bisfenoler än de runt 15 ämnen man brukar syfta på när man pratar om bisfenoler (det så kallade bisfenolalfabetet). Det står också klart att om man enbart utgår från en fördefinierad grupp bisfenoler, till exempel ämnen i det så kallade bisfenolalfabetet, riskerar man att förbise andra relevanta ämnen som kan vara aktuella som substitutionskandidater i specifika tillämpningar.

9.1.4 Kemikalieinspektionen identifierar 37 bisfenoler som kan ha hormonstörande egenskaper och som kan leda till att konsumenter exponeras

Från de identifierade bisfenolerna valde vi ut de bisfenoler som är mest prioriterade ur ett riskperspektiv för en djupare granskning. En utgångspunkt för prioriteringen var att det skulle finnas en indikation på att ämnena har en användning som kan leda till att konsumenter exponeras för dem och att ämnena kan ha hormonstörande egenskaper som liknar de BPA har. Detta gav ett urval på 38 bisfenoler, däribland BPA. Resultatet innebär alltså att det finns 37 bisfenoler som kan ha hormonstörande egenskaper som liknar BPA och som kan leda till att konsumenter exponeras. Ytterligare ett ämne lades till den slutgiltiga listan baserad på sin harmoniserade klassificering för reproduktionstoxicitet. Prioriteringen gav således ett slutgiltigt urval av 39 bisfenoler.

För att identifiera ämnen med potentiellt hormonstörande effekter användes resultat från datasingleringar i den danska (Q)SAR-databasen, så kallade (Q)SAR-prediktioner. Resultaten från datasingleringarna indikerar om ett ämne med en viss kemisk struktur kan inducera en viss biologisk effekt. I denna utredning användes två beskrivna mekanismer för BPAs hormonstörande effekter (östroger respektive anti-androgen aktivitet). Det är värt att notera att i och med denna avgränsning kan vi ha undgått att identifiera bisfenoler med andra potentiellt hormonstörande eller reproduktionstoxiska egenskaper i denna kartläggning. För framtida behov är det dock möjligt att screena bisfenoler (eller andra ämnen) utifrån andra hormonstörande mekanismer eller till exempel reproduktionstoxiska effekter, baserat på (Q)SAR-prediktioner.

(Q)SAR-metodiken utvecklas kontinuerligt och det finns flera olika (Q)SAR-modeller att utnyttja. Inom ramen för den här utredningen utnyttjades däremot endast ett av verktygen. Kemikalieinspektionen ser ett fortsatt behov av att följa utvecklingen av området och att även utnyttja andra (Q)SAR-verktyg i screeningen av grupper av ämnen för eventuella vidare riskminskande åtgärder.

9.1.5 Bisfenoler som kan vara problematiska ur ett riskperspektiv är omhändertagna på EU-nivå

Information om regulatorisk status, användning och toxikologiska egenskaper för de 39 prioriterade bisfenolerna sammanställdes i så kallade ämnesblad (se Bilaga 2). För att få en bild av möjliga framtida användningar hämtade vi också information i patent. Informationen vägdes sedan samman i en så kallad riskbaserad analys, där varje bisfenol bedömdes med avseende på förväntad exponering och på nivå av kunskap om reproduktionstoxiska eller

hormonstörande egenskaper. Därmed kunde vi identifiera de bisfenoler som kan ha befintliga eller framtida risker, och som därför är i behov av vidare insatser.

Den riskbaserade analysen visar att det finns sex bisfenoler som har egenskaper och användningsmönster som skulle kunna vara problematiska ur ett riskperspektiv, bland dem BPA. Det är dock viktigt att poängtera att vi inom ramen för det här utredningen inte har gjort en regelrätt riskbedömning av ämnena, utan resultatet ska ses som en indikation om möjlig risk. För samtliga sex ämnen är emellertid utredningar av möjliga riskbegränsande åtgärder initierade i EU inom ramen för Reach-förordningen. Vi har inlett utredningar av möjliga riskbegränsande åtgärder för två av dessa sex bisfenoler. Flera av de undersökta bisfenolerna ingår dessutom i andra processer under Reach-förordningen. Det handlar antingen om ämnesutvärdering eller identifiering som SVHC-ämne för kandidatförteckningen i Reach-förordningen (det vill säga ett ämne som kan ha allvarliga effekter på människors hälsa eller för miljön). Totalt är 12 av de 39 bisfenolerna identifierade för åtgärder under Reach-förordningen.

9.1.6 Mer kunskap om bisfenolers användningsmönster och toxikologiska effekter behövs

För att få information om huvudsakliga användningsområden för de 39 prioriterade bisfenolerna använde vi information som tillverkare och importörer har angett i sina Reach-registreringar till Echa. Även internetkällor och publicerade rapporter användes. Vi har också utnyttjat information i patent för att identifiera möjliga framtida användningsområden. Det står klart att för många av bisfenolerna saknas detaljerad information om hur de används. För att få en kvantitativ uppskattning av exponeringen krävs det en mer ingående kunskap om användningen i specifika tillämpningar.

Även informationen om toxikologiska effekter är bristfällig eller saknas helt för nära hälften av bisfenolerna. Det kan vara allvarligt med tanke på att urvalet av vilka bisfenoler som skulle utredas djupare baserades på potentiellt hormonstörande aktivitet. Det är även värt att notera att för de bisfenoler där det finns studier om toxikologiska effekter stödjer studieresultaten prediktionerna om endokrin aktivitet från (Q)SAR. Detta visar på nödvändigheten att öka samhällets kunskapsnivå för de bisfenoler där data saknas eller är bristfällig idag. En majoritet av dessa ämnen är endast förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen. Det är därför möjligt att mer kunskap om användningar och inneboende egenskaper blir tillgänglig efter den sista registreringsomgången i Reach-förordningen år 2018. Det är emellertid osäkert i vilken utsträckning ett registreringsunderlag kommer att finnas tillgängligt för de prioriterade bisfenolerna år 2018.

9.1.7 Patent är en värdefull källa till information om framtida användningar.

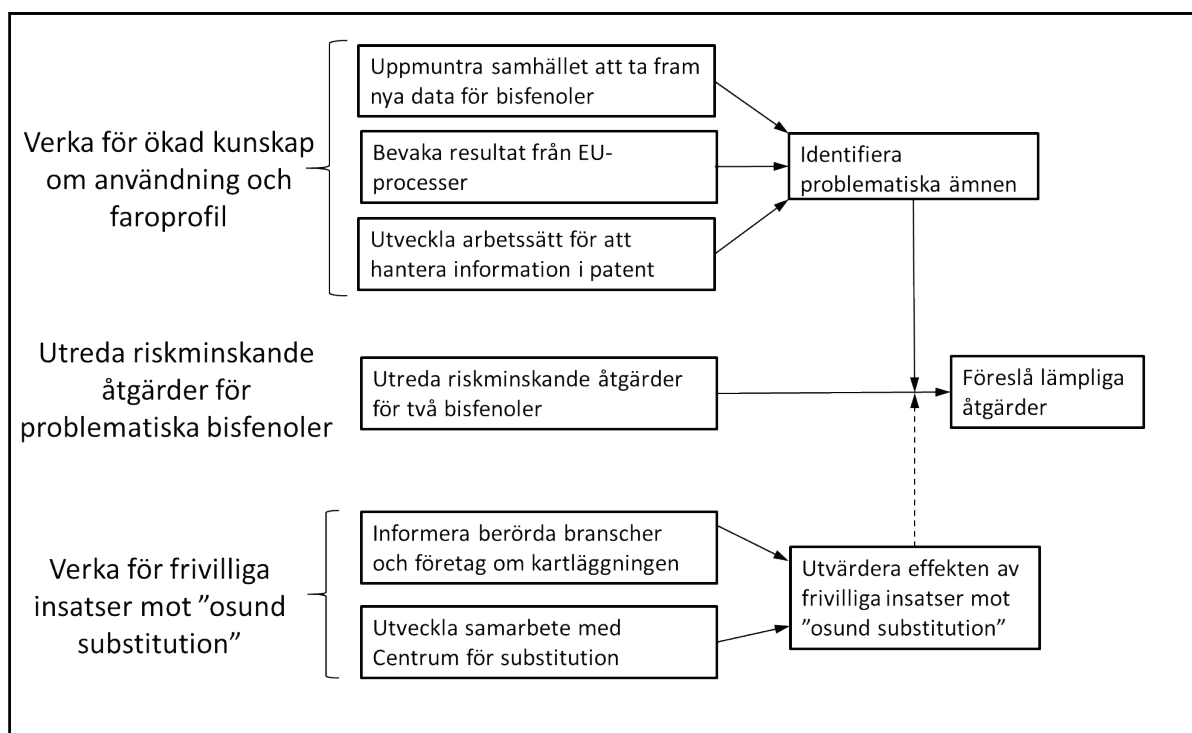
I och med att BPA fasas ut inom specifika tillämpningsområden finns en risk att marknaden övergår till andra bisfenoler med problematiska egenskaper, så kallad "osund substitution". Användningen av bisfenoler som framkallare i termopapper har pekats ut som ett sådant område. Genom analys av patent har vi identifierat flera bisfenoler med potentiell användning i termopapper, varav några bisfenoler som inte har nämnts i det sammanhanget tidigare. Detta visar att patent utgör en värdefull källa för information om möjliga framtida användningar.

9.2 Plan för Kemikalieinspektionens fortsatta arbete med bisfenoler

Kemikalieinspektionen föreslår inga nya regler för bisfenoler inom ramen för den här utredningen, varken nationellt eller på EU-nivå. Genom denna kartläggning har vi dock identifierat vilka bisfenoler som kan förekomma på den svenska och europeiska marknaden. Därmed har vi förutsättningar för att hålla relevanta bisfenoler under bevakning, så att vi snabbt kan agera om till exempel användningsmönster skulle ändras eller om ny information skulle framkomma som innebär att nya risker kan förutses.

I det följande avsnittet redovisar vi vilka insatser vi kommer att vidta i vårt fortsatta arbete med ämnesgruppen bisfenoler. Insatserna är indelade i tre huvudkategorier (se avsnitt 9.2.1-9.2.3 och Figur 10). Insatserna och behoven av fortsatt arbete gäller både för enskilda ämnen identifierade i kartläggningen och för den screeningmetodik som utvecklats inom ramen för den här utredningen.

Konsekvenserna av de insatser som planeras förväntas inte vara betydande och inte medföra höga kostnader för samhället eller för företag. En konsekvensanalys redovisas därför inte.



Figur 10. Beskrivning av Kemikalieinspektionens plan för fortsatt arbete med att hantera befintliga eller framtida risker med bisfenoler.

9.2.1 Verka för ökad kunskap om användning och faroprofil

Uppmuntra samhället att ta fram ny data för bisfenoler

Kemikalieinspektionen anser att det är motiverat att vidta insatser för att öka samhällets kunskap om bisfenolers användning och toxikologiska effekter. Granskningen av tillgänglig litteratur och information om de 39 bisfenoler som ingick i den detaljerade kartläggningen visar att dataunderlaget om användning och inneboende egenskaper är så pass bristfälligt att det inte är möjligt att dra slutsatser om ämnens hälsorisker. Ämnens potentiellt

hormonstörande egenskaper gör dock att flera av dem bör utvärderas vidare, särskilt i de fall där användningen kan leda till hög exponering av känsliga grupper i samhället, till exempel konsumenter.

Det finns således ett behov av mer information från tillverkare och importörer i registreringsprocessen i Reach-förordningen, men även från forskare inom området. Kemikalieinspektionen kommer därför att aktivt sprida resultaten från denna utredning till forskarsamhället och till andra myndigheter i Sverige och inom EU. Vi avser dessutom att verka för att flera bisfenoler ingår i den hälsorelaterade miljöövervakningen. Syftet är att få ökad kunskap om människors exponering.

Bevaka resultat från EU-processer och vid behov vidta åtgärder

Många av ämnena som ingick i den detaljerade kartläggningen är endast förhandsregistrerade enligt Reach-förordningen. Den sista tidsfristen för registrering infaller 1 juli 2018 och mer information om användningar och inneboende egenskaper förväntas då bli tillgänglig. Kemikalieinspektionen avser därför att år 2018 göra en översyn av de bisfenoler som identifierats i kartläggningen inom ramen för myndighetens löpande arbete med prioritering av ämnen för möjliga åtgärdsförslag. Det kommer då att stå klart vilka bisfenoler som faktiskt förekommer på den europeiska markanden (i volymer över 1 ton) och hur de används. Om den nya informationen om användning och toxikologiska effekter föranleder att ytterligare insatser bör vidtas kommer vi att föreslå sådana insatser.

Flera av ämnena är dessutom föremål för olika utredningar på EU-nivå. Till exempel är några av ämnena upptagna för fördjupade ämnesutvärderingar inom Reach-förordningen. Om utvärderingarna bekräftar misstankarna om ämnenas hälsofarliga effekter, till exempel att de har hormonstörande egenskaper, kan de föras upp på kandidatförteckningen i Reach-förordningen. Det skulle innebära att deras användning kan komma att tillståndsprövas. Det faktum att Reach föreskrivande kommitté i juni 2017 beslutade om att föra in BPA på kandidatförteckningen i Reach-förordningen som hormonstörande för människor visar att det är möjligt att identifiera bisfenoler som hormonstörande inom ramen för Reach-förordningen. Kemikalieinspektionen kommer bevaka resultaten av dessa utredningar på EU-nivå och vid behov överväga ytterligare åtgärder.

Utveckla arbetssätt för att hantera information i patent

Användningen av patentdatabaser har lett till ny kunskap om hur bisfenoler används. Kemikalieinspektionen anser att patentdatabaser är en allt för lite utnyttjad informationskälla för identifiering av kemikaliers potentiella användningar. Speciellt intressant är möjligheten att prognostisera framtida användningar. En vidareutveckling av metodiken för att inkludera patentinformation i den regulatoriska kemikaliekontrollen är därför av stort intresse. Vi kommer därför utveckla metodiken för att hantera information i patent för att få en tydligare bild av möjliga framtida användningsområden. Vi har initierat ett utvecklingsarbete i samarbete med Patent- och registreringsverket i syfte att förbättra kunskapen om kemikaliers möjliga framtida användningsområden.

9.2.2 *Utreda riskminskande åtgärder för bisfenoler som identifierats som problematiska*

Resultaten från kartläggningen har visat på att det finns sex bisfenoler som kan vara problematiska ur ett riskperspektiv. För samtliga är åtgärder redan planerade i EU. Kemikalieinspektionen har påbörjat analyser av olika alternativ för riskminskande åtgärder

för två av de sex bisfenolerna. Om det finns behov kommer vi föreslå åtgärder för dessa ämnen.

9.2.3 Verka för frivilliga insatser mot osund substitution

Det finns risk att användningen av andra bisfenoler ökar i och med att BPA fasas ut. Kemikalieinspektionen ska därför verka för att företag, som på frivillig väg väljer att ersätta BPA, kan göra välgrundade val som leder till en sund substitution. Det finns idag alternativ till bisfenoler inom flera användningsområden. Det kan handla både om att använda andra kemiska ämnen för en viss användning eller att använda en helt annan teknisk lösning.

Informera berörda branscher och företag

För att ge förutsättningar för en sund substitution kommer Kemikalieinspektionen informera berörda företag och branscher om resultaten från kartläggningen. Ett exempel på en lämplig bransch är tillverkare och yrkesmässiga användare av termopapper, men även andra branscher kan vara aktuella. Syftet är också att få en bild av om och hur bisfenolers användningsmönster kommer att ändras framöver. Om det finns en efterfrågan kommer vi att överväga att inleda en dialog med de företag som vill ha ytterligare vägledning.

Utveckla samarbete mellan Kemikalieinspektionen och blivande Centrum för substitution

Det finns flera beröringspunkter mellan den metodik som utvecklats inom ramen för den här utredningen och det ansvarsområde som Centrum för substitution föreslagits få, till exempel när det gäller att identifiera alternativ till farliga ämnen. Resultat och erfarenheter från denna utredning kommer att användas i kommande diskussioner om former för ett samarbete mellan det blivande centret och Kemikalieinspektionen.

10 Litteraturförteckning

- Acconcia F *et al.* 2015. *Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose Response.* 2015 Oct 7;13(4).
- Alonso-Magdalena P *et al.* 2012. *Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways.* *Mol Cell Endocrinol.* 2012 May 22;355(2):201-7.
- ANSES, 2013a. *Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens.*
- ANSES, 2013b. *Opinion of the French Agency for food, environmental and occupational health & safety on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE.*
- ANSES, 2013c. *Substitution du bisphénol A.*
- Auyeung B *et al.* 2013. *Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition.* *Pflugers Arch.* 2013 May;465(5):557-71.
- Biomonitoring California, 2012. (SGP meeting). *p,p'-Bisphenols and diglycidyl ethers of p,p'-bisphenols.*
- CosIng, 2016. <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>.
- Dickerson SM och Gore AC. 2007. *Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle.* *Rev Endocr Metab Disord.* 2007 Jun;8(2):143-59.
- Dillström P, 2017. *Patent som källa för att analysera förekomst och användning av poly- och perfluorerade alkylsubstanser (PFAS).* Masterexamensarbete/Uppsala universitet.
- Dong S *et al.* 2011. *Bisphenol A induces a rapid activation of Erk1/2 through GPR30 in human breast cancer cells.* *Environ Pollut.* 2011 Jan;159(1):212-8.
- Echa, 2015. *Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA).* Tillgänglig: <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/d52d2c6b-2f1c-4ddf-bb44-4e3e42ea1820>.
- Echa, 2016. *Annex XV report, Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in Reach article 57. Bisphenol A.* Tillgänglig: <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/1434e531-b7e2-45b3-92ee-67fc59dc593d>.
- Echa, 2017. *Annex XV report, Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in Reach article 57. Bisphenol A.* Tillgänglig: <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/93bf4be3-9af6-d7ca-8b07-4e8fb42bad11>.
- Echa, Decision ED/01/2017, *Inclusion of substances of very high concern in the Candidate List for eventual inclusion in Annex XIV.* Tillgänglig: <https://echa.europa.eu/documents/10162/36834f25-582c-0855-37fb-bd20b409382c>.
- Echa, Decision ED/30/2017, *Inclusion of substances of very high concern in the Candidate List for eventual inclusion in Annex XIV.* Tillgänglig: <https://echa.europa.eu/documents/10162/eed2c09-2263-25ad-49cd-a0926736c877>.
- Efsa, 2015. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978>.
- EuPIA, 2013. <http://www.eupia.org/?id=29>.

EU-domstolen, 2010. *Dom av den 24 juni 2010 i de förenade målen P. Ferrero e C. SpA mot Agenzia delle Entrate (C-338/08) och General Beverage Europe BV mot Agenzia delle Entrate – Ufficio di Torino (C-339/08)*.

Europaparlamentet, 2013. *Resolution of 14 March 2013 on the protection of public health from endocrine disruptors (2012/2066(INI))*. Tillgänglig: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2013-0091+0+DOC+XML+V0//EN>.

Ferreira LL *et al.* 2015. *Bisphenol A as epigenetic modulator: setting the stage for carcinogenesis?* Eur J Clin Invest. 2015 Jan;45 Suppl 1:32-6.

Fitzgerald AC *et al.* 2015. *Bisphenol A and Related Alkylphenols Exert Nongenomic Estrogenic Actions Through a G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (Gper)/Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Pathway to Inhibit Meiotic Maturation of Zebrafish Oocytes*. Biol Reprod. 2015 Dec;93(6):135.

Food Packaging Forum, 2016. Dossier – Can coatings.

Gore AC *et al.* 2015. *EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals*. Endocr Rev. 2015 Dec;36(6):E1-E150.

Gyllenhammar I *et al.* 2017. *Diverging temporal trends of human exposure to bisphenols and plastisizers, such as phthalates, caused by substitution of legacy EDCs?* Environ Res. 2017 Feb;153:48-54.

Kemikalieinspektionen, 2011. *Rapport nr 2/11. Bisfenol A – Rapport från ett regeringsuppdrag*. Sundbyberg: Kemikalieinspektionen.

Kemikalieinspektionen, 2012a. *Rapport nr 4/12. Bisfenol A i kassakvitton – rapport från ett regeringsuppdrag*. Sundbyberg: Kemikalieinspektionen.

Kemikalieinspektionen, 2012b. *Rapport nr 6/12. Bisfenol A i leksaker och barnartiklar – behov av exponeringsminskning?* Sundbyberg: Kemikalieinspektionen.

Kemikalieinspektionen, 2013. *Rapport nr 7/13. Avgivning av bisfenol A (BPA) vid renovering av dricksvattenrör – Redovisning från ett regeringsuppdrag*. Sundbyberg: Kemikalieinspektionen.

Kemikalieinspektionen, 2016. *Gruppering av kemiska ämnen inom Reach och CLP*. Sundbyberg: Kemikalieinspektionen.

Khan D och Ahmed SA. 2015. *Epigenetic Regulation of Non-Lymphoid Cells by Bisphenol A, a Model Endocrine Disrupter: Potential Implications for Immunoregulation*. Front Endocrinol (Lausanne). 2015 Jun 5;6:91.

KOM (2000) 1 slutlig, Meddelande från kommissionen om försiktighetsprincipen.

Lonard DM och O'Malley BW. 2012. *Nuclear receptor coregulators: modulators of pathology and therapeutic targets*. Nat Rev Endocrinol. 2012 Oct;8(10):598-604.

Läkemedelsverket, 2017. *Regeringsuppdrag snabbare anpassning av regelverket för kosmetiska produkter*. Stockholm: Läkemedelsverket.

Merchant Research & Consulting, 2014. *Bisphenol A (BPA): 2014 World Market Outlook and Forecast up to 2018*.

Miljødirektoratet, 2016. *Survey of endocrine disruptors in toys and articles for children. Analysis of selected groups of endocrine disruptors*. Oslo: Miljødirektoratet.

- Miljøstyrelsen, 2014a. *Background for national legislation on bisphenol A (BPA) in EU and EFTA countries*. Köpenhamn: Miljøstyrelsen.
- Miljøstyrelsen, 2014b. *Alternative technologies and substances to bisphenol A (BPA) in thermal paper receipts*. Köpenhamn: Miljøstyrelsen.
- Miljøstyrelsen, 2015a. *Migration of bisphenol A from polycarbonate plastic of different qualities. Environmental project No. 1710, 2015*. Köpenhamn: Miljøstyrelsen.
- Miljøstyrelsen, 2015b. *Survey and health assessment of UV filters. Survey of chemical substances in consumer products No. 142*. Köpenhamn: Miljøstyrelsen.
- Naturvårdsverket, 2014. *Bisfenolanaloger – Användning och förekomst*. Stockholm: Naturvårdsverket.
- NSL, 2013. Nationellt substansregister för läkemedel (NSL). Läkemedelsverket. Tillgänglig: <http://nsl.mpa.se/>
- Okada H *et al.* 2008. *Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma*. Environ Health Perspect. 2008 Jan;116(1):32-8.
- PubChem, 2017. Kemikaliedatabas. Tillgänglig: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi>.
- Reed CE och Fenton SE. 2013. *Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects*. Birth defects Res C Embryo Today, 2013 Jun, 99(2):134-46.
- SCENIHR, 2015. *Opinion on The safety of the use of bisphenol A in medical devices*.
- Smith LC *et al.* 2016. *Differential recruitment of co-regulatory proteins to the human estrogen receptor 1 in response to xenoestrogens*. Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics. 2016 Sep;19:159-73.
- Socialstyrelsen, 2015. *Bisfenol A i dentala material. En systematisk kartläggning av vetenskapliga studier*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- SOU (Statens Offentliga Utredningar) 2014:90. *Bisfenol A – Kartläggning och strategi för minskad exponering*. Stockholm: Fritzes.
- US EPA, 2015. *Bisphenol A alternatives in thermal paper*.
- Wageningen UR Food & Biobased Research, 2014. *Analysis of alternatives for BPA in thermal paper*.
- Vandenberg LN *et al.* 2012. *Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses*. Endocr Rev. 2012 Jun; 33(3): 378–455.
- WHO/UNEP, 2012. *State of the science of endocrine disrupting chemicals*. Tillgänglig: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en>.
- Xin F *et al.* 2015. *Multigenerational and transgenerational effects of endocrine disrupting chemicals: A role for altered epigenetic regulation?* Semin Cell Dev Biol. 2015 Jul;43:66-75.

Bilaga 1. Bruttolistan

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_QSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
80-05-7	201-245-8	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-	BP_01 (BPA)	Tryckf, Textil, Funk, SPR, Kvant, Monit; Kosmet	x	x	H	x		1	x	x	x	3	5	7	5	x	R (57c) ED (57f)	
1478-61-1	216-036-1	4,4'-[2,2,2-Trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]diphenol	BP_02 (BPAF)	Textil, SPR, Kvant	x	x					x		x		4		3			
1571-75-1	433-130-5	Phenol, 4,4'-(1-phenylethylidene)bis-	BP_03 (BPAP)	Kvant	x	x	H				x					1		x		
620-92-8	210-658-2	Phenol, 4,4'-methylenebis-	BP_04 (BPF)	Tryckf, Textil	x	x	S		x	3 b	x	x								
13595-25-0	428-970-4	Phenol, 4,4'-[1,3-phenylenebis(1-methylethylidene)]bis-	BP_05 (BPM)	Funk, Kvant		x	H	x			x					1		x		
80-09-1	201-250-5	Phenol, 4,4'-sulfonylbis-	BP_06 (BPS)	Tryckf, Funk, Kvant	x		S				x	x	x	2		4		x		
843-55-0	212-677-1	Phenol, 4,4'-cyclohexylidenebis-	BP_07 (BPZ)	Textil	x		S		x		x									
110726-28-8	425-600-3	Phenol, 4,4'-[1-[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenyl]ethylidene]bis-	BP_08	Funk, Kvant	x	x	H				x					1		x		

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
126-00-1	204-763-2	Benzenebutanoic acid, 4-hydroxy- .gamma.-(4-hydroxyphenyl)-.gamma.- methyl-	BP_09	Kosm, Tryckf	x	x			x		x									
1745-89-7	217-121-1	Phenol, 4,4'-(1- methylethylidene)bis[2-(2-propen-1- yl)-	BP_10	Funk, SPR, Kvant	x	x	S	x			x		x		5	1	1	x		
5384-21-4	226-378-9	Phenol, 4,4'-methylenebis(2,6- dimethyl)-	BP_11	Textil, Funk, Kvant		x	S									2		x		
27955-94-8	405-800-7	Phenol, 4,4',4"-ethylidynetris-	BP_12	Tryckf, Funk, Kvant	x	x	H							2		3		x		
3236-71-3	406-950-6	Phenol, 4,4'-(9H-fluoren-9- ylidene)bis-	BP_13	SPR, Kvant		x	H								0	1	0	x		
611-99-4	210-288-1	Methanone, bis(4-hydroxyphenyl)-	BP_14	Tryckf	x	x	S		x	1	x	x								
79-94-7	201-236-9	Phenol, 4,4'-(1- methylethylidene)bis[2,6-dibromo-	BP_15	Tryckf, Textil, Funk, SPR, Kvant, Monit		x	H				x	x	x	2	3	4	3	x		
79-95-8	201-237-4	Phenol, 4,4'-(1- methylethylidene)bis[2,6-dichloro-	BP_16	Textil		x			x		x									
93589-69-6	407-480-4	Phenol, 4,4'-[methylenebis(oxy-2,1- ethanedylthio)]bis-	BP_17	Kvant	x		H									1		x		
6807-17-6	401-720-1	Phenol, 4,4'-(1,3- dimethylbutylidene)bis-	BP_18	Kvant	x	x	H	x		2	x	x				1		x		
74462-02-5	680-046-1	Phenol, 4,4'-(2-ethylhexylidene)bis-	BP_19	Funk	x	x	S									-1		x		
96-69-5	202-525-2	Phenol, 4,4'-thiobis[2-(1,1- dimethylethyl)-5-methyl-	BP_20	Tryckf, Textil, Funk, SPR, Kvant		x	S				x		x	5	6	4	4	x		
85-60-9	201-618-5	Phenol, 4,4'-butylidenebis[2-(1,1- dimethylethyl)-5-methyl-	BP_21	Tryckf, Textil, Funk, SPR, Kvant		x	S				x		x	3	5	2	4	x		

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
118-82-1	204-279-1	Phenol, 4,4'-methylenebis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-	BP_22	Tryckf,Textil,Funk, SPR,Kvant,Monit		x	S						x	3	5	2	4	x		
1843-03-4	217-420-7	Phenol, 4,4',4''-(1-methyl-1-propanyl-3-ylidene)tris[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-	BP_23	Kosmet,Tryckf,Textil,Funk,SPR,Kvant		x	S						x	3	4	2	1	x		
32509-66-3	251-073-2	Benzenepropanoic acid, 3-(1,1-dimethylethyl)-.beta.-[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-4-hydroxy-.beta.-methyl-, 1,1'-(1,2-ethanediy) ester	BP_24	Tryckf,Textil,SPR, Kvant		x							x	1	5	2	1	x		
79-96-9	201-239-5	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-(1,1-dimethylethyl)-	BP_25	Textil,SPR,Kvant		x			x				x		1		1			
13676-82-9	237-165-5	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-	BP_26	SPR,Kvant		x			x						0		0			
96-65-1	202-521-0	Phenol, 4,4'-methylenebis[2-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-	BP_27	Textil		x			x											
131-55-5	205-028-9	Methanone, bis(2,4-dihydroxyphenyl)-	BP_28	Kosmet,Tryckf,Textil,SPR,Kvant	x	x	S		x	1	x	x	x		0		0			
519-34-6	208-268-2	Methanone, (3,4-dihydroxyphenyl)(2,4,6-trihydroxyphenyl)-	BP_29	Textil	x		S		x											
31127-54-5	608-581-8	Methanone, (4-hydroxyphenyl)(2,3,4-trihydroxyphenyl)-	BP_30	SPR,Kvant	x	x			x		x				0		0			

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
77-09-8	201-004-7	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-	BP_31	Funk,SPR,Kvant			H	x		1	x	x	x	2	3	1	2	x	C (57a)	x
2303-01-7	218-960-6	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[3-methyl-	BP_32	SPR,Kvant	x								x		1		1			
5189-40-2	225-972-5	Phenol, 4-[cyclohexylidene(4-hydroxyphenyl)methyl]-	BP_33	SPR,Kvant	x		S		x						0		0			
603-41-8	210-039-7	Phenol, 4,4'-(2-pyridinylmethylene)bis-	BP_34	Funk,Kvant	x	x										3		x		
60-82-2	200-488-7	1-Propanone, 3-(4-hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-	BP_35	Funk,Kosmet	x				x		x									
500-38-9	207-903-0	1,2-Benzenediol, 4,4'-(2,3-dimethyl-1,4-butanediyl)bis-	BP_36	Funk,Kosmet	x		S		x		x									
36062-04-1	609-201-3	3,5-Heptanedione, 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-	BP_37	Funk,Kosmet	x											-1		x		
97-29-0	202-570-8	1,3-Benzenediol, 4,4'-thiobis-	BP_38	SPR,Kvant	x				x						0		0			
6386-73-8	228-988-0	Phenol, 2,6-dibromo-4-[1-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-	BP_39	SPR,Kvant		x	S		x		x		x		1		1			
77-40-7	201-025-1	Phenol, 4,4'-(1-methylpropylidene)bis-	BPB		x	x	S		x	1	x									
1844-01-5	-	4,4'-Dihydroxytetraphenylmethane	BPBP		x	x	S													
79-97-0	201-240-0	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-methyl-	BPC		x	x	S	x	x		x									
14868-03-2	238-940-0	Phenol, 4,4'-(2,2-dichloroethenylidene)bis-	BPC2		x				x	3 b	x									
2081-08-5	-	4,4'-Ethylidenebisphenol	BPE		x	x					x									

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
127-54-8	-	2,2-Bis(4-hydroxy-3-isopropylphenyl)propane	BPG																	
2167-51-3	606-820-0	Phenol, 4,4'-[1,4-phenylenebis(1-methylethylidene)]bis-	BPP			x			x											
24038-68-4	-	2,2-Bis(2-hydroxy-5-biphenyl)propane	BPPH		x	x	S	x												
129188-99-4	603-320-4	Phenol, 4,4'-(3,3,5-trimethylcyclohexylidene)bis-	BPTMC			x			x											
60-81-1	200-487-1	2'-(β-D-glucopyranosyloxy)-4',6'-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propiophenone		Funk,Kosmet,SPR,Kvant					x						4		1			
2362-14-3	219-110-7	Phenol, 4,4'-cyclohexylidenebis[2-methyl-		Funk,Kvant			S									2		x		
4430-25-5	224-622-9	Phenol, 4,4'-(4,5,6,7-tetrabromo-1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-		Kosmet			S		x											
143-74-8	205-609-7	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis-		Kosmet,SPR,Kvant			S		x	x		x			1		1			
76-60-8	200-972-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-3-methyl-		Kosmet,SPR,Kvant					x			x			0		0			
76-59-5	200-971-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-bromo-3-methyl-6-(1-methylethyl)-		Kosmet,SPR,Kvant			S		x			x			2		1			

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
115-39-9	204-086-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-		Kosmet,SPR,Kvant			S		x				x		1		1			
41481-66-7	411-570-9	Phenol, 4,4'-sulfonylbis[2-(2-propen-1-yl)-		Kvant			H									1		x		
518-51-4	208-254-6	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-, sodium salt (1:2)		Kvant					x				x							
90884-29-0	404-590-4	Phenol, 4,4'-[oxybis(2,1-ethanediythio)]bis-		Kvant			H									1		x		
25037-45-0	607-501-9	Carbonic acid, polymer with 4,4'-(1-methylethylidene)bis[phenol]		SPR,Kvant	x	x							x		1		1			
3594-55-6	222-738-4	Phenol, 4,4'-sulfonylbis-, sodium salt (1:2)		SPR,Kvant	x				x						0		0			
125-20-2	204-729-7	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis[4-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)phenyl]-		SPR,Kvant			S		x				x		3		1			
1733-12-6	217-064-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-methyl-		SPR,Kvant			S		x				x		3		1			
596-27-0	209-881-8	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)-		SPR,Kvant					x				x		3		1			
34487-61-1	252-057-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis-, sodium salt (1:1)		SPR,Kvant					x				x		2		1			

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
115-40-2	204-087-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-bromo-6-methyl-		SPR,Kvant					x				x		3		2			
2411-89-4	219-318-8	Glycine, N,N'-[(3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[(6-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylene)methylene]]bis[N-(carboxymethyl)-		SPR,Kvant					x						0		0			
68815-67-8	272-388-1	Phenol, thiobis[tetrapropylene-		SPR,Kvant											0		0			
168766-34-5	605-532-2	Ethanone, 1,1'-[methylenebis(4,5,6-trihydroxy-3,1-phenylene)]bis-		SPR,Kvant					x						0		0			
96-66-2	202-522-6	Phenol, 4,4'-thiobis[2-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-		Textil					x											
47465-97-4	256-318-7	2H-Indol-2-one, 1,3-dihydro-3,3-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)-		Tryckf					x											
84-16-2	201-518-1	Phenol, 4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethanediyl)bis-, (R*,S*)-			x		S	x	x											
56-53-1	200-278-5	Phenol, 4,4'-[(1E)-1,2-diethyl-1,2-ethenediyl]bis-			x	x	S	x	x											
84-17-3	201-519-7	Phenol, 4,4'-(1,2-diethylidene-1,2-ethanediyl)bis-			x		S	x	x											
27686-84-6	248-606-6	1,2-Benzenediol, 4,4'-[(2R,3S)-2,3-dimethyl-1,4-butanediyl]bis-, rel-			x				x											
43100-47-6	610-104-3	5',5''''-(1,1,1-trifluoropropane-2,2-diyl)bis(1,1':3',1''-terphenyl-2'-ol)			x	x										-1		x		

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
68310-82-7	269-735-4	2-Naphthalenesulfonic acid, 3-[[5-hydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]phenyl]methyl]-							x											
68959-14-8	273-398-9	2-Naphthalenesulfonic acid, 3-[[5-hydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]phenyl]methyl]-, sodium salt (1:1)							x											
76-61-9	200-973-3	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[5-methyl-2-(1-methylethyl)-					S		x											
386-17-4	206-857-9	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-							x											
1611-35-4	216-553-8	Glycine, N,N'-[(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[(6-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylene)methylene]]bis[N-(carboxymethyl)-							x											
2588-24-1	219-972-4	Benzoic acid, 3,3'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[6-hydroxy-5-methyl-, S,S-dioxide							x											
3618-43-7	222-805-8	Glycine, N,N'-[(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[(6-hydroxy-5-methyl-3,1-							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
		phenylene)methylene]]bis[N-(carboxymethyl)-, sodium salt (1:4)																		
34725-61-6	252-170-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-, sodium salt (1:1)							x											
62625-21-2	263-650-6	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[5-methyl-2-(1-methylethyl)-, sodium salt (1:1)							x											
83784-16-1	280-847-2	Benzoic acid, 3,3'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[6-hydroxy-5-methyl-, S,S-dioxide, sodium salt							x											
1945-77-3	217-743-3	Glycine, N,N'-[(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[[6-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-3,1-phenylene]methylene]]bis[N-(carboxymethyl)-, sodium salt (1:4)							x											
2553-71-1	219-861-0	Phenol, 4,4'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-bromo-6-chloro-, S,S-dioxide							x											
3810-63-7	223-285-5	Glycine, N,N'-[3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidenebis[[6-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-3,1-							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
		phenylene)methylene]]bis-, S,S-dioxide																		
4430-24-4	224-621-3	Phenol, 4,4'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-diiodo-, S,S-dioxide							x											
25296-54-2	246-796-5	Glycine, N,N'-[[3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene]bis(6-hydroxy-3,1-phenylene)methylene]bis(N-carboxymethyl)-							x											
66214-40-2	266-241-0	2-Naphthalenesulfonic acid, 7-[[2-hydroxy-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]phenyl]methyl]-			x				x											
66327-55-7	266-315-2	2-Naphthalenesulfonic acid, 7-[[2-hydroxy-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]phenyl]methyl](1-methylpropyl)-, ammonium salt (1:1)				x			x											
84852-32-4	284-343-3	2-Naphthalenesulfonic acid, 5-[[2-hydroxy-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]phenyl]methyl]-, monosodium salt				x			x											
94021-13-3	301-406-3	Phenol, 4,4'-thiobis[6-(1,1-dimethylethyl)-2,3-dimethyl-							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
76-62-0	200-974-9	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-							x											
35641-51-1	252-651-7	Butane, tris(5-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-2-methylphenyl)-				x			x											
38050-97-4	253-759-7	Phenol, 4,4',4'',4'''-[1,4-phenylenebis(phenylmethylidene)]tet rakis-				x			x											
62609-87-4	263-634-9	Benzenesulfonic acid, 3,3'-(3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[6-hydroxy-, sodium salt (1:3)							x											
297-83-6	206-047-5	Benzenesulfonic acid, 3,3'-(4,5,6,7-tetrabromo-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[6-hydroxy-							x											
639-44-1	211-354-2	1(3H)-Isobenzofuranone, 4,5,6,7-tetrachloro-3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-			x				x											
13027-28-6	235-889-6	1(3H)-Isobenzofuranone, 4,5,6,7-tetrabromo-3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-			x				x											
61053-97-2	262-578-2	Phenol, 4,4'-(4,5,6,7-tetrabromo-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dichloro-, S,S-dioxide							x											
93858-94-7	299-329-2	Benzenesulfonic acid, 3,3'-(4,5,6,7-tetrabromo-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[2,4-dichloro-6-hydroxy-							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
71-67-0	200-761-0	Benzenesulfonic acid, 3,3'-(4,5,6,7-tetrabromo-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[6-hydroxy-, disodium salt					S		x											
1913-93-5	217-627-2	Glycine, N,N'-[(3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[[6-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-3,1-phenylene]methylene]]bis[N-(carboxymethyl)-							x											
39635-79-5	254-551-9	Phenol, 4,4'-sulfonylbis[2,6-dibromo-							x											
61931-71-3	263-331-1	Benzoic acid, 2-[bis(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methyl]-, ethyl ester							x											
23778-59-8	245-875-1	Benzenesulfonic acid, 2-[bis(3,5-dibromo-4-hydroxy-2-methylphenyl)hydroxymethyl]-, monosodium salt							x											
71617-24-8	275-717-7	Benzenesulfonic acid, 2-[bis(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)hydroxymethyl]-							x											
85586-53-4	287-857-6	Phenol, 4,4'-[iminobis[4,1-phenylene(1-methylethylidene)]]bis-				x			x											
94159-40-7	303-219-2	Benzeneacetic acid, 3,5-dibromo-.alpha.-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-4-hydroxy-, ethyl ester							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (§57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
94159-41-8	303-220-8	Benzeneacetic acid, 3,5-dibromo-.alpha.-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-4-hydroxy-				x			x											
5129-00-0	225-870-0	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-.alpha.-(4-hydroxyphenyl)-, methyl ester				x			x											
14007-30-8	237-812-1	Phenol, 4,4'-(1-methylpentylidene)bis-			x				x	2										
40232-93-7	254-850-4	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-.alpha.-(4-hydroxyphenyl)-				x			x											
61593-21-3	262-861-0	Phenol, 4,4'-decylidenebis-			x				x											
71077-33-3	275-176-7	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-.alpha.-(4-hydroxyphenyl)-, butyl ester			x	x			x											
74462-04-7	277-881-5	Phenol, 4,4'-dodecylidenebis-			x				x											
79718-64-2	279-241-0	Phenol, 4,4'-thiobis[2,5-dimethyl-							x											
84604-88-6	283-372-9	Phenol, 4,4'-methylenebis[6-(1,1-dimethylethyl)-2,3-dimethyl-				x			x											
81-90-3	201-384-4	Benzoic acid, 2-[bis(4-hydroxyphenyl)methyl]-			x				x		x									
81-92-5	201-386-5	Benzenemethanol, 2-[bis(4-hydroxyphenyl)methyl]-			x	x			x	2	x									
125-13-3	204-728-1	2H-Indol-2-one, 1,3-dihydro-3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-					S		x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
3957-22-0	223-553-1	1,3-Benzenedimethanol, 5,5'-(1-methylethylidene)bis[2-hydroxy-							x											
7727-33-5	231-782-3	Phenol, 4,4',4'',4'''-(1,2-ethanediylidene)tetrakis-			x	x	S		x											
63450-78-2	264-183-0	Benzoic acid, 2-[bis(4-hydroxyphenyl)methyl]-, ethyl ester			x	x			x											
82209-87-8	279-921-7	Phenol, 4,4'-butylidenebis[2,6-dimethyl-			x	x			x											
93919-14-3	299-998-0	Phenol, 4,4'-(2-methylpropylidene)bis[2,6-dimethyl-				x			x											
93924-02-8	300-193-4	Phenol, 4,4'-(octahydro-4,7-methano-1H-indenediyl)bis[2,6-dimethyl-				x			x											
125-31-5	204-736-5	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,5-dimethyl-							x											
24362-98-9	246-208-7	Phenol, 4,4'-hexylidenebis-			x				x	3 b										
50984-88-8	256-893-4	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)-							x											
67380-31-8	266-671-9	Phenol, 4,4'-(1-methyldecylidene)bis-			x				x											
2300-15-4	218-949-6	Phenol, 2,4-bis[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-				x			x											
94248-43-8	304-315-7	Phenol, 4,4'-[(4-hydroxyphenyl)-1-methyldecylidene]bis-			x				x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
86014-81-5	289-129-3	Phenol, 4,4'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,5-dimethyl-, S,S-dioxide, monosodium salt							x											
29388-59-8	249-599-2	1,4-Butanediol, 2,3-bis[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-, [R-(R*,R*)]-							x											
6807-18-7	229-882-7	Phenol, 4,4'-(1-methyloctylidene)bis-			x				x											
1943-96-0	217-738-6	Phenol, 4,4'-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylidenebis-			x	x			x											
1943-97-1	217-739-1	Phenol, 4,4'-(octahydro-4,7-methano-5H-inden-5-ylidene)bis-			x	x			x		x									
16224-36-5	605-281-9	4,4'- (1-Methylethyliden)-bis (2,6-bis(dimethylaminomethyl)phenol				x	S		x											
51728-14-4	257-360-9	Phenol, 2-[bis(4-hydroxyphenyl)methyl]-			x	x			x											
66003-80-3	266-053-9	Phenol, 4,4'-methylenebis[2,6-dicyclopentyl]-			x				x											
5173-27-3	225-955-2	1,2-Ethanediol, 1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-							x											
115-41-3	204-088-3	1,2-Benzenediol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis-							x											
25088-69-1	246-609-7	Phenol, 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]bis-, potassium salt (1:2)			x	x			x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen	
52870-69-6	258-232-5	Phenol, 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]bis-, monopotassium salt			x	x			x												
56677-69-1	260-331-3	Propanedioic acid, bis[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methyl]-, bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny) ester							x												
122-25-8	204-530-5	Benzoic acid, 3,3'-methylenebis[6-hydroxy-							x												
795-43-7	212-347-7	Phenol, 4,4'-(phenylphosphinylidene)bis-							x												
17692-24-9	241-681-6	2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one, 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-							x												
39266-67-6	254-392-5	Propanedioic acid, bis[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methyl]-, dimethyl ester							x												
1470-79-7	216-004-2	Methanone, (2,4-dihydroxyphenyl)(4-hydroxyphenyl)-			x	x			x		x										
5613-46-7	227-033-5	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dimethyl-			x	x			x												
6420-65-1	229-168-5	Phenol, 4,4'-(1-methylpropylidene)bis[2-methyl-			x	x			x												
13288-70-5	603-686-5	Phenol, 4,4'-sulfonylbis[2,6-dimethyl-							x												
18525-99-0	242-401-5	Phenol, 4,4'-thiobis[2,6-dimethyl-							x												

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
28341-66-4	248-977-4	1,3-Benzenediol, 4,4'-thiobis[2-methyl-							x											
28341-67-5	248-979-5	1,3-Benzenediol, 4,4'-sulfinylbis[2-methyl-							x											
2444-90-8	219-488-3	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-, sodium salt (1:2)			x	x			x											
62625-29-0	263-654-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-methyl-, sodium salt (1:1)							x											
67763-22-8	267-043-7	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[3-methyl-, sodium salt (1:1)			x				x											
93839-72-6	298-843-4	Phenol, 4,4'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis-, S,S-dioxide, disodium salt							x											
659-22-3	211-530-9	Phenol, 4,4'-(1,2-ethenediyl)bis-			x				x	x										
62625-31-4	263-656-9	Phenol, 4,4'-(2,2-dioxido-3H-1,2-benzoxathiol-3-ylidene)bis[3-methyl-, sodium salt (1:1)			x				x											
552-21-6	209-005-4	Benzoic acid, 2,2'-methylenebis[3,4,5-trihydroxy-							x											
21825-03-6	244-595-7	Phenol, 4,4'-methylenebis[2,6-dibromo-				x			x											
78480-14-5	278-919-3	Benzenesulfonic acid, 3,3'-methylenebis[6-hydroxy-4-methyl-							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
2800-80-8	220-538-1	Phenol, 4,4'-(3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-bromo-, S,S-dioxide							x											
10143-03-0	233-405-8	Benzoic acid, 3,3'-[[4-(dimethylamino)phenyl]methylene]bis[6-hydroxy-5-methyl-							x											
55343-76-5	259-601-3	Benzoic acid, 5-[(3-carboxy-4-hydroxy-5-methylphenyl)(3-carboxy-5-methyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methyl]-2-hydroxy-3-methyl-, triammonium salt							x											
94109-83-8	302-523-2	Benzoic acid, 5-[(3-carboxy-4-hydroxy-5-methylphenyl)(3-carboxy-5-methyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methyl]-2-hydroxy-3-methyl-, sodium salt							x											
5635-50-7	227-082-2	Phenol, 4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethanediyl)bis-			x				x											
1233-26-7	214-972-0	Phenol, 4,4'-octylidenebis-			x				x											
62386-37-2	263-528-2	Phenol, 4,4'-methylenebis[2-(2-propenyl)-				x			x											
84627-12-3	617-599-5	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(6-hydroxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)-							x											
4430-20-0	224-619-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-chloro-							x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen	
63941-39-9	264-570-4	Propanedioic acid, 2,2-bis[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl)methyl]-, 1,3-bis[2,2,6,6-tetramethyl-1-(1-oxo-2-propen-1-yl)-4-piperidinyl] ester				x			x												
24762-58-1	246-449-8	Phenol, 4,4'-propylidenebis[2-methoxy-							x												
1752-24-5	217-136-3	Phenol, 4,4'-iminobis-			x				x												
38980-60-8	254-234-5	Phenol, 4,4'-sulfonylbis-, dipotassium salt			x				x												
4431-00-9	224-628-1	Benzoic acid, 3,3'-[(3-carboxy-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methylene]bis[6-hydroxy-							x												
63451-31-0	264-193-5	Benzoic acid, 3,3'-[(3-carboxy-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methylene]bis[6-hydroxy-, calcium salt (2:3)					S		x												
13186-45-3	236-140-6	Benzoic acid, 5-[(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)(3-carboxy-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methyl]-2-hydroxy-, trisodium salt							x												
35675-66-2	252-671-6	2,5-Cyclohexadien-1-one, 4-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methylene]-			x				x												

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
84501-57-5	282-977-5	2,5-Cyclohexadien-1-one, 4-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methylene]-, sodium salt			x				x											
2664-63-3	220-197-9	Phenol, 4,4'-thiobis-			x		S		x	x										
58077-66-0	261-102-0	Phenol, 4,4'-methylenebis[2-chloro-6-methyl-				x			x											
569-58-4	209-319-1	Benzoic acid, 3,3'-[(3-carboxy-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methylene]bis[6-hydroxy-, ammonium salt (1:3)							x											
603-45-2	210-041-8	2,5-Cyclohexadien-1-one, 4-[bis(4-hydroxyphenyl)methylene]-			x				x	x										
84332-99-0	282-729-6	2,5-Cyclohexadien-1-one, 4-[bis(4-hydroxyphenyl)methylene]-, disodium salt			x				x											
15485-65-1	604-982-7	Ethanone, 2-(4-hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-			x	x			x											
79-98-1	201-241-6	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-chloro-				x			x											
7545-50-8	231-428-8	Phenol, 4,4'-sulfonylbis[2-amino-					S		x											
83558-87-6	617-475-0	Phenol, 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]bis[2-amino-					S		x											

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
21811-64-3	244-589-4	Phenol, 4,4'-[1,4-phenylenebis(2,1-diazenediyl)]bis-							x											
67828-51-7	267-273-8	1,3-Benzenediol, 4,4'-(5-hydroxypentylidene)bis-			x				x											
3818-54-0	223-307-3	Phenol, 4,4'-thiobis[3-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-							x											
52479-85-3	257-945-9	Methanone, (2,3,4-trihydroxyphenyl)(3,4,5-trihydroxyphenyl)-				x	S		x	3 b										
61007-67-8	262-556-2	Guanidine, compd. with 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dibromophenol] (2:1)				x														
4079-10-1	223-801-9	Glycine, N,N'-[3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidenebis[(6-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylene)methylene]]bis-, S,S-dioxide																		
603-44-1	210-040-2	Phenol, 4,4',4''-methylidynetris-			x	x														
2872-08-4	220-702-2	Phenol, 4,4'-methylenebis[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-				x														
3373-03-3	222-155-5	Phenol, 4,4'-heptylidenebis-			x					3 b										
36062-07-4	-	3,5-Heptanediol, 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-																		

CAS-nummer	EC-nummer	Namn	BP-nummer (BPX)	Screening - Exponering	ER_ReporterGene	ARant	Harm(H)Self(S)_Klass	CMR	AnnexIII_OSAR	ED-listan(Kat1-3, Comm)	Hormonstörande - pot (TEDX)	SIN-listan	Nordisk marknad (SPIN)	RubScoreSum_(IUPR_0-9)	Kvantitet-SE(1-7)	Kvantitet-EU(1-7)	Antal produkter-SE(1-7)	Reach-registrerad	Candidate list (\$57code,SVHC)	Begränsnings-databasen
65720-39-0	265-894-9	Glycine, N,N'-[3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidenebis[(6-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylene)methylene]]bis[N-methyl-, S,S-dioxide																		
1301-21-9	215-095-6	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-, tetrabromo deriv., disodium salt			x															
1965-09-9	217-809-1	Phenol, 4,4'-oxybis-			x		S													
4137-11-5	223-959-9	Phenol, 4,4',4''-(1-propanyl-3-ylidene)tris-			x	x														
7507-01-9	231-363-5	3,4-Hexanediol, 3,4-bis(4-hydroxyphenyl)-					S													
36062-05-2	-	3-Heptanone, 5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-			x															
54363-41-6	259-123-5	Benzenesulfonic acid, 2(or 5)-hydroxy-5(or 2)-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-																		
64621-97-2	264-978-2	Benzoic acid, 3,3'-[(4-cyanophenyl)methylene]bis[6-hydroxy-5-methyl-																		

Bilaga 2. Prioriterade bisfenoler (nettolistan), ämnesinformation

Mer detaljerad ämnesinformation för respektive prioriterad bisfenol ges nedan. Förutom systematiska namn (EC namn och CA Index namn) anges även handelsnamn/alternativa namn i de fall de har identifierats i kartläggningen. ”Smiles” textsträngar har inhämtats från publika databaser, i första hand ChemIDPlus och i andra hand PubChem. I de fall CAS nr för vanliga salter av respektive bisfenol har påträffats har även de angetts som information. Ingen ytterligare kartläggning av sådana relaterade ämnen har dock genomförts.

Det regulatoriska avsnittet har inte för avsikt att vara heltäckande utan fokuserar på Reach-förordningen och CLP-förordningen. I vissa fall inkluderas även annan relevant lagstiftning. Avsnittet inkluderar även information om eventuell indikering för potentiellt hormonstörande egenskaper utifrån ämnets förekomst på olika inventeringslistor (se nedan). Informationen är baserad på sökningar utförda under februari-april 2017.

För de registrerade ämnen där vi haft tillgång till registrantens kemikaliesäkerhetsrapport har DNEL för den allmänna befolkningen (ej yrkesexponering) rapporterats.

Antalet förhandsregistreringar representerar antalet tillverkare/importörer som har förhandsregistrerat ett ämne i Reach. Antalet är en indikering på hur vanligt ämnet är på den europeiska marknaden.

Användaravsnittet ger en övergripande bild av de huvudsakliga användningarna som är identifierade i kartläggningen. Informationen om patent är en sammanfattning av de viktigaste identifierade användningarna och är baserat på sökningar i PubChem utförda i dec 2016. Mer detaljerad patentinformation ges i Bilaga 5.

Listor av ämnen med potentiellt hormonstörande egenskaper

Trots avsaknad av kriterier för hormonstörande ämnen har flera listor tagits fram de senaste åren med avsikten att identifiera ämnen med misstänkt hormonstörande egenskaper, bland annat de som återges nedan:

- EDC-listan:¹ Inom EU:s strategi för hormonstörande ämnen har en lista sammanställts över potentiella hormonstörande ämnen. Listan innehåller över 430 ämnen kategoriserade 1-3 där kategori 1 (194 ämnen) ges högst prioritet för fortsatt utvärdering. 2016 släpptes EASIS (Endocrine Active Substances Information System)² som en mer dynamisk lista på ämnen med potentiellt hormonstörande egenskaper.
- SIN-listan:³ Lista på ämnen som identifierats av ChemSec, det internationella kemikaliesekretariatet, som anses uppfylla kriterierna för SVHC (Substances of Very High Concern). Ämnen som har identifierats som hormonstörare (Reach artikel 57f - andra allvarliga egenskaper som leder till att ämnet inger motsvarande grad av betänklighet) är en delmängd av listan.

¹ http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm.

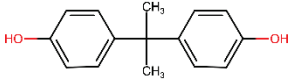
² <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

³ <http://sinlist.chemsec.org/>.

- TEDX-listan:⁴ Lista på ämnen som identifierats av den internationella organisationen TEDX, ämnen som har potentiellt hormonstörande egenskaper. Listan omfattar närmare 1400 ämnen (mars 2017).

⁴ <http://endocrinedisruption.org/endocrine-disruption/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/chemicalsearch>.

BP_01 (BPA)

EC namn	4,4'-Isopropylidenediphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-
Handelsnamn / andra namn	Bisphenol A BPA
CAS nr	80-05-7 2444-90-8 (Na ⁺ -salt, 1:2) 93858-23-2 (Pb ²⁺ -salt, 1:1) 94006-29-8 (Ba ²⁺ -salt, 1:1)
EC nr	201-245-8
Kemisk struktur	
Smiles	C(c1ccc(O)cc1)(c1ccc(O)cc1)(C)C

Kort beskrivning av ämnet

BP_01 är utgångspunkt i beskrivningen av bisfenolers struktur. Produkten i den syrakatalyserade reaktionen mellan fenol och aceton leder till en struktur med en dimetylsubstituerad kolbrygga mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_01 är registrerad i Reach (1 000 000 - 10 000 000 tpa, 49 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_01 är harmoniserat klassificerad som allergiframkallande, kan ge allvarliga ögonskador, kan orsaka irritation i luftvägarna och reproduktionstoxisk (Skin. Sens.1, H317; Eye Dam. 1, H318; STOT SE 3, H335; Repr. 1B, H360F).

BP_01 är upptaget i CoRAP (Tyskland, 2012), bland annat med avseende på potentiella hormonstörande egenskaper. BP_01 inkluderades på kandidatförteckningen på grund av reproduktionstoxiska egenskaper i december 2016. I juni 2017 beslutade MSC att identifiera ämnet som ett SVHC-ämne även på grund av dess hormonstörande egenskaper (hälsa). Tyskland har i augusti 2017 lämnat ett förslag att även identifiera BP_01 som hormonstörande för miljön.

I juli 2016 röstades ett förbud mot BP_01 i termopapper igenom i Reach-kommittén och användningen i termopapper begränsas från och med 2 januari 2020.

Ämnet är inkluderat i EASIS (kategori 1 i EDC-listan)⁵, upptaget på SIN-list⁶ och TEDX-listan⁷, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)⁸. BP_01 är även upptaget på bilaga II till förordningen (EG) om kosmetiska produkter med ämnen som är förbjudna i kosmetik⁹.

Användning/tekniska egenskaper

Användningarna för BP_01 är väl beskrivna i många rapporter och i Reach-registreringen. Användningsområden för BP_01 är som monomer i bland annat polykarbonat och epoxihartser, men

⁵ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

⁶ <http://sinlist.chemsec.org/>.

⁷ <http://endocrinedisruption.org/>.

⁸ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

⁹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&qid=1491547016945&from=SV>.

även andra polymerer och hartser utnyttjar BP_01 som startmaterial. Ämnet används som framkallare i termopapper, som antioxidant i bland annat PVC och däck, och som intermediär i tillverkningen av olika flamskyddsmedel.

BP_01 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som kan förekomma i bläck för livsmedelsförpackningar (t.ex. som additiv och monomer)¹⁰. Den senaste rapporterade användningen i produktregistret är 2014 (207 produkter, 35 ton). Användningar som anges är bland annat som råvara för plasttillverkning, härdare och stabilisator. Volymen på den svenska marknaden har varit förhållandevis konstant de senaste 10-15 åren (30-70 ton, 200-300 produkter).

BP01 är mycket vanligt förekommande i många patent, både historiskt (70 891 st.) och i nya patent (>2012)¹¹. Flest patent har kopplingar till tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Bland relevanta teknikområden i nya patent (>2012) kan nämnas ytbeläggning/färg, termopapper, läkemedel, tandlagningsmaterial, textilmaterial och bläck för bläckstråleskrivare.

Faroprofil (hälsa)

Substansen BP_01 är den mest välstuderade bisfenolen, och en sökning i den öppna litteraturen (PubMed) ger nästan 11 000 träffar (maj 2017). Sedan februari 2017 är BP_01 upptaget på kandidatförteckningen för särskilt farliga ämnen i Reach för sina reproduktionstoxiska egenskaper (januari 2017), och sedan juni 2017 även för hormonstörande effekter på människa. Denna utvärdering baseras på ämnets östrogena egenskaper, och det man tar upp i dossiern är effekter på fertilitet, bröstkörtelvävnad, hjärnans utveckling och kognitiv funktion, samt metabola störningar inklusive fetma.

I klassificeringsdossiern¹² för BP_01 (2013), på vilken klassificeringen som reproduktionstoxiskt ämne baserades, presenteras effekter på både hon- och handjur. I honor rapporteras störningar på östruscykeln (både fysiologiska och beteendemässiga förändringar) och en ökning av cystor på äggstocken, resultat som man kopplar ihop med epidemiologiska studier på människa. I hannar redovisar man effekter av BP_01-exponering på testiklar, sädesblåsor, prostata, hormonnivåer, spermie kvalitet- och mängd, observationer som också rapporterats i studier på människa.

Effekter av BP_01 på bröstkörtelvävnad beskrivs både i gnagare och primater, och inkluderar ökad celledelning och ökad förgrening av körtelgångarna, och dessa förändringar har i andra studier visat sig öka risken för att utveckla bröstcancer. Påverkan på minne och lärande har observerats i samband med förändringar i hjärnvävnad och –genuttryck, och förändringar i bildningen av synapser (koppling mellan nervceller). Vad gäller effekter på metabolismen har man bland annat observerat en förändring av insulinfrisättning, och signalering mellan insulinkänsliga organ som muskel, fettvävnad och lever. Förändringar i nivåerna av till exempel hormonerna adiponektin och leptin, involverade i insulinreglering och fettomsättning, har rapporterats¹³.

I registreringsdossiern för BP_01¹⁴ presenteras flera olika studier med uppgifter om reproduktionstoxicitet.

¹⁰ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

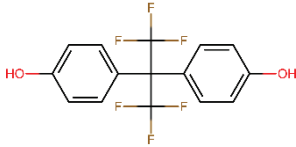
¹¹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

¹² Echa, BPA klassificeringsdossier (2013) <https://echa.europa.eu/documents/10162/36b05a93-3e3c-44b1-bc8d-bff66b4b37ae>.

¹³ Echa (Frankrike) Annex XV-rapport: Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in Reach article 57 https://echa.europa.eu/sv/registry-of-submitted-svhc-intentions/-/substance-rev/16117/term?_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=201-245-8&_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true.

¹⁴ <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/15752/7/9/2>.

BP_02 (BPAF)

EC namn	4,4'-[2,2,2-Trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]diphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]bis-
Handelsnamn / andra namn	Bisphenol AF BPAF
CAS nr	1478-61-1 25088-69-1 (K ⁺ -salt, 1:2) 52870-69-6 (K ⁺ -salt, 1:1)
EC nr	216-036-7
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1cc(ccc1C(c2ccc(cc2)O)(C(F)(F)F)C(F)(F)F)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_02 är till strukturen lik BPA men är trifluormetylsubstituerad.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_02 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_02 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 14 och det totala antalet notifieringar 172. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

En riskhanteringsanalys (RMOA) för BP_02 är under utveckling (Sverige, 2015). Ämnet är upptaget på TEDX-listan¹⁵, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)¹⁶.

Användning/tekniska egenskaper

BP_02 har rapporterats för användning som monomer i bland annat polykarbonat, epoxi och polyester. Den har även använts som vulkaniseringsmedel ("crosslinking agent") för fluoroelastomerer. Den årliga tillverkningen i USA har uppskattats till 5-230 ton (2002)¹⁷. Ämnet har inte identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper.¹⁸ Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (1,2 ton, 26 produkter). Produkttyper som anges är råvara för gummitillverkning inom branschen gummivaru- och plastvaruindustrin. Den årliga ämneskvantiteten 2009-2014 varierar mellan 1-2,5 ton.

BP_02 har kopplingar till många patent (2 391 st.), både historiskt och i nya patent (>2012)¹⁹. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater), följt av

¹⁵ <http://endocrinedisruption.org/>.

¹⁶ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹⁷ Chemical Information Profile for Bisphenol AF. National Toxicology Program, 2008.

¹⁸ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

¹⁹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

fototeknik (>1987). Andra relevanta teknikområden kan nämnas, ytbeläggning/färg/tryckfärg (>1987). Ett mindre antal patent berör termopapper (2003-2012) och bläck i bläckstråleskrivare (1995-2015).

Faroprofil (hälsa)

BP_02 har i en studie på en spermiecellinje (omogna spermatogonier) från gnagare visat sig vara mer toxiskt för spermerna än BPA och BPF, inkluderande förändringar i cellens form, celledning, reparation av DNA-skador och förändringar av cellskelettet²⁰. I en annan cellkulturstudie (celler med så kallad "rapportörge") visade man att BP_02 hämmar AR-signalering, och stimulerar ER α -signalering²¹. Cellinjeförsök har visat att högre doser av BP_02 (och BPA) stimulerar ER α - och ER β -signalering, medan lägre doser (< 10 nM) hämmar signalering via ER α - och ER β -receptorerna²². I en annan studie på ett flertal olika cellinjer fann man att BP_02 aktiverar ER α - och ER β -signalering, i vissa fall mer effektivt än östradiol²³. Man såg också att de undersökta substanserna, trots likartad östrogenreceptoraktivitet, påverkar uttrycket av målgener på olika sätt vilket indikerar att olika substanser på skilda sätt påverkar rekryteringen av kofaktorer (hämmare, aktivatorer). I ytterligare en cellkulturstudie såg man att BP_02 stimulerade ER α -signalering, medan den fungerade som antagonist för signalering via ER β -receptor²⁴. Vidare har man i en studie på en neuronal cellinje (hippokampus, mus) och primära nervceller (mus) sett att BP_02 orsakar oxidativ stress och inducerar apoptos, och författarna drar därför slutsatsen att BP_02 är neurotoxiskt²⁵.

I en studie på vattenlevande organismer visade sig BP_02 vara mer toxiskt än BPA och BPF, och författarna menar att redan i den koncentration man nu finner BP_02 i naturen kan vi förvänta oss skadliga effekter²⁶. Effekter av exponering av zebrafisk för BP_02, från tidigt embryostadium till vuxen individ, orsakade förhöjda nivåer av estradiol i både honor och hanar, och minskade testosteronnivåer i hanar. Dessa effekter kunde man härröra till störd steroidogenes, och man såg också försämrad fertilitet i andra generationen, fler missbildade individer och sämre överlevnad²⁷. I ett utvecklingsförsök på zebrafisk såg man att BP_02, i likhet med BPA, påverkade uttrycket av ett östrogenkänsligt steroidhormonenzym i hjärnan²⁸.

Exponering för BP_02 av råttor under utvecklingen (dräktighet och laktation) visade sig öka nivåerna av testosteron både i serum och i testikeln hos avkomman (vid 23 dagars ålder), och påverkade

²⁰ High-Content Analysis Provides Mechanistic Insights into the Testicular Toxicity of Bisphenol A and Selected Analogues in Mouse Spermatogonial Cells. Liang S *et al.* *Toxicol Sci.* 2017 Jan;155(1):43-60.

²¹ Bisphenol A affects androgen receptor function via multiple mechanisms. Teng C *et al.* *Chem Biol Interact.* 2013 May 25;203(3):556-64.

²² Differential estrogenic actions of endocrine-disrupting chemicals bisphenol A, bisphenol AF, and zearalenone through estrogen receptor α and β in vitro. Li Y *et al.* *Environ Health Perspect.* 2012 Jul;120(7):1029-35.

²³ Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs): In Vitro Mechanism of Estrogenic Activation and Differential Effects on ER Target Genes. Li Y *et al.* *Environ Health Perspect.* 2013 Apr;121(4):459-66. doi:.

²⁴ Bisphenol AF is a full agonist for the estrogen receptor ER α but a highly specific antagonist for ER β . Matsushima A *et al.* *Environ Health Perspect.* 2010 Sep;118(9):1267-72.

²⁵ Neurotoxic effects of bisphenol AF on calcium-induced ROS and MAPKs. Lee S *et al.* *Neurotox Res.* 2013 Apr;23(3):249-59

²⁶ Hazard identification and risk characterization of bisphenols A, F and AF to aquatic organisms. Tišler T *et al.* *Environ Pollut.* 2016 May;212:472-9.

²⁷ Long-term effects of bisphenol AF (BPAF) on hormonal balance and genes of hypothalamus-pituitary-gonad axis and liver of zebrafish (*Danio rerio*), and the impact on offspring. Shi J *et al.* *Chemosphere.* 2015 Jun;128:252-7..

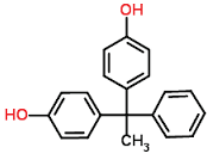
²⁸ Estrogenic Effects of Several BPA Analogs in the Developing Zebrafish Brain. Cano-Nicolau J *et al.* *Front Neurosci.* 2016 Mar 24;10:112.

uttrycket i testikeln av ett stort antal gener involverade i cellcykelreglering och DNA-rekombination, och dessutom såg man ett uppreglerat genuttryck av AR och ER α (3.4x respektive 2.9x)²⁹.

BP_02 är endast förhandsregistrerad i Reach, därför finns ingen registreringsdossier med uppgifter om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet.

²⁹ Gestational and lactational exposure to bisphenol AF in maternal rats increases testosterone levels in 23-day-old male offspring. Li J *et al.* Chemosphere. 2016 Nov;163:552-61.

BP_03 (BPAP)

EC namn	1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-1-phenylethane
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-phenylethylidene)bis-
Handelsnamn / andra namn	BPAP BAISTER
CAS nr	1571-75-1
EC nr	433-130-5 605-085-3 (ytterligare EC nr angivet på Echa hemsida)
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>CC(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=C(C=C2)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_03 är till strukturen lik BPA men med en fenylring på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_03 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 2 notifieringar, volym konfidentiell). 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_03 är harmoniserat klassificerad som miljöfarlig (Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410).

BP_03 är upptaget på TEDX-listan³⁰.

Användning/tekniska egenskaper

Ingen information om användning är angiven i NONS-registreringen som återfinns på Echa dissemination site. BP_03 har rapporterats för användning som monomer i bland annat polykarbonat, epoxi och polyester. BP_03 har identifierats som ett realistiskt ersättningsalternativ till BPA i termopapper³¹. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_03 är vanligt förekommande i många patent, både historiskt (2 558 st.) och i nya patent (>2012)³². Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas termopapper (>1992), fototeknik (>1991) och ytbeläggning/färg (>1987).

Faroprofil (hälsa)

Man visade i ett cellkultur försök att BP_03 potent nedreglerade androgenreceptorn i prostatacancer cellinjer, men påverkade också mitokondrier och cellmetabolismen³³. I ett experiment

³⁰ <http://endocrinedisruption.org/>.

³¹ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

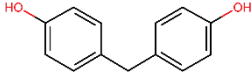
³² PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

³³ High throughput microscopy identifies bisphenol AP, a bisphenol A analog, as a novel AR down-regulator. Stossi F *et al.* Oncotarget. 2016 Mar 29;7(13):16962-74.

på zebrafisk såg man att BP_03, till skillnad från BPS, BPF och BPAF, inte uppvisade östrogen aktivitet³⁴. BP_03 är ett NONS-ämne och data om toxikologiska studier finns ej tillgängliga i Reach-registreringen.

³⁴ Estrogenic Effects of Several BPA Analogs in the Developing Zebrafish Brain. Cano-Nicolau J *et al.* Front Neurosci. 2016 Mar 24;10:112.

BP_04 (BPF)

EC namn	4,4'-Methylenediphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-methylenebis-
Handelsnamn / andra namn	Bisphenol F BPF
CAS nr	620-92-8
EC nr	210-658-2
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1(Cc2ccc(O)cc2)ccc(O)cc1</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_04 är till strukturen lik BPA men med en metylengrupp som länkar fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_04 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_04 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 6 och det totala antalet notifieringar 103. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

En riskhanteringsanalys (RMOA) för BP_04 är under utveckling (Sverige, 2015). Ämnet är inkluderat i EASIS (kategori 3b i EDC-listan)³⁵. Ämnet är även upptaget på SIN-list³⁶ och på TEDX-listan³⁷.

Användning/tekniska egenskaper

Identifierade användningsområden för BP_04 är som monomer i bland annat polykarbonat och epoxi. Epoxi baserad på BP_04 har lägre viskositet och större motståndskraft än epoxi baserad på BPA. Epoxihartserna BFDGE och NOGE framställs från BP_04. Ämnet har identifierats som ett realistiskt ersättningsalternativ till BPA i termopapper³⁸. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret. Ämnet är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (som monomerämne för användning i plasttillverkning för livsmedelsförpackningar)³⁹.

BP_04 har kopplingar till ett stort antal patent (10 250 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)⁴⁰. Flest patent har koppling tillverknings av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Andra relevanta teknikområden kan nämnas dentalmaterial, bläck i bläckstråleskrivare och kosmetika. Användningar som tillsats i papper (termopapper) förekommer i nya patent (>2012).

Faroprofil (hälsa)

Man har i cellkultur försök visat att BP_04 i flera fall har östrogena och anti-androgena egenskaper, men även att substansen är mutagen. I en systematisk studie av flera cellkultur försök konstaterar man

³⁵ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

³⁶ <http://sinlist.chemsec.org/>.

³⁷ <http://endocrinedisruption.org/>.

³⁸ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

³⁹ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

⁴⁰ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

att BP_04 är potent i lika stor utsträckning som BPA, och har liknande effekter (östrogen-agonist och antagonist, androgen-agonist och antagonist)⁴¹. I en studie på en binjurebarkcellinje har man sett att BP_04 inducerar uttryck av östradiol mer effektivt än BPA⁴². Man har även rapporterat att BP_04 stimulerar glukokortikoidsignalering i cellförsök^{43,44}.

I ett utvecklingsförsök på zebrafisk såg man att BP_04, liksom BPA, påverkade uttrycket av ett östrogenkänsligt steroidhormonenzym i hjärnen⁴⁵.

I en studie på testiklar från foster (*ex vivo*; människa och gnagare) såg man att BP_04 minskade testosteronutsöndringen på samma sätt som man tidigare sett att BPA gör. I testikel från människa var den lägsta effektnivån 10 nM, och den lägsta effektnivån i mustestikel var 1000 nM⁴⁶. I en annan studie, på råttor, med högre doser av BP_04, såg man inga tydliga effekter på androgenberoende vävnader (prostata, testikel, Cowpers körtel m m)⁴⁷.

Man har även studerat effekten av BP_04 på livmodern hos råttor, och funnit att höga doser (25 – 1000 mg/kg kroppsvikt och dag) orsakar ökad livmodervikt (uterotrof assay), vilket tyder på att substansen har östrogena egenskaper^{48,49}.

I en studie där gravida råttor exponerades för 10 µg BP_04/kg kroppsvikt/dag, och sedan avkomman från födseln fram till avvänjningen, såg man att avkomman hade minskade nivåer av enzymet 5α-reduktas, ett nyckelenzym för steroidogenes i nervvävnad⁵⁰. Man såg också att BP_04-exponering minskade uttrycket av gener som är viktiga för dopamin- och serotoninssystemen i hjärnan. Man undersökte exponering även för BPA och BPS i samma studie, och fann delvis liknande effekter.

Då BP_04 endast är förhandsregistrerad i Reach finns ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

⁴¹ Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. Rochester JR and Bolden AL. *Environ Health Perspect*. 2015 Jul;123(7):643-50.

⁴² Endocrine activity of alternatives to BPA found in thermal paper in Switzerland. Goldinger DM *et al*. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Apr;71(3):453-62.

⁴³ Structural bisphenol analogues differentially target steroidogenesis in murine MA-10 Leydig cells as well as the glucocorticoid receptor. Roelofs MJ *et al*. *Toxicology*. 2015 Mar 2;329:10-20.

⁴⁴ Screening of bisphenol A, triclosan and paraben analogues as modulators of the glucocorticoid and androgen receptor activities. Kolšek K *et al*. *Toxicol In Vitro*. 2015 Feb;29(1):8-15.

⁴⁵ Estrogenic Effects of Several BPA Analogs in the Developing Zebrafish Brain. Cano-Nicolau J *et al*. *Front Neurosci*. 2016 Mar 24;10:112.

⁴⁶ A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. Eladak s *et al*. *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):11-21.

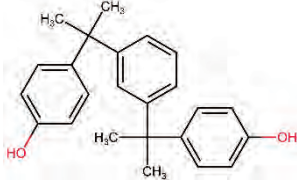
⁴⁷ Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. Yamasaki K *et al*. *Toxicology*. 2003 Feb 1;183(1-3):93-115.

⁴⁸ Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. Stroheker T *et al*. *Reprod Toxicol*. 2003 Jul-Aug;17(4):421-32.

⁴⁹ Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. Yamasaki Y *et al*. *Toxicol Lett*. 2004 Jan 15;146(2):111-20.

⁵⁰ Bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S affect differently 5α-reductase expression and dopamine-serotonin systems in the prefrontal cortex of juvenile female rats. Castro B *et al*. *Environ Res*. 2015 Oct;142:281-7.

BP_05 (BPM)

EC namn	4,4'-(1,3-Phenylene-bis(1-methylethylidene))bis-phenol (4,4'-(1,3-phenylenediisopropylidene)bisphenol)
CA Index namn	Phenol, 4,4'-[1,3-phenylenebis(1-methylethylidene)]bis-
Handelsnamn / andra namn	Bisphenol M BPM
CAS nr	13595-25-0
EC nr	428-970-4 603-937-9 (ytterligare EC nr angivet på Echa hemsida)
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>CC(C)(c1ccc(cc1)O)c2cccc(c2)C(C)(C)c3ccc(cc3)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_05 skiljer sig från BPA med avseende på en extra fenyling substituerad i en 1,3-relation (*meta*-substituerad).

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_05 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 1 notifiering, volym konfidentiell). Det finns även en inaktiv Reach-registrering i volymintervallet 0-10 ton. <10 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_05 är harmoniserat klassificerad som allergiframkallande, reproduktionstoxisk och miljöfarlig (Skin Sens. 1, H317; Repr. 2, H361f; Aquatic Chronic 2, H411).

BP_05 är upptaget i CoRAP (Belgien 2014), bland annat med avseende på potentiella PBT/vPvB-egenskaper. Även ämnets potentiella hormonstörande egenskaper har utvärderats i en riskhanteringsanalys (RMOA, Belgien 2016) med resultatet att dessa egenskaper ännu ej är klarlagda. Ytterligare analys av ämnet ska göras när det åter registreras.

BP_05 är upptaget på TEDX-listan⁵¹.

Användning/tekniska egenskaper

BP_05 används i epoxyhartser och även i tillverkning av polykarbonater⁵². Användningar beskrivna i den tidigare aktiva Reach-registreringen inkluderar industriell användning och användning i varor och är begränsad till polymera (plast) applikationer. Ämnet har inte identifierats som möjligt

⁵¹ <http://endocrinedisruption.org/>.

⁵² Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on the toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE. <https://www.anses.fr/en/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0EN.PDF>.

ersättningsalternativ till BPA i termopapper⁵³ och det finns ingen användning registrerad i produktregistret.

BP_05 har kopplingar till många patent (1 042 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)⁵⁴. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (främst polykarbonater). Ett annat relevant teknikområde är termopapper (>1992).

Faroprofil (hälsa)

I ett cellkultur försök på Leydig-celler (testikel) från mus, har man visat att BP_05 ej inducerar, som BPA gör, steroidsyntes samt uttryck av den nukleära receptorn Nur77⁵⁵. Nur77 har associerats med cellöd (apoptos). Man har i ett annat cellförsök, på celler transfekterade med en reporter gen, visat att BP_05 hämmar signalering via glukokortikoidreceptorn⁵⁶. I ytterligare ett cellkultur försök, på lymfoceller från kyckling, visade man att BP_05 orsakar dubbelsträngsbrott på DNA⁵⁷.

I ett försök på råttor såg man att exponering för BP_05 påverkade livmodervikten, och i ett cellförsök i samma studie konstaterade man att substansen har östrogen aktivitet⁵⁸. I ett liknande försök såg man också påverkan på livmodervikten, samt att BP_05 i cellinjeförsök uppvisade både östrogen och anti-östrogen aktivitet⁵⁹.

BP_05 är ett NONS-ämne med en inaktiv Reach-registrering. I registreringsdossiern finns inga uppgifter om reproduktions- eller utvecklingsstudier tillgängliga.

⁵³ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

⁵⁴ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

⁵⁵ Endocrine disrupter bisphenol a induces orphan nuclear receptor Nur77 gene expression and steroidogenesis in mouse testicular Leydig cells. Song KH *et al.* *Endocrinology*. 2002 Jun;143(6):2208-15.

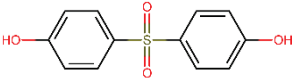
⁵⁶ Molecular docking revealed potential disruptors of glucocorticoid receptor-dependent reporter gene expression. Kolšek K *et al.* *Toxicol Lett*. 2014 Apr 21;226(2):132-9.

⁵⁷ Genotoxic potentials and related mechanisms of bisphenol A and other bisphenol compounds: a comparison study employing chicken DT40 cells. Lee S *et al.* *Chemosphere*. 2013 Sep;93(2):434-40.

⁵⁸ Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. Yamasaki K *et al.* *Toxicol Lett*. 2004 Jan 15;146(2):111-20.

⁵⁹ Relationship between the results of in vitro receptor binding assay to human estrogen receptor alpha and in vivo uterotrophic assay: comparative study with 65 selected chemicals. Akahori Y *et al.* *Toxicol In Vitro*. 2008 Feb;22(1):225-31.

BP_06 (BPS)

EC namn	4,4'-Sulphonyldiphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-sulfonylbis-
Handelsnamn / andra namn	Bisphenol S BPS
CAS nr	80-09-1 3594-55-6 (Na ⁺ -salt, 1:2) 20210-83-7 (Na ⁺ -salt, 1:1) 38980-60-8 (K ⁺ -salt, 1:2)
EC nr	201-250-5
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1cc(ccc1O)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_06 är till strukturen lik BPA men med en sulfonylgrupp som länkar fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_06 är registrerad i Reach (1 000-10 000 ton per år, 7 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_06 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 6 och det totala antalet notifieringar 341. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är given i registret.

BP_06 är upptaget i CoRAP (Belgien, 2014), bland annat med avseende på potentiella hormonstörande egenskaper och misstänkta CMR-egenskaper (beslut om ytterligare information 2016). En riskhanteringsanalys (RMOA) är också indikerad (Belgien, 2015). Även en RMOA avseende användning i termopapper är under framtagande (ECHA, 2016)⁶⁰. Ämnet är inkluderat i EU-kommissionens EDC-databas⁶¹. Ämnet är även upptaget på SIN-list för misstänkt hormonstörande egenskaper⁶² och på TEDX-listan⁶³, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)⁶⁴.

Användning/tekniska egenskaper

BP_06 har flera användningar beskrivna i Reach-registreringen som inkluderar både formulering, industriell användning, och användning i varor. Främst anges den för användning som monomer vid polymertillverkning och vid papperstillverkning. BP_06 använts i framställning av bland annat karbonatplaster, polyetersulfon och som komponent i polyesterhartser, fenolhartser och epoxihartser⁶⁵. BP_06 har identifierats som ett realistiskt ersättningsalternativ till BPA i termopapper⁶⁶. Det finns

⁶⁰ Note for the attention of Mr G. Dancet, executive director of ECHA, EU-kommissionen 2016. https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/echa_rest_proposals_rubber_granules_en.pdf/1a8a254c-bd4a-47b1-a091-99ae4a94a8c2.

⁶¹ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

⁶² <http://sinlist.chemsec.org/>.

⁶³ <http://endocrinedisruption.org/>.

⁶⁴ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

⁶⁵ Substitution du bisphénol A, ANSES 2013. <https://www.anses.fr/en/system/files/CHIM2009sa0331Ra-3.pdf>

⁶⁶ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

ingen registrerad användning i produktregistret. Ämnet är identifierat i EuPIA inventeringslista med monomerämnen för användning i plasttillverkning för livsmedelsförpackningar⁶⁷.

Utfasning av BPA har i flera fall lett till en övergång till BP_06, bland annat i termopapper och plaster. Termopapper med BP_06 har en längre beständighet och marknadsförs som arkivbeständiga, men det finns idag ingen bekräftad information om denna användning i Sverige. Plasten polyetersulfon används bland annat för tillverkning av nappflaskor. I ett försök där man analyserade migrationen från 30 nappflaskor kunde inget läckage över detektionsgränsen påvisas⁶⁸.

BP_06 har kopplingar till ett stort antal patent (10 040 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)⁶⁹. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Andra relevanta teknikområden kan nämnas termopapper (>1985), fototeknik (>1981), lim (>1982) och ytbeläggning/färg (>1980). Användningar för bläck i bläckstråleskrivare förekommer i nya patent (>1996).

Faroprofil (hälsa)

I cellkulturstudier har man visat att BP_06 har östrogen aktivitet⁷⁰ och uppvisar påverkan på steroidsyntes⁷¹, medan man anser sig inte kunna dra någon slutsats vad gäller androgen aktivitet. I fiskstudier har man sett effekter på utvecklingen av hypotalamus och även störningar av tyroideahormonbalansen⁷².

Också i studier på råttor har man observerat hormonrelaterade effekter, till exempel påverkan på livmodern (vikt, cellförändringar), minskad fruktsamhet, lägre antal levande födda ungar, ökad binjurevikt, med cellförändringar observerade i handjurens binjuror och dessutom förändringar i bröstkörtelvävnaden hos hannar⁷³. I en studie på gris såg man påverkan på utmognaden av äggceller⁷⁴.

I två nyligen publicerade studier på människa har man visat ett samband mellan urinnivåer av BP_06 och en biomarkör för oxidativ stress^{75,76}. Man har också i försök på immunologiska cellinjer sett ökad immunrespons och påverkan på metabola markörer efter exponering för BP_06⁷⁷, och i en studie på

⁶⁷ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

⁶⁸ Comparison of migration from polyethersulphone and polycarbonate baby bottles. Simoneau C *et al.* Food Addit Contam A 2011, 28(12), 1763-1768.

⁶⁹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

⁷⁰ In vitro and in vivo estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish-specific assays. Le Fol V *et al.* Ecotoxicol Environ Saf. 2017 Apr 11;142:150-156.

⁷¹ Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. Feng Y *et al.* Chemosphere. 2016 Mar;147:9-19.

⁷² Actions of Bisphenol A and Bisphenol S on the Reproductive Neuroendocrine System During Early Development in Zebrafish. Qiu W *et al.* Endocrinology. 2016 Feb;157(2):636-47.

⁷³ Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: A histological and biochemical study. Ullah H *et al.* Chemosphere. 2016 Jun;152:383-91.

⁷⁴ Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. Žalmanová T *et al.* Sci Rep. 2017 Mar 28;7(1):485.

⁷⁵ Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. Asimakopoulos AG *et al.* Environ Res. 2016 Oct;150:573-81.

⁷⁶ Urinary Concentrations of Bisphenols and Their Association with Biomarkers of Oxidative Stress in People Living Near E-Waste Recycling Facilities in China. Zhang T *et al.* Environ Sci Technol. 2016 Apr 5;50(7):4045-53.

⁷⁷ Bisphenol S exposure modulate macrophage phenotype as defined by cytokines profiling, global metabolomics and lipidomics analysis. Zhao C *et al.* Sci Total Environ. 2017 Aug 15;592:357-365.

mus rapporterar man påverkan på beteendet hos mamman och hos döttrarna och förändringar i genuttrycket i kritiska områden i hjärnan⁷⁸.

I registreringsdossiern finns uppgifter som tyder på att BP_06 har reproduktionstoxisk effekt. Med anledning av att användningen av BP_06 ökar, har Echa i juni 2016 begärt att en mer omfattande studie på råttor ska utföras, vilken bättre ska fånga potentiella hormonstörande effekter av BP_06, även utvecklingstoxicitet. Denna studie kommer, på basis av de tidigare observationerna gällande störningar av tyroideahormoner och påverkan på hypotalamus i fisk, samt rapporterade effekter på hjärnans utveckling av BPA, att inkludera utvecklingseffekter på hjärnan i form av kognitiva test. Påverkan på bröstkörtelvävnaden, mag-tarm-kanalen, lever, njure, och immunotoxicitet kommer också att studeras. För att ta reda på om BP_06 tas upp i, omsätts, omvandlas och utsöndras från kroppen på samma sätt som BPA, kommer även detta att undersökas⁷⁹.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_06 är baserat på njurtoxicitet (kronisk toxicitet), med ett NOAEL på 40 mg/kg kroppsvikt/dag, enligt Reach-registreringen (CSR, 2015). För den generella befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 167 µg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 240;

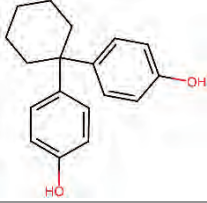
Dermal: 667 µg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 240;

Inhalation: 580 µg/m³, bedömningsfaktor: 60.

⁷⁸ Bisphenol S (BPS) Alters Maternal Behavior and Brain in Mice Exposed During Pregnancy/Lactation and Their Daughters. Catanese MC and Vandenberg LN. *Endocrinology*. 2017 Mar 1;158(3):516-530.

⁷⁹ ECHA 13 Juni 2016 Decision on substance evaluation pursuant to article 46(1) of regulation (EC) NO 1907/2006 <https://echa.europa.eu/documents/10162/776a7a2e-1526-430a-8630-70163473dfc0>.

BP_07 (BPZ)

EC namn	4,4'-Cyclohexylidenebisphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-cyclohexylidenebis-
Handelsnamn / andra namn	Bisphenol Z BPZ
CAS nr	843-55-0
EC nr	212-677-1
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1cc(ccc1C2(CCCCC2)c3ccc(cc3)O)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_07 är till strukturen lik BPA men med en cyklohexylring på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_07 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_07 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 3 och det totala antalet notifieringar 25. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

BP_07 är upptaget på TEDX-listan⁸⁰.

Användning/tekniska egenskaper

BP_07 har använts i polykarbonater, bland annat har det rapporterats om industriell användning i copolymerer med BPA⁸¹. Ämnet har även rapporterats för användning som monomer i epoxi och polyester. En polykarbonat av BP_07 finns registrerad i produktregistret. Ämnet har inte identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper⁸² och det finns ingen användning (som monomer) registrerad i produktregistret.

BP_07 har kopplingar till ett stort antal patent (7 112 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)⁸³. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (främst polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas termopapper (>1985), fototeknik (>1984) och ytbehandling/färg (>1982). Mindre antal patent berör även rengöringsmedel och lim.

Faroprofil (hälsa)

Vid ett test av BPA och olika analoger på en levercellinje visade sig samtliga undersökta bisfenoler, inklusive BP_07, genom hydroxylering bilda bioaktiva ämnen⁸⁴. I ett cellstudieförsök på en

⁸⁰ <http://endocrinedisruption.org/>.

⁸¹ Ullmann's Polymers and Plastics: Products and Processes, WILEY-VCH, 2016.

⁸² Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

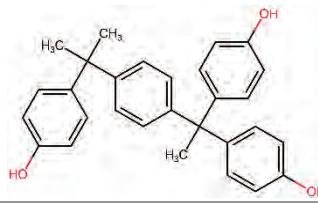
⁸³ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

⁸⁴ Bioactivation of bisphenol A and its analogs (BPF, BPAF, BPZ and DMBPA) in human liver microsomes. Schmidt J *et al.* Toxicol In Vitro. 2013 Jun;27(4):1267-76.

bröstcancer cellinje visade sig BP_07 effektivt hämma glukokortikoidsignalering⁸⁵. BP_07 är förhandsregistrerad i Reach och därför finns ingen registreringsdossier med eventuell information om toxikologiska studier.

⁸⁵ Screening of bisphenol A, triclosan and paraben analogues as modulators of the glucocorticoid and androgen receptor activities. Kolšek K *et al.* *Toxicol In Vitro*. 2015 Feb;29(1):8-15.

BP_08

EC namn	4,4'-(1-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenyl)ethylidene)diphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-[1-[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenyl]ethylidene]bis-
Handelsnamn / andra namn	Trisphenol PA TPH-PA TrisP-PA TRISTER
CAS nr	110726-28-8
EC nr	425-600-3 638-739-1 (ytterligare EC nr angivet på Echa hemsida)
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1ccc(C(c2ccc(cc2)O)(C)C)cc1)(c1ccc(cc1)O)(c1ccc(cc1)O)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_08 skiljer sig från BPA med avseende på en extra fenyling substituerad i en 1,4-relation (*para*-substituerad) samt en extra fenol. (Alternativt kan BP_08 betraktas som en bisfenol med en enkel kolbrygga substituerad på bryggan mellan fenolerna.)

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_08 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 4 notifieringar, volym konfidentiell). <10 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_08 är harmoniserat klassificerad som miljöfarlig (Aquatic Chronic 4, H413). Antalet aggregerade notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 2 och det totala antalet notifieringar 7. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

BP_08 är upptaget på TEDX-listan⁸⁶.

Användning/tekniska egenskaper

Begränsad information om användning har påträffats för BP_08 och ingen användning är angiven i den icke-konfidentiella delen av NONS-registreringen. En översiktlig marknadsanalys ger att BP_08 marknadsförs för epoxi och som komponent i ”photopolymer material” för elektronik. Ämnet har inte identifierats som möjligt substitut till BPA i termopapper⁸⁷ och det finns ingen användning registrerad i produktregistret.

BP_08 har kopplingar till många patent (895 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)⁸⁸. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater) samt

⁸⁶ <http://endocrinedisruption.org/>.

⁸⁷ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

⁸⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

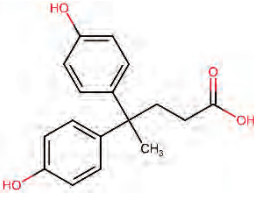
fototeknik (>1996). Ett mindre antal patent (16 st. 1999-2014) avser tillsatsmedel i papper (termopapper).

Faroprofil (hälsa)

I en in vitro studie (rapportörge) har man visat att BP_08 har antiandrogen aktivitet⁸⁹. I Reach-registreringen (NONS) finns inga uppgifter om endokrinstörande eller reproduktionstoxiska effekter tillgängliga.

⁸⁹ Screening for androgen receptor activities in 253 industrial chemicals by in vitro reporter gene assays using AR-EcoScreen cells. Araki N *et al.* Toxicol In Vitro. 2005 Sep;19(6):831-42.

BP_09

EC namn	4,4-Bis(4-hydroxyphenyl)valeric acid
CA Index namn	Benzenebutanoic acid, 4-hydroxy-g-(4-hydroxyphenyl)-g-methyl-
Handelsnamn / andra namn	Diphenolic acid DPA
CAS nr	126-00-1
EC nr	204-763-2
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>O=C(O)CCC(c1ccc(O)cc1)(c1ccc(O)cc1)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_09 är till strukturen lik BPA men med en karboxylsyra funktionaliserad kolkedja på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_09 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_09 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 3 och det totala antalet notifieringar 26. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret. Ämnet är upptaget på TEDX-listan⁹⁰, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)⁹¹.

Användning/tekniska egenskaper

BP_09 produceras från levulinsyra och fenol. Då levulinsyra framställs från träavfall så har BP_09 potentiellt en stor marknad och kan ersätta BPA i bland annat polymera applikationer (polykarbonat, epoxy, polyester)^{92,93}. BP_09 har även rapporterats ha användning i färg/tryckfärg, smörjmedel, som mjukgörare och i textilkemikalier⁹⁴. Ämnet är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (polymerharts)⁹⁵, och är listat i CosIng som viskositetsmedel⁹⁶. Ämnet har inte identifierats som möjligt substitut till BPA i termopapper⁹⁷ och det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_09 har kopplingar till många patent (1 034 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)⁹⁸. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater) samt

⁹⁰ <http://endocrinedisruption.org/>.

⁹¹ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

⁹² <https://www.epa.gov/greenchemistry/presidential-green-chemistry-challenge-1999-small-business-award>.

⁹³ <http://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2016/01/28/are-biobased-products-clean-and-safe/>.

⁹⁴ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/diphenolicacid_508.pdf.

⁹⁵ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

⁹⁶ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

⁹⁷ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

⁹⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

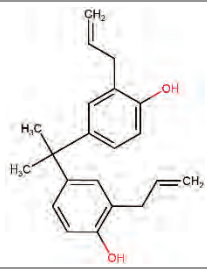
fototeknik (>1984). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas ytbeläggning/färg. Ett mindre antal patent avser termopapper (4 st. 1991-1999).

Faroprofil (hälsa)

I ett cellinjeförsök kunde man visa att BP_09 binder till östrogenreceptorn⁹⁹. BP_09 är förhandsregistrerad i Reach, så en registreringsdossier med eventuell information om toxikologiska studier saknas.

⁹⁹ The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Blair RM *et al.* Toxicol Sci. 2000 Mar;54(1):138-53.

BP_10

EC namn	4,4'-Isopropylidenebis[2-allylphenol]
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-(2-propen-1-yl)-
Handelsnamn / andra namn	Diallyl bisphenol A DAL-BPA Matrimid 5292 B
CAS nr	1745-89-7
EC nr	217-121-1
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>Oc1c(cc(cc1)C(c1ccc(O)c(CC=C)c1)(C)C)CC=C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_10 är en alkylsubstituerad bisfenol med allylsubstituenten (2-position) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_10 är registrerad i Reach (10-100 ton per år, 1 registrering). 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_10 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 9 och det totala antalet notifieringar 122. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är given i registret.

BP_10 är upptaget på TEDX-listan¹⁰⁰.

Användning/tekniska egenskaper

I Reach-registreringen för BP_10 anges formulering och industriell användning, det senare omfattar användning i olika polymerisationsprocesser. BP_10 har rapporterats användas som monomer/härdare i olika härdplaster (t.ex. epoxi, fenol- och bismaleimidhartser). Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (4 produkter, 2,4 ton), produkttyp/bransch är konfidentiell. Volymen på den svenska marknaden har varit i stort sett konstant de senaste åren.

BP_10 är vanligt förekommande i patent (775 st.)¹⁰¹. Patent berör huvudsakligen olika typer av polymerer, främst polykarbonater (>1979). Andra relevanta teknikområden är ytbeläggning (>2006) och lim (>1990).

Faroprofil (hälsa)

Inga studier kunde återfinnas i den öppna litteraturen (PubMed). I Reach-registreringen för BP_10 rapporterar man avsaknad av tydliga fortplantningseffekter i en studie på råttor, förutom en lägre andel graviditeter i de djur som fått de högsta doserna. BP_10 var njur- och levertoxiskt. I avkomman rapporterades inga effekter, de följdes dock endast till dag 5, och endast ett fåtal utvärderingsmått

¹⁰⁰ <http://endocrinedisruption.org/>.

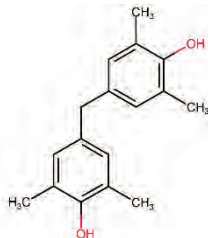
¹⁰¹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

användes (t. ex. kön, vikt, allmäntillstånd och ”surface righting reflex”, reflexen att vänta sig från rygg- till upprätt läge). Det senare mättes på dag 1 efter födseln i stället för det rekommenderade dag 4-5)¹⁰².

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_10 är baserat på njurtoxicitet (subkronisk toxicitet), med ett NOAEL på 85 mg/kg kroppsvikt/dag. Exponering är enligt Reach-registreringen (CSR; 2015) ej relevant för den allmänna befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering), därför är DNEL-värdet ej beräknade.

¹⁰² Echa registreringsdossier (2015): <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12478>.

BP_11

EC namn	4,4'-Methylenedi-2,6-xylenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-methylenebis[2,6-dimethyl-
Handelsnamn / andra namn	Tetramethyl Bisphenol F TMBPF
CAS nr	5384-21-4
EC nr	226-378-9
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>Oc1c(cc(Cc2cc(c(O)c(c2)C)C)cc1C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_11 är en alkylsubstituerad bisfenol med metylsubstituenten (2,6-position, två per fenol) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_11 är registrerad i Reach (100-1 000 ton per år, 2 registreringar). 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_11 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 5 och det totala antalet notifieringar 28. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

En riskhanteringsanalys (RMOA) för BP_11 är under utveckling (Frankrike, 2016) samt även en farobedömning av ämnets misstänkt hormonstörande egenskaper.

Användning/tekniska egenskaper

BP_11 har några användningar beskrivna i Reach-registreringen som dock enbart inkluderar formulering och intermediäranvändning. Ingen professionell användning, konsumentanvändning eller användning i varor är angiven. En översiktlig marknadsanalys ger att BP_11 används vid tillverkning av epoxihartser som ersättning för BADGE¹⁰³ och även i användningar av epoxi med krav på hög värme- och kemikaliebeständighet. Ämnet har även rapporterats ha användning som råmaterial för flamskyddad polykarbonat och som antioxidant i gummi. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_11 återfinns i många patent (1 611 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹⁰⁴. Polymertillverkning (inkl. polykarbonat) är det dominerande dominerar teknikområdet. Övriga relevanta teknikområden är fototeknik (>1989) och ytbeläggning/färg (>1989).

Faroprofil (hälsa)

En sökning på "tetramethyl bisphenol F" i databasen PubMed gav endast en träff. I den aktuella studien har man undersökt om BP_11 har östrogena egenskaper. BP_11 inducerade inte östrogenaktivitet i ett

¹⁰³ Anses, 2016. Remiss nr 2015-SA-0117. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ESPA2015SA0117.pdf>.

¹⁰⁴ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

cellbaserat rapportörförsök, eller proliferation i en östrogenkänslig bröstcancercellinje. I studier i råttor kunde man inte heller påvisa ökad vikt av livmodern, förändringar i bröstkörteln eller någon påverkan på den pubertala mognaden. Författarna drar slutsatsen att BP_11 inte har någon östrogen effekt *in vivo*¹⁰⁵.

I Reach-registreringen för BP_11 uppger man att man i djurstudier har observerat försämrad spermiekvalitet, minskad testikel- och bitestikelvikt, och påverkan på olika celltyper i testikeln¹⁰⁶.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_11 är baserat ett NOAEL på 500 mg/kg kroppsvikt/dag (Inga skadliga effekter observerade; subakut toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2015). För den generella befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 2,1 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 120;

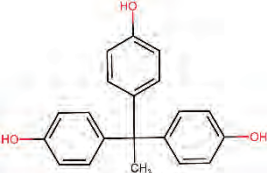
Dermal: 4,2 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 120;

Inhalation: 3,6 mg/m³, bedömningsfaktor: 120.

¹⁰⁵ Evidence of Absence: Estrogenicity Assessment of a New Food-Contact Coating and the Bisphenol Used in Its Synthesis. Soto AM *et al.* Environ Sci Technol. 2017 Feb 7;51(3):1718-1726.

¹⁰⁶ Male reproductive toxicity of four bisphenol antioxidants in mice and rats and their estrogenic effect. Takahashi O and Oishi S. Arch Toxicol. 2006 Apr;80(4):225-41.

BP_12

EC namn	4,4',4''-(Ethan-1,1,1-triyl)triphenol (1,1,1-Tris(4-hydroxyphenyl)ethane)
CA Index namn	Phenol, 4,4',4''-ethylidynetris-
Handelsnamn / andra namn	Addolink THPE THPE Tris(para-hydroxyphenyl)ethane
CAS nr	27955-94-8
EC nr	405-800-7 608-155-1 (ytterligare EC nr angivet på Echa hemsida)
Kemisk struktur	
Smiles	Oc1ccc(cc1)C(c1ccc(cc1)O)(c1ccc(cc1)O)C

Kort beskrivning av ämnet

BP_12 är till strukturen lik BPA men med ytterligare en 4-substituerad fenol länkad på kolbryggan i BPA-strukturen.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_12 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 5 notifieringar). Det finns även flera registreringar enligt Reach. Totalt finns 9 registreringar, information om tonnage är delvis konfidentiell. 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_12 är harmoniserat klassificerad som miljöfarlig (Aquatic Chronic 2, H411).

Ämnet är inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)¹⁰⁷.

Användning/tekniska egenskaper

BP_12 har några användningar beskrivna i Reach-registreringarna som enbart inkluderar industriell användning. Ämnet används som monomer vid polymerframställning (intermediär).

BP_12 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer som monomerämne för användning i plasttillverkning för livsmedelsförpackningar¹⁰⁸. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret. En översiktlig marknadsanalys ger att ämnet bland annat marknadsförs som monomer i polymera applikationer (tvärbindare i epoxy, polykarbonat) för ökad styrka och värmetålighet.

BP_12 är vanligt förekommande i många patent (1 381 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹⁰⁹. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (främst polykarbonater). Ett annat teknikområde är fototeknik (>1992). I mindre omfattning förekommer även patent inom området ytbeläggning (2002-2015).

¹⁰⁷ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹⁰⁸ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

¹⁰⁹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

Faroprofil (hälsa)


Det finns inga toxicitetsdata den öppna litteraturen (PubMed), och i Reach-registreringen finns inga uppgifter om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet tillgängliga.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_12 är baserat ett NOAEL på 100 mg/kg kroppsvikt/dag (Inga skadliga effekter observerade; subakut toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2015). För den generella befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 0,056 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 1800;

Inhalation: 0,097 mg/m³, bedömningsfaktor: 900 (inhalationsekvivalent 87 mg/ m³).

BP_13

EC namn	9,9-Bis(4-hydroxyphenyl)fluorene
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(9H-fluoren-9-ylidene)bis-
Handelsnamn / andra namn	Fluorene-9-bisphenol BPFL (ingår ibland i BPX-familjen, se Tabell 1)
CAS nr	3236-71-3
EC nr	406-950-6 624-416-2 (ytterligare EC nr angivet på Echa hemsida)
Kemisk struktur	
Smiles	Oc1ccc(C2(c3ccc(O)cc3)c3c(cccc3)c3c2cccc3)cc1

Kort beskrivning av ämnet

BP_13 är en fluorensubstituerad bisfenol.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_13 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 5 notifieringar, volym konfidentiell). 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_13 är harmoniserat klassificerad som irriterande och miljöfarlig (Skin Irrit. 2, H315; Eye Irrit. 2, H319; Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410).

Användning/tekniska egenskaper

Ingen information om användning anges i NONS-registreringen som återfinns på Echa dissemination site. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2002/2003 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. En översiktlig marknadsanalys ger att ämnet bland annat marknadsförs som monomer för olika polymerer och hartser (t.ex. polyester, polykarbonat, polyuretan, akrylat, epoxy).

BP_13 är vanligt förekommande i många patent (1 777 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹¹⁰. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (främst polykarbonater). Bland andra teknikområden kan nämnas fototeknik (>1994).

Faroprofil (hälsa)

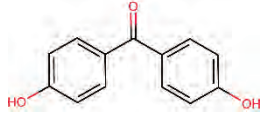
En cellkulturstudie och en studie på mus visade att BP_13 har antiöstrogener aktivitet. BP_13-exponerade möss hade minskad livmodervikt (cirka 60% av kontroll) och ökad förekomst av endometrios. Hos exponerade gravida möss såg man ett ökat antal embryoabsorptioner, och hos avkomman signifikant lägre födelsevikt, medan ungarnas vikt dag fyra efter födseln var signifikant högre för både honor och hannar, jämfört med kontroll¹¹¹.

I Reach-registreringen (NONS) finns inga uppgifter om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet tillgängliga.

¹¹⁰ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

¹¹¹ Fluorene-9-bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice. Zhang Z *et al.* Nat Commun. 2017 Mar 1;8:14585.

BP_14

EC namn	4,4'-Dihydroxibenzophenone
CA Index namn	Methanone, bis(4-hydroxyphenyl)-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	611-99-4
EC nr	210-288-1
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1ccc(cc1)O)(c1ccc(cc1)O)=O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_14 skiljer sig från övriga bisfenoler på grund av karbonylgruppen mellan fenolerna. Ämnet hör därför även till gruppen bensofenoner.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_14 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_14 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 7 och det totala antalet notifieringar 35. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Ämnet är inkluderat i EASIS (kategori 1 i EDC-listan)¹¹². Det är även upptaget på SIN-list för misstänkt hormonstörande egenskaper¹¹³, och på TEDX-listan¹¹⁴.

Användning/tekniska egenskaper

BP_14 kan användas vid tillverkning av polyaryleterketoner (PAEK), aromatiska polyketoner uppbyggda av fenylgrupper hoplänkade med -O- (eter) och -CO- (keton) grupper¹¹⁵. BP_14 har även en rapporterad användning som UV filter i polymera material¹¹⁶. Ämnet är inte listat i CosIng och det finns ingen registrerad användning i produktregistret. Ämnet är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv i bläck och monomerämne/additiv för användning i plasttillverkning för livsmedelsförpackningar)¹¹⁷.

BP_14 har kopplingar till ett stort antal patent (6 064 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹¹⁸. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas ytbeläggning/färg (t.ex. litografisk färg) och sprayapplikationer. Relevanta användningar som främst förekommer i nyare patent (>2012) är inom kosmetika (t.ex. hårvårdsprodukter) och läkemedelsbranschen.

¹¹² <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

¹¹³ <http://sinlist.chemsec.org/>.

¹¹⁴ <http://endocrinedisruption.org/>.

¹¹⁵ Ullmann's Polymers and Plastics: Products and Processes, 2016 WILEY-VCH.

¹¹⁶ Miljöstyrelsen, 2015. Survey and health assessment of UV filters. Survey of chemical substances in consumer products No. 142.

¹¹⁷ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

¹¹⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

Faroprofil (hälsa)

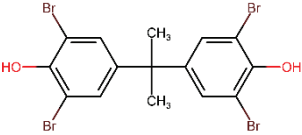
BP_14 hade östrogen aktivitet i ett försök på en bröstcancercellinje (MCF-7, med rapportörger) från människa, och uppvisade viss antiandrogen aktivitet i en fibroblastcellinje (NIH3T3) med rapportörger¹¹⁹. I ett försök på råtta, en så kallad uterotrof assay (proliferation i livmoder från unga hondjur), såg man att BP_14 hade östrogen aktivitet och minskade dessutom den östrogena effekten av etinylestradiol¹²⁰.

BP_14 är förhandsregistrerad i Reach, och därför finns ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

¹¹⁹ Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. Suzuki T *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Feb 15;203(1):9-17.

¹²⁰ Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. Yamasaki K *et al.* *Toxicology.* 2003 Feb 1;183(1-3):93-115.

BP_15

EC namn	2,2',6,6'-Tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dibromo-
Handelsnamn / andra namn	Tetrabromobisphenol A TBBPA
CAS nr	79-94-7
EC nr	201-236-9
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1cc(c(O)c(c1)Br)Br)(c1cc(c(O)c(c1)Br)Br)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_15 är en tetrabromsubstituerad BPA med bromsubstituenten (2,6-position, två per fenol) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_15 är registrerad i Reach (1 000-10 000 ton per år, 11 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_15 är harmoniserat klassificerad som miljöfarlig (Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410). Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

BP_15 riskbedömdes inom det existerande ämnesprogrammet. BP_15 är upptaget i CoRAP (Danmark, 2015), bland annat med avseende på potentiella hormonstörande egenskaper och misstänkta PBT/vPvB-egenskaper. Ämnet är inkluderat i EU-kommissionens EDC-databas¹²¹, upptaget på SIN-list för reprotoxiska och hormonstörande egenskaper samt även på grund av persistens¹²², upptaget på TEDX-listan¹²³, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)¹²⁴.

Användning/tekniska egenskaper

BP_15 används framförallt vid tillverkning av flamskyddad epoxiharts (reaktivt flamskyddsmedel, BP_15 är inreagerad i en polymer) som i sin tur används för tillverkning av laminat till mönsterkort och för inkapsling av elektroniska komponenter¹²⁵. BP_15 har även rapporterats användas som additivt flamskyddsmedel i vissa termoplasten (enskilt eller som derivat), i huvudsak för elektronisk och elektronisk utrustning. Det finns också tidigare rapporterade användningar i exempelvis textil och färg ("reaktiva" tillämpningar)¹²⁶. Användningen som additivt och reaktivt flamskyddsmedel i

¹²¹ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

¹²² <http://sinlist.chemsec.org/>.

¹²³ <http://endocrinedisruption.org/>.

¹²⁴ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹²⁵ Hexabromcyklododekan (HBCDD) och tetrabrombisfenol-A (TBBPA). Kemikalieinspektionen rapport Nr 3/06.

¹²⁶ Risk assessment of 2,2',6,6'-tetrabromo-4,4'-isopropylidene diphenol (tetrabromobisphenol-A. Final Environmental RAR of February 2008. <https://echa.europa.eu/documents/10162/17c7379e-f47b-4a76-aa43-060da5830c07>.

polymerer anges även i Reach-registreringen i de olika livscykelstadierna formulering, industriell användning, professionell användning, konsumentanvändning och användning i varor. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (21,1 ton, 15 produkter), produkttyp/bransch är konfidentiell. Den årliga ämneskvantiteten 2006-2014 i produktregistret är förhållandevis konstant och varierar mellan 2-40 ton.

BP_15 har kopplingar till många patent (4 440 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹²⁷. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (främst polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas ytbeläggning/färg och stabiliseringsmedel. Ett mindre antal patent (17 st.) från 1995-2007 avser tillsats i papper (termopapper).

Faroprofil (hälsa)

BP_15 har i försök på cellinjer visat sig stimulera den nukleära receptorn PPAR γ ^{128,129}, vilken är central i utvecklingen av fettceller, och man har i försök på hanliga könscellinjer sett att celldelningen störs¹³⁰, att det kan vara toxiskt för spermatogonier¹³¹ och att steroidogenesen störs¹³². I ett flertal utvecklingsstudier av zebrafisk har man sett att exponering för BP_15 ger upphov till beteendestörningar som till exempel aggressivitet och hyperaktivitet, i flera fall med samtidig observation av störd tyroideahormonbalans^{133,134,135,136}. Man har i BP_15-exponeringsförsök på råttor rapporterat leverpåverkan, påverkan på livmodern inkluderande en ökad frekvens av livmodertumörer^{137,138} och störd tyroideahormonbalans¹³⁹.

I Reach-registreringen för BP_15 presenteras en två-generations reproduktionstoxisk studie (utförd 2001-2002). I denna såg man effekter på tyroideahormoner¹⁴⁰. I en utvecklingsstudie (utförd 2001)

¹²⁷ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

¹²⁸ Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. Hoffmann M *et al.* *Toxicol Lett.* 2017 Mar 5;269:15-22.

¹²⁹ Structurally-diverse, PPAR γ -activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. Watt J and Schlezinger JJ. *Toxicology.* 2015 May 4;331:66-77.

¹³⁰ Bisphenol A and its analogues disrupt centrosome cycle and microtubule dynamics in prostate cancer. Ho SM *et al.* *Endocr Relat Cancer.* 2017 Feb;24(2):83-96.

¹³¹ High-Content Analysis Provides Mechanistic Insights into the Testicular Toxicity of Bisphenol A and Selected Analogues in Mouse Spermatogonial Cells. Liang S *et al.* *Toxicol Sci.* 2017 Jan;155(1):43-60.

¹³² Structural bisphenol analogues differentially target steroidogenesis in murine MA-10 Leydig cells as well as the glucocorticoid receptor. Roelofs MJ *et al.* *Toxicology.* 2015 Mar 2;329:10-20.

¹³³ TBBPA exposure during a sensitive developmental window produces neurobehavioral changes in larval zebrafish. Chen J *et al.* *Environ Pollut.* 2016 Sep;216:53-63.

¹³⁴ TBBPA chronic exposure produces sex-specific neurobehavioral and social interaction changes in adult zebrafish. Chen J *et al.* *Neurotoxicol Teratol.* 2016 Jul-Aug;56:9-15.

¹³⁵ Thyroid disruption in zebrafish (*Danio rerio*) larvae: Different molecular response patterns lead to impaired eye development and visual functions. Baumann L *et al.* *Aquat Toxicol.* 2016 Mar;172:44-55.

¹³⁶ Acute and developmental behavioral effects of flame retardants and related chemicals in zebrafish. Jarema KA *et al.* *Neurotoxicol Teratol.* 2015 Nov-Dec;52(Pt B):194-209.

¹³⁷ Disruption of estrogen homeostasis as a mechanism for uterine toxicity in Wistar Han rats treated with tetrabromobisphenol A. Sanders JM *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 May 1;298:31-9.

¹³⁸ Uterine Carcinomas in Tetrabromobisphenol A-exposed Wistar Han Rats Harbor Increased Tp53 Mutations and Mimic High-grade Type I Endometrial Carcinomas in Women. Harvey JB *et al.* *Toxicol Pathol.* 2015 Dec;43(8):1103-13.

¹³⁹ Toxic Effects of Tetrabromobisphenol A on Thyroid Hormones in SD Rats and the Derived-reference Dose. Yang Y *et al.* *Biomed Environ Sci.* 2016 Apr;29(4):295-9.

¹⁴⁰ <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14760/7/9/2>.

rapporterar man inga observationer om utvecklingstoxicitet, men i studien ingick inga endokrinrelaterade utvärderingsmått¹⁴¹.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_15 är baserat på ett NOAEL om 250 mg/kg kroppsvikt/dag (carcinogenesstudie, kronisk toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2016). För den allmänna befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

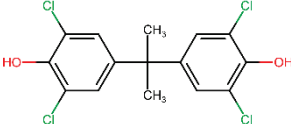
Oral: 2,5 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor:100

Dermal: 125 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 100

Inhalation: 4,3 g/m³, bedömningsfaktor:25.

¹⁴¹ <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14760/7/9/3>.

BP_16

EC namn	2,2',6,6'-Tetrachloro-4,4'-isopropylidenediphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dichloro-
Handelsnamn / andra namn	Tetrachlorobisphenol A TCBPA
CAS nr	79-95-8
EC nr	201-237-4
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1cc(c(O)c(c1)Cl)Cl)(c1cc(c(O)c(c1)Cl)Cl)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_16 är en tetraklorsubstituerad BPA med klorsubstituenten (2,6-position, två per fenol) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_16 är förhandsregistrerad i Reach (>100 förhandsregistreringar).

BP_16 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 2 och det totala antalet notifieringar 24. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret. Ämnet är upptaget på TEDX-listan¹⁴², och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century¹⁴³).

Användning/tekniska egenskaper

BP_16 används som reaktivt flamskyddsmedel i plast¹⁴⁴. Det har rapporterats att omkring 10 000 ton BP_16 tillverkas per år¹⁴⁵, men det är inte känt om den tillverkas inom EU. Ämnet har inte identifierats som möjligt substitut till BPA i termopapper¹⁴⁶ och det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_16 har kopplingar till ett antal patent (3 157 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹⁴⁷. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (främst polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas ytbeläggning/färg. Ett mindre antal patent avser termopapper (15 st. 2002-2009) och stabiliseringsmedel (25 st. 1983-2006). Bland nyare patenten kan nämnas läkemedel (21 st. 2003-2015).

¹⁴² <http://endocrinedisruption.org/>.

¹⁴³ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹⁴⁴ Annex XV report for BPA (CAS: 80-05-7). <https://echa.europa.eu/documents/10162/1434e531-b7e2-45b3-92ee-67fc59dc593d>.

¹⁴⁵ <http://www.uh.edu/news-events/stories/2015/March/030415zebrafish>.

¹⁴⁶ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

¹⁴⁷ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

Faroprofil (hälsa)

I cellinjeförsök har man visat att BP_16 stör tyroideahormonsignalering^{148,149,150,151}, och att den stimulerar den nukleära receptorn PPAR γ ^{152,153}, vilken är involverad i glukosmetabolismen och central i fettmetabolismen. PPAR γ -agonister kan därför misstänkas vara obesogener, vilket innebär att de kan påverka metabolismen negativt, och kan i förlängningen bidra till fetma och relaterade sjukdomar (metabola syndromet). I försök på cellkulturer har man vidare observerat att BP_16 har östrogen aktivitet^{154,155} och man också sett att ämnet uppvisar svag anti-androgen aktivitet^{156,157}. Man har även i försök på olika cellinjer visat att med ökad halogeneringsgrad av BPA-analogerna följer ökad toxicitet^{158,159}.

I försök på zebrafisk har man observerat att BP_16 aktiverar PPAR γ , vilket leder till lipidackumulering i larverna, och därefter till viktökning i senare stadier¹⁶⁰. BP_16 orsakade, i ett annat *in vivo*-försök på zebrafisk, fler utvecklingskador (ökad tid till kläckning, ödem, blödningar) än BPA¹⁶¹. I ett försök på grodyngel observerade man BP_16 verkade som tyroideahormonantagonist (T3, trijodotyroinin), vilket hämmade svansförkortningen (del av metamorfosen)¹⁶².

BP_16 är förhandsregistrerad, så ingen registreringsdossier med uppgifter om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet är tillgänglig.

¹⁴⁸ Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay. Terasaki M *et al.* Chemosphere. 2011 Sep;84(10):1527-30.

¹⁴⁹ Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. Freitas J *et al.* Toxicol In Vitro. 2011 Feb;25(1):257-66.

¹⁵⁰ Anti-thyroid hormone activity of bisphenol A, tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A in an improved reporter gene assay. Sun H *et al.* Toxicol In Vitro. 2009 Aug;23(5):950-4.

¹⁵¹ Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. Kitamura S *et al.* Biochem Biophys Res Commun. 2002 Apr 26;293(1):554-9.

¹⁵² Characterization of novel ligands of ER α , ER β , and PPAR γ : the case of halogenated bisphenol A and their conjugated metabolites. Riu A *et al.* Toxicol Sci. 2011 Aug;122(2):372-82.

¹⁵³ Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target for halogenated analogs of bisphenol A. Riu A *et al.* Environ Health Perspect. 2011 Sep;119(9):1227-32.

¹⁵⁴ In vitro profiling of endocrine disrupting effects of phenols. Li J *et al.* Toxicol In Vitro. 2010 Feb;24(1):201-7.

¹⁵⁵ Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. Kitamura S *et al.* Toxicol Sci. 2005 Apr;84(2):249-59.

¹⁵⁶ Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. Sun H *et al.* Food Chem Toxicol. 2006 Nov;44(11):1916-21.

¹⁵⁷ In vitro profiling of endocrine disrupting effects of phenols. Li J *et al.* Toxicol In Vitro. 2010 Feb;24(1):201-7.

¹⁵⁸ Chlorination by-products of bisphenol A enhanced retinoid X receptor disrupting effects. Li N *et al.* J Hazard Mater. 2016 Dec 15;320:289-295.

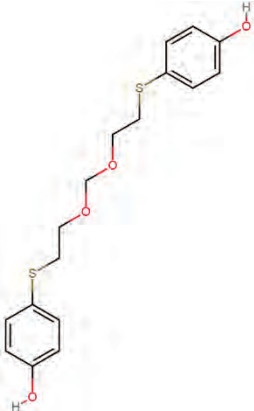
¹⁵⁹ Biotransformation and cytotoxicity of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, and its analogues in rat hepatocytes. Nakagawa Y *et al.* Xenobiotica. 2007 Jul;37(7):693-708.

¹⁶⁰ Halogenated bisphenol-A analogs act as obesogens in zebrafish larvae (*Danio rerio*). Riu A *et al.* Toxicol Sci. 2014 May;139(1):48-58.

¹⁶¹ Assessing developmental toxicity and estrogenic activity of halogenated bisphenol A on zebrafish (*Danio rerio*). Song M *et al.* Chemosphere. 2014 Oct;112:275-81.

¹⁶² Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. Kitamura S *et al.* Life Sci. 2005 Feb 18;76(14):1589-601.

BP_17

EC namn	4-4'-Methylenebis(oxyethylenethio)diphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-[methylenebis(oxy-2,1-ethanediylthio)]bis-
Handelsnamn / andra namn	DD-70
CAS nr	93589-69-6
EC nr	407-480-4
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1cc(ccc1O)SCCOCOCSSc2ccc(cc2)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_17 är en osubstituerad bisfenol med en utökad kedjelängd mellan fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_17 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 2 notifieringar, volym konfidentiell). <10 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_17 är harmoniserat klassificerad som miljöfarlig (Aquatic Chronic 2, H411).

Användning/tekniska egenskaper

Ingen information om användning anges i NONS-registreringen som återfinns på Echa dissemination site. BP_17 har identifierats som ett realistiskt ersättningsalternativ till BPA i termopapper¹⁶³. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_17 återfinns i 199 patent sedan 1992¹⁶⁴. Termopapper är det helt dominerande teknikområdet (162 st. >1990).

Faroprofil (hälsa)

I den öppna litteraturen (PubMed) finns inga studier redovisade som rör hormonstörande egenskaper eller reproduktionstoxicitet. I Reach-registreringen (NONS) för BP_17 finns information om att

¹⁶³ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

¹⁶⁴ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

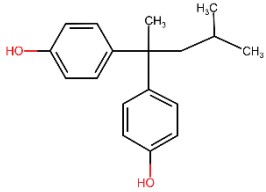
toxikologiska studier genomförts, men inga detaljerade resultat finns tillgängliga¹⁶⁵. Ämnet är persistent enligt U.S EPA^{166,167} men ingen sådan studie har utförts inom Reach.

¹⁶⁵ Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/9765/7/9/2>.

¹⁶⁶ USEPA (2014) Environmental project No. 1553 <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/03/978-87-93178-20-5.pdf>.

¹⁶⁷ USEPA (2015) Bisphenol A Alternatives in Thermal Paper https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/bpa_es.pdf.

BP_18

EC namn	2,2-Bis(4'-hydroxyphenyl)-4-methylpentane
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1,3-dimethylbutylidene)bis-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	6807-17-6
EC nr	401-720-1 620-941-6 (ytterligare EC nr angivet på Echa hemsida)
Kemisk struktur	
Smiles	CC(c1ccc(cc1)O)(c1ccc(cc1)O)CC(C)C

Kort beskrivning av ämnet

BP_18 är till strukturen lik BPA men med en *iso*-butylgrupp på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_18 anmäldes under direktiv 67/548/EEG (NONS-ämne, 2 notifieringar, volym konfidentiell). <10 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_18 är harmoniserat klassificerad som irriterande, reproduktionstoxisk och miljöfarlig (Eye Irrit. 2, H319; Repr. 1B, H360F; Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410).

En riskhanteringsanalys (RMOA) för BP_18 är under utveckling (Sverige, 2015) på grund av ämnets reproduktionstoxiska egenskaper. Ämnet är inkluderat i EASIS (kategori 2 i EDC-listan)¹⁶⁸, upptaget på SIN-list för dess reproduktionstoxiska egenskaper¹⁶⁹, och upptaget på TEDX-listan¹⁷⁰. Ämnet är även upptaget på bilaga II till förordningen (EG) om kosmetiska produkter, med ämnen som är förbjudna i kosmetik¹⁷¹.

Användning/tekniska egenskaper

Ingen information om användning anges i NONS-registreringen som återfinns på Echa dissemination site. BP_18 har rapporterats för användning som monomer i epoxi. I SIN-list anges potentiell användning i termopapper, däremot har ämnet inte identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper i bilaga XV-dossiern till BPA-begränsningen¹⁷². Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_18 är förekommande i relativt nya patent (576 st. >1982)¹⁷³. Flest patent avser tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Andra relevanta teknikområden är termopapper (1996-2015) och fototeknik (1992-2015). En mindre antal patent berör lim (>2003) och bläck (>1996).

¹⁶⁸ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

¹⁶⁹ <http://sinlist.chemsec.org/>.

¹⁷⁰ <http://endocrinedisruption.org/>.

¹⁷¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&qid=1491547016945&from=SV>.

¹⁷² Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

¹⁷³ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

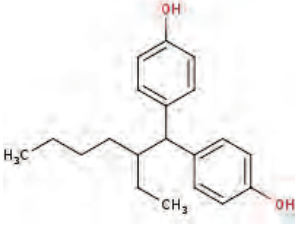
Faroprofil (hälsa)

Inga studier om hormonstörande egenskaper eller reproduktionstoxicitet har återfunnits i den öppna litteraturen (PubMed). BP_18 är harmoniserat klassificerad som reprotoxisk 1B. I beslutsunderlaget för klassificeringen hänvisar man till en en-generations reproduktionsstudie på råttor, där både honor och hanar exponerades för BP_18 från 10 veckor före parning och till avslut (tidpunkt ej specificerad). Man fann försämrad fertilitet (fertilitetsindex). Hos hanarna såg man en minskning av bitestikel-, prostata- och sädesblåsevikt, och hos honorna sågs cystor på äggstocken. Antalet implantaterade embryon och kullstorlek minskade med ökad dos.

I Reach-registreringen (NONS) finns uppgifter om studier på utvecklingstoxicitet, men inga resultat finns tillgängliga¹⁷⁴.

¹⁷⁴ Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/9410/7/9/3>.

BP_19

EC namn	4-[2-Ethyl-1-(4-hydroxyphenyl)hexyl]phenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(2-ethylhexylidene)bis-
Handelsnamn / andra namn	BisP-IOTD 4,4'-(2-Ethylhexane-1,1-diyl)diphenol
CAS nr	74462-02-5
EC nr	680-046-1
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>CCCCC(CC)C(C1=CC=C(C=C1)O)C2=CC=C(C=C2)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_19 är till strukturen lik BPA med en etylpentyllgrupp på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_19 är registrerad i Reach (1-10 ton per år, 1 registrering). Ingen förhandsregistrering är gjord för ämnet.

BP_19 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 2 och det totala antalet notifieringar 3. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

Enbart formulering anges i Reach-registreringen. Produktkategorin som anges är bläck och toner (PC18). BP_19 är inte identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar, och inte heller identifierat som möjligt substitut till BPA i termopapper¹⁷⁵. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

B_19 återfinns i 190 patent från 1993 och framåt¹⁷⁶. Dominerande teknikområde var termopapper (61 st. 2001-2015), följt av polymertillverkning (bland annat polykarbonat, 2003), bläck (2003-2015) och fototeknik (2001-2015).

Faroprofil (hälsa)

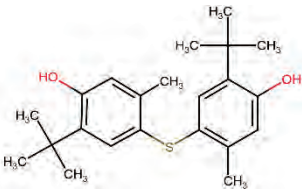
Inga data om BP_19 återfanns i den öppna litteraturen (PubMed, sökning med EC-namn, handelsnamn eller CAS-nummer). Det finns inte heller någon information i Reach-registreringen avseende reproduktions- eller utvecklingstoxicitet¹⁷⁷.

¹⁷⁵ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

¹⁷⁶ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

¹⁷⁷ Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/7632>.

BP_20

EC namn	6,6'-Di-tert-butyl-4,4'-thiodi-m-cresol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-thiobis[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-
Handelsnamn / andra namn	Flera, t.ex. Santonox Lowinox TBM-6
CAS nr	96-69-5
EC nr	202-525-2
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1c(cc(C)c(c1)Sc1c(cc(O)c(c1)C(C)(C)C)O)(C)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_20 är en alkylsubstituerad bisfenol (tioeter-brygga) med *tert*-butylsubstituenten (2-position) och metylsubstituenten (5-position) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_20 är registrerad i Reach (1 000-10 000 ton per år, 4 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_20 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 18 och det totala antalet notifieringar 635. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är given i registret.

BP_20 är upptaget i CoRAP (Österrike, 2016), bland annat med avseende på potentiella hormonstörande egenskaper och misstänkta CMR- och PBT/vPvB-egenskaper. Ämnet är upptaget på TEDX-listan¹⁷⁸, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)¹⁷⁹.

Användning/tekniska egenskaper

BP_20 har flera användningar beskrivna i Reach-registreringen som inkluderar både formulering, industriell användning, professionell användning, och användning i varor. Bland annat anges den för användning i lim och tätningsmedel och som additiv i olika polymera matriser (t.ex. polyolefin) som stabilisator/antioxidant. Ämnet återfinns därmed i olika gummi och plastartiklar så som elektronikprodukter.

BP_20 tillhör en kategori med strukturellt liknande ämnen som definierades inom ramen för US EPA HPV-programmet¹⁸⁰. Användningen för ämnena i kategorin beskrivs som stabilisator/antioxidant (additiv) i bland annat gummi, lim, plast, textilier, ytbeläggningsprodukter och naturliga och syntetiska oljor för

¹⁷⁸ <http://endocrinedisruption.org/>.

¹⁷⁹ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹⁸⁰ US EPA, The High Production Volume (HPV) Challenge Program. Rubber and Plastic Additives Panel of The American Chemistry Council. <https://www.pharosproject.net/uploads/files/sources/1828/1372174659.pdf>.

att förhindra oxidation och förlänga livslängden för materialet/produkten. Koncentrationen i materialet/produkten är vanligtvis mellan 0,5-2%.

BP_20 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv) samt additiv i plasttillverkning för livsmedelsförpackningar¹⁸¹, men har inte identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper¹⁸². Den senaste rapporterade användningen i produktregistret är 2014 (41 produkter, 404 ton). Användningen anges som antioxidant och råvara för plasttillverkning. Volymen på den svenska marknaden har varit i stort sett konstant sedan 2007 (~500 ton), med en tendens till nedgång 2014.

BP_20 är vanligt förekommande i många patent (6 706 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹⁸³. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (>1981). Andra relevanta teknikområden är fototeknik (>1982), smörjmedel (>1984), termopapper (>1987), papper (1984-2015) och ytbeläggning (>1982). Ett mindre antal patent kopplar till bläck.

Faroprofil (hälsa)

Exponering för BP_20 hade i en studie på vuxna möss påverkan på immunförsvaret, med ett sämre antikroppssvar efter immunisering¹⁸⁴, en ökning av andelen T-lymfocyter och en minskning av B-lymfocyter i mjälten. Även i en annan musstudie såg man effekter på immunförsvaret, med ett sämre antikroppssvar (IgM och IgG) efter immunisering, och även i denna studie en aktivering av Natural Killer celler (NK-celler)¹⁸⁵. I ytterligare en studie på mus fann man att immunförsvarsceller var påverkade av BP_20-exponering, en ökning av antalet leukocyter, lymfocyter och neutrofila granulocyter¹⁸⁶. I en studie på råttor där man undersökte djurens förmåga att neutralisera och utsöndra BP_20 vid olika åldrar, observerade man att denna förmåga minskade med ökad ålder¹⁸⁷.

I Reach-registreringen rapporteras en utvecklingsstudie, men då man endast gav en dos som visade sig vara dödlig, har man inte undersökt om BP_20 har hormonstörande egenskaper.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_20 är baserat ett NOAEL på 20 mg/kg kroppsvikt/dag (inga skadliga effekter observerade, kronisk toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2014). För den generella befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 0,2 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 25;

Dermal: 0,5 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 100;

Inhalation: 0,7 g/m³, bedömningsfaktor: 100.

¹⁸¹ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

¹⁸² Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

¹⁸³ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

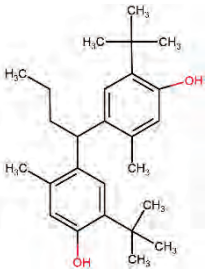
¹⁸⁴ Reach-registrering, Echa hemsida.

¹⁸⁵ An immunotoxicological evaluation of 4,4'-thiobis-(6-t-butyl-m-cresol) in female B6C3F1 mice. 2. Humoral and cell-mediated immunity, macrophage function, and host resistance. Holsapple MP *et al.* *Fundam Appl Toxicol.* 1988 May;10(4):701-16.

¹⁸⁶ An immunotoxicological evaluation of 4,4'-thiobis-(6-t-butyl-m-cresol) in female B6C3F1 mice. 1. Body and organ weights, hematology, serum chemistries, bone marrow cellularity, and hepatic microsomal parameters. Munson AE *et al.* *Fundam Appl Toxicol.* 1988 May;10(4):691-700.

¹⁸⁷ The effect of age on the glucuronidation and toxicity of 4,4'-thiobis(6-t-butyl-m-cresol). Borghoff SJ *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988 Mar 15;92(3):453-66.

BP_21

EC namn	6,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4,4'-butylidenedi- <i>m</i> -cresol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-butylidenebis[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	85-60-9
EC nr	201-618-5
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1cc(c(O)cc1C)C(C)(C)C)(c1cc(c(O)cc1C)C(C)(C)C)CCC</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_21 är en alkylsubstituerad bisfenol med *tert*-butylsubstituenten (2-position) och metylsubstituenten (5-position) på fenolerna. BP_21 är ytterligare substituerad med en alkylgrupp på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_21 är registrerad i Reach (100-1 000 ton per år, 3 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_21 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 7 och det totala antalet notifieringar 221. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

BP_21 är upptaget i CoRAP (Frankrike, 2018), bland annat med avseende på potentiella hormonstörande egenskaper och misstänkta reproduktionstoxiska- samt PBT/vPvB-egenskaper. Ämnet är upptaget på TEDX-listan¹⁸⁸, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)¹⁸⁹.

Användning/tekniska egenskaper

BP_21 har flera användningar beskrivna i Reach-registreringen som inkluderar både formulering, industriell användning, professionell användning, konsumentanvändning, och användning i varor. Bland annat anges den för användning i lim och tätningsmedel och som additiv i olika polymera matriser (t.ex. polyolefin) som stabilisator/antioxidant. Användningssektorer inkluderar byggsektorn, och ämnet återfinns därmed i olika gummi och plastartiklar så som bygg- och elektronikprodukter.

BP_21 tillhör en kategori med strukturlika ämnen som definierades inom ramen för US EPA HPV-programmet¹⁹⁰. Användningen för ämnena i kategorin beskrivs som stabilisator/antioxidant (additiv) i bland annat gummi, lim, plast, textilier, ytbeläggningsprodukter och naturliga och syntetiska oljor för

¹⁸⁸ <http://endocrinedisruption.org/>.

¹⁸⁹ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹⁹⁰ US EPA, The High Production Volume (HPV) Challenge Program. Rubber and Plastic Additives Panel of The American Chemistry Council. <https://www.pharosproject.net/uploads/files/sources/1828/1372174659.pdf>.

att förhindra oxidation och förlänga livslängden för materialet/produkten. Koncentrationen i materialet/produkten är vanligtvis mellan 0,5-2%.

BP_21 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv)¹⁹¹. Ämnet har identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper men inte ansetts vara ett realistiskt alternativ¹⁹². Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (37 produkter, 13,2 ton), produkttyp/bransch är konfidentiell. Volymen på den svenska marknaden har ökat de senaste åren.

BP_21 är vanligt förekommande i många patent (5 754 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)¹⁹³. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas smörjmedel (>1980), termopapper (>1993), läkemedel/biocid (>1986) textil (>1982), lim (>1983), rengöringsmedel (1992-2015) och papper (1982-2015). I mindre omfattning förekommer även kosmetika (>1999, t.ex. i UV-filter).

Faroprofil (hälsa)

I en studie på råttor fann man att exponering för BP_21 orsakade fettlever och förhöjda nivåer av levertriglycerider, medan totalkolesterol, triglycerider och fettsyror minskade i serum¹⁹⁴.

Enligt Reach-registreringen har BP_21 inte reproduktionstoxiska egenskaper¹⁹⁵, emedan ämnet tagits upp i CoRAP på grund av att man i de screeningstudie som genomfördes (en 90-dagars reproduktions-/utvecklingsstudie) ser indikationer på effekter på livmodern och förekomst av enstaka brösttumörer¹⁹⁶.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_21 är baserat ett NOAEL på 10 mg/kg kroppsvikt/dag (inga skadliga effekter observerade, subkronisk toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR). För den generella befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 0.05 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 200;
Dermal: 0.05 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 200;
Inhalation: 0,17 g/m³, bedömningsfaktor: 50.

¹⁹¹ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

¹⁹² Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

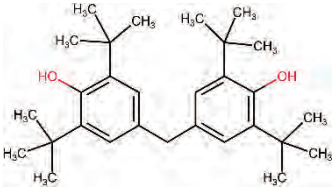
¹⁹³ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

¹⁹⁴ Effects of four bisphenolic antioxidants on lipid contents of rat liver. Takahashi O and Hiraga K. Toxicol Lett. 1981 Apr;8(1-2):77-86.

¹⁹⁵ Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/13368/7/9/2>.

¹⁹⁶ Echa <https://echa.europa.eu/documents/10162/67d31ccc-55ee-4b70-8ff8-3d87dfef80cb>.

BP_22

EC namn	2,2',6,6'-Tetra- <i>tert</i> -butyl-4,4'-methylenediphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-methylenebis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-
Handelsnamn / andra namn	TBMD Ethanox 702
CAS nr	118-82-1
EC nr	204-279-1
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1c(c(C(C)(C)C)cc(c1)Cc1cc(C(C)(C)C)c(O)c(c1)C(C)(C)O)(C)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_22 är en alkylsubstituerad bisfenol med *tert*-butylsubstituenten (2,6-position, två per fenol) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_22 är registrerad i Reach (100-1 000 ton, 3 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_22 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 9 och det totala antalet notifieringar 541. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är given i registret.

En PBT/vPvB-bedömning i enlighet med EU:s tidigare kemikalielagstiftning har genomförts och en PBT factsheet har sammanställts (Österrike)¹⁹⁷. BP_22 är upptaget i CoRAP (Österrike, 2014), bland annat med avseende på potentiella hormonstörande egenskaper och misstänkta CMR- och PBT/vPvB-egenskaper. Ämnet är inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)¹⁹⁸.

Användning/tekniska egenskaper

BP_22 har flera användningar beskrivna i Reach-registreringen som inkluderar både formulering, industriell användning, professionell användning, konsumentanvändning, och användning i varor. Främst anges den för användning som stabilisator/antioxidant i bland annat smörjmedel och fetter, hydrauloljor, tvätt- och rengöringsprodukter och ytbeläggningsprodukter/tryckfärger.

BP_22 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv)¹⁹⁹. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (71 produkter, 11,5 ton). Produkttyper som anges är bland annat motoroljor, basoljor och smörjoljor.

¹⁹⁷ <https://echa.europa.eu/documents/10162/c69444d6-ffc8-46c0-888a-042b63f47fb2>.

¹⁹⁸ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

¹⁹⁹ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

Volymen på den svenska marknaden har varit i stort sett konstant sedan 2003, med en tendens till uppgång 2014.

BP_22 är vanligt förekommande i ett stort antal patent (5 458 st.), både historiskt (<1982) och i nya patent (>2012)²⁰⁰. Vanligaste teknikområdet är polymertillverkning (>1983), t.ex. polykarbonat samt smörjmedel (>1980). Andra relevanta teknikområden är lim (>1982), ytbeläggning (>1983), fototeknik (>1991), medicin/biocid (>1982) och papper (1978-2015).

Faroprofil (hälsa)

I Reach-registreringen för BP_22 presenteras toxikologiska studier där man dragit slutsatsen att substansen inte är reproduktionstoxiskt eller har påverkan på avkomman²⁰¹. Ämnet är upptaget i CoRAP på grund av sin strukturellhet med Bisfenol A och Bisfenol M, och med hänvisning till nya studier (på japanska)²⁰². Inga data om BP_22 återfanns i den öppna litteraturen (PubMed).

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_22 är baserat på ett NOAEL om 4 mg/kg kroppsvikt/dag (levereffekter, kronisk toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2015). För den allmänna befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 0,1 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor:40

Dermal: 0,1 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 40

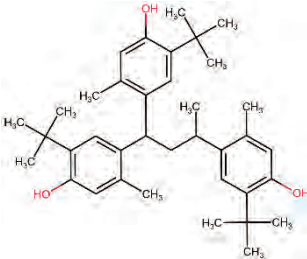
Inhalation: 0,15 g/m³, bedömningsfaktor:10.

²⁰⁰ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²⁰¹ Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/13429/7/9/2>.

²⁰² Echa <https://echa.europa.eu/documents/10162/28e2983c-b63d-4283-883d-9ef41ec9b287>.

BP_23

EC namn	4,4',4''-(1-Methylpropanyl-3-ylidene)tris[6-tert-butyl-m-cresol]
CA Index namn	Phenol, 4,4',4''-(1-methyl-1-propanyl-3-ylidene)tris[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-
Handelsnamn / andra namn	Topanol CA Tributylcresylbutane
CAS nr	1843-03-4
EC nr	217-420-7
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>Oc1c(cc(c(C)C)C)C(c1c(cc(O)c(C(C)(C)C)c1)C)C[C@@H](c1c(cc(O)c(C(C)(C)C)c1)C)C(C)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_23 är en alkylsubstituerad bisfenol (alt. trisfenol) med *tert*-butylsubstituenten (2-position) och metylsubstituenten (5-position) på fenolerna. BP_23 är ytterligare substituerad på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_23 är registrerad i Reach (100-1 000 ton per år, 2 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_23 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 4 och det totala antalet notifieringar 134. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Ämnet är inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)²⁰³.

Användning/tekniska egenskaper

BP_23 har flera användningar beskrivna i Reach-registreringen som inkluderar både formulering, industriell användning, professionell användning, konsumentanvändning, och användning i varor. Bland annat anges den för användning i lim och tätningsmedel och som additiv i olika polymera matriser (t.ex. polyolefin) som stabilisator/antioxidant. Användningssektorer inkluderar byggsektorn och tillverkning av bland annat olika plast, gummi-, och textilartiklar. En översiktlig marknadsanalys ger att ämnet marknadsförs generellt som antioxidant.

BP_23 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv)²⁰⁴, och är listat i CosIng med funktionen filmbildande, mjukgörare

²⁰³ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

²⁰⁴ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

och lösningsmedel²⁰⁵. Ämnet har identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper men inte ansetts vara ett realistiskt alternativ²⁰⁶. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (6 produkter, 0,6 ton), produkttyp/bransch är konfidentiell.

BP_23 är vanligt förekommande i många patent (4 727 st.)²⁰⁷. Tidigaste patent i relevanta teknik områden är ifrån 1982, och förekommer även i nya patent (2016). Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas papper (1983-2015), ytbeläggning/färg (>1982), smörjmedel (>1984), rengöring (>1994), termopapper (>1988), läkemedel (1983-2015).

Faroprofil (hälsa)

Ingen information om BP_23 återfinns i PubMed (den öppna litteraturen), ej heller finns någon information i Reach-registreringen avseende reproduktions- eller utvecklingstoxicitet²⁰⁸. Under toxikologisk information finns endast uppgifter om att de studier som genomförts ej är vetenskapligt godtagbara.

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_23 är baserat på ett NOAEL på 40 mg/kg kroppsvikt/dag (Inga skadliga effekter observerade; subkronisk toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2015). För den generella befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 0,25 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 200;
Dermal: 0,25 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 200;
Inhalation: 0,87 mg/m³, bedömningsfaktor: 50.

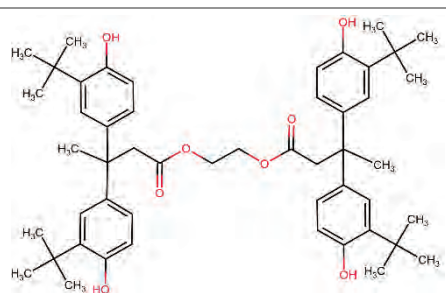
²⁰⁵ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

²⁰⁶ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

²⁰⁷ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²⁰⁸ Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/5913/7/2/2>.

BP_24

EC namn	Ethylene bis[3,3-bis(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)butyrate]
CA Index namn	Benzenepropanoic acid, 3-(1,1-dimethylethyl)-.beta.-[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-4-hydroxy-.beta.-methyl-, 1,1'-(1,2-ethanediyl) ester
Handelsnamn / andra namn	Hostanox O3
CAS nr	32509-66-3
EC nr	251-073-2
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>Oc1ccc(C(c2ccc(O)c(c2)C(C)(C)C)(CC(=O)OC COC(=O)CC(c2ccc(O)c(c2)C(C)(C)C)(c2ccc(O)c(c2)C(C)(C)C)C)cc1C(C)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_24 är en dimer av en alkylsubstituerad bisfenol med *tert*-butylsubstituenten (2-position) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_24 är registrerad i Reach (100-1 000 ton per år, 1 registrering). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_24 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 1 och det totala antalet notifieringar 50. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Ämnet är inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century²⁰⁹).

Användning/tekniska egenskaper

Ingen information om användning anges i Reach-registreringen, enbart tillverkning. BP_24 är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv) samt additiv i plasttillverkning för livsmedelsförpackningar²¹⁰. En översiktlig marknadsanalys ger att ämnet generellt används som antioxidant i plast (t.ex. polyolefin, polyamid) med rapporterad låg migrationsbenägenhet. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (2 produkter), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. Antalet produkter på den svenska marknaden har varit i stort sett konstant sedan 1992.

²⁰⁹ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

²¹⁰ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

BP_24 återfinns i 1 893 patent sedan 1992²¹¹. Polymertillverkning är det dominerande teknikområdet (>1991). Övriga relevanta teknikområden är smörjmedel (>1985), papper (1986-2015) och ytbeläggning/färg (>1991). Ett mindre antal patent berör läkemedel/biocid (1996-2013) , textil (bland annat som antioxidant) och lim (1996-2015).

Faroprofil (hälsa)

I Reach-registreringen för BP_24 rapporterar man, från en utvecklingsstudie på råttor, att man inte undersökt utvecklingseffekter, förutom den beskrivna tillväxthämningen och något lägre överlevnad hos avkomman vid de högre doserna²¹². Inga studier på BP_24 som rör hälsa återfinns i den öppna litteraturen (PubMed).

Derived-No-Effect-Level (DNEL) för BP_24 är baserat på ett NOAEL om 500 mg/kg kroppsvikt/dag (kronisk toxicitet), enligt Reach-registreringen (CSR, 2013). För den allmänna befolkningen (det vill säga, ej yrkesexponering) är de DNEL som följer omräknat för olika exponeringsvägar:

Oral: 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor:40

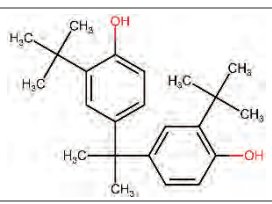
Dermal: 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag, bedömningsfaktor: 40

Inhalation: 43,5 g/m³, bedömningsfaktor:10.

²¹¹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²¹² Echa <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/7671/7/9/3>.

BP_25

EC namn	4,4'-Isopropylidenebis(o-tert-butylphenol)
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-(1,1-dimethylethyl)-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	79-96-9
EC nr	201-239-5
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>CC(C)(C)c1cc(ccc1O)C(C)(C)c2ccc(c(c2)C(C)(C)C)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_25 är en alkylsubstituerad bisfenol med *tert*-butylsubstituenten (2-position) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_25 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_25 saknar harmoniserad klassificering och inga notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är tillgängliga.

BP_25 är inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)²¹³.

Användning/tekniska egenskaper

BP_25 tillhör en kategori med strukturlika ämnen som definierades inom ramen för US EPA HPV-programmet²¹⁴. Användningen för ämnena i kategorin är framförallt som stabilisator/antioxidant i bland annat gummi, lim, plast, textilier, ytbeläggningsprodukter och naturliga och syntetiska oljor för att förhindra oxidation och förlänga livslängden för materialet/produkten. Koncentrationen i materialet/produkten är vanligtvis mellan 0,5-2%. Ämnet har inte identifierats som möjligt ersättningsalternativ till BPA i termopapper²¹⁵. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. Antalet produkter på den svenska marknaden de senaste åren har varit oförändrad.

BP_25 förekommer i 1 198 patent sedan 1986²¹⁶. Framst avser dessa olika typer av polymertillverkning, och då i första hand polykarbonat. Bland andra relevanta teknikområden kan nämnas termopapper (1986-2015). Bland nyare patent kan även nämnas ytbeläggning (>1985).

Faroprofil (hälsa)

Det finns ingen information om BP_25 i den öppna litteraturen (PubMed). Ämnet är endast förhandsregistrerat i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

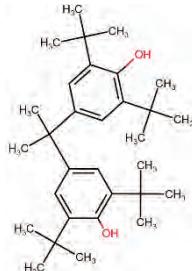
²¹³ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

²¹⁴ US EPA, The High Production Volume (HPV) Challenge Program. Rubber and Plastic Additives Panel of The American Chemistry Council. <https://www.pharosproject.net/uploads/files/sources/1828/1372174659.pdf>

²¹⁵ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

²¹⁶ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

BP_26

EC namn	4,4'-Isopropylidenebis[2,6-di- <i>tert</i> -butylphenol]
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	13676-82-9
EC nr	237-165-5
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>Oc1c(cc(cc1C(C)(C)C)C(c1cc(c(O)c(C(C)(C)C)c1)C(C)(C)C)(C)C)C(C)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_26 är en alkylsubstituerad bisfenol med *tert*-butylsubstituenten (2,6-position, två per fenol) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_26 är förhandsregistrerad i Reach (<10 förhandsregistreringar).

BP_26 saknar harmoniserad klassificering och inga notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är tillgängliga.

Användning/tekniska egenskaper

Användningsdata för BP_26 saknas till stor del. Ämnet kan antas förekomma som antioxidant i olika produkttyper i likhet med andra *tert*-butylsubstituerade bisfenoler. Den senaste registrerade användningen i produktregistret är från 2002 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. Antalet produkter på den svenska marknaden minskade gradvis fram till år 2002.

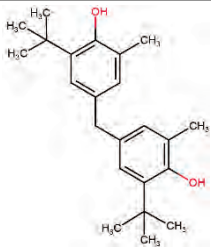
BP_26 är förekommande i många patent (1930 st.) sedan 1982 och framåt²¹⁷. Flest patent har koppling tillverknings av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Ett annat vanligt teknikområde var smörjmedel (>1984). Mindre antal patent berör papper (1996-2015), ytbeläggning/färg (>1992) och läkemedel/biocid (2001-2013).

Faroprofil (hälsa)

BP_26 är endast förhandsregistrerad i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier. Inga rapporter om hälsoeffekter återfinns i den öppna litteraturen (PubMed).

²¹⁷ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

BP_27

EC namn	6,6'-Di- <i>tert</i> -butyl-4,4'-methylenedi- <i>o</i> -cresol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-methylenebis[2-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	96-65-1
EC nr	202-521-0
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1(c(c(C)cc(c1)Cc1cc(c(O)c(c1)C)C(C)(C)C)O)C(C)(C)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_27 är en alkylsubstituerad bisfenol med *tert*-butylsubstituenten (2-position) och metylsubstituenten (6-position) på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_27 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_27 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 1 och det totala antalet notifieringar 15. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

Användningsdata för BP_27 saknas till stor del. Ämnet kan antas förekomma som antioxidant i olika produkttyper i likhet med andra *tert*-butylsubstituerade bisfenoler och en översiktlig marknadsanalys ger att ämnet marknadsförs som antioxidant. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

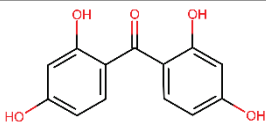
BP_27 är förekommande i många patent (2337 st.) sedan 1981 och framåt²¹⁸. Flest patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer. Andra vanliga teknikområden var smörjmedel (>1984), papper (1984-2015) och ytbeläggning/färg (>1983). Mindre antal patent berör läkemedel/biocid (1990-2015).

Faroprofil (hälsa)

BP_27 är endast förhandsregistrerad i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier. Inga rapporter om hälsoeffekter återfinns i den öppna litteraturen (PubMed).

²¹⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

BP_28

EC namn	2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
CA Index namn	Methanone, bis(2,4-dihydroxyphenyl)-
Handelsnamn / andra namn	Benzophenone-2 Uvinul 3050
CAS nr	131-55-5
EC nr	205-028-9
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1(C(c2c(cc(O)cc2)O)=O)c(cc(O)cc1)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_28 skiljer sig från övriga bisfenoler på grund av karbonylgruppen mellan fenolerna. Ämnet hör därför även till gruppen bensofenoner. BP_28 är ytterligare substituerad med 2 hydroxigrupper i 3-position på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_28 är förhandsregistrerad i Reach (>100 förhandsregistreringar).

BP_28 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 11 och det totala antalet notifieringar 248. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

En riskhanteringsanalys (RMOA) för BP_28 är under utveckling (Danmark, 2014) på grund av ämnets potentiella hormonstörande egenskaper. Ämnet är inkluderat i EASIS (kategori 1 i EDC-listan)²¹⁹, upptaget på SIN-list för misstänkt hormonstörande egenskaper²²⁰, upptaget på TEDX-listan²²¹, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)²²².

Användning/tekniska egenskaper

Ämnet är listat i CosIng med funktionen ”maskering” och UV absorbent²²³, dock är ämnet inte upptaget på bilaga VI till kosmetikaförordningen (EG nr 1223/2009) i förteckningen över godkända UV-filer. Ämnet är identifierat i EuPIA inventeringslista med ämnen som förekommer i bläck för livsmedelsförpackningar (additiv)²²⁴, och har marknadsförts som UV absorbent för plast och färg. BP_28 är tidigare identifierat som relevant som UV stabilisator för textil användning²²⁵ och som UV filer i kosmetika²²⁶. Ämnet har inte identifierats som möjligt substitut till BPA i termopapper²²⁷. Den

²¹⁹ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

²²⁰ <http://sinlist.chemsec.org/>.

²²¹ <http://endocrinedisruption.org/>.

²²² <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

²²³ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

²²⁴ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

²²⁵ KemI rapport 3/15, Kemikalier i textilier – Risker för människors hälsa och miljön. <http://www.kemi.se/global/rapporter/2015/rapport-3-15-kemikalier-i-textilier.pdf>.

²²⁶ Miljöstyrelsen, 2015. Survey and health assessment of UV filters. Survey of chemical substances in consumer products No. 142. <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/10/978-87-93352-82-7.pdf>.

²²⁷ Annex XV begränsningsdossier för BPA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c6a8003c-81f3-4df6-b7e8-15a3a36baf76>.

senaste rapporteringen i produktregistret är från 2013 (2 produkter), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. Antalet produkter i produktregistret varierar mellan 1-3 under 2004-2013.

BP_28 har koppling till 3 236 patent, både historiska (<1982) och i nya patent (>2012)²²⁸. Flest patent avser tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater) och kosmetika (UV-filter). Bland andra teknikområden kan nämnas fototeknik (>1991). I senare patent (>1987) nämns BP_28 som färgframkallare i olika värmestyrd pigmentssystem. Dessa avser bland annat i teknikområden såsom termopapper och bläckstråleskrivarbläck (antioxidant).

Faroprofil (hälsa)

I cellkultur försök har man observerat att BP_28 är en östrogenagonist, med signalering som liknar den av östradiol (E2)^{229,230}. Man har också i ett annat experiment med BP_28-exponering av celler från mjälte (mus) att immunsvaret ändrade karaktär från försvar mot virus/bakterier till ett försvar man förknippar med allergi, och som man sedan tidigare vet brukar vara en effekt av östradiol²³¹. Man har också i försök på cellinjer sett störd sköldkörtelhormonsignalering som en följd av hämning av ett centralt enzym, TPO, i tyroidhormonsyntesen²³². I ett försök på testikulära Leydigceller ledde exponering för BP_28 till en rubbning av steroidsyntesen, med efterföljande hämning av testosteron²³³.

Ett flertal studier på råttor, där man först opererat bort äggstockarna, har visat att BP_28-exponering leder till ökad livmodervikt, en effekt som är östrogenberoende^{234,235,236,237,238,239}. I några av dessa försök gjorde man ytterligare observationer, till exempel att exponering för BP_28 ledde till lägre nivåer av kolesterol, LH (luteiniserande hormon; gulkroppshormon) och T4 (tyroxin, ett sköldkörtelhormon)²⁴⁰, och att substansen ger upphov till förändrat mRNA-uttryck av de nukleära

²²⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²²⁹ Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. Suzuki T *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Feb 15;203(1):9-17.

²³⁰ Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. Molina-Molina JM *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Nov 1;232(3):384-95. doi: 10.1016/j.taap.2008.07.017.

²³¹ In vitro effects of benzophenone-2 and octyl-methoxycinnamate on the production of interferon-gamma and interleukin-10 by murine splenocytes. Rachoń D *et al.* *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2006;28(3):501-10.

²³² The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. Schmutzler C *et al.* *Endocrinology.* 2007 Jun;148(6):2835-44.

²³³ Effect of 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone (BP2) on steroidogenesis in testicular Leydig cells. Kim Y *et al.* *Toxicology.* 2011 Oct 9;288(1-3):18-26.

²³⁴ Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals. Ohta R *et al.* *J Toxicol Sci.* 2012;37(5):879-89.

²³⁵ Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. Seidlová-Wuttke D *et al.* *Toxicology.* 2005 Sep 15;213(1-2):13-24.

²³⁶ Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. Schlecht C *et al.* *Toxicology.* 2004 Dec 1;205(1-2):123-30.

²³⁷ Pure estrogenic effect of benzophenone-2 (BP2) but not of bisphenol A (BPA) and dibutylphthalate (DBP) in uterus, vagina and bone. Seidlová-Wuttke D *et al.* *Toxicology.* 2004 Dec 1;205(1-2):103-12.

²³⁸ Multi-organic endocrine disrupting activity of the UV screen benzophenone 2 (BP2) in ovariectomized adult rats after 5 days treatment. Jarry H *et al.* *Toxicology.* 2004 Dec 1;205(1-2):87-93.

²³⁹ Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. Yamasaki K *et al.* *Toxicology.* 2003 Feb 1;183(1-3):93-115.

²⁴⁰ Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with

receptorna ER α , ER β , ERR1 och AhR på ett vävnadsspecifikt sätt i hypofys, livmoder och tyroidea²⁴¹. I ett försök med utvecklingsexponering av hanmöss visades att de hade signifikant ökad andel hypospadier; en missbildning av yttre könsorganen, vilket också tyder på en östrogen verkningsmekanism²⁴². I ett försök på fisk såg man att exponering för BP_28 gav upphov till ökat vitellogeninuttryck hos hannar, en minskning av lekvårtor (nuptial tubercles) och en minskning av antal spermier och ägg, vilket också det tyder på en östrogen effekt²⁴³.

I epidemiologiska studier har man sett en association mellan högre urinnivåer av BP_28 och ökad svårighet att få barn^{244,245}, sämre spermiekvalitet²⁴⁶ och en ökad andel flickfödslar²⁴⁷.

Då BP_28 endast är förhandsregistrerat i Reach, finns ingen registreringsdossier med eventuell information om toxikologiska studier.

effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. Seidlová-Wuttke D *et al.* *Toxicology*. 2005 Sep 15;213(1-2):13-24.

²⁴¹ Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. Schlecht C *et al.* *Toxicology*. 2004 Dec 1;205(1-2):123-30.

²⁴² In utero exposure to benzophenone-2 causes hypospadias through an estrogen receptor dependent mechanism. Hsieh MH *et al.* *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1637-42.

²⁴³ Effects of the UV filter benzophenone-2 on reproduction in fish. Weisbrod CJ *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Dec 15;225(3):255-66.

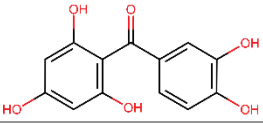
²⁴⁴ Paternal exposures to environmental chemicals and time-to-pregnancy: overview of results from the LIFE study. Buck Louis GM *et al.* *Andrology*. 2016 Jul;4(4):639-47.

²⁴⁵ Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet radiation filters and couples' fecundity. Buck Louis GM *et al.* *Am J Epidemiol*. 2014 Dec 15;180(12):1168-75..

²⁴⁶ Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet light filters and semen quality. Louis GM *et al.* *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):989-96.

²⁴⁷ Couples' urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet filters and the secondary sex ratio. Bae J *et al.* *Sci Total Environ*. 2016 Feb 1;543(Pt A):28-36.

BP_29

EC namn	2,3',4,4',6-Pentahydroxybenzophenone
CA Index namn	Methanone, (3,4-dihydroxyphenyl)(2,4,6-trihydroxyphenyl)-
Handelsnamn / andra namn	Maclurin Morintannic acid C.I. Natural Yellow 11
CAS nr	519-34-6
EC nr	208-268-2
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1cc(c(cc1C(=O)c2c(cc2O)O)O)O)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_29 skiljer sig från övriga bisfenoler på grund av karbonylgruppen mellan fenolerna. Ämnet hör därför även till gruppen bensofenoner. BP_29 är ytterligare substituerad med 3 hydroxigrupper på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_29 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_29 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 1 och det totala antalet notifieringar 23. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

Användningsdata för BP_29 saknas till stor del. Ämnet är ett naturligt förekommande färgämne och uppgifter finns om användning i textila applikationer för infärgning²⁴⁸. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_29 återfinns i ett mindre antal patent (133 st.) sedan 1993²⁴⁹. Vanligast förekommande teknikområden var läkemedel/biocid (1995-2014), polymertillverkning (>1992) och fototeknik (1997). Ett mindre antal patent berörde papper (2002-2006) och textil (2002-2006).

Faroprofil (hälsa)

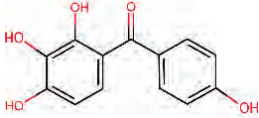
I den öppna litteraturen har man beskrivit att BP_29 hämmar oxidation (ROS) i en lungcancer cellinje, och hämmar därmed också mekanismer för celledelning och spridande av dottersvulster²⁵⁰. Det är dock oklart om det kan bedömas vara en hormonell effekt. BP_29 är endast förhandsregistrerad i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

²⁴⁸ Textile Chemicals: Environmental Data and Facts. K. Lacasse, W. Baumann. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004.

²⁴⁹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²⁵⁰ Maclurin suppresses migration and invasion of human non-small-cell lung cancer cells via anti-oxidative activity and inhibition of the Src/FAK-ERK-β-catenin pathway. Ku MJ *et al.* Mol Cell Biochem. 2015 Apr;402(1-2):243-52.

BP_30

EC namn	2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
CA Index namn	Methanone, (4-hydroxyphenyl)(2,3,4-trihydroxyphenyl)-
Handelsnamn / andra namn	4-(4-Hydroxybenzoyl)benzene-1,2,3-triol
CAS nr	31127-54-5
EC nr	608-581-8
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>O=C(C2=CC=C(O)C=C2)C1=CC=C(O)C(O)=C1O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_30 skiljer sig från övriga bisfenoler på grund av karbonylgruppen mellan fenolerna. Ämnet hör därför även till gruppen bensofenoner. BP_30 är ytterligare substituerad med 2 hydroxigrupper på ena fenolen (2,3-position).

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_30 är förhandsregistrerad i Reach (<10 förhandsregistreringar).

BP_30 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 2 och det totala antalet notifieringar 48. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret. Ämnet är upptaget på TEDX-listan²⁵¹, och inkluderat i EU-kommissionens EDC-databas²⁵².

Användning/tekniska egenskaper

Användningsdata för BP_30 saknas till stor del. En översiktlig marknadsanalys ger att ämnet har kosmetisk användning och som UV absorbent i applikationer inom fototeknik. Ämnet återfinns inte i CosIng²⁵³ och inte heller i EuPIA inventeringslista med ämnen som återfinns i bläck för livsmedelsförpackningar²⁵⁴. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2000 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell.

BP_30 återfinns i 655 patent, både historiska (<1982) och i nya patent (>2012)²⁵⁵. Polymertillverkning (>1984) är det dominerande dominerar teknikområdet, följt av smörjmedel (> 1985). Övriga relevanta teknikområden är papper (>1985). Ett mindre antal patent berör ytbeläggning/färg (1986-2015).

Faroprofil (hälsa)

I den öppna litteraturen har man beskrivit att BP_30 visade svag anti-androgen aktivitet i en cellkulturstudie med rapportör²⁵⁶. BP_30 är endast förhandsregistrerad i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

²⁵¹ <http://endocrinedisruption.org/>.

²⁵² <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

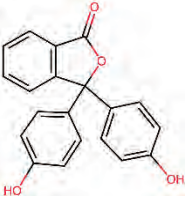
²⁵³ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

²⁵⁴ http://www.eupia.org/uploads/tx_edm/131231_Inventory_List.pdf.

²⁵⁵ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²⁵⁶ Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. Suzuki T *et al.* Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Feb 15;203(1):9-17.

BP_31 (Fenolftalein)

EC namn	Phenolphthtalein
CA Index namn	1(3H)-Isobensofuranon, 3,3-bis(4-hydroxifenyl)-
Handelsnamn / andra namn	Inget identifierat
CAS nr	77-09-8 128734-39-4 (K ⁺ -salt, 1:?) 518-51-4 (Na ⁺ -salt, 1:2)
EC nr	201-004-7
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C1(c2c(ccc2)C(O1)=O)(c1ccc(O)cc1)c1ccc(O)cc1</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_31 skiljer sig från övriga bisfenoler på grund av laktonen på kolbryggan mellan fenolerna. Strukturen ger BP_31 en särskild reaktivitet som utnyttjas i funktionen som pH-indikator.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_31 är registrerad i Reach (10-100 ton per år, 2 registreringar). >100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_31 är harmoniserat klassificerad som cancerframkallande (Carc. 1B, H350) med en specifik koncentrationsgräns på $\geq 1\%$. Den är även harmoniserat klassificerad för mutagenicitet (Muta. 2, H341) och reproduktionstoxicitet (Repr. 2, H361f).

BP_31 inkluderades på kandidatförteckningen på grund av carcinogena egenskaper i december 2011. Ämnet är även inkluderat i EASIS (kategori 1 i EDC-listan)²⁵⁷, upptaget på SIN-list för CMR-egenskaper²⁵⁸, upptaget på TEDX-listan²⁵⁹, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century)²⁶⁰. BP_31 är även upptaget på bilaga II till förordningen (EG) om kosmetiska produkter med ämnen som är förbjudna i kosmetik²⁶¹.

Användning/tekniska egenskaper

BP_31 som syra-bas indikator har en spridd användning, både som laboratoriekemikalie och i olika produkter så som lim, färg, bekämpningsmedel och kosmetik. BP_31 har flera användningar beskrivna i Reach-registreringen som inkluderar både formulering, industriell och professionell användning (laboratorie-reagens). Ingen konsumentanvändning är angiven i Reach-registreringen. Den industriella användningen inkluderar flera produktkategorier och användningssektorer, i huvudsak i indikatorlösningar. Det finns ytterligare industriella användningar rapporterade i registreringsdossierna

²⁵⁷ <https://easis.jrc.ec.europa.eu/veil/>.

²⁵⁸ <http://sinlist.chemsec.org/>.

²⁵⁹ <http://endocrinedisruption.org/>.

²⁶⁰ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

²⁶¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&qid=1491547016945&from=SV>.

(t.ex. PROC 10, Applicering med roller eller strykning; PROC 11, Icke-industriell sprejning) som kan avse tillverkning av indikatorpapper. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (<100 kg, 8 produkter), produkttyp/bransch är konfidentiell.

BP_31 har en laxerande effekt och har historiskt ofta använts som laxermedel tills studier på ämnet på 90-talet indikerade att det är cancerframkallande²⁶². Laxermedel baserade på BP_31 är idag enbart tillgängliga på recept²⁶³. BP_31 har historiskt även använts i bläck riktade mot barn men användningen är idag begränsad på grund av begränsningen i bilaga XVII i Reach.

Inga notifieringar av användningar i varor inom ramen för Reach fanns registrerade dec 2016²⁶⁴.

BP_31 har kopplingar till ett stort antal patent (8 705 st.), både historiska (<1982) och i nya patent (>2012)²⁶⁵. Många patent har koppling tillverkning av olika typer av polymerer (bland annat polykarbonater). Andra relevanta teknikområden kan nämnas livsmedelshandling, dentalmaterial och bläck i bläckstråleskrivare och kosmetika. Relevanta användningar som främst förekommer i nyare patent (>2012) är inom läkemedelsbranschen, och i mindre omfattning som tillsats i papper (termopapper).

Faroprofil (hälsa)

I en studie på möss exponerade för BP_31 under 27 veckor såg man förutom effekter på thymus, mjälte och njure, också vid de högre doserna (≥ 3000 ppm) att hannarna hade påverkan på testiklarna och ett minskat antal spermier²⁶⁶. I en annan musstudie, där man undersökte utvecklingseffekter av BP_31, såg man minskad testikelvikt, bitestikelvikt och minskat spermieantal hos avkomman. Även i den andra generationen såg man påverkan på testis och bitestiklarna. Inga specifika effekter sågs i honorna i varken första eller andra generationen²⁶⁷.

I registreringsdossierna för BP_31 finns inga uppgifter om hormonstörande egenskaper, reproduktions- eller utvecklingstoxicitet.

²⁶² IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 76, Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents.

<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76.pdf>.

²⁶³ Annex XV dossier. Proposal for identification of a substance as a CMR (1A or 1B), PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern. Phenolphthalein. EC Number 201-004-7.

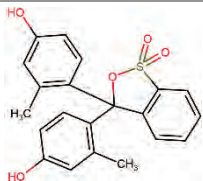
²⁶⁴ Echa hemsida, phenolphthalein. https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/candidate-list-substances-in-articles-table?diss=true&search_criteria_ecnumber=201-004-7&search_criteria_casnumber=77-09-8&search_criteria_name=Phenolphthalein.

²⁶⁵ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²⁶⁶ The toxicology and carcinogenesis study of phenolphthalein (CAS No. 77-09-8) in genetically modified haploinsufficient p16(Ink4a)/p19(Arf) mice (feed study). National Toxicology Program. Natl Toxicol Program Genet Modif Model Rep. 2007 Dec;(12):1-85.

²⁶⁷ Reproductive toxicology. Phenolphthalein. Environ Health Perspect. 1997 Feb;105 Suppl 1:335-6.

BP_32

EC namn	m-Cresol purple
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[3-methyl-
Handelsnamn / andra namn	<i>m</i> -Cresolsulfonphthalein
CAS nr	2303-01-7 62625-31-4 (Na ⁺ salt, 1:1) 67763-22-8 (Na ⁺ salt, 1:1)
EC nr	218-960-6
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>S1(OC(c2c(cc(cc2)O)C)(c2c(cc(cc2)O)C)c2c1c</chem> <chem>ccc2)(=O)=O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_32 är en alkylerad sulfonftalein som skiljer sig från övriga bisfenoler på grund av den cykliska sulfonatestern på kolbryggan mellan fenolerna. Strukturen ger BP_32 en särskild reaktivitet som utnyttjas i funktionen som pH-indikator.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_32 är förhandsregistrerad i Reach. 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_32 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 1 och det totala antalet notifieringar 2. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

BP_32 är en sulfonatbaserad syra-bas indikator snarlik fenolftalein. En översiktlig marknadsanalys ger att ämnet främst används som pH-indikator i spektrofotometriska pH mätningar. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. Antalet produkter på den svenska marknaden har varit konstant 2011-2014.

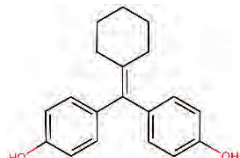
BP_32 återfinns endast i 24 patent (2005-2014)²⁶⁸. Medicinteknikområdet dominerade helt (≥7 patent 2005-2014). Flera av dessa avsåg pH-indikering i intravaginal diagnostik.

Faroprofil (hälsa)

Inga rapporter om hälsoeffekter återfinns i den öppna litteraturen (PubMed). BP_32 är endast förhandsregistrerad i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

²⁶⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

BP_33

EC namn	4-[Cyclohexylidene(4-hydroxyphenyl)methyl]phenol
CA Index namn	Phenol, 4-[cyclohexylidene(4-hydroxyphenyl)methyl]-
Handelsnamn / andra namn	Cyclofenil diphenol
CAS nr	5189-40-2
EC nr	225-972-5
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1ccc(O)cc1)(c1ccc(O)cc1)=C1\CCCCC1</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_33 är till strukturen lik BPA men med en cyklohexylidengrupp på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_33 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_33 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 1 och det totala antalet notifieringar 1. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

Användningsdata för BP_33 saknas till stor del. Uppgifter finns om medicinsk användning, bland annat är ämnet den aktiva metaboliten för cyclofenil som är listad i IOK:s (Internationella Olympiska Kommittén) ”Doping Control Guide” för Rio 2016 på grund av ämnets antiöstrogena egenskaper²⁶⁹. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 1997 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell.

P.g.a. tekniskt fel på internet-databasen (PubChem) kunde inga patent laddas ned. Vid en manuell sökning återfanns sex patent som främst kopplade till polymertillverkning, men även läkemedel (cancerterapi, 2009).

Faroprofil (hälsa)

Studier på cellinjer har visat att BP_33 hindrar utsöndring av proteiner genom tillbakabildande av viktiga cellorganeller (endoplasmiskt retikulum och golgi), och hindrat upptag av aminosyror^{270,271,272}. Uppgifter om hormon- eller reproduktionsstörande egenskaper återfinns ej i den öppna litteraturen (PubMed), men i en cellstudie från 1968 beskriver man BP_33 som en icke-

²⁶⁹ IOK Doping Control Guide, Rio 2016.

<https://inside.fei.org/sites/default/files/IOC%20Doping%20Control%20Guide%20Rio%20pdf.pdf>.

²⁷⁰ Retrograde trafficking of both Golgi complex and TGN markers to the ER induced by nordihydroguaiaretic acid and cyclofenil diphenol. Drecktrah D *et al.* J Cell Sci. 1998 Apr;111 (Pt 7):951-65.

²⁷¹ Effects of cyclofenil diphenol, an agent which disrupts Golgi structure, on proteoglycan synthesis in chondrocytes. Mason RM and Lancaster CA. Biochem J. 1992 Jan 15;281 (Pt 2):525-31.

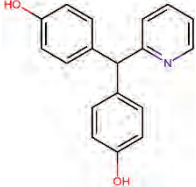
²⁷² Ultrastructural changes accompany inhibition of proteoglycan synthesis in chondrocytes by Cyclofenil diphenol. Lancaster CA *et al.* J Cell Sci. 1989 Feb;92 (Pt 2):271-80.

steroidlik svag östrogen²⁷³. Den aktiva metaboliten för cyclofenil är listad i IOK:s lista för ej tillåtna preparat, på grund av ämnets antiöstrogena egenskaper (se fotnot 269*).

Då BP_33 endast är förhandsregistrerad i Reach saknas en registreringsdossier med eventuella uppgifter om toxikologiska studier.

²⁷³ Biological properties of three ovulation inducers, stilboestrol, clomiphene and F 6066. Watnick AS, Neri RO. Acta Endocrinol (Copenh). 1968 Dec;59(4):611-21.

BP_34

EC namn	p,p'-(2-Pyridylmethylene)bisphenol
CA Index namn	Phenol, 4,4'-(2-pyridinylmethylene)bis-
Handelsnamn / andra namn	Desacetyl Bisacodyl
CAS nr	603-41-8
EC nr	210-039-7
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>C(c1ccc(cc1)O)(c1ccc(cc1)O)c1ncccc1</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_34 är till strukturen lik BPA men med en 2-pyridylgrupp på kolbryggan mellan de två fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_34 är registrerad i Reach (intermediär, 3 registreringar). 10-100 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_34 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 2 och det totala antalet notifieringar 5. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

BP_34 är enligt Reach-registreringen en intermediär som används vid framställning av läkemedel. Ämnet är den deacetylerade formen av Bisakodyl, ett laxermedel²⁷⁴. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

B_34 återfinns i endast fem patent under perioden 2010 till 2014²⁷⁵. Alla kopplar till läkemedelanvändning.

Faroprofil (hälsa)

BP_34 är den aktiva metaboliten till laxermedlet bisakodyl, som verkar genom att stimulera tarmslemhinnan så att sekretionen av vatten och elektrolyter och tarmperistaltiken ökar. Verkningsmekanismen är dock inte helt klarlagd. Bisakodyl har använts som laxermedel sedan 50-talet.

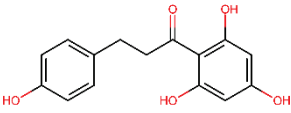
En sökning på handelsnamnet Desacetyl Bisacodyl i Pubmed-databasen gav 16 träffar, medan moderssubstansen Bisacodyl gav 577 träffar. De flesta studierna handlar om lokala effekter av substanserna i tarmen, och endast ett fåtal berör systemiska effekter. En studie på moderssubstansen visade att Bisakodyl inte inducerade cellförändringar i möss med hög benägenhet att bilda cancer (p53(+/-) möss)²⁷⁶. I Reach-registreringen för BP_34 saknas information om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet.

²⁷⁴ <https://www.fass.se/LIF/substance?userType=0&substancelid=IDE4POCGU9ISDVERT1>.

²⁷⁵ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

²⁷⁶ Phenolphthalein and bisacodyl: assessment of genotoxic and carcinogenic responses in heterozygous p53 (+/-) mice and syrian hamster embryo (SHE) assay. Stoll *et al.* Toxicol Sci. 2006 Apr; 90(2):440-50.

BP_35

EC namn	3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)propan-1-one
CA Index namn	1-Propanone, 3-(4-hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-
Handelsnamn / andra namn	Phloretin
CAS nr	60-82-2
EC nr	200-488-7
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1(C(CCc2ccc(O)cc2)=O)c(cc(O)cc1O)O</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_35 är en skiller sig från övriga bisfenoler på grund av karbonylgruppen mellan fenolerna och har dessutom en utökad kedjelängd mellan fenolerna. BP_35 är ytterligare substituerad med 2 hydroxigrupper på ena fenolen (3,5-position).

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_35 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_35 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 5 och det totala antalet notifieringar 117. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

BP_35 är upptaget på TEDX-listan²⁷⁷.

Användning/tekniska egenskaper

BP_35 är en naturligt förekommande antioxidant och en översiktlig marknadsanalys ger att användningen främst är inriktad mot läkemedel och kosmetik. Ämnet är listat i CosIng med funktionen antioxidant och som medel mot mjäll²⁷⁸. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_35 återfinns i 876 patent från 1984 och framåt²⁷⁹. Dominerande teknikområde är läkemedel (639 st. 1984-2016). Ett annat relevant teknikområde är kosmetik (>1997). Mindre antal patent kopplar till polymertillverkning (främst polykarbonat, 1996-2015), papper (1999-2015) och livsmedel (>2002).

Faroprofil (hälsa)

BP_35 är ett naturligt förekommande fytoöstrogen, som återfinns framför allt i frukt, blad och rötter från äppelträd.

Eftersom BP_35 endast är förhandsregistrerat i Reach finns ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier. I den öppna litteraturen finns dock flera cellbaserade studier som visar att

²⁷⁷ <http://endocrinedisruption.org/>.

²⁷⁸ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

²⁷⁹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

BP_35 kan binda till och aktivera den humana östrogenreceptorn (ER)^{280,281}. Affiniteten för receptorn verkar vara högre än den som BPA uppvisar, men är mycket lägre än den som det syntetiska östrogenet 17 β -estradiol har. BP_35 sägs därför vara en svag östrogen. En studie visade att BP_35 har högre affinitet för ER β än för ER α ²⁸². I östrogenkänsliga bröstcancer celler från människa (MCF-7 celler) har man sett att BP_35, liksom 17 β -estradiol, ger ökad celltillväxt (proliferation)²⁸³. Enligt en cDNA Micoarray studie utförd i samma celltyp ändrades dessutom uttrycket av 160 olika gener på ett snarlikt sätt som för 17 β -estradiol²⁸⁴. Dessa rön stöder att BP_35 har östrogen aktivitet.

I en studie undersökte man effekten av BP_35 på livmodern i en sk uterotrofisk studie i unga råttthonor som fick äta foder innehållande BP_35²⁸⁵. Man kunde inte påvisa några statistiskt säkerställda effekter på livmoderns vikt eller storlek. Däremot såg man effekter på cellulär nivå, t ex ökat antal körtlar i livmoderslemhinnan (endometrium), att epitelcellerna hade blivit högre och att cellerna innehöll mer laktoferrin. I en annan studie använde man möss som man opererat bort äggstockarna på.²⁸⁶ Mössen behandlades sedan med BP_35 genom injektion under huden. Inte heller nu kunde man se någon effekt på livmoderns vikt, men till skillnad från studien i råttor såg man inte heller några förändringar på cellnivå.

²⁸⁰ Interaction of naturally occurring nonsteroidal estrogens with expressed recombinant human estrogen receptor. Miksicek RJ. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994 Jun;49(2-3):153-60.

²⁸¹ The estrogenic and antiestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast. Collins BM *et al*. *Steroids*. 1997 Apr;62(4):365-72.

²⁸² Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Kuiper GG, *et al*. *Endocrinology*. 1998 Oct;139(10):4252-63.

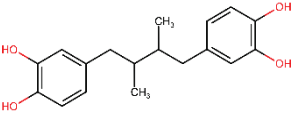
²⁸³ Detection of weak estrogenic flavonoids using a recombinant yeast strain and a modified MCF7 cell proliferation assay. Breinholt V and Larsen JC. *Chem Res Toxicol*. 1998 Jun;11(6):622-9.

²⁸⁴ Expression profiling of the estrogen responsive genes in response to phytoestrogens using a customized DNA microarray. Ise R *et al*. *FEBS Lett*. 2005 Mar 14;579(7):1732-40.

²⁸⁵ The estrogenic effects of apigenin, phloretin and myricetin based on uterotrophic assay in immature Wistar albino rats. Barlas N *et al*. *Toxicol Lett*. 2014 Apr 7;226(1):35-42.

²⁸⁶ Effects of estrogen and phytoestrogens on endometrial leakage in ovariectomized rats and the related mechanisms. Li HF *et al*. *Sheng Li Xue Bao*. 2013 Feb 25;65(1):8-18.

BP_36

EC namn	4,4'-(2,3-Dimethyltetramethylene)dipyrocatechol
CA Index namn	1,2-Benzenediol, 4,4'-(2,3-dimethyl-1,4-butanediyl)bis-
Handelsnamn / andra namn	Nordihydroguaiaretic acid NDGA
CAS nr	500-38-9
EC nr	207-903-0
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1(ccc(O)c(c1)O)C[C@@H]([C@@H](Cc1cc(O)c(O)c1)O)C</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_36 är en substituerad bisfenol med hydroxigrupper (2-position) på fenolerna och med en utökad kedjelängd mellan fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_36 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_36 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 5 och det totala antalet notifieringar 128. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret. Ämnet är upptaget på TEDX-listan²⁸⁷, och inkluderat i US EPA:s program EDSP21 (Endocrine Disruption Screening Program for the 21st Century²⁸⁸).

Användning/tekniska egenskaper

BP_36 är en naturligt förekommande antioxidant och en översiktlig marknadsanalys ger att användningen främst är inriktad mot läkemedel och kosmetik. Ämnet är listat i CosIng med funktionen antioxidant²⁸⁹. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_36 återfinns i 94 patent från 1991 och 2015²⁹⁰. Dominerande teknikområde är medicin/läkemedel (76 st. >1985). Mindre antal patent kopplar till polymertillverkning (2003-2014) och kosmetik (>2002).

Faroprofil (hälsa)

BP_36 är en naturligt förekommande fytoöstrogen som återfinns i den amerikanska ökenväxten *Larrea tridentata* (chaparral, creosote bush). Ämnet fungerar som antioxidant, och BP_36 används i experimentell forskning som en ospecifik hämmare av lipoxygenas.

I den öppna litteraturen (PubMed) finns studier som indikerar att BP_36 skulle kunna påverka östrogensignalering eller reproduktionen. I en screeningstudie på cellkulturer såg man att BP_36

²⁸⁷ <http://endocrinedisruption.org/>.

²⁸⁸ <https://actor.epa.gov/edsp21/>.

²⁸⁹ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

²⁹⁰ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

kunde binda till östrogenreceptorer från råtta med vad som bedömdes vara moderat affinitet²⁹¹. I en annan studie såg man att BP_36 aktiverar östrogenreceptorer i en cellulär rapportör-gen-assay, och att BP_36 ökade celltillväxten i en hypofyscellinje²⁹². I samma studie konstaterade man också att BP_36 exponering ökade livmodervikten hos råtta, vilket tyder på en östrogen aktivitet. I en annan studie på mus kunde man dock inte påvisa motsvarande effekt på livmodern²⁹³.

BP_36 exponering har dessutom visats leda till minskad ägglossning både *in vivo* i råtta och i äggstockar som isolerats från råtta och kanin^{294,295}. Dessutom verkar BP_36 kunna interagera med SBP (sex steroid binding protein)²⁹⁶, vilket också skulle kunna påverka balansen i den östrogena hormonsignaleringen.

Eftersom BP_36 endast är förhandsregistrerat i Reach finns ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier.

²⁹¹ The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Blair RM *et al.* Toxicol Sci. 2000 Mar;54(1):138-53.

²⁹² Estrogenic activity of an antioxidant, nordihydroguaiaretic acid (NDGA). Fujimoto N *et al.* Life Sci. 2004 Jan 30;74(11):1417-25.

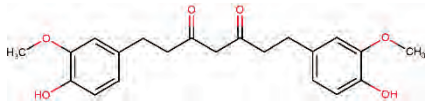
²⁹³ Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals. Ohta R *et al.* Toxicol Sci. 2012;37(5):879-89

²⁹⁴ The lipoxigenase inhibitor, nordihydroguaiaretic acid, inhibits ovulation and reduces leukotriene and prostaglandin levels in the rat ovary. Mikuni M *et al.* Biol Reprod. 1998 May;58(5):1211-6.

²⁹⁵ Involvement of leukotriene B4 in ovulation in the rabbit. Yoshimura Y *et al.* Endocrinology. 1991 Jul;129(1):193-9.

²⁹⁶ Binding of phytoestrogens to rat uterine estrogen receptors and human sex hormone-binding globulins. Hillerns PI *et al.* Z Naturforsch C. 2005 Jul-Aug;60(7-8):649-56.

BP_37

EC namn	1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane-3,5-dione
CA Index namn	3,5-Heptanedione, 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-
Handelsnamn / andra namn	Tetrahydrocurcumin Tetrahydrodiferuloylmethane
CAS nr	36062-04-1
EC nr	609-201-3
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>c1(c(ccc(c1)CCC(CC(=O)CCc1cc(OC)c(cc1)O)=O)O)OC</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_37 är en substituerad bisfenol med metoxigrupper (2-position) på fenolerna och med en utökad kedjelängd mellan fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_37 är registrerad i Reach (1-10 ton per år, 1 registrering). <10 förhandsregistreringar är gjorda för ämnet.

BP_37 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är 1 och det totala antalet notifieringar 1. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är angiven i registret.

Användning/tekniska egenskaper

BP_37 är en reducerad form av en naturligt förekommande antioxidant, Curcumin. Formulering och konsumentanvändning (PC39: kosmetik) anges i Reach-registreringen av BP_37. Ämnet är listat i CosIng med funktionen antioxidant²⁹⁷. Det finns ingen registrerad användning i produktregistret.

BP_37 återfinns i endast 38 patent från 1991 och framåt²⁹⁸. Dominerande teknikområde är medicin/läkemedel (29 st. >1990). Andra relevanta teknikområden är kosmetik (>2002) och papper (>2007).

Faroprofil (hälsa)

BP_37 metaboliseras från det gula ämnet curcumin i växten gurkmeja. Ämnet antas också dela de antioxidativa och anti-inflammatoriska egenskaper som modersubstansen sägs besitta. T.ex. sägs BP_37 skydda mot cancer, neurodegenerativa sjukdomar och ge längre livslängd. I den öppna litteraturen (PubMed) finns flera studier som undersöker de positiva effekterna av BP_37, men i denna kartläggning har vi inte hittat några studier som beskriver möjliga negativa sidoeffekter av ämnet eller har någon direkt koppling till hormonell aktivitet. Inte heller i registreringsdossiern finns information om reproduktions- eller utvecklingstoxiska egenskaper hos BP_37.

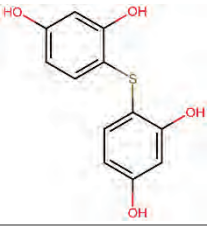
²⁹⁷ https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en.

²⁹⁸ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

I en nyligen publicerad studie rapporterade man dock att BP_37 exponering i en råttmodell för klimakteriet hade motsvarande effekter som syntetiskt östrogen (17 β -estradiol) på livmodervikten²⁹⁹. Detta skulle kunna tyda på att BP_37 har östrogen aktivitet. Författarnas hypotes var dock att den beskrivna effekten kunde bero på anti-inflammatoriska egenskaper hos BP_37.

²⁹⁹ Curcumin and tetrahydrocurcumin both prevent osteoarthritis symptoms and decrease the expressions of pro-inflammatory cytokines in estrogen-deficient rats. Park S *et al.* Genes Nutr. 2016 Mar 17;11:2.

BP_38

EC namn	4,4'-Thiodiresorcinol
CA Index namn	1,3-Benzenediol, 4,4'-thiobis-
Handelsnamn / andra namn	Resorcinol sulfide
CAS nr	97-29-0
EC nr	202-570-8
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>Oc1c(Sc2c(O)cc(O)cc2)ccc(O)c1</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_38 är en dihydroxisubstituerad bisfenol (tioeter-brygga) med hydroxisubstituenten i 3-position på fenolerna.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_38 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_38 saknar harmoniserad klassificering och inga notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är tillgängliga.

Användning/tekniska egenskaper

Användningsdata för BP_38 saknas till stor del. Uppgifter finns om viss användning i applikationer med vulkaniserat gummi³⁰⁰. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 1993/1994 (2 produkter), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell.

BP_38 förekommer i ett mindre antal patent (2016 st.), främst från 1980 till 2003³⁰¹. Fototeknik var det dominerande teknikområdet (1989-2010), följt av polymertillverkning. I några nyare patent berörs teknikområdet lim (>2013).

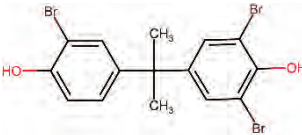
Faroprofil (hälsa)

BP_38 är endast förhandsregistrerad i Reach och det finns därför ingen registreringsdossier med uppgifter om toxikologiska studier. Inga rapporter om hälsoeffekter återfinns i den öppna litteraturen (PubMed).

³⁰⁰ Resorcinol. Its Uses and Derivatives. H. Dessler, Springer Science+Business Media, LLC, 1994.

³⁰¹ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

BP_39

EC namn	2,6-Dibromo-4-[1-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenol
CA Index namn	Phenol, 2,6-dibromo-4-[1-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-
Handelsnamn / andra namn	Tribromobisphenol A TriBBPA
CAS nr	6386-73-8
EC nr	228-988-0
Kemisk struktur	
Smiles	<chem>CC(C)(c1ccc(c(c1)Br)O)c2cc(c(c2)Br)OBr</chem>

Kort beskrivning av ämnet

BP_39 är en tribromsubstituerad BPA.

Regulatorisk omvärldsanalys

BP_39 är förhandsregistrerad i Reach (10-100 förhandsregistreringar).

BP_39 saknar harmoniserad klassificering. Aggregerade antalet notifieringar i databasen för klassificerings- och märkningsregistret är en och det totala antalet notifieringar 34. Ingen självklassificering för CMR (1A/1B) är given i registret.

BP_39 är upptaget på TEDX-listan³⁰².

Användning/tekniska egenskaper

BP_39 förekommer främst som förorening i TBBPA och bildas i bromeringen av BPA. Halten av BP_39 i TBBPA har angetts till 0,79-1,0%³⁰³. BP_39 bildas också vid anaerob nedbrytning av TBBPA³⁰⁴. Den senaste rapporteringen i produktregistret är från 2014 (1 produkt), produkttyp/bransch och volym är konfidentiell. Antalet produkter i produktregistret har varit oförändrad sedan 2006.

Patent: BP_39 har koppling till endast sex patent från 2001 och framåt³⁰⁵. Patent avser tillverkning av olika typer av monomerer och polymerer. Bland egenskaper hos polymerer nämns ofta flamskyddande och termostabilitet.

Faroprofil (hälsa)

I cellinjeförsök har man sett att BP_39, en svag östrogenantagonist, inducerar celledelning i en bröstcancer cellinje³⁰⁶, och man har i en fibroblastlik cellinje visat att substansen är en PPAR γ -

³⁰² <http://endocrinedisruption.org/>.

³⁰³ EU RAR, 2,2',6,6'-tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol, CAS:79-94-9, EINECS:201-236-9 (tetrabromobisphenol-A or TBBP-A), Part II – human health. <https://echa.europa.eu/documents/10162/32b000fe-b4fe-4828-b3d3-93c24c1cdd51>.

³⁰⁴ Biotransformation of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in anaerobic digester sludge, soils, and freshwater sediments. McAvoy DC *et al.* *Ecotox. Environ. Safe* 2016;131:143-150.

³⁰⁵ PubChem (2016). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (sökning december 2016).

³⁰⁶ Estrogen-like properties of brominated analogs of bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line. Samuelson M *et al.* *Cell Biol Toxicol.* 2001;17(3):139-51.

agonist, vilket i fibroblastcell-studien ledde till ökad fettinlagring³⁰⁷. I försök på groda har man sett att BP_39 kan verka både som tyroidhormonagonist och tyroidhormonantagonist³⁰⁸. Då BP_39 endast är förhandsregistrerad i Reach finns ingen registreringsdossier med uppgifter om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet.

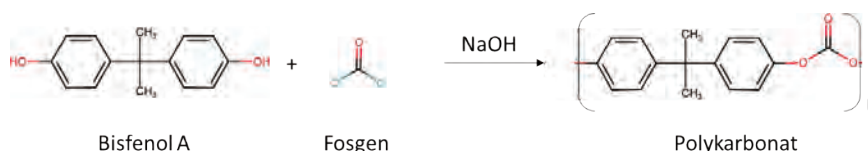
³⁰⁷ Facilitation of adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells by debrominated tetrabromobisphenol A compounds detected in Japanese breast milk. Akiyama E *et al.* Environ Res. 2015 Jul;140:157-64.

³⁰⁸ In vitro and in vivo analysis of the thyroid system-disrupting activities of brominated phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. Kudo Y *et al.* Toxicol Sci. 2006 Jul;92(1):87-95.

Bilaga 3. Polymerer

Polykarbonatplast

Polykarbonatplast (PC-plast) erhålls genom polymerisering av fosgen och BPA (Figur 11). Karbonatestergrupper länkar samman de repeterande enheterna i polymeren och leder till en struktur med flera fördelaktiga egenskaper. Enligt EU-RAR (2010) är den maximala resthalten av BPA i PC-plast 50 mg/kg men vanligtvis är halten <10 mg/kg.³⁰⁹ Karbonatestergrupperna är någorlunda stabila men kan hydrolysera vid vissa förhållanden varvid BPA kan återbildas.



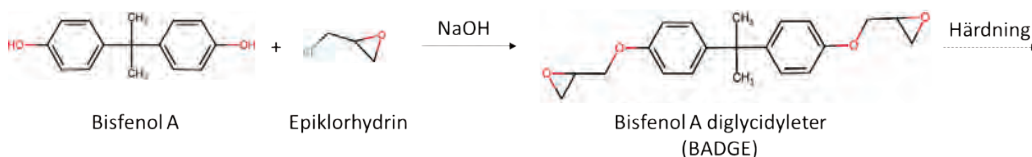
Figur 11. Framställning av PC-plast sker från BPA och fosgen som bildar karbonatestergrupper i polymeren.

Polykarbonatplast är en genomskinlig och slagtålig plast som används i många olika marknadssektorer. Bland annat används den inom optisk media (CD, DVD, med mera), elektronikprodukter, byggnadsmaterial, fordonsindustrin, medicinteknik och husgeråd. Av den totala användningen av BPA inom EU går 75% av användningen till framställning av PC-plast medan den näst största användningen är i epoxi (17%).

Även andra bisfenoler används för framställning av polykarbonat, bland annat återfinns en polykarbonat baserat på BPZ (BP_07) i svenska produktregistret. För en översikt av identifierade bisfenoler i monomera applikationer, se Tabell 4.

Epoxi

Epoxi tillverkas i flera olika steg. Epoxihartser av standardtyp är baserad på epiklorhydrin och BPA som bildar BPA diglycidyletrar (BADGE) med varierande molekylvikt som beror på molförhållandet mellan BPA:epiklorhydrin (Figur 12). En ökande andel BPA leder till en ökning av molekylvikten av det bildade hartset. Hartset innehåller dels BPA bundet med stabila eterlänkar och dels reaktiva epoxigrupper som utnyttjas i efterföljande härdningsprocess. Även icke-reagerad BPA kan finnas kvar i hartset och den slutliga epoxin. Härdningen av hartset sker i ett andra steg och inkluderar ofta alifatiska aminer. Fritt BPA kan även användas som accelerator i härdaren för att få epoxin att härda snabbare.



Figur 12. Framställning av standardepoxi sker från BPA och epiklorhydrin via BPA diglycidyleter.

Epoxi används i många olika tillämpningar, där mer än 50% av epoxin används inom färg och lack samt beläggingsmaterial (till exempel ytskikt i konservburkar) och reparationsmassor.

³⁰⁹ European Union Risk Assessment Report. BPA. 2010.
<https://www.echa.europa.eu/documents/10162/c6a8dcfc-1823-4d31-8a24-2c1168f0d217>.

Andra användningar är som komponent i laminat och kompositmaterial. Vanliga marknadssektorer inkluderar fordonsindustrin och byggsektorn.

Epoxihartser förekommer i en stor mängd olika utföranden beroende på användningsområde; dock är 90% av den epoxi som tillverkas i världen baserad på BPA. Förutom hartser baserade på polyfenoler typ BPA så är alifatiska och kvävehaltiga epoxihartser kommersiellt tillgängliga. Även härdsystemen kommer i en mängd olika utföranden och leder till olika egenskaper som anpassas efter funktionskrav. Flamskyddad epoxi tillverkas genom kedjeförlängning av BPA diglycidyletrar med tetrabrombisfenol A (BP_15).

Förutom BPA har andra bisfenoler identifierade användningar i epoxi, till exempel BP_04 (BPF) och BP_06 (BPS). Som nämnts i rapporten omfattas inte diglycidyletrar av bisfenoler i kartläggningen. Flera sådana ämnen (hartser) återfinns på marknaden och bidrar till den sammanlagda exponeringen av bisfenoler³¹⁰.

Övriga polymerer och hartser

BPA används även vid produktion av ett antal andra polymerer och hartser, till exempel³¹¹:

- Polysulfon – framställs från BPA och påminner om PC-plast och kan användas i applikationer där PC-plast har begränsningar (mer temperaturlåga och hydrolysstabila).
- Polybenzoxaziner – framställs bland annat från BPA. En hårdplast som karakteriseras av hög flexibilitet vars egenskaper kan skraddarsys beroende på specifika behov.
- Polyeterimid – en amorf termoplast med bra temperaturbeständighet och bra mekaniska egenskaper.
- Omättad polyesterharts – tillverkas av omättade dikarboxylsyror och dioler. Material baserade på omättad polyesterharts från BPA och fumarater ger bland annat bra skydd i högkorrosiva miljöer. Hartset härddas med olika monomerer beroende på användningsområde.
- Fenolharts – fenoplast används bland annat för impregnering av papper.
- Akrylater – monomerer baserade på BPA är bland annat BPA-glycidylmetakrylat (bis-GMA) och BPA-dimetakrylat (bis-DMA) som används i dentala kompositmaterial.

Övriga bisfenoler med kommersiella tillämpningar i andra polymerer än polykarbonat och epoxi omfattar bland annat BPS i polyetersulfon³¹².

Sampolymerer och legeringar

Även om PC-plast är det absolut vanligaste polykarbonatmaterialet så är även olika sampolymerer eller blandningar/legeringar viktiga. Kommersiellt viktiga sampolymerer är

³¹⁰ Ett urval av diglycidyletrar av bisfenoler med identifierade CAS-nummer (Reach-registrerade - asterisk, produktregistret - kursiv stil): BPA diglycidyleter (BADGE) 25068-38-6*, 1675-54-3; BPF diglycidyleter (BFDGE) 2095-03-6, 39817-09-9, 28064-14-4; BPS diglycidyleter 3878-43-1, Tetrametylbisfenol F diglycidyleter 113693-69-9.

³¹¹ För en översikt av BPA i plaster, se bland annat: 1. SOU 2014:90 Bisfenol A – Kartläggning och strategi för minskad exponering. 2. Reach bilaga XV-dossier. 4,4'-Isopropylidenediphenol A (Bisphenol A), Echa (2016).

³¹² Polyetersulfon (PES) "innehåller" BPS som strukturell enhet. Även andra polysulfoner kan "innehålla" BPS som strukturell enhet även om inte BPS används vid tillverkningen (till exempel polymeren polysulfon).

bland annat PC-BPTMC/BPA, sampolymer av BPA och bisfenol TMC (se Tabell 1)³¹³, och PC-BPS/BPA³¹⁴. Även blandningar är viktiga för att uppnå önskvärda egenskaper. Blandningar med polykarbonat inkluderar bland annat material baserade på PC/polyester, PC/ABS och PC/PS (ABS – akrylonitril/butadien/styren, PS – polystyren).

Även epoxibaserade sampolymerer är kommersiellt tillgängliga som exempelvis reaktionsprodukten av BPA/BPF och epiklorhydrin³¹⁵.

³¹³ Bisfenol TMC (BPTMC), se Tabell 1. BPTMC har ingen identifierad användning i urvalskriterierna för prioritering av ämnen och återfinns därför enbart i Bilaga 1 (220-listan).

³¹⁴ L.-E. Edshammar, *Plasthandboken – en materialguide för industrin*, Plastforum nordica, 2002.

³¹⁵ Dow D.E.RTM 356.

Bilaga 4. (Q)SAR – hormonstörande effekter

Det finns flera screeningprogram/verktyg för att prediktera potentiella hormonstörande effekter av ämnen. De modeller som används i denna rapport kommer från den danska (Q)SAR-databasen³¹⁶. Förutom den danska (Q)SAR-databasen, som omfattar redan utförda prediktioner för ett stort antal ämnen, så finns exempelvis följande screeningprogram att tillgå:

- **QSAR toolbox:** OECD:s QSAR toolbox är ett dataprogram för att gruppera kemiska ämnen i grupper/kategorier med avsikt att läsa över (eko)toxikologiska data från ett källämne till ett målämne. QSAR toolbox har bland annat en profilerare för östrogeninteraktion. Mjukvaran är fritt tillgängligt på OECD:s hemsida. Prediktionen utförs i programmet och baseras på den angivna strukturen. Prediktionen sker på en övergripande nivå³¹⁷.
- **Disruptome:** Disruptome är ett program för att prediktera potentiellt hormonstörande egenskaper utifrån ett ämnes potentiella inbindning till 14 olika nukleära receptorer. Prediktionen utförs på websidan.
- **EDSP 21: Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) in the 21st Century** är ett initiativ från US EPA som syftar till att använda beräknings- eller in silico-modeller och (in vitro) high-throughput screening för att prioritera och screena ämnen för deras potentiellt hormonstörande egenskaper. Över 1800 kemiska ämnen är inkluderade och resultaten från screeningen presenteras på websidan.

I den danska (Q)SAR-databasen finns modulen ”Endocrine and Molecular Endpoints” för hälsa som inkluderar flera endpoints för hormonstörande egenskaper:

- Östrogenreceptor a bindning (human in vitro) ”All”
- Östrogenreceptor a bindning (human in vitro) ”Balanced”
- Östrogenreceptor a aktivering (human in vitro) (human ER α reporter gene; aktivering)
- Androgenreceptor antagonism (human in vitro) (human-anti-AR reporter gene; hämmad aktivering)
- Tyreoideareceptor a bindning (IC50 mg/L) (human in vitro)
- Tyreoideareceptor b bindning (IC50 mg/L) (human in vitro)
- Pregnane X receptor bindning (human in vitro)

Baserat på beskrivna mekanismer för BPA:s hormonstörande egenskaper valdes i) östrogenreceptor a aktivering och ii) androgenreceptor antagonism för att prediktera respektive ämnes potentiella hormonstörande egenskaper.

För utvärdering av modellerna för respektive endpoint används en batteriprediktion av tre olika mjukvarusystem; LeadScope (LS), CASE Ultra (CU) och SciQSAR enligt algoritmen nedan. För att ett ämne ska anses ha aktivitet ska minst två av dessa (med extra vikt lagd vid LeadScope och CASE Ultra) ha positivt resultat med avseende på receptoraktivering (eller hämning av aktivering), och detta ger då resultatet ”POS_IN”³¹⁸. POS_IN innebär en positiv signal, det vill säga att ämnet predikteras ha aktivitet för den specifika endpoint man undersökt.

³¹⁶ <http://www.qsar.food.dtu.dk/>.

³¹⁷ Kategorin ”våldigt stark inbindning” omfattar alla strukturer med 2 ringar med hydroxyl-substitution och molekylvikt mellan 200-500 g/mol).

³¹⁸ Från ”User Manual for the Danish (Q)SAR Database”, tillgänglig på <http://www.qsar.food.dtu.dk/>.

Totalt POS/NEG i domän	POS i domän	NEG i domän	Batteriprediktion	Anmärkingar
3	3	0	POS_IN	
3	0	3	NEG_IN	
3	2	1	POS_IN	
3	1	2	INC_OUT eller (se anm.) NEG_IN	När CU och LS båda ger NEG_IN, i de fallen är batteriprediktionen NEG_IN
2	2	0	POS_IN	
2	1	1	INC_OUT	
2	0	2	NEG_IN	
1	1	0	POS_OUT	
1	0	1	NEG_OUT	
0	0	0	INC_OUT	Om minst en prediktion (utanför domän)
0	0	0	-	Ej predikerad

Bilaga 5. Patentinformation – antal patent (nettolistan)

Tabell 14. Antal patent (1977-2016) för bisfenolämnen, fördelat på olika användningsområden (källa: PubChem dec. 2016).

BP Nr	CAS Nr	Totalt antal patent	Polymer		Termo-papper		Dental		Kosmetik		Läkemedel		Textil		Papper		Ytbe-läggning		Bläck		Ren-göring		Livs-medel		Foto-teknik		Smörj-medel		Lim		
			Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal
1	80-05-7	70891	48448	68	991	1	1229	2	583	1	3635	5	1157	2	1152	2	10989	16	1931	3	308	0	62	0	6429	9	593	1	4179	6	
2	1478-61-1	2391	1718	72	24	1	3	0	1	0	14	1	16	1	15	1	103	4	26	1	4	0	0	0	288	12	10	0	20	1	
3	1571-75-1	2458	1839	75	136	6	5	0	3	0	19	1	7	0	12	0	133	5	22	1	0	0	0	0	251	10	9	0	51	2	
4	620-92-8	10250	8181	80	78	1	25	0	26	0	198	2	91	1	137	1	1062	10	86	1	18	0	1	0	933	9	68	1	429	4	
5	13595-25-0	1042	682	65	154	15	1	0	2	0	5	0	3	0	1	0	56	5	12	1	1	0	0	0	80	8	0	0	30	3	
6	80-09-1	10040	7929	79	310	3	37	0	26	0	142	1	192	2	110	1	861	9	105	1	41	0	0	0	613	6	24	0	328	3	
7	843-55-0	7112	5295	74	418	6	6	0	25	0	78	1	64	1	69	1	254	4	49	1	101	1	0	0	508	7	15	0	87	1	
8	110726-28-8	895	529	59	16	2	3	0	0	0	5	1	0	0	18	2	35	4	13	1	0	0	0	0	412	46	0	0	18	2	
9	126-00-1	1034	526	51	40	4	4	0	12	1	39	4	1	0	29	3	138	13	29	3	4	0	0	0	388	38	3	0	19	2	
10	1745-89-7	775	647	83	1	0	0	0	0	0	2	0	4	1	0	0	32	4	1	0	0	0	0	0	28	4	0	0	36	5	
11	5384-21-4	1611	1295	80	7	0	1	0	0	0	10	1	6	0	7	0	65	4	6	0	1	0	0	0	101	6	0	0	17	1	
12	27955-94-8	3081	2458	80	3	0	10	0	11	0	74	2	8	0	33	1	101	3	37	1	0	0	0	0	459	15	13	0	32	1	
13	3236-71-3	1777	1278	72	12	1	2	0	0	0	25	1	8	0	17	1	86	5	10	1	0	0	0	0	303	17	8	0	27	2	
14	611-99-4	6064	4690	77	49	1	7	0	38	1	230	4	53	1	122	2	735	12	49	1	22	0	0	0	350	6	8	0	175	3	
15	79-94-7	4440	3963	89	50	1	6	0	6	0	25	1	17	0	23	1	318	7	13	0	3	0	0	0	233	5	0	0	120	3	
16	79-95-8	3157	2829	90	86	3	3	0	5	0	26	1	5	0	21	1	153	5	8	0	9	0	0	0	121	4	2	0	29	1	
17	93589-69-6	199	12	6	162	81	1	1	1	1	3	2	0	0	4	2	13	7	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	
18	6807-17-6	576	325	56	106	18	0	0	2	0	3	1	2	0	1	0	41	7	27	5	0	0	0	0	76	13	0	0	19	3	
19	74462-02-5	190	45	24	61	32	0	0	1	1	1	1	1	1	2	1	8	4	37	19	0	0	0	0	22	12	0	0	12	6	
20	96-69-5	6706	4008	60	209	3	2	0	54	1	211	3	95	1	289	4	366	5	137	2	57	1	2	0	850	13	496	7	170	3	
21	85-60-9	5754	3564	62	135	2	4	0	65	1	156	3	131	2	295	5	324	6	83	1	143	2	1	0	172	3	631	11	170	3	
22	118-82-1	5448	2768	51	17	0	27	1	26	0	159	3	65	1	256	5	230	4	23	0	34	1	3	0	164	3	1508	28	182	3	
23	1843-03-4	4727	3286	70	180	4	0	0	75	2	168	4	110	2	332	7	317	7	100	2	221	5	2	0	143	3	288	6	85	2	
24	32509-66-3	1893	1580	83	4	0	0	0	20	1	64	3	33	2	188	10	143	8	17	1	0	0	2	0	15	1	267	14	21	1	
25	79-96-9	1198	907	76	73	6	1	0	2	0	9	1	4	0	4	0	150	13	7	1	1	0	0	0	45	4	1	0	27	2	
26	13676-82-9	1930	1226	64	1	0	0	0	22	1	50	3	31	2	112	6	97	5	9	0	16	1	1	0	28	1	450	23	22	1	
27	96-65-1	2337	1723	74	3	0	0	0	26	1	69	3	38	2	198	8	141	6	17	1	2	0	2	0	29	1	393	17	21	1	
28	131-55-5	3236	1073	33	43	1	9	0	1052	33	1289	40	53	2	87	3	198	6	90	3	84	3	4	0	511	16	9	0	39	1	
29	519-34-6	133	35	26	1	1	0	0	7	5	54	41	15	11	16	12	2	2	0	0	4	3	4	3	49	37	0	0	1	1	
30	31127-54-5	655	281	43	14	2	1	0	1	0	5	1	2	0	11	2	45	7	19	3	9	1	0	0	532	81	0	0	1	0	
31	77-09-8	8705	3082	35	30	0	48	1	226	3	1920	22	208	2	310	4	490	6	130	1	362	4	216	2	329	4	279	3	150	2	
32	2303-01-7	24	0	0	0	0	0	0	0	0	7	29	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	603-41-8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	4	80	0	0	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	60-82-2	876	58	7	0	0	0	0	154	18	639	73	2	0	48	5	0	0	0	0	8	1	29	3	0	0	1	0	0	0	0
36	500-38-9	94	7	7	0	0	0	0	3	3	76	81	1	1	5	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
37	36062-04-1	38	2	5	0	0	0	0	9	24	29	76	0	0	5	13	1	3	1	3	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0
38	97-29-0	116	54	47	1	1	0	0	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	74	64	0	0	2	2	
39	6386-73-8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bilaga 6. Användningsinformation - bruttolistan

Tabell 15. Indikationer för användningsinformation för bisfenoler på bruttolistan (endast ämnen med indikationer medtagna).

CASno	ECno	Namn	Tryckfärg	Textil	Funktion	Produktregister	Kvantitet	Monitoring	Kosmetika
80-05-7	201-245-8	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-	x	x	x	x	x	x	x
80-09-1	201-250-5	Phenol, 4,4'-sulfonylbis-	x		x		x		
620-92-8	210-658-2	Phenol, 4,4'-methylenebis-	x	x					
1478-61-1	216-036-1	4,4'-[2,2,2-Trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]diphenol		x		x	x		
77-09-8	201-004-7	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-			x	x	x		
611-99-4	210-288-1	Methanone, bis(4-hydroxyphenyl)-	x						
143-74-8	205-609-7	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis-				x	x		x
13595-25-0	428-970-4	Phenol, 4,4'-[1,3-phenylenebis(1-methylethylidene)]bis-			x		x		
843-55-0	212-677-1	Phenol, 4,4'-cyclohexylidenebis-		x					
110726-28-8	425-600-3	Phenol, 4,4'-[1-[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenyl]ethylidene]bis-			x		x		
79-94-7	201-236-9	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dibromo-	x	x	x	x	x	x	
79-95-8	201-237-4	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-dichloro-		x					
126-00-1	204-763-2	Benzenebutanoic acid, 4-hydroxy-.gamma.-(4-hydroxyphenyl)-.gamma.-methyl-	x	x					x
6386-73-8	228-988-0	Phenol, 2,6-dibromo-4-[1-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-				x	x		
6807-17-6	401-720-1	Phenol, 4,4'-(1,3-dimethylbutylidene)bis-					x		
131-55-5	205-028-9	Methanone, bis(2,4-dihydroxyphenyl)-	x	x		x	x		x
1571-75-1	433-130-5	Phenol, 4,4'-(1-phenylethylidene)bis-					x		
85-60-9	201-618-5	Phenol, 4,4'-butylidenebis[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-	x	x	x	x	x		
96-69-5	202-525-2	Phenol, 4,4'-thiobis[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-	x	x	x	x	x		
1745-89-7	217-121-1	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-(2-propen-1-yl)-			x	x	x		
1843-03-4	217-420-7	Phenol, 4,4',4''-(1-methyl-1-propanyl-3-ylidene)tris[2-(1,1-dimethylethyl)-5-methyl-	x	x		x	x		x
3236-71-3	406-950-6	Phenol, 4,4'-(9H-fluoren-9-ylidene)bis-				x	x		
27955-94-8	405-800-7	Phenol, 4,4',4''-ethylidynetris-	x		x		x		
79-96-9	201-239-5	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2-(1,1-dimethylethyl)-		x		x	x		
97-29-0	202-570-8	1,3-Benzenediol, 4,4'-thiobis-				x	x		

CASno	ECno	Namn	Tryckfärg	Textil	Funktion	Produktregister	Kvantitet	Monitoring	Kosmetika
118-82-1	204-279-1	Phenol, 4,4'-methylenebis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-	x	x	x	x	x	x	
519-34-6	208-268-2	Methanone, (3,4-dihydroxyphenyl)(2,4,6-trihydroxyphenyl)-		x					
2362-14-3	219-110-7	Phenol, 4,4'-cyclohexylidenebis[2-methyl-			x		x		
5189-40-2	225-972-5	Phenol, 4-[cyclohexylidene(4-hydroxyphenyl)methyl]-				x	x		
5384-21-4	226-378-9	Phenol, 4,4'-methylenebis(2,6-dimethyl)-		x	x		x		
31127-54-5	608-581-8	Methanone, (4-hydroxyphenyl)(2,3,4-trihydroxyphenyl)-				x	x		
32509-66-3	251-073-2	Benzenepropanoic acid, 3-(1,1-dimethylethyl)-.beta.-[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-4-hydroxy-.beta.-methyl-, 1,1'-(1,2-ethanediyl) ester	x	x		x	x		
41481-66-7	411-570-9	Phenol, 4,4'-sulfonylbis[2-(2-propen-1-yl)-					x		
93589-69-6	407-480-4	Phenol, 4,4'-[methylenebis(oxy-2,1-ethanediylthio)]bis-					x		
2303-01-7	218-960-6	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[3-methyl-				x	x		
13676-82-9	237-165-5	Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-				x	x		
96-65-1	202-521-0	Phenol, 4,4'-methylenebis[2-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-		x					
603-41-8	210-039-7	Phenol, 4,4'-(2-pyridinylmethylene)bis-			x		x		
74462-02-5	680-046-1	Phenol, 4,4'-(2-ethylhexylidene)bis-			x				
60-82-2	200-488-7	1-Propanone, 3-(4-hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-			x				x
500-38-9	207-903-0	1,2-Benzenediol, 4,4'-(2,3-dimethyl-1,4-butanediyl)bis-			x				x
36062-04-1	609-201-3	3,5-Heptanedione, 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-			x				x
60-81-1	200-487-1	2'-(β-D-glucopyranosyloxy)-4',6'-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propiophenone			x	x	x		x
3594-55-6	222-738-4	Phenol, 4,4'-sulfonylbis-, sodium salt (1:2)				x	x		
25037-45-0	607-501-9	Carbonic acid, polymer with 4,4'-(1-methylethylidene)bis[phenol]				x	x		
47465-97-4	256-318-7	2H-Indol-2-one, 1,3-dihydro-3,3-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)-	x						
96-66-2	202-522-6	Phenol, 4,4'-thiobis[2-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-		x					
125-20-2	204-729-7	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis[4-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)phenyl]-				x	x		
1733-12-6	217-064-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-methyl-				x	x		
596-27-0	209-881-8	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)-				x	x		
34487-61-1	252-057-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis-, sodium salt (1:1)				x	x		
115-40-2	204-087-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-bromo-6-methyl-				x	x		

CASno	ECno	Namn	Tryckfärg	Textil	Funktion	Produktregister	Kvantitet	Monitoring	Kosmetika
2411-89-4	219-318-8	Glycine, N,N'-[(3-oxo-1(3H)-isobenzofuranylidene)bis[(6-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylene)methylene]]bis[N-(carboxymethyl)-				x	x		
68815-67-8	272-388-1	Phenol, thiobis[tetrapropylene-				x	x		
168766-34-5	605-532-2	Ethanone, 1,1'-[methylenebis(4,5,6-trihydroxy-3,1-phenylene)]bis-				x	x		
518-51-4	208-254-6	1(3H)-Isobenzofuranone, 3,3-bis(4-hydroxyphenyl)-, sodium salt (1:2)							
90884-29-0	404-590-4	Phenol, 4,4'-[oxybis(2,1-ethanediythio)]bis-					x		
76-60-8	200-972-8	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-3-methyl-				x	x		x
76-59-5	200-971-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2-bromo-3-methyl-6-(1-methylethyl)-				x	x		x
115-39-9	204-086-2	Phenol, 4,4'-(1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-				x	x		x
4430-25-5	224-622-9	Phenol, 4,4'-(4,5,6,7-tetrabromo-1,1-dioxido-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromo-							x

KEMI

Kemikalieinspektionen

Box 2, 172 13 Sundbyberg
08-519 41 100

Besöks- och leveransadress
Esplanaden 3A, 172 67 Sundbyberg

kemi@kemi.se
www.kemikalieinspektionen.se