

## The bisphenol A debate back from never being gone!

**Health concerns over bisphenol A, which is mainly found in plastic packaging, linings of food cans and thermal paper, are well documented.** It is recommended to be careful, since previous studies have linked exposure to low levels of bisphenol A (BPA) to a variety of potential adverse health effects. In fact, we are all exposed to low BPA levels; Calafat et al. [2008] detected BPA in >90 % of the urine samples collected from the US National Health and Nutrition Examination Survey participants. The health effects include cancer, obesity, diabetes, endocrine and fertility abnormalities, and immune system as well as nervous system effects [Omoyajowo et al. 2017]. Recently, a new study has looked at the exposure levels of people who come into contact with high doses of BPA [Hines et al. 2017]. In contrast to ubiquitous, low level exposure, it turned out that workers manufacturing BPA or making products with BPA had urinary total BPA concentrations that are nearly 100 times higher than the average US adult. The concentrations in the manufacturing workers were also 10 to 60 times higher than in cashiers handling BPA-coated thermal paper. This is pretty alarming; hence, the authors conclude that additional investigations are warranted.

The main route of human exposure to BPA is food consumption [Geens et al. 2011]. It was demonstrated that diet is the predominant source of BPA exposure (up to ~83 % of the total exposure) and that canned foods and beverages represent ~50 % of dietary exposure. With regard to non-canned foodstuffs, the consumption of meat and meat preparations accounts on average for ~17 % of the exposure, whereas that of seafood accounts for some 3 % only [Gorecki et al. 2017]. The quite unexpected, but significant contribution of non-canned food in dietary BPA exposure has already been reported by EFSA [2015].

Exposure to BPA does not only affect humans. Our pets are primarily fed with commercial feedstuffs. However, there is but scant information available on whether these contain measurable amounts of BPA. Would it be possibly that they increase the BPA concentrations circulating in our animals and trigger health complications? Koestel et al. [2017] found that at least some canned dog foods, even the ones with BPA-free label, contained measurable amounts of BPA in the linings of the cans and in the feedstuff itself. When dogs were switched on a short-term basis from dry-type feed to wet, canned feed, BPA concentrations in their blood increased by almost a factor three. Moreover, the concentrations of BPA detected in the dogs after being on the latter diet for two weeks approximate those detected in humans. Our companion animals generally share the same internal and external environments with us; therefore, they may be excellent sentinels of human environmental health concerns. Moreover, the findings of Koestel et al. [2017] might also have relevance to aquatic and terrestrial wildlife that are chronically exposed to BPA.

An early review by Crain et al. [2007] assessed already the effects of environmental BPA concentrations on wildlife. Water BPA concentrations were observed to vary tremendously:

reported concentrations in stream and river water samples were less than 21 µg/L, whereas concentrations in landfill leachate could rise to values as high as 17.2 mg/L (some 1.000 times higher). Obviously, evidence exists that BPA induces feminization during gonadal ontogeny<sup>1</sup> of fishes, reptiles and birds. Furthermore, adult exposure to environmental BPA concentrations turned out to be detrimental to spermatogenic endpoints and stimulated vitellogenin<sup>2</sup> synthesis in model species of fish. Most of these reported effects on vertebrate wildlife species are attributed to BPA acting as an estrogen receptor agonist [Crain et al. 2007]. Both current and future research will definitely need to maintain a water focus. Several studies report on the global occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants such as BPA and its alternatives in waste water [Jiang et al. 2013]. Moreover, influents and effluents of wastewater treatment plants were monitored in view of assessing the occurrence and removal of 8 different industrial bisphenols in wastewaters collected at the treatment plants [Česen et al. 2018]. The results suggest that both food processing and textile cleaning company discharges represent significant sources of the target bisphenols. Generally, the removal efficiency was high, with the exception of bisphenol AP, bisphenol B and bisphenol Z. Moreover, sustainable agricultural practices may be negatively impacted by pesticides and other chemical contaminants, when applied to legume crops. It is thought that these chemicals (and their reaction products) might induce reductions in atmospheric nitrogen fixation and in plant yield [Fox et al. 2007].

**Besides bisphenol A, many bisphenol analogues can be obtained by condensation of ketones and aldehydes with phenols.** Very high variation, either in the carbonyl derivative or in the substituents on the aromatic rings, is possible. This explains why so many different molecular structures became available. For instance, a systematic SciFinder search, carried out within the framework of a Belgian Superior Health Council investigation, identified 28.746 compounds inserting the OH–Ar–CH<sub>2</sub>–Ar–OH subunit. Among them, (only) 1.010 were commercially available. Even when high numbers of compounds can be chemically synthesized, many of them are too expensive for industrial applications [Geens et al. 2012].

In a first survey the French Agency ANSES identified 73 possible BPA alternatives [ANSES 2013]. Some of these alternatives are currently being used on both the European and non-European markets, while others are still in a research and development stage. The main purpose pursued by the ANSES investigation was to create an inventory of potential BPA alternatives. The objective was not to evaluate the alternatives, nor to validate proposals for alternative uses. Moreover, the 73 identified BPA alternatives were not seen as an exhaustive list and it is quite conceivable that several additional BPA substitutes have been introduced since 2013.

**Two common bisphenol A substitutes — bisphenol S and bisphenol F — have widespread consumer and commercial uses.** Bisphenol S (BPS) and bisphenol F (BPF) have been detected in

---

<sup>1</sup> A gonad or sex gland is a mixed gland that produces the gametes (sex cells) and sex hormones of an organism; ontogeny is the developmental history of an organism within its own lifetime [Wikipedia]

<sup>2</sup> Vitellogenin is a biomarker of exposure to environmental estrogens, which stimulate elevated levels in males as well as females

many consumer products, such as personal care products [Liao and Kannan 2014], paper products [Liao et al. 2012c], as well as packed and canned food [Liao and Kannan 2013].

Ideally, substitutes used to replace a chemical of concern should be inert, or at least far less toxic than the original compound. However, today many chemical alternatives are untested prior to being placed on the market and they are similar enough to the original chemical to cause concern. Rochester & Bolden [2015] carried out a review to evaluate the physiological effects and endocrine activities of the BPA substitutes, BPS and BPF; they compared the hormonal potency of BPS and BPF to that of BPA. Based on the existing literature at that moment, they concluded that both BPS and BPF are as hormonally active as BPA. Moreover, there is convincing evidence for endocrine disrupting effects caused by BPS and BPF. They are not safe alternatives to BPA [Eladak et al. 2015]. In addition to having similar sources of exposure, BPA and its alternatives, BPS and BPF, have similar biological activities.

Companies advertise BPA-free plastic as a safer version. Manufacturers stopped using BPA after studies linked it to early puberty and rises in breast and prostate cancers. However, recent research has also linked the common replacements for BPA to health risks. Hence, Thayer et al. [2016] recommend a twofold approach to avoid unnecessary surprises. Given the similarity of exposure sources, e.g food packaging and thermal paper, several (other) bisphenols and their derivatives, such as bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), have to be identified and quantified. That is a first priority challenge for analytical chemists. On the other hand, it is now time to consider bisphenols as a class in health assessments. All these chemicals cluster near reference estradiol derivatives, which suggests that BPA analogs have at least some overlap in their biological activities with estradiol. Since it is well known that everybody is exposed to a huge cocktail of chemical contaminants [ChemTrust 2017], it is now time to characterize patterns of co-exposure and take into account similar biological properties and exposures to BPA analogs.

BPA, other bisphenols, and their derivatives such as BADGE are chromatographically analyzed (identification and quantification): both gas and liquid chromatography are used. Typically, the instruments are equipped with mass spectrometry detection systems. However, ultraviolet light absorbance and fluorescence detection are also used in liquid chromatography.

Since high numbers of contaminating chemicals are known to enter our environment and food chain by numerous different pathways, it is fair to ponder whether other control strategies should also be explored and applied. The use of bio-analytical techniques and/or *in silico* tools becomes increasingly important [Goeyens 2014]: recent strategies apply a two-step approach, whereby screening of multifold samples by faster and cheaper bio-analytical techniques is combined with highly performant confirmatory techniques. Moreover, the *in silico* tools expand significantly, not only as a first tier screening tool, but also for complementing *in vivo* and *in vitro* test results. *In silico*, a phrase coined as an analogy to the familiar phrases *in vivo* and *in vitro*, is an expression used to denote performed on computer or via computer simulation [Raunio 2011; Cronin 2012; Van Bossuyt et al. 2017]. The scope of *in silico* technology is broad: quite some *in silico* methods

have already been developed to characterize and predict toxic outcomes in humans and the environment [Merlot 2010].

The Belgian Packaging Institute has now decided to offer chromatographic analysis to its customers. The laboratory was recently equipped with a gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) system for identification and quantification of chemical contaminants, a wonderful tool within the context of this new approach. In the first instance the Belgian Packaging Institute tackles the BPA analysis; afterwards, other contaminants will follow. Currently, the analytical method optimization and validation are carried out by Sara Geeroms ([s.geeroms@ibebvi.be](mailto:s.geeroms@ibebvi.be)) and Liesbeth Van Elsen ([L.VanElsen@ibebvi.be](mailto:L.VanElsen@ibebvi.be)). Do not hesitate to contact them for any additional information related to the analysis or to the inherent control on the conformity of packaging materials and articles.

It is well known that the initial legislative concept (Commission Regulation (EU) No 10/2011), that includes the positive list in combination with a limit for the overall migration, is highly inadequate. The positive list involves the substances that can be used; it states their specific migration limit if applicable. The regulation does not properly cover reaction products (including oligomers) and impurities [Grob et al. 2017]. Safety needs to be ensured for all migrants, including reaction products and impurities, which are often dominant in terms of numbers as well as amounts. Attention must also be paid to specific migrants and non-intentionally added substances. A major challenge, since the number of substances migrating from food contact materials above the threshold of toxicological concern for genotoxic carcinogens is unknown, but might be as high as 100.000 [Grob et al. 2006]. Obviously, the large majority has not been listed as officially approved.

The recent Commission Regulation (EU) 2018/213 of 12 February 2018 on the use of BPA in varnishes and coatings intended to come into contact with foodstuffs is amending Regulation (EU) No 10/2011. It states that migration of BPA into or onto food shall not exceed a specific migration limit of 0,05 mg of BPA per kg of food. It should be noted that BPA was already banned in child care articles and food containers for children younger than 3 years old.

## References

ANSES [2013]. Substitution du bisphénol A, pp 204

Calafat et al. [2008]. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004, *Environmental Health Perspectives* 116, 39 – 44

Česen et al. [2018]. The occurrence and source identification of bisphenol compounds in wastewaters, *Science of the Total Environment* 616 – 617, 744 – 752

ChemTrust [2017]. *The impact of chemicals on children's brain development: a cause for concern and a need for action*, pp. 48

Crain et al. [2007]. An ecological assessment of bisphenol-A: Evidence from comparative biology, *Reproductive Toxicology* 24, 2, 225 - 239

- EFSA [2015]. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary, *EFSA Journal* 13, 1, 3978 – 4000
- Eladak et al. [2015]. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound, *Fertility and Sterility* 103, 1, 11 – 21
- Fox et al. [2007]. Pesticides reduce symbiotic efficiency of nitrogen-fixing rhizobia and host plants, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 24, 10282 - 10287
- Geens et al. [2011]. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked?, *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214, 339 – 347
- Geens et al. [2012]. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A, *Food and Chemical Toxicology* 50, 3725 – 3740
- Goeyens [2014]. Food and Packaging: a chemical spark, ACCO, pp. 147
- Gorecki et al. [2017]. Human health risks related to the consumption of foodstuffs of animal origin contaminated by bisphenol A, *Food and Chemical Toxicology* 110, 333 – 339
- Grob [2017]. The European system for the control of the safety of food-contact materials needs restructuring: a review and outlook for discussion, *Food Additives and Contaminants, Part A* 34, 9, 1643 – 1659
- Grob et al. [2006]. Food contamination with organic materials in perspective: packaging materials as the largest and least controlled source? A view focusing on the European situation, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46, 529 – 536
- Hines et al. [2017]. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentrations among Workers in Industries that Manufacture and Use BPA in the USA, *Annals of Work Exposures and Health* 61, 2, 164 – 182
- Jiang et al. [2013]. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water — A review from global views, *Microchemical Journal* 110, 292 - 300
- Koestel et al. [2017]. Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA, *Science of The Total Environment* 579, 1804 – 1814
- Liao et al. [2012]. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues, *Environmental Science and Technology* 46, 6515 – 6522
- Liao and Kannan [2013]. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61, 4655 –4662.
- Liao and Kannan [2014]. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 67, 50 – 59

Omoyajowo et al. [2017]. Food safety and public health: the paradox of bisphenol A, *World Scientific News* 70, 2, 265 – 284

Rochester & Bolden [2015]. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes, *Environmental Health Perspectives* 123, 643 – 650

Thayer et al. [2016]. Bisphenols: More unnecessary surprises, *Endocrine disruptors* 4, 1, pp. 6



## Het bisfenol A debat, terug van nooit helemaal weg geweest!

### **De bezorgdheid over de gezondheidseffecten van bisfenol A, dat meestal wordt aangetroffen in kunststofverpakkingen, coatings van blikjes en thermisch papier, is goed gedocumenteerd.**

Men raadt voorzichtigheid aan, want eerdere studies hebben reeds aangetoond dat er mogelijk een verband bestaat tussen de blootstelling aan lage gehalten bisfenol A (BPA) en een hele resem negatieve gezondheidseffecten. In feite zijn we allemaal blootgesteld aan lage gehalten BPA; Calafat et al. [2008] vonden BPA terug in >90 % van de urinestalen, die werden genomen in het kader van de Amerikaanse Health and Nutrition Examination Survey. De gezondheidseffecten omvatten onder andere kanker, obesitas, diabetes, hormonale en fertiliteitsafwijkingen, en effecten op het immuunsysteem en op het zenuwstelsel [Omoyajowo et al. 2017]. Recent werd er in een nieuwe study ook gekeken naar het blootstellingsgevaar van mensen die met hoge gehalten in contact komen [Hines et al. 2017]. In tegenstelling tot de overall aanwezige blootstelling aan lage gehalten, bleken arbeiders uit de BPA productie en verwerking concentraties in hun urine te hebben die tot ~100 keer hoger liggen dan bij de gemiddelde Amerikaanse volwassene. Die concentraties waren ook 10 tot 60 keer hoger dan bij kassiers die met BPA-gecoat thermisch papier werken. Dat is behoorlijk alarmerend; en daarom gaan de auteurs ervan uit dat bijkomend onderzoek gewenst is.

De belangrijkste blootstellingsroute is de consumptie van voeding [Geens et al. 2011]. Er werd aangetoond dat voeding de meest voorkomende bron van blootstelling aan BPA is (zo'n 83 % van de hele blootstelling) en dat voedsel en dranken in blik ongeveer de helft van de blootstelling vertegenwoordigen. Wat de niet-ingeblikte voeding betreft, betekenen vlees en vleesbereidingen ongeveer 17 % van de blootstelling. Vis daarentegen is goed voor ongeveer 3 % [Gorecki et al. 2017]. Deze vrij onverwachte, maar significante bijdrage van niet-ingeblikte voeding in de blootstelling aan BPA werd reeds eerder gerapporteerd door EFSA [2015].

De blootstelling aan BPA treft niet enkel de mens. Onze huisdieren voeden we hoofdzakelijk met commercieel voer. Maar toch bestaat er betrekkelijk weinig informatie over de mogelijke aanwezigheid van meetbare hoeveelheden BPA. Is het denkbaar dat het voer leidt tot verhoogde BPA concentraties in het bloed van onze dieren en, mogelijk ook, tot gezondheidsproblemen? Koestel et al. [2017] kwamen erachter dat minstens een aantal soorten ingeblikt hondenvoer, en zelfs die met een *BPA-free label*, meetbare hoeveelheden bevatten in de coatings alsook in het voer zelf. Honden, die op korte termijn werden omgeschakeld van droogvoer naar nat voer uit blik, hadden drie maal meer BPA in het bloed. En daarenboven hadden die honden na een paar weken concentraties in het bloed die vergelijkbaar zijn met deze van de mens. Onze gezelschapsdieren delen eenzelfde binnen- en buitenmilieu met ons; het zijn dus uitstekende verklikkers van zorgwekkende milieusituaties. De bevindingen van Koestel et al. [2017] kunnen ook erg relevant zijn voor wilde dieren, die in het water en op het land leven en die chronisch zijn blootgesteld aan BPA.

Een ouder review artikel [Crain et al. 2007] beoordeelde reeds de gevolgen van milieugehaltes aan BPA op wilde fauna. Men stelde vast dat de concentraties in water enorm wisselen. De hoogste concentraties in stromen en rivieren waren 21 µg/L, terwijl die in percolaat van stortplaatsen opliepen tot 17.2 mg/L (zo'n 1000 keer hoger). Het is duidelijk dat bij vissen, reptielen en vogels vervrouwelijking optreedt tijdens de gonadale ontogenie<sup>3</sup>. En tevens blijkt blootstelling aan BPA bij volwassen vissen schadelijk voor de spermatogenese en stimulerend voor de vitellogenine-synthese<sup>4</sup>. De gevolgen voor de gewervelden zijn vooral te wijten aan de estrogene actie van BPA [Crain et al. 2007]. Zowel het huidig als het toekomstig onderzoek moet zich toespitsen op het aquatisch milieu. Er zijn heel wat studies betreffende het wereldwijd voorkomen, het transport, de monitoring en behandeling van opduikende contaminanten zoals BPA en zijn alternatieven in afvalwater [Jiang et al. 2013]. Trouwens, aan- en afvoer uit de stations voor afvalwaterbehandeling werden opgevolgd met de bedoeling het voorkomen en verwijderen van 8 verschillende bisfenolen na te gaan [Česen et al. 2018]. Uit de resultaten bleek duidelijk dat de voedselverwerkende nijverheid en de schoonmaakbedrijven voor textiel significante bronnen zijn voor deze bisfenolen. Meestal werden die goed verwijderd, met uitzondering van de bisfenolen AP, B en Z. Daar komt ook nog bij dat pesticiden en andere chemische contaminanten, die gebruikt worden voor peulvruchten; negatieve gevolgen hebben voor de duurzame landbouwpraktijken. Men vermoedt dat dergelijke stoffen (en hun reactieproducten) aanleiding geven tot een verminderde fixatie van atmosferisch stikstof en tot lagere opbrengsten [Fox et al. 2007].

**Behalve bisfenol A kunnen veel gelijkaardige moleculen verkregen worden door condensatie van ketonen en aldehyden met fenolen.** Er is een grote variatie mogelijk, zowel in de carbonylderivaten als in de substituenten op de organische ringen. Dit verklaart waarom er zoveel verschillende moleculaire structuren beschikbaar werden. Er werd, bij voorbeeld, een SciFinder search uitgevoerd in het kader van een onderzoek van de Belgische Hoge Gezondheidsraad. Daaruit bleek dat er 28746 verbindingen bestaan met de subeenheid OH–Ar–CH<sub>2</sub>–Ar–OH. Daarvan zijn er (slechts) 1.010 commercieel beschikbaar. Zelfs wanneer er grote aantallen chemische verbindingen kunnen gesynthetiseerd worden, dan nog blijken sommige ervan te duur voor industriële toepassingen [Geens et al. 2012].

Bij een eerste onderzoek van het Franse agentschap ANSES werden er 73 mogelijke alternatieven voor BPA geïdentificeerd [ANSES 2013]. Sommige daarvan zijn al in gebruik in de Europese en niet-Europese markten, andere zijn nog in een fase van onderzoek en ontwikkeling. Het ANSES-onderzoek was in eerste instantie bedoeld om een inventaris op te stellen van mogelijke alternatieven voor BPA. Het was niet de bedoeling die alternatieven te evalueren, noch om voorstellen van alternatief gebruik te valideren. Bovendien moet de lijst van 73 alternatieven niet gezien worden als een volledige lijst; het is trouwens best denkbaar dat er sedert 2013 nog een aantal BPA-verters zijn bijgekomen.

<sup>3</sup> Een gonade of orgaan dat de geslachtscellen vormt is een gemengde klier die de gameten (geslachtscellen) en geslachtshormonen van een organisme produceert; ontogenese of ontwikkelingsfysiologie betreft de groei en celdifferentiatie van cellen en weefsels [Wikipedia]

<sup>4</sup> Vitellogenine is een biomarker voor blootstelling aan oestrogenen in de omgeving, die verhoogde niveaus bij mannen en vrouwen stimuleren



**Twee goed gekende alternatieven voor bisfenol A — bisfenol S en bisfenol F — hebben veel toepassingen voor de consument en voor de handel.** Bisfenol S (BPS) and bisfenol F (BPF) werden al vaak aangetroffen in verbruiksgoederen, zoals producten voor de persoonlijke verzorging [Liao and Kannan 2014], papierwaren [Liao et al. 2012c], en ook verpakte en ingeblikte voeding [Liao and Kannan 2013].

Ideaal moeten alternatieven voor een zorgbarende chemische stof inert zijn of minstens veel minder toxisch dan het originele product. Maar vandaag worden heel wat alternatieven op de markt gezet zonder deze vooraf getest worden. Nochtans gelijken ze zo vaak op de oorspronkelijke stoffen dat ze ons zorgen baren. Rochester & Bolden [2015] hebben een uitgebreid literatuuronderzoek uitgevoerd met de bedoeling de fysiologische en hormonale activiteiten van de BPA-alternatieven, BPS en BPF te evalueren. Ze hebben een vergelijking gemaakt van de hormonale potentie van BPS en BPF met die van BPA. Zich baserend op de beschikbare literatuur kwamen zij tot de conclusie dat BPS en BPF even actief zijn dan BPA. En bovendien is er voldoende bewijs voor de hormoonversturende eigenschappen van BPS en BPF. Het zijn dus geen veilige alternatieven [Eladak et al. 2015]. Ze hebben dezelfde blootstellingsbronnen en dezelfde activiteit.

Er zijn bedrijven die BPA-vrije kunststof voorstellen als de veilige versie. Deze producenten stopten met het gebruik van BPA toen studies aantoonde dat er een verband bestaat met vervroegde puberteit en met steeds meer gevallen van borst- en prostaatkanker. Nochtans bleek recent dat de klassieke alternatieven voor BPA ook gezondheidsrisico's inhouden. Om die reden kwamen Thayer et al. [2016] met een dubbele boodschap om verrassingen te vermijden. Omdat er gelijkenissen zijn wat de blootstelling betreft, bijv. bij de verpakking van voeding en bij het thermisch papier, moeten meerdere bisfenolen en hun derivaten, zoals bisfenol A diglycidyl ether (BADGE), geïdentificeerd en gekwantificeerd worden. Dat is een prioriteit en een uitdaging voor de analytisch chemicus. Maar evenzeer moeten we nu de groep van de bisfenolen gaan beschouwen voor de evaluatie van gezondheidseffecten. Deze stoffen benaderen de derivaten van de referentiestof oestradiol, en dat betekent dat BPA-alternatieven ten minste enige gelijkenis vertonen met oestradiol. We weten maar al te goed dat iedereen is blootgesteld aan een enorme cocktail van chemische contaminanten [ChemTrust 2017], het wordt dus tijd om de meervoudige blootstellingen te karakteriseren en rekening te houden met de gelijkaardige biologische kenmerken van de BPA-alternatieven.

BPA, andere bisfenolen en hun afgeleiden zoals BADGE worden chromatografisch geanalyseerd (identificatie en kwantificering): zowel gas- als vloeistofchromatografie worden hierbij gebruikt. Heel vaak is het toestel uitgerust met een massaspectrometrische detectie. Absorptie van ultraviolet licht en fluorescentie zijn eveneens gebruikt als detectiesystemen in vloeistofchromatografie.

En aangezien verontreinigende stoffen in grote getale binnendringen in onze omgeving en onze voedingsketen, is het billijk na te gaan of andere controlestrategieën ook moeten worden onderzocht en toegepast. De toepassing van bio-analytische technieken en/of *in silico* tools wordt

alsmaar belangrijker [Goeyens 2014]: de recente strategie maakt gebruik van een tweestapsbenadering, namelijk een screening van grote aantallen monsters met behulp van snelle en goedkopere bio-analytische technieken in combinatie met zeer performante confirmatietechnieken. Daarenboven worden de *in silico* technieken steeds belangrijker, niet als allereerste screening maar om *in vivo* evenals *in vitro* resultaten aan te vullen. *In silico*, een uitdrukking ontstaan naar analogie met de bekende uitdrukkingen *in vivo* en *in vitro*, wordt toegepast om aan te geven dat gebruik werd gemaakt van een computer of van computersimulaties [Raunio 2011; Cronin 2012; Van Bossuyt et al. 2017]. Het toepassingsgebied van de *in silico* technologie is groot: nogal wat *in silico* methoden werden reeds ontwikkeld om toxische resultaten in mens en milieu te karakteriseren en te voorspellen [Merlot 2010].

Het Belgisch Verpakkingsinstituut biedt nu chromatografische analyses aan aan zijn klanten. Het laboratorium werd uitgerust met een gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS) systeem voor de identificatie en kwantificering van chemische contaminanten, een schitterend instrument in de context van deze nieuwe aanpak. In de eerste plaats zal het Belgisch Verpakkingsinstituut de analyse van BPA aanpakken, nadien volgen nog andere contaminanten. De optimalisatie en validatie van deze analytische techniek wordt nu uitgevoerd door Sara Geeroms ([s.geeroms@ibebvi.be](mailto:s.geeroms@ibebvi.be)) en Liesbeth Van Elsen ([l.vanelsen@ibebvi.be](mailto:l.vanelsen@ibebvi.be)). Aarzel zeker niet hen te contacteren voor elke bijkomende informatie in verband met de analyse of met de inherente controle op de conformiteit van verpakkingsmaterialen en voorwerpen.

Het is trouwens wel bekend dat het oorspronkelijk wettelijk concept (Verordening (EU) Nr. 10/2011 van de Commissie), dat de positieve lijst bevat en ook de globale migratielimiet, hoogst ontoereikend is. De positieve lijst omvat de substanties die men kan gebruiken, met inbegrip van hun specifieke migratielimiet indien van toepassing. De verordening dekt noch de reactieproducten (met inbegrip van de oligomeren) noch de onzuiverheden [Grob et al. 2017]. En nochtans moet de veiligheid van alle migratiestoffen gegarandeerd zijn. Men moet rekening houden met specifieke migranten en ook met onopzettelijk toegevoegde stoffen. Een hele uitdaging, want het aantal stoffen, dat vrijkomt uit voedingscontactmaterialen met een concentratie die hoger ligt dan de *threshold of toxicological concern* (de toxicologische gevarendrempel) voor genotoxische carcinogene stoffen, zou wel eens 100.000 kunnen zijn. De grote meerderheid daarvan werd helemaal niet officieel goedgekeurd.

De recente Verordening (EU) 2018/213 van 12 februari 2018 betreffende het gebruik van BPA in vernis en coatings voor voedingscontact amendeert de Verordening (EU) Nr. 10/2011. Ze bepaalt dat de migratie van BPA naar voeding niet hoger mag zijn dan de specifieke migratielimiet van 0.05 mg BPA per kg voeding. Hier moet aan toegevoegd worden dat het gebruik van BPA reeds was verboden voor verzorgingsartikelen en voedingscontainers voor kinderen jonger dan 3 Jaar.

## Referenties

- ANSES [2013]. Substitution du bisphénol A, pp 204
- Calafat et al. [2008]. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004, *Environmental Health Perspectives* 116, 39 – 44
- Česen et al. [2018]. The occurrence and source identification of bisphenol compounds in wastewaters, *Science of the Total Environment* 616 – 617, 744 – 752
- ChemTrust [2017]. *The impact of chemicals on children's brain development: a cause for concern and a need for action*, pp. 48
- Crain et al. [2007]. An ecological assessment of bisphenol-A: Evidence from comparative biology, *Reproductive Toxicology* 24, 2, 225 - 239
- EFSA [2015]. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary, *EFSA Journal* 13, 1, 3978 – 4000
- Eladak et al. [2015]. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound, *Fertility and Sterility* 103, 1, 11 – 21
- Fox et al. [2007]. Pesticides reduce symbiotic efficiency of nitrogen-fixing rhizobia and host plants, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 24, 10282 - 10287
- Geens et al. [2011]. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked?, *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214, 339 – 347
- Geens et al. [2012]. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A, *Food and Chemical Toxicology* 50, 3725 – 3740
- Goeyens [2014]. Food and Packaging: a chemical spark, ACCO, pp. 147
- Gorecki et al. [2017]. Human health risks related to the consumption of foodstuffs of animal origin contaminated by bisphenol A, *Food and Chemical Toxicology* 110, 333 – 339
- Grob [2017]. The European system for the control of the safety of food-contact materials needs restructuring: a review and outlook for discussion, *Food Additives and Contaminants, Part A* 34, 9, 1643 – 1659
- Grob et al. [2006]. Food contamination with organic materials in perspective: packaging materials as the largest and least controlled source? A view focusing on the European situation, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46, 529 – 536
- Hines et al. [2017]. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentrations among Workers in Industries that Manufacture and Use BPA in the USA, *Annals of Work Exposures and Health* 61, 2, 164 – 182
- Jiang et al. [2013]. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water — A review from global views, *Microchemical Journal* 110, 292 - 300

Koestel et al. [2017]. Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA, *Science of The Total Environment* 579, 1804 – 1814

Liao et al. [2012]. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues, *Environmental Science and Technology* 46, 6515 – 6522

Liao and Kannan [2013]. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61, 4655 –4662.

Liao and Kannan [2014]. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 67, 50 – 59

Omoyajowo et al. [2017]. Food safety and public health: the paradox of bisphenol A, *World Scientific News* 70, 2, 265 – 284

Rochester & Bolden [2015]. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes, *Environmental Health Perspectives* 123, 643 – 650

Thayer et al. [2016]. Bisphenols: More unnecessary surprises, *Endocrine disruptors* 4, 1, pp. 6

## Le débat sur le bisphénol A n'a jamais complètement disparu !

**Les problèmes de santé liés au bisphénol A, que l'on retrouve principalement dans les emballages en plastique, les matériaux de recouvrement des boîtes de conserve et le papier thermique, sont bien documentés.** Il est recommandé d'être prudent, car des études antérieures ont lié l'exposition à de faibles doses de bisphénol A (BPA) à une variété d'effets potentiellement néfastes pour la santé. En fait, nous sommes tous exposés à de faibles doses de BPA; Calafat et al. [2008] ont détecté du BPA dans plus de 90% des échantillons d'urine recueillis auprès des participants du US National Health and Nutrition Examination Survey. Les effets comprennent le cancer, l'obésité, le diabète, les anomalies du système endocrinien et de la fertilité, ainsi que les effets sur les systèmes immunitaire et nerveux [Omoyajowo et al. 2017]. Récemment, une nouvelle étude a examiné les niveaux d'exposition des personnes qui entrent en contact avec de fortes doses de BPA [Hines et al. 2017]. Contrairement à l'exposition omniprésente aux doses faibles, il s'est avéré que les travailleurs fabriquant le BPA ou fabriquant des produits contenant du BPA avaient des concentrations urinaires totales de BPA presque 100 fois plus élevées que la moyenne des adultes américains. Les concentrations chez les travailleurs de la fabrication étaient également 10 à 60 fois plus élevées que chez les caissiers manipulant du papier thermique enduit de BPA. C'est assez alarmant; par conséquent, les auteurs concluent que des investigations supplémentaires sont justifiées.

La principale voie d'exposition humaine au BPA est la consommation alimentaire [Geens et al. 2011]. Il a été démontré que le régime alimentaire est la source prédominante d'exposition au BPA (jusqu'à 83 % de l'exposition totale) et que les aliments et les boissons en boîte représentent 50 % de l'exposition alimentaire. En ce qui concerne les denrées alimentaires qui ne sont pas conditionnées en conserves, la consommation de viande et de préparations de viande représente en moyenne ~17 % de l'exposition, alors que celle des produits de la mer n'en représente que 3 % [Gorecki et al. 2017]. La contribution tout à fait inattendue, mais significative, de ces aliments non conditionnés en conserves dans l'exposition alimentaire au BPA a également été rapportée par l'EFSA [2015].

L'exposition au BPA n'affecte pas seulement les humains. Nos animaux domestiques reçoivent principalement une alimentation commerciale. Cependant, nous ne savons pas vraiment si celle-ci contient des quantités mesurables de BPA. Serait-il possible qu'ils augmentent les concentrations de BPA circulant dans nos animaux et déclenchent des complications de santé? Koestel et al. [2017] ont constaté qu'au moins certains aliments pour chiens en canette, même ceux qui portent une étiquette *BPA free*, contenaient des quantités mesurables de BPA dans les recouvrements des boîtes et dans les aliments eux-mêmes. Lorsque les chiens passaient à court terme d'une nourriture sèche à de la nourriture humide en conserves, les concentrations de BPA dans le sang augmentaient presque d'un facteur 3. De plus, les concentrations de BPA détectées chez les chiens après deux semaines de ce régime sont proches de celles détectées chez les humains. Nos animaux de compagnie partagent généralement les mêmes environnements

internes et externes avec nous; par conséquent, ils peuvent être d'excellentes sentinelles des préoccupations de santé environnementale humaine. De plus, les résultats de Koestel et al. [2017] pourraient également être pertinents pour les faunes aquatique et terrestre, exposées de façon chronique au BPA.

Un premier compte-rendu de Crain et al. [2007] a déjà évalué les effets des concentrations environnementales de BPA sur la faune. Les concentrations de BPA dans l'eau variaient énormément: les concentrations signalées dans les échantillons d'eau de ruisseau et de rivière étaient inférieures à 21 µg/L, tandis que les concentrations dans les lixiviats de décharge pouvaient atteindre des valeurs de 17,2 mg/L (~1.000 fois plus). De toute évidence, il existe des preuves que le BPA induit une féminisation au cours de l'ontogenèse gonadique<sup>5</sup> chez les poissons, les reptiles et les oiseaux. De plus, l'exposition des adultes aux concentrations environnementales de BPA s'est avérée préjudiciable aux paramètres de la spermatogenèse et a stimulé la synthèse de la vitellogénine<sup>6</sup> dans les espèces modèles de poissons. La plupart des effets rapportés sur les espèces sauvages vertébrées sont attribués au fait que le BPA agit comme agoniste du récepteur des œstrogènes [Crain et al. 2007]. Les recherches actuelles et futures devront absolument maintenir l'accent sur l'eau. Plusieurs études font état de la présence mondiale, du transport, de la surveillance et du traitement des micropolluants émergents tels que le BPA et des substances alternatives dans les eaux usées [Jiang et al. 2013]. De plus, les influents et effluents des stations d'épuration d'eau usée ont été surveillés en vue d'évaluer l'occurrence et l'élimination de 8 bisphénols industriels différents dans les eaux usées collectées dans les stations d'épuration [Česen et al. 2018]. Les résultats suggèrent que les rejets des entreprises de transformation des aliments et de nettoyage de textile représentent des sources significatives des bisphénols cibles. En général, l'efficacité d'élimination était élevée, à l'exception du bisphénol AP, du bisphénol B et du bisphénol Z. En outre, les pesticides et autres contaminants chimiques pourraient avoir un impact négatif sur les pratiques agricoles durables lorsqu'ils sont appliqués aux légumineuses. On pense que ces produits chimiques (et leurs produits de réaction) pourraient induire des réductions de la fixation de l'azote atmosphérique ainsi que du rendement des plantes [Fox et al. 2007].

**Outre le bisphénol A, de nombreux analogues du bisphénol peuvent être obtenus par condensation de cétones et d'aldéhydes avec des phénols.** Une variation très élevée, dans le composé carbonylé ou dans les substituants des cycles aromatiques, est possible. Ceci explique pourquoi tant de structures moléculaires différentes sont devenues disponibles. Par exemple, une recherche systématique SciFinder, réalisée dans le cadre d'une enquête du Conseil Supérieur de la Santé belge, a identifié 28.746 composés insérant la sous-unité OH-Ar-CH<sub>2</sub>-Ar-OH. Parmi eux, (seulement) 1.010 étaient disponibles dans le commerce. Même si un grand nombre de composés

---

<sup>5</sup> Une gonade est un organe animal destiné à la reproduction ; l'ontogenèse (ou ontogénie) décrit le développement progressif d'un organisme depuis sa conception jusqu'à sa forme mûre, voire jusqu'à sa mort

<sup>6</sup> La vitellogénine est un biomarqueur de l'exposition aux œstrogènes environnementaux, qui stimulent des taux élevés chez les mâles et les femelles



peuvent être synthétisés chimiquement, beaucoup d'entre eux sont trop chers pour des applications industrielles [Geens et al. 2012].

Dans une première enquête, l'Agence française de sécurité et de surveillance des aliments (ANSES) a identifié 73 alternatives BPA possibles [ANSES 2013]. Certaines de ces alternatives sont actuellement utilisées sur les marchés européens et non européens, tandis que d'autres sont toujours en phase de recherche et développement. Le but principal poursuivi par l'enquête était de créer un inventaire des alternatives potentielles au BPA. L'objectif n'était pas d'évaluer ces alternatives, ni de valider les propositions d'utilisations alternatives. De plus, les 73 alternatives BPA identifiées n'ont pas été considérées comme une liste exhaustive et il est tout à fait concevable que plusieurs autres substituts de BPA aient été introduits depuis 2013.

**Deux alternatives courantes du bisphénol A — le bisphénol S et le bisphénol F — ont des usages commerciaux étendus.** Le bisphénol S (BPS) et le bisphénol F (BPF) ont été détectés dans de nombreux produits de consommation, tels que les produits de soins personnels [Liao et Kannan 2014], les produits en papier [Liao et al. 2012c], ainsi que les aliments emballés et en conserves [Liao et Kannan 2013].

Idéalement, les alternatives utilisées pour remplacer un produit chimique préoccupant devraient être inertes, ou du moins beaucoup moins toxiques que le composé d'origine. Cependant, aujourd'hui, de nombreuses alternatives chimiques n'ont pas été testées avant d'être mises sur le marché. Souvent, ils sont assez similaires au produit chimique d'origine pour susciter des inquiétudes. Rochester et Bolden [2015] ont effectué une revue pour évaluer les effets physiologiques et les activités endocriniennes des substituts BPA, BPS et BPF; ils ont comparé la puissance hormonale du BPS et du BPF à celle du BPA. Sur base de la littérature existante, ils ont conclu que BPS et BPF sont hormonalement tout aussi actifs que le BPA. De plus, il existe des preuves convaincantes d'effets perturbateurs endocriniens causés par le BPS et le BPF. Ce ne sont pas des alternatives sûres au BPA [Eladak et al. 2015]. En plus d'avoir des sources d'exposition similaires, le BPA et ses alternatives, BPS et BPF, ont des activités biologiques similaires.

Les entreprises utilisent des techniques de publicité faisant appel au plastique *BPA-free* comme une version plus sûre. Les fabricants ont cessé d'utiliser le BPA après que des études l'ont lié à la puberté précoce et à l'augmentation des cancers du sein et de la prostate. Cependant, des recherches récentes ont également lié les alternatives communes du BPA aux risques pour la santé. Par conséquent, Thayer et al. [2016] recommandent une double approche pour éviter les surprises inutiles. Étant donné la similitude des sources d'exposition, par exemple les emballages alimentaires et le papier thermique, plusieurs (autres) bisphénols et leurs dérivés, tels que le bisphénol A diglycidyl éther (BADGE), doivent être identifiés et quantifiés. Ceci est un défi prioritaire pour les chimistes analytiques. D'un autre côté, il est temps de considérer les bisphénols comme une classe dans les évaluations de la santé. Ces produits chimiques se regroupent à proximité des dérivés d'œstradiol de référence, ce qui suggère que les analogues du BPA ont au moins un certain chevauchement dans leurs activités biologiques avec l'œstradiol.

Comme il est bien connu que tout le monde est exposé à un énorme cocktail de contaminants chimiques [ChemTrust 2017], il est maintenant temps de caractériser les modes de co-exposition et de prendre en compte les propriétés biologiques et les expositions aux analogues du BPA.

Le BPA, les autres bisphénols et leurs dérivés tels que le BADGE sont analysés par chromatographie (identification et quantification): on utilise à la fois la chromatographie gazeuse et la chromatographie liquide. Typiquement, les instruments sont équipés de systèmes de détection par spectrométrie de masse. Cependant, l'absorption de la lumière ultraviolette et la détection de fluorescence sont également utilisées en chromatographie liquide.

Comme on sait qu'un grand nombre de produits chimiques contaminants pénètrent dans notre environnement et notre chaîne alimentaire par de nombreuses voies différentes, il importe de se demander si d'autres stratégies de contrôle devraient aussi être explorées et appliquées. L'utilisation de techniques bio-analytiques et/ou d'outils *in silico* devient de plus en plus importante [Goeyens 2014]: les stratégies récentes appliquent une approche en deux étapes, combinant des techniques bio-analytiques plus rapides et moins coûteuses avec des techniques de confirmation hautement performantes. En outre, les outils *in silico* se développent de manière significative, non seulement en tant qu'outil de criblage de premier niveau, mais aussi pour compléter les résultats de tests *in vivo* et *in vitro*. *In silico*, une expression inventée comme une analogie avec les expressions familières *in vivo* et *in vitro*, est utilisée pour désigner *effectué sur ordinateur ou par simulation informatique* [Raunio 2011; Cronin 2012; Van Bossuyt et al. 2017]. La portée de la technologie *in silico* est large: certaines méthodes *in silico* ont déjà été développées pour caractériser et prédire les effets toxiques chez l'homme et l'environnement [Merlot 2010].

Moreover, the *in silico* tools expand significantly, not only as a first tier screening tool, but also for complementing *in vivo* and *in vitro* test results. *In silico*, a phrase coined as an analogy to the familiar phrases *in vivo* and *in vitro*, is an expression used to *denote performed on computer or via computer simulation* [Raunio 2011; Cronin 2012; Van Bossuyt et al. 2017]. The scope of *in silico* technology is broad: quite some *in silico* methods have already been developed to characterize and predict toxic outcomes in humans and the environment [Merlot 2010].

L'Institut Belge de l'Emballage a maintenant décidé d'offrir des analyses chromatographiques à ses clients. Le laboratoire a récemment été équipé d'un système de chromatographie en phase gazeuse couplé au spectromètre de masse (GC-MS) pour l'identification et la quantification des contaminants chimiques, un outil brillant dans le cadre de cette nouvelle approche. Premièrement, l'Institut Belge de l'Emballage s'attaquera à l'analyse du BPA, les autres contaminants suivront. L'optimisation et la validation de la méthode analytique sont actuellement réalisées par Sara Geeroms ([s.geeroms@ibebvi.be](mailto:s.geeroms@ibebvi.be)) et Liesbeth Van Elsen ([l.vanelsen@ibebvi.be](mailto:l.vanelsen@ibebvi.be)). N'hésitez pas à les contacter pour toute information complémentaire relative à l'analyse ou au contrôle inhérent sur la conformité des matériaux et objets d'emballage.

Il est bien connu que le concept législatif initial, le règlement (UE) no 10/2011 de la Commission, qui inclut la liste positive et une limite pour la migration globale, est très insuffisant. La liste positive implique les substances qui peuvent être utilisées; elle indique leur limite de migration spécifique, le cas échéant. Le règlement ne couvre pas correctement les produits de réaction (y compris les oligomères) et les impuretés [Grob et al. 2017]. La sécurité doit être assurée pour tous les migrants, y compris les produits de réaction et les impuretés, qui dominent souvent en nombre et en quantité. Une attention particulière doit également être accordée aux migrants spécifiques et aux substances ajoutées non intentionnellement. Un défi majeur, puisque le nombre de substances migrant des matériaux en contact avec les aliments au-dessus du seuil de préoccupation toxicologique pour les cancérigènes génotoxiques est inconnu, mais pourrait être aussi élevé que 100 000 [Grob et al. 2006]. De toute évidence, la grande majorité n'a pas été inscrite comme officiellement approuvée.

Le récent règlement (UE) 2018/213 de la Commission du 12 février 2018 relatif à l'utilisation du BPA dans les vernis et les revêtements destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires modifie le règlement (UE) no 10/2011. Il stipule que la migration du BPA dans ou sur les aliments ne doit pas dépasser une limite de migration spécifique de 0,05 mg de BPA par kg de nourriture. Il convient de noter que le BPA était déjà interdit dans les articles de puériculture et les contenants alimentaires pour les enfants de moins de 3 ans.

## Références

ANSES [2013]. Substitution du bisphénol A, pp. 204

Calafat et al. [2008]. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004, *Environmental Health Perspectives* 116, 39 – 44

Česen et al. [2018]. The occurrence and source identification of bisphenol compounds in wastewaters, *Science of the Total Environment* 616 – 617, 744 – 752

ChemTrust [2017]. *The impact of chemicals on children's brain development: a cause for concern and a need for action*, pp. 48

Crain et al. [2007]. An ecological assessment of bisphenol-A: Evidence from comparative biology, *Reproductive Toxicology* 24, 2, 225 - 239

EFSA [2015]. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary, *EFSA Journal* 13, 1, 3978 – 4000

Eladak et al. [2015]. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound, *Fertility and Sterility* 103, 1, 11 – 21

Fox et al. [2007]. Pesticides reduce symbiotic efficiency of nitrogen-fixing rhizobia and host plants, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 24, 10282 - 10287

- Geens et al. [2011]. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked?, *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214, 339 – 347
- Geens et al. [2012]. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A, *Food and Chemical Toxicology* 50, 3725 – 3740
- Goeyens [2014]. Food and Packaging: a chemical spark, ACCO, pp. 147
- Gorecki et al. [2017]. Human health risks related to the consumption of foodstuffs of animal origin contaminated by bisphenol A, *Food and Chemical Toxicology* 110, 333 – 339
- Grob [2017]. The European system for the control of the safety of food-contact materials needs restructuring: a review and outlook for discussion, *Food Additives and Contaminants, Part A* 34, 9, 1643 – 1659
- Grob et al. [2006]. Food contamination with organic materials in perspective: packaging materials as the largest and least controlled source? A view focusing on the European situation, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46, 529 – 536
- Hines et al. [2017]. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentrations among Workers in Industries that Manufacture and Use BPA in the USA, *Annals of Work Exposures and Health* 61, 2, 164 – 182
- Jiang et al. [2013]. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water — A review from global views, *Microchemical Journal* 110, 292 - 300
- Koestel et al. [2017]. Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA, *Science of The Total Environment* 579, 1804 – 1814
- Liao et al. [2012]. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues, *Environmental Science and Technology* 46, 6515 – 6522
- Liao and Kannan [2013]. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61, 4655 – 4662.
- Liao and Kannan [2014]. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 67, 50 – 59
- Omoyajowo et al. [2017]. Food safety and public health: the paradox of bisphenol A, *World Scientific News* 70, 2, 265 – 284
- Rochester & Bolden [2015]. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes, *Environmental Health Perspectives* 123, 643 – 650
- Thayer et al. [2016]. Bisphenols: More unnecessary surprises, *Endocrine disruptors* 4, 1, pp. 6