

Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionat)

[35074-77-2]

Nachtrag 2012

MAK-Wert (2011)	10 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2009)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2009)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Zur Übertragung einer oralen Dosis aus einem Tierversuch auf eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz zieht die Kommission seit dem Jahre 2010 ein speziesspezifisches toxikokinetisches Verfahren heran (DFG 2010). Anhand dieses Verfahrens wird geprüft, ob der MAK-Wert und die Zuordnung von Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) zur Schwangerschaftsgruppe C auch weiterhin gerechtfertigt sind.

MAK-Wert

Der MAK-Wert für Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) wurde im Jahr 2009 aus dem NOAEL einer 2-Jahre-Fütterungsstudie an Ratten von 15,4 mg/kg KG und Tag abgeleitet (Ciba-Geigy 1997, 2003 in Begründung 2010). In dieser ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 451 durchgeführten Studie erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0, 50, 150 oder 450 mg Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat)/kg Futter (0; 1,8; 5,2 oder 15,4 mg/kg KG und Tag für die männlichen bzw. 0; 2,3; 6,9 oder 20,0 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere). Bis zur höchsten Dosierung wurden keine Auffälligkeiten oder biologisch signifikanten Veränderungen beobachtet. Damit ergaben sich NOAEL von 15,4 mg/kg KG und Tag für die männlichen und 20,0 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere (Ciba-Geigy 1997, 2003 in Begründung 2010).

Entwicklungstoxizität

Die Daten zur fruchtschädigenden Wirkung von Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) sind in der Begründung aus dem Jahre 2010 dargestellt. Neue tierexperimentelle Studien wurden nicht veröffentlicht.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe von 0, 150, 750 oder 2000 mg/kg KG und Tag in einem Zeitraum vom 6. bis zum 15. Gestationstag lag bei 2000 mg/kg KG und Tag die Anzahl der Feten mit nicht ossifizierten Nuklei der Glieder der Vorderpfoten mit 17,5% über dem Bereich der historischen Kontrollen (5,2–16,6%). Ab der niedrigsten Dosis war bei den Muttertieren die Futtraufnahme reduziert. Damit ergaben sich ein NOAEL für die Entwicklungstoxizität von 750 mg/kg KG und Tag und ein LOAEL für maternale Toxizität von 150 mg/kg KG und Tag (Ciba-Geigy 1978 a in Begründung 2010). Entwicklungstoxische Effekte wurden somit erst bei Dosierungen beobachtet, die auch zu Maternaltoxizität führten.

Bewertung

MAK-Wert. In einer 2-Jahre-Fütterungsstudie mit Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) an Ratten wurden bis zur höchsten Dosierung von 15,4 mg/kg KG und Tag keine Auffälligkeiten oder biologisch signifikanten Veränderungen beobachtet. Damit ergab sich ein systemischer NOAEL von 15,4 mg/kg KG und Tag (Ciba-Geigy 1997, 2003 in Begründung 2010). Angaben zur Toxikokinetik liegen nicht vor, daher wird von 100% oraler und inhalativer Resorption ausgegangen. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft müssen die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur 5-tägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7/5), der spezies-spezifische Korrekturwert bezüglich der toxikokinetischen Unterschiede zwischen der Ratte und dem Menschen von 1:4, die angenommene orale Resorption von 100%, das Körpergewicht von 70 kg, das Atemvolumen von 10 m³ und die angenommene 100%ige inhalative Resorption für den Menschen berücksichtigt werden. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 38 mg/m³. Ausgehend davon wird unter Verwendung des „Preferred-Value-Approach“ ein MAK-Wert von 10 mg/m³ festgelegt.

Spitzenbegrenzung. Wegen der vorwiegend systemischen Wirkung und des Fehlens von toxikokinetischen Daten bleibt Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) in der Kurzzeitwert-Kategorie II mit dem Basis-Überschreitungs-faktor 2.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten traten bei 2000 mg/kg KG und Tag geringfügige fetale Wachstumsverzögerungen auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug 750 mg/kg KG und Tag. Maternale Toxizität wurde ab 150 mg/kg KG und Tag beobachtet. Entwicklungstoxische Effekte traten erst bei Dosierungen auf, die auch zu Maternaltoxizität führen (Ciba-Geigy 1978 a in Begründung 2010). Bei Umrechnung mit den obigen Parametern, jedoch ohne Berücksichtigung der täglichen Exposition im Tierversuch, ergibt sich eine Konzentration von 1313 mg/m³, die 131fach höher ist als der MAK-Wert. Da Hexamethylenbis(3-(3,5-di-

Hexamethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) 3

tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) erst bei maternaltoxischen Dosierungen entwicklungstoxische Wirkungen hervorruft und der Abstand der berechneten Konzentration ohne Effekt zum MAK-Wert ausreichend groß ist, wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C beibehalten.

Literatur

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2010) MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 46, Wiley-VCH, Weinheim

abgeschlossen am 31.03.2011



