

Tantal (alveolengängige Fraktion)

[7440-25-7]

Nachtrag 2017

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2016)	Kategorie 3 A
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
Chemische Bezeichnung	Tantalum
Dichte	16,6 g/cm ³
Löslichkeit	unlöslich in Wasser ($\leq 21,3 \mu\text{g/l}$), unlöslich in Säuren, ausgenommen Flusssäure und rauchende Schwefelsäure, löslich in starken Laugen (ECHA 2015; Lewis 1997)

Seit der Begründung aus dem Jahr 1999 und dem Nachtrag aus dem Jahr 2009 wurde der Grenzwert für die A-Fraktion von granulären biobeständigen Stäuben (GBS) (Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert *A-Fraktion (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))*“ 2012) herabgesetzt. Tantal als schwerlöslicher Staub ist den GBS zuzuordnen, der MAK-Wert der bisher in Höhe des Allgemeinen Staubgrenzwertes festgelegt war, muss daher überprüft werden.

Allgemeines

Tantal gehört zu den seltenen Elementen und ist ein sehr hartes lilagraues Schwermetall mit einer kubisch-raumzentrierten Kristallstruktur (Begründung 1999; ECHA 2015; O'Neil 2001; Seroka 2015), das an der Luft mit einer dünnen schützenden Oxidschicht überzogen ist. Die hohe Zugfestigkeit des duktilen Tantals in Rein-

form lässt sich schon durch geringe Zusätze von Kohlenstoff oder Wasserstoff erheblich reduzieren. Diese Eigenschaft wird zur Herstellung von Tantalpulver genutzt, wobei der zugesetzte Wasserstoff anschließend ausgeheizt wird (Seroka 2015).

Das passivierte Tantal (Tantal mit einer hauchdünnen Ta₂O₅-Schutzschicht) ist außerordentlich widerstandsfähig, chemisch stabil und nur in starken Laugen, Flusssäure und Oleum löslich (Begründung 1999; Black 1994; Seroka 2015). Trockenes pulverförmiges Tantal ist leicht entzündlich an der Luft. Eine Behandlung bei erhöhter Temperatur muss daher unter Inertgas-Atmosphäre durchgeführt werden (ECHA 2015).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Tantal-Partikel werden inhalativ und oral aufgenommen. Eine dermale Aufnahme ist nicht bekannt. Tantal ist chemisch inert (Begründung 1999). Für Tantal ist keine stoffspezifische Toxizität bekannt. Tantal-Partikel sind schwerlösliche Stäube, die als granuläre biobeständige Stäube allgemeine Partikeleffekte zeigen. Die Partikel können wie andere inhalierte schwerlösliche Stäube in der Lunge und den Lymphknoten akkumulieren und eine Beeinträchtigung der Clearance-Funktion in der Lunge verursachen (vgl. Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert A-Fraktion (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))“ 2012). Tantal besitzt eine sehr hohe Dichte. Es ist bislang aber nicht bekannt, welchen Einfluss dies auf die Clearance durch die Makrophagen hat.

In *Salmonella typhimurium* induziert Tantal keine Mutationen.

Bei hohen Expositionen gegen Tantal-Partikel ist analog zu anderen schwerlöslichen granulären biobeständigen Stäuben eine partikelbedingte Tumorentstehung in der Lunge bei Ratten zu erwarten.

Es liegen keine epidemiologischen Studien vor.

Tantal ist nicht reproduktionstoxisch. Es liegen weiterhin keine belastbaren klinischen Befunde zur sensibilisierenden Wirkung von Tantal und Tantaloxid sowie keine entsprechenden Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen vor.

2 Wirkungsmechanismus

Tantal-Partikel wirken nach Inhalation analog zu den anderen granulären biobeständigen Stäuben. Bei hoher Belastung führen sie nach Deposition in den einzelnen Lungenabschnitten zur Beeinträchtigung der Makrophagen-vermittelten Clearance in den Bronchiolen und Alveolen. Eine chronische Überlastung der Clearance führt zu Entzündungen, Fibrosierung des Gewebes und letztlich zur Tumorbildung (Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert A-Fraktion (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))“ 2012). Auf Basis der derzeitigen Datenlage kann keine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit die hohe Dichte der Tantal-Partikel die Makrophagen-Beladung und die Partikeltranslokation durch die Makrophagen beeinflusst.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Tantalstaub (5,5 g, Partikelgröße $\leq 50 \mu\text{m}$) wurde elf New-Zealand-Kaninchen i.p. appliziert. Die Tiere wurden am ersten Tag und in verschiedenen Intervallen bis zur 14. Woche getötet und röntgenographisch untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Tantalpartikel mithilfe der Makrophagen ins lymphatische System transportiert werden. Die Phagozytose der Partikel führte nicht zum Zelltod. Jedoch riefen die Partikelaggregate Reaktionen von Fremdkörper-Riesenzellen (*giant cells*) sowie fibröse Verkapselung hervor. Zudem wird geschildert, dass Tantal-Implantate in Knochen zu einer Osteointegration führten, wobei sich Tantal direkt an den Knochen angelagert hatte (Black 1994; Lawson et al. 1969).

In einer Studie zur Biobeständigkeit und Verteilung von Uranmetall wurden männlichen 8 bis 10 Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten, die als Kontrolltiere fungierten, 20 Tantal-Pellets (Durchmesser 1 mm; 2 mm lang) in die Wadenmuskeln beider Hinterbeine implantiert. Die Urankonzentrationen wurden im Serum, in den Schienbein- und Schädelknochen sowie in Niere, Leber, Milz, Gehirn, Vorder- und Hinterbeinmuskulatur nach einem Tag sowie nach ein, 6, 12 und 18 Monaten gemessen. Die Tantalkonzentration war in allen Proben so niedrig, dass von den Autoren dazu keine quantitativen Angaben gemacht werden konnten (Livengood 1998; Pellmar et al. 1999).

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.1 Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Bei einem 73-jährigen Mann stellte sich zwei Monate nach Einsatz eines Titan/Tantal/Niob-Implantats am Sprunggelenk eine exsudative, stark pruriginöse und erythromatöse papulös-vesikuläre Hautveränderung auf den angrenzenden Hautarealen ein. Im Epikutantest mit 29 Metallen und Metallsalzen einer speziellen Metall-Testreihe zeigte sich nach zwei und vier Tagen eine zweifach positive Reaktion auf 1% Tantalchlorid in Vaseline, die sich nach Angaben des Patienten an den Folgetagen noch intensivierte. Das Implantat wurde wieder entfernt und 6 Wochen später bildeten sich die Hauterscheinungen zurück. Auf die Tantalchlorid-Zubereitung

wurde bei 228 Kontrollpersonen keine Reaktion beobachtet (Romaguera und Vilaplana 1995).

Außerdem wurde über urtikarielle Reaktionen nach Einsatz von Tantal-haltigen Implantanten berichtet (King et al. 1993; Kubba et al. 1981; Werman und Rietschel 1981), deren Genese jedoch nicht geklärt ist und aus denen eine sensibilisierende Wirkung nicht abgeleitet werden kann, insbesondere auch nicht infolge äußerlichem Hautkontakt bei beruflicher Exposition.

Atemsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Inhalationsstudie nach OECD Guideline 403 und EPA OPPTS 870.1300 mit je fünf weiblichen und männlichen 7 bis 8 Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten, die gegen 5 mg Tantal-Aerosol/l 4 Stunden lang über die Nase exponiert waren, wurde in den ersten 4 Tagen des 14-tägigen Beobachtungszeitraums eine verstärkte Atmung festgestellt. Die gemessene mediane Konzentration betrug 5,18 mg/l, der mediane aerodynamische Partikeldurchmesser (MMAD) 4,6 µm. Zur geometrischen Standardabweichung dieses Parameters oder zur Partikeloberfläche nach dem BET-Verfahren wurden keine Angaben gemacht. Im Vergleich zu den Kontrolltieren, die anstelle des Aerosols reine Luft einatmeten, kam es zu keiner Abweichung des Körpergewichts der behandelten Tiere. Bei der Untersuchung *post mortem* fanden sich keine makroskopischen Anomalien (ECHA 2015).

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Studie nach OECD Guideline 423 zur akuten oralen Toxizität erhielten je drei weibliche und männliche 5 bis 7 Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten eine einzelne orale Dosis von 2000 mg Tantal/kg Körpergewicht, formuliert als 20%ige (w/v) Tantal-Suspension, aufgenommen in 1% (w/v) wässriger Methylcellulose-Lösung, in einem verabreichten Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht. Es wurden während der Exposition und im nachfolgenden 14-tägigen Beobachtungszeitraum keine signifikanten klinischen Symptome und keine Anomalien bei der makroskopischen Untersuchung beobachtet (ECHA 2015).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Zusammenfassung von Studien zu Tantal wird von einer Untersuchung berichtet, bei der drei 12 Wochen alten New-Zealand-White-Kaninchen 0,5 g Tantalpulver auf eine rasierte Hautpartie des Rücken-Lenden-Bereichs semiokklusiv für 4 Stunden aufgetragen wurde. In der anschließenden dreitägigen Beobachtungszeit wurden keine Anzeichen einer Hautreizung festgestellt (ECHA 2015).

5.3.2 Auge

In derselben Zusammenfassung wird von einer Studie berichtet, bei der in jeweils ein Auge von drei 12 Wochen alten New-Zealand-White-Kaninchen 100 mg Tantalpulver appliziert wurde. Der Grad der Augenreizung wurde nach ein, 24, 48 und 72 Stunden bestimmt. Es wurden weder Effekte auf die Cornea noch iridiale Entzündungen oder Chemosis beobachtet. Ein Bindehauteffekt, eine reversible Augenrötung, wurde nach 24 Stunden bei einem Kaninchen beobachtet. Dieses Anzeichen von Augenreizung war nach zwei Tagen vollständig reversibel (ECHA 2015).

5.4 Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Tantal-Metall liegen keine Untersuchungen vor.

In einem Local Lymph Node Assay nach OECD Guideline 429 an weiblichen CBA/JRj-Mäusen wurden 10-, 25- und 50%ige Zubereitungen von Tantaloxid in Propylenglykol untersucht. Die Applikation dieser Tantaloxid-Zubereitungen führte zu Stimulationsindices von 1,8; 3,9 bzw. 2,5, die jeweils mit den gepoolten Lymphozyten von 8 Lymphknoten ermittelt wurden. Es konnte daher nicht ermittelt werden, ob das positive Ergebnis mit der mittleren Konzentration auf möglichen einzelnen (falsch-positiven) Ausreißern beruht (ECHA 2015).

Ein Maximierungstest mit männlichen Meerschweinchen nach OECD Guideline 406 lieferte hingegen ein eindeutig negatives Ergebnis. Die intradermale und die topische Induktionsbehandlung erfolgten mit einer 5%igen Zubereitung von Tantaloxid in einer 1%igen wässrigen Methylcellulose-Lösung bzw. mit der unverdünnten Substanz. Vor der Auslösebehandlung erfolgte eine 24stündige offene Applikation einer 10%igen Vaseline-Zubereitung von Natriumdodecylsulfat. Sowohl 24 als auch 48 Stunden nach der mit einer 50%igen Zubereitung sowie mit unverdünntem Tantaloxid vorgenommenen Auslösebehandlung zeigte sich bei keinem der 10 Tiere eine Reaktion (ECHA 2015).

132 MAK Value Documentations

Auch mit Dikaliumheptafluorantantalat wurde im Maximierungstest nach OECD Guideline 406 (Induktion intradermal mit 0,5% in physiologischer Kochsalzlösung, topisch mit 50% jeweils in Wasser) an 10 weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen keine sensibilisierende Wirkung festgestellt (ECHA 2015).

Atemsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie, in der die Wirkung von Uran untersucht und Tantal als inert-chemische Kontrolle verwendet wurde, wurden 16 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (250–300 g Körpergewicht) je 12 Tantal-Pellets (keine weiteren Angaben) implantiert. Bei den Tantal-exponierten Muttertieren wurden keine Symptome bei den klinischen Untersuchungen, keine Effekte auf Körpergewicht sowie Futter- und Wasseraufnahme, keine Wirkungen auf die Trächtigkeitsdauer und auch keine reproduktionsbeeinflussenden Effekte beobachtet. Zudem wurden keine Wirkungen auf die Anzahl der Jungtiere oder deren Geschlecht und keine teratogene Wirkung festgestellt (Benson 1998).

5.6 Genotoxizität

In der im Abschnitt 5.3 erwähnten Zusammenfassung von Studien wird von Genmutationsuntersuchungen und einem Ames-Test berichtet, bei denen die vier Stämme von *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 sowie TA1537 und der *E. coli*-Stamm WP2uvrA/pKM101 mit und ohne S9-Mix, mit Tantalpulver suspendiert in 0,15 % Agar-haltigem Wasser in den Konzentrationen 50, 150, 500 und 5000 µg/Platte behandelt wurden. Die Expositionsdauer betrug 72 Stunden. Unter den Bedingungen wurden keine Hinweise auf eine mutagene Aktivität von Tantal beobachtet (ECHA 2015).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

In einer Zytotoxizitätsstudie mit SaOS2-Zellen (Zellen mit Osteoblasten-ähnlichen Eigenschaften), die gegen Titan und die Titanlegierungselemente Tantal, Niob, Zirkonium, Molybdän, Zinn und Silicium in Pulver- (0,22 g/ml) und Scheibenform

(Durchmesser 14 mm; 2 mm dick) exponiert waren, zeigte Tantal eine gute Biokompatibilität und nur eine geringe Wirkung auf die Zellproliferation (Li et al. 2010).

6 Bewertung

Kritischer Effekt des schwerlöslichen Tantals ist die unspezifische Partikel-Wirkung.

MAK-Wert. Tantalpartikel sind schwerlösliche Stäube, die aufgrund des allgemeinen Partikeleffektes granulärer biobeständiger Stäube wirken. Auf Basis der derzeitigen Datenlage kann keine Aussage getroffen werden, inwieweit die hohe Dichte der Tantal-Partikel einen Einfluss auf die Makrophagen-Beladung und die Partikeltranslokation durch die Makrophagen haben. Für Tantal ist daher kein MAK-Wert ableitbar.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine epidemiologischen Studien vor. Bisher liegen auch keine tierexperimentellen Studien nach chronischer Exposition vor. Da Tantal ein schwerlöslicher granulärer biobeständiger Staub ist, ist eine Partikelbedingte Tumorentstehung nach Inhalation in der Lunge bei Ratten zu erwarten. Verantwortlich dafür ist hauptsächlich die Entzündung im Alveolar- bzw. Bronchiolbereich, die mit der Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies einhergeht. Tantal ist damit ein Kandidat für die Kanzerogenitäts-Kategorie 4. Da jedoch keine Daten bezüglich einer möglichen Clearance-Beeinträchtigung durch Partikel hoher Dichte ($>>5 \text{ g/cm}^3$) vorliegen, kann ein MAK-Wert für Tantal nicht aufgestellt werden. Die alveolengängige Fraktion des Tantalstaubs wird der Kategorie 3 A der krebserzeugenden Arbeitsstoffe zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Aus den vorliegenden Daten zur Genotoxizität ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung von Tantal. Tantal wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Eine dermale Aufnahme von Tantal ist nicht bekannt. Tantal wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen weiterhin keine belastbaren klinischen Befunde zur haut- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung von Tantal oder Tantaloxid vor. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung aus experimentellen Untersuchungen am Tier liegen ebenfalls nicht vor. Nach Prüfrichtlinie durchgeführte Untersuchungen an Mäusen und Meerschweinchen lieferten keinen Hinweis auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung von Tantaloxid. Tantal wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

Benson KA (1998) Fetal development effects. In: Livengood DR (Hrsg) Health effects of embedded depleted uranium fragments. An Armed Forces Radiobiology Research Institute Workshop. *AFRRI Special Publ* 98: 17–21, <http://knxup2.hsdll.org/?view&did=1798>

134 MAK Value Documentations

- Black J (1994) Biological performance of tantalum. *Clin Mater* 16: 167–173
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on tantalum (CAS Number 7440-25-7), joint submission 25.06.2013, first publication, last modification 01.02.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- King L Jr, Fransway A, Adkins RB (1993) Chronic urticarial due to surgical clips. *N Engl J Med* 329: 1583–1584
- Kubba R, Taylor JS, Marks KE (1981) Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 117: 554–560
- Lawson TL, Margulis AR, Nadel JA, Rambo ON, Wolfe WG (1969) Intraperitoneal introduction of tantalum powder, a roentgenographic and pathologic study. *Invest Radiol* 4: 293–300
- Lewis RJ (Hrsg.) (1997) Hawley's condensed chemical dictionary. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1072–1073
- Li Y, Wong C, Xiong J, Hodgson P, Wen C (2010) Cytotoxicity of titanium and titanium alloying elements. *J Dent Res* 89: 493–497
- Livengood DR (1998) Health effects of embedded depleted uranium fragments. An Armed Forces Radiobiology Research Institute Workshop, Bethesda, MD
- O'Neil MJ (Hrsg.) (2001) The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, Inc, 1616., 1072
- Pellmar TC, Fuciarelli AF, Ejniak JW, Hamilton M, Hogan J, Strocko S, Emond C, Mottaz HM, Landauer MR (1999) Distribution of uranium in rats implanted with depleted uranium pellets. *Toxicol Sci* 49: 29–39
- Romaguera C, Vilaplana J (1995) Contact dermatitis from tantalum. *Contact Dermatitis* 32: 184
- Seroka P (2015) Mineralienatlas Lexikon, Mineralienportrait: Tantal, Niob und Coltan; Tantal
- Werman SS, Rietschel RL (1981) Chronic urticarial from tantalum staples. *Arch Dermatol* 117: 438–439

abgeschlossen am 27.07.2015