

Antrag der Werke Werra und Neuhoft-Ellers auf eine wasserrechtliche Erlaubnis zur Einleitung von Salzabwasser aus der Kaliproduktion in die Werra

Band 3.5 der Antragsunterlage

**Humantoxikologische Charakterisierung
für 17 Substanzen oder Gemische im Rahmen
der Ableitung von Geringfügigkeitsschwellen für
humantoxikologische Endpunkte**

Vorhabenträger:

K+S Minerals and Agriculture GmbH

Werk Werra
Hattorfer Straße
36269 Philippsthal / Werra

Werk Neuhoft-Ellers
Am Kaliwerk 6
36119 Neuhoft

Gutachter:

Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Klarastraße 63
D-79106 Freiburg





Dr. Klaus Schneider
Geschäftsführer

Impressum

Fassung vom 31. Januar 2020

Ansprechpartner: Dr. Klaus Schneider
Telefon: 0761-3860812
Fax: 0761-3860820
E-Mail: klaus.schneider@fobig.de
Web: <https://www.fobig.de>



Ergebnisse im Überblick:

Aus verfügbaren humantoxikologischen Daten wurden für insgesamt 17 Aufbereitungshilfsstoffe (AHS) gemäß den Vorgaben der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Beurteilungswerte für die menschliche Gesundheit der Allgemeinbevölkerung abgeleitet (DNEL(oral): Derived No Effect Level). Diese Beurteilungswerte, die als tolerierbare Körperdosis (mg/kg Körpergewicht und Tag) vorlagen, wurden in eine Trinkwasserkonzentration umgerechnet (Annahme: 70 kg Körpergewicht und 2 Liter Wasserkonsum/Tag) umgerechnet. Diese Werte stellen die aus toxikologischen Daten abgeleitete Expositionshöhe eines Stoffes dar, unterhalb der die menschliche Gesundheit nicht beeinträchtigt wird und oberhalb der der Mensch nicht exponiert werden sollte.

Nach Verdünnung der Einleitungen auf eine Konzentration von 250 mg/L Chlorid gemäß Trinkwasserverordnung werden die toxikologisch basierten tolerablen Trinkwasserkonzentrationen in keinem Fall überschritten.

Humantoxikologische Charakterisierung für 17 Substanzen oder Gemische im Rahmen der Ableitung von Geringfügigkeitsschwellen für humantoxikologische Endpunkte

erstellt im Auftrag der

K+S Aktiengesellschaft

Bertha-von-Suttner-Straße 7, 34131 Kassel



Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH

Klarastraße 63 • D-79106 Freiburg

Bearbeitung:

Dr. Martin Hassauer

Dr. Melanie Adler

Dr. Karin Heine

Dr. Fritz Kalberlah

Freiburg, Januar 2020

INHALTSVERZEICHNIS

1	Hintergrund	5
2	Methodik.....	7
3	Stoffprofile	9
3.1	Salicylsäure	9
3.2	Fettsäure KPK 12-18	18
3.3	Resorcylsäure	25
3.4	Glykolsäure (57 % bzw. 70 %).....	30
3.5	Gluconsäure 50 %.....	36
3.6	<i>trans</i> -Zimtsäure	42
3.7	Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren	50
3.8	Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol	55
3.9	Gemisch aliphatischer Alkohole, Ether, Ester	63
3.10	4-Chlorbenzoesäure	69
3.11	Ammoniumacetat.....	77
3.12	Ulexit, calciniert.....	84
3.13	C12-C14-Fettalkohole.....	90
3.14	C16-C18-Alkylamine	98
3.15	Alkylpolyglykolether	104
3.16	Hydroformylierungsprodukt von C8-Alkenen	109
3.17	Kaliumbenzoat.....	113
4	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	120
5	Glossar.....	122
6	Abschlussklausel	124
7	Literatur.....	125
8	Anhang: Standard Evaluation Procedure (SEP) Data searches	134

1 Hintergrund

K+S setzt zur Aufbereitung von Kalirohsalzen Aufbereitungshilfsstoffe (AHS) ein. Diese Stoffe können als Bestandteile von Salzabwässern in geringen Konzentrationen in die Vorfluter oder in den Plattendolomit (Versenkung) abgegeben werden. Im Rahmen von Genehmigungsverfahren ist eine Beurteilung der humantoxikologischen Eigenschaften der Stoffe und der Umwelteigenschaften (Ökotoxizität) notwendig. Bislang liegen keine Qualitätsnormen im Wasser in Bezug auf die menschliche Gesundheit vor.

K+S hat FoBiG um eine humantoxikologische Bewertung für die AHS gebeten. Dabei war im Wesentlichen dem Bewertungsansatz der LAWA (2004) im Rahmen der Ableitung von Geringfügigkeitsschwellen (GFS) hinsichtlich des Schutzniveaus und der Abschätzungsmethodik zu folgen.

- Die Bewertung und Dokumentation erfolgte in folgenden Schritten: Der erste Teilbericht (vorgelegt im November 2015) enthielt eine toxikologische Kurzcharakterisierung der AHS und vorläufige toxikologische Einschätzung ihrer Einleitkonzentrationen.
- Der zweite Teilbericht (vorgelegt im Februar 2016) enthielt eine ausführlichere Dokumentation der zur Ableitung herangezogenen Daten und eine Absicherung der Qualität der zuvor berichteten oder kursorisch abgeleiteten Beurteilungswerte.
- Im Jahr 2019 erfolgte eine Aktualisierung der Literaturdaten der bewerteten Stoffe, die Bewertung einer weiteren Substanz (Kaliumbenzoat) sowie aufgrund neuer Informationen zur Zusammensetzung des Einsatzstoffgemisches die Notwendigkeit der Neubewertung der Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren.

Folgende Substanzen / Substanzgemische wurden bearbeitet:

- Salicylsäure
- Fettsäure KPK 12-18
- Resorcylsäure
- Glykolsäure (57 % bzw. 70 %)
- Gluconsäure 50 %
- *trans*-Zimtsäure
- Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren (aktuelle Neubewertung)
- Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglycol
- Gemisch aliphatischer Alkohole, Ester, Ether
- 4-Chlorbenzoesäure
- Ammoniumacetat
- Ulexit (calciniert)
- C12-C14-Fettalkohole
- C16-C18-Alkylamine
- Alkylpolyglykolether
- Hydroformylierungsprodukt von C8-Alkenen
- Kaliumbenzoat (aktuelle Neubewertung)

Im vorliegenden Bericht werden für eine bessere Übersicht für jede Substanz die aufeinanderfolgenden Bearbeitungsschritte (Teilprojekt 1 und 2, Aktualisierung) in einem eigenen Kapitel zusammengefasst, mit Ausnahme der 2 Neubewertungen, welche nur den aktuellen Bearbeitungsstand wiedergeben.

2 Methodik

Die Ableitung von GFS-Werten folgt grundsätzlich der Methodik der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA, 2004) sowie dem Leitfaden für die Ableitung von Umweltqualitätsnormen der Europäischen Kommission (EC, 2011). Im ersten Teilbericht wurden jedoch zunächst bereits bestehende Beurteilungswerte zur menschlichen Gesundheit aus qualifizierten Quellen aufgelistet und jeweils ein knappes Stoffprofil angelegt, das zusammenfassende Informationen zu den zu bewertenden Substanzen enthielt. Die Qualität bestehender Beurteilungswerte wurde zunächst nicht fachlich geprüft.

Lagen für einzelne Stoffe keine entsprechenden Beurteilungswerte vor, wurde bereits im ersten Teilprojekt als Erweiterung nach der Methodik des vorliegenden Dokuments eine vertiefte Bewertung vorgenommen.

Beurteilungswerte, die als tolerierbare Körperdosis (mg/kg Körpergewicht und Tag, mg/kg x d) vorlagen, wurden in eine Trinkwasserkonzentration umgerechnet (Annahme: 70 kg Körpergewicht und 2 Liter Wasserkonsum/ Tag nach LAWA (2004)) und den jeweils ausgewiesenen Einleitkonzentrationen gegenübergestellt. Bei der Geringfügigkeitsschwelle wird im Standardfall eine Quotierung vorgenommen, d.h. dass nur 10 % der tolerablen Trinkwasserkonzentration ausgelastet werden soll. Es wird dabei unterstellt, dass die gleiche Substanz noch über andere Quellen in den Körper aufgenommen wird (z.B. Nahrung, Staub, Luftpfad, evtl. perkutan). Dafür sind dann 90 % der tolerierbaren Körperdosis „freigehalten“. Bei nicht ubiquitär auftretenden Substanzen kann jedoch von diesem Verfahren abgewichen werden. Im vorliegenden Fall wurden beide Werte angegeben: die Quotierung kann demnach wahlweise berücksichtigt werden oder nicht.

Gemäß der Methodik zur Ableitung der GFS werden diese sowohl unter Berücksichtigung human- als auch ökotoxikologischer Endpunkte abgeleitet, wobei der sensitivere Endpunkt für die Festsetzung der GFS herangezogen wird. Im Rahmen dieses Gutachtens erfolgte keine Ableitung oder Einordnung ökotoxikologischer Beurteilungswerte. Aus diesem Grund ist anhand einer gesonderten ökotoxikologischen Bewertung zu prüfen, ob für die hier betrachteten Substanzen die Humantoxizität oder die Ökotoxizität für die Ableitung der GFS heranzuziehen ist: der geringere der beiden Werte stellt dann die GFS dar.

Bei der Beurteilung der Konzentrationen in den Einleitungen war zudem zu diskutieren, dass hier vermutlich eine Verdünnung beim Übergang in den Vorfluter (oder auch in den Grundwasserleiter) erfolgt. Die ECHA setzt als Standardfaktor eine Minimalverdünnung (dilution factor) von 10 an (ECHA, 2012b). Im vorliegenden Fall werden jedoch fallspezifisch vom Auftraggeber Verdünnungsfaktoren genannt, welche zur Absenkung der hohen Chloridkonzentrationen bis auf Höhe des Grenzwertes der Trinkwasserverordnung von 250 mg/L nötig sind. Bei den Einzelstoffdiskussionen wird jeweils auf die Konsequenzen einer solchen Annahme der Verdünnung hingewiesen, jedoch ohne abschließende Festlegung auf die so begründeten Verdünnungsfaktoren.

In der folgenden Tabelle sind die durchschnittlichen Chloridkonzentrationen der Haldenwassereinleitungen und die resultierenden Verdünnungsfaktoren auf eine Konzentration von 250 mg/L Chlorid zusammengestellt.

	Durchschnittliche Chloridkonzentration (g/L) (SYDRO, 2019)	Verdünnungsfaktor (auf 250 mg/L Chlorid)
Werk Werra/ Standort Hattorf	169,3	677
Werk Werra/ Standort Wintershall	175,3	701
Werk Neuhoof-Ellers	134,3	537

Im Rahmen des Teilprojektes 2 wurde eine ausführliche Recherche auf humantoxikologische Daten gemäß der internen Standardprozedur (SEP) durchgeführt (siehe Anhang: Standard Evaluation Procedure (SEP) Data searches). Diese umfasste u.a. die Datenbanken Toxline und PubMed, eChem Portal, ChemIDplus und die dort aufgeführten Internet Locator, sowie Recherchen in google und google-Scholar. Falls in diesen Quellen noch keine ausreichenden Informationen zur Ableitung von DNELs erhalten wurden, wurde mittels Read-across-Betrachtungen zu strukturverwandten Substanzen versucht, eine Bewertungsbasis zu erstellen. Als letzte Möglichkeit zum Erhalt von Informationen blieb die kostenpflichtige Recherche in DIMDI in den Datenbanken Biosis Previews, SciSearch und Embase (durchgeführt für *trans*-Zimtsäure, Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren und deren Stellvertreter sulfatierte Octadecansäuremethylester, Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol und 4-Chlorbenzoesäure).

Im Rahmen der Aktualisierung 2019 wurde diese Recherche wiederholt, um ggf. neuere bewertungsrelevante Daten zu den bewerteten Substanzen zu identifizieren. Die 2017 veröffentlichten Änderungen der Methodik zur Ableitung von GFS-Werten der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA, 2017) beziehen sich im Wesentlichen auf die Ableitung des Lebenszeit-Zusatzrisikos für kanzerogene Stoffe und sind für die hier zu bewertenden Substanzen nicht relevant.

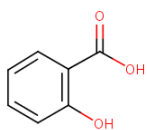
Im Rahmen dieses Projektes kann kein vollständig dokumentierter Review der Substanz erfolgen. Die Berichterstattung erfolgt im Allgemeinen auf Basis der Angaben in den Übersichtsarbeiten, zusätzlich relevante Einzelstudien werden (soweit verfügbar) im Original ausgewertet. Originalstudien werden speziell dann herangezogen, wenn die Sekundärzitate eine widersprüchliche Wertung ergeben.

3 Stoffprofile

3.1 Salicylsäure

3.1.1 Substanzidentifikation

Salicylsäure gehört zu der Stoffgruppe der Hydroxycarbonsäuren.

CAS-Nummer	69-72-7
EINECS-Nummer	200-712-3
Summenformel	C ₇ H ₆ O ₃
IUPAC Name	2-Hydroxybenzencarbonsäure
Synonyme	Salicylic acid; o-Hydroxybenzoic acid; 2-Hydroxybenzoesäure; Spirsäure; Duoplant; Salonil; Ionil; Keralyt
Strukturformel	
Smiles	<chem>c1(c(ccc1)O)C(=O)O</chem>

3.1.2 Einstufung

Es liegt (Stand 2015) keine harmonisierte Einstufung vor¹. Die „Joint-Entry“-Einstufung (Selbsteinstufung gemäß dem Dossier einer gemeinsamen REACH-Registrierung mehrerer Hersteller) gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 ist in der nachfolgenden Tabelle angegeben (ECHA C&L Inventory, 2016) und entspricht den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

„Joint Entry“-Einstufung (n=1051, Stand 2015)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Akute Toxizität, Kategorie 4	H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken
Schwere Augenschädigung, Kategorie 1	H318: Verursacht schwere Augenschäden

¹ Mittlerweile wurde die Einstufung harmonisiert, siehe ausführlicher 3.1.10

3.1.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Salicylsäure wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 23.08.2012) und der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 18.09.2015) entnommen.

Molmasse	138,12 g/mol
Dichte	1,44 g/cm ³ bei 20 °C (Schüttdichte: 400-500 kg/m ³ lose)
Wasserlöslichkeit	2 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	0,02 Pa bei 25 °C
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	2,26
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	1,54 (ECHA Dissemination, 2016)
Schmelzpunkt	157-160 °C
pH-Wert	2,4 bei 20 °C
Flammpunkt	157 °C (geschlossener Tiegel)
Siedepunkt	256 °C bei einem Druck von 1.013 hPa

3.1.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Salicylsäure ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer aus der Gruppe der Salicylate mit schmerzlindernden, fiebersenkenden, entzündungshemmenden und hornhautauflösenden Eigenschaften. Die Substanz wird in lokal wirkenden Arzneimitteln zur äußerlichen Anwendung auf der Haut eingesetzt. Es wird als Zwischenprodukt zur Herstellung von Acetylsalicylsäure verwendet, ein Prostaglandinsynthesehemmer, der als Wirkstoff in schmerzstillenden Arzneimitteln eingesetzt wird. Salicylsäure dient auch der Herstellung von Riechstoffen wie Amyl- und Methylestern. Aufgrund seiner antimikrobiellen Wirkung wird es als Konservierungsmittel in Kosmetika eingesetzt (Kosmetik-Verordnung (EC) No 1223/2009 (EU, 2009). Bei dem Stoff handelt es sich um ein weißes und geruchloses, brennbares kristallines Pulver. In einer wässrigen Lösung ist der Stoff eine schwache Säure und reagiert mit starken Oxidationsmitteln. Salicylsäure wird als schwer löslich in kaltem Wasser charakterisiert (trotz einer relativ hohen Löslichkeit von 2 g/L, siehe Tabelle), sie ist gut löslich im Alkalischen und lichtempfindlich. Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 10.000-100.000 t/a).

3.1.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Falls nicht anders angegeben, wurden die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften aus dem REACH Registrierungsossier entnommen (ECHA Dissemination, 2016).

Oral aufgenommene Salicylsäure wird im Verdauungstrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert. Studien zur ADME (Adsorption (Aufnahme), Distribution (Verteilung), Metabolismus (Abbau) und Exkretion (Ausscheidung)) sind im Registrierungsossier verfügbar. Chronische Toxizitätsstudien mit Methylsalicylsäure zeigten Effekte in Form von Wachstumsverzögerungen und vergrößerten Lebern bei Hunden sowie

Knochenveränderungen bei Ratten. Im Tierversuch wurden auch teratogene Wirkungen nach Exposition mit Salicylsäure beobachtet, jedoch erst bei hohen Dosen. Die Auswertung von epidemiologischen Daten ergibt nach Schlussfolgerung im Registrierungsossier keine Hinweise auf reproduktionstoxische und entwicklungsschädigende Wirkungen beim Mensch. Es wurde berichtet, dass langzeitige Einnahme von Salicylsäure zu Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Blutungen führen kann. Nach Schlussfolgerung im Registrierungsossier gibt es keine Hinweise darauf, dass die Substanz genotoxische oder mutagene Wirkung aufweist. Die Datenlage für eine quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität kann unter Einbezug der chronischen Studiendaten zu strukturverwandten Substanzen im Registrierungsossier als gut betrachtet werden.

3.1.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

In der Recherche wurden zwei hier verwendete Übersichtsarbeiten identifiziert (CIREF, 2003; SCCNFP, 2002) sowie weitere (ICPS PIM Monograph 642, 1998, und ein HSDB-Dokument (NLM, 2019b)), welche jedoch keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Informationen enthielten. Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien wurden im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden.

3.1.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.1.7.1 Toxikokinetik

Salicylsäure wird bei oraler Exposition effektiv resorbiert. Die Resorption nach dermalen Aufnahme schwankt je nach pH, Vehikel und Hautstruktur in einem breiten Bereich. Bei Applikation einer 2 % Lösung beträgt sie im Mittel etwa 20 %. Salicylsäure wird nach systemischer Aufnahme schnell im gesamten Organismus verteilt. Hohe Konzentrationen finden sich in Leber und Niere, wo die Metabolisierung (hauptsächlich Konjugation) stattfindet. Durch Oxidation, d.h. Hydroxylierung, entsteht in geringem Umfang auch Gentisinsäure. Salicylsäure wird zu etwa 10 % als nicht metabolisierte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden, zu 75 % als Glycinkonjugat (Salicylursäure), und weiterhin zu etwa 5 % als saure oder phenolische Glukuronide. Auch die Gentisinsäure wird in Form von Konjugaten der Glukuronsäure eliminiert (CIREF, 2003; ECHA Dissemination, 2016; SCCNFP, 2002).

3.1.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Selten wird beim Menschen nach dermalen Applikation „Salicylismus“ (Übelkeit, Atemnot, Hörverlust und Halluzinationen) berichtet.

Die oralen Letaldosen (LD50) bei der Ratte sind 400-3700 mg/kg, für die Maus ist ein Wert von 480 mg/kg berichtet. Bei dermalen Exposition war die LD50 im Kaninchen > 2000 mg/kg.

2 %ige Lösungen von Salicylsäure wirkten auf der menschlichen Haut und bei Tieren schwach bis mittelschwer reizend, auf die Augen stark reizend. Anhand der vorliegenden Daten scheint Salicylsäure und ihre Derivate bei Mensch und Tier in den meisten Tests nicht sensibilisierend zu wirken. Lediglich in einem Local Lymph Node Assay (LLNA) wurde nach Exposition in Aceton ein maximaler Stimulationsindex von 7,2 beobachtet, was als positive Reaktion zu werten ist (CIREF, 2003; ECHA Dissemination, 2016; SCCNFP, 2002).

3.1.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Langzeitstudien mit Salicylsäure wurden nur mit dermalen Exposition gegenüber Salicylsäurehaltigen Reinigungsmitteln durchgeführt (CIREF, 2003) und werden hier nicht referiert.

Zur Ableitung des DNEL im Registrierungsdossier wurde eine 2-Jahresstudie an Ratten mit Verabreichung von Methylsalicylat im Futter in Konzentrationen von 0,1-2 % (entsprechend Körperdosen von 50, 250, 500 und 1000 mg/kg x d) verwendet. Ab 250 mg/kg x d traten Hypophysenveränderungen auf, zusätzlich erste Anzeichen von Knochenspongiose, welche bei den höheren Dosen dosisabhängig verstärkt war. Ab 500 mg/kg x d war die Gewichtsentwicklung vermindert, die höchste Dosis wirkte bei allen Tieren letal. Aus dieser Studie ergibt sich ein NOAEL von 50 mg/kg x d Methylsalicylat, umgerechnet auf Salicylsäure 45,4 mg/kg x d.

Eine parallele 2-Jahresstudie an Hunden mit oraler Verabreichung von Methylsalicylat in Kapseln ergab ebenfalls einen NOAEL von 50 mg/kg x d. Ab 150 mg/kg x d traten Lebervergrößerungen, ab 350 mg/kg x d Gewichtsminde- rung auf.

In den Übersichtsarbeiten wird eine Fülle von weiteren Studien referiert und diskutiert, welche aber im Hinblick auf eine Bewertung der chronischen Toxizität höhere Effektdosen berichten, die jedoch die Relevanz der niedrigeren Effektdosen nicht in Frage stellen. Diese Daten werden hier nicht berichtet.

3.1.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Es liegen zahlreiche epidemiologische Studien vor, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure Fehlbildungen der Nachkommen beobachtet wurden (ECHA Dissemination, 2016). Diese sind wegen der schnellen Hydrolyse von Acetylsalicylsäure zu Salicylsäure auch für letztere von Relevanz. Mehrere Metaanalysen kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass bei den Mängeln der z.T. älteren Studien in Gesamtbetrachtung kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber Acetylsalicylsäure und reproduktionstoxischen oder fruchtschädigenden Effekten abzuleiten ist (ECHA Dissemination, 2016).

Nach oraler Exposition gegenüber Salicylsäure bzw. ihren Derivaten wurden in Teratogenitätsstudien an Ratten, Mäusen und Affen Entwicklungsverzögerungen der Nachkommen, reduzierte Fetengewichte und Fehlbildungen beobachtet. Die NOAEL-Werte waren fast durchgängig höher als der für die Ableitung des DNEL herangezogene NOAEL in Höhe von 45,4 mg/kg x d aus einer chronischen Studie an Ratten (CIREF, 2003; ECHA Dissemination, 2016; SCCNFP, 2002). Eine Studie ist mit einem LOAEL von 75 mg/kg x d für externe Fehlbildungen und Skelettfehlbildungen zu werten: Es handelt sich dabei um die Studie von Tanaka et al. (1973a), bei der weibliche Ratten an den Trächtigkeitsstagen 8-14 gegenüber Salicylsäure in Dosen von 75, 150 und 300 mg/kg x d mittel Schlundsondengabe exponiert wurden. Bei 300 mg/kg x d verstarben alle Muttertiere, bei 150 mg/kg x d waren Uterusgewichte, Fetengewichte und -größe verringert. Bei 75 mg/kg x d war die Fehlbildungs- und Variationsrate leicht, bei 150 mg/kg x d jedoch deutlich erhöht (Dosis-Wirkungsbeziehung). Die Schilddrüsengewichte der männlichen Nachkommen waren bei 75 mg/kg x d signifikant erhöht, jedoch ohne Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Kontrolle	75 mg/kg x d	150 mg/kg x d
Skelettvariationen (Extrarippen)	6/91	17/80	58/150
externe Anomalien	0/173	3/158	59/133
interne Anomalien, meist unilaterale Hydronephrosen	0/42	2/40	7/29
Schilddrüsengewicht (mg)	14,84 ± 0.59	18,62 ± 0.84	14,28 ± 1,06

SCCNFP (2002) wertet die Ergebnisse dieser Studie ebenfalls als LOAEL von 75 mg/kg x d.

Von derselben Autorengruppe wurde eine ähnliche Studie mit Exposition über das Futter durchgeführt (Tanaka et al., 1973b). Die verabreichten Futterkonzentrationen von 0,06; 0,1; 0,2 und 0,4 % korrespondieren nach Angaben der Autoren mit Körperdosen von 50,7; 77,4, 165,4 und 205,9 mg/kg x d. Bei der höchsten Dosis waren die Effekte Gewichtsverlust und klinische Anzeichen von Toxizität bei den Muttertieren sowie Entwicklungsverzögerung, erhöhte Fetenletalität und Fehlbildungsrate bei den Nachkommen. Auch bei 0,2 % im Futter (165,4 mg/kg x d) traten diese Effekte noch in geringerem Umfang auf, 0,1 % (77,4 mg/kg x d) stellten den NOAEL dar.

Diese widersprüchlichen Effektniveaus in den beiden Studien (LOAEL 75 mg/kg x d in der Schlundsondenstudie, NOAEL 77,4 mg/kg x d in der Fütterungsstudie) lassen sich vermutlich durch die unterschiedliche Applikationsform erklären: die nach Schlundsondengabe auftretenden höheren Spitzenkonzentrationen im Organismus sollten im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme über Futter in einer höheren Toxizität resultieren. Für die hier zu bewertende Exposition über Trinkwasser kann plausibel angenommen werden, dass die tägliche Aufnahme kontinuierlich und nicht als einmalige Exposition erfolgt. Insofern wird bei der hier zu bewertenden Situation der NOAEL von 77,4 mg/kg x d auf Basis der Studie mit Exposition über Futter als bewertungsrelevant angesehen. Dieser liegt höher als der NOAEL aus der Langzeitstudie an Ratten, welcher als Grundlage für die DNEL-Ableitung diene (vgl. Abschnitt 3.1.9 und 3.1.7.3). Somit stellt die fruchtschädigende Wirkung keinen kritischen Endpunkt dar.

Eine in o.V. (2003) nur in einer zusammenfassenden Ergebnistabelle referierte Studie an Ratten berichtet einen LOAEL von nur 12,5 mg/kg x d (oral) für erhöhte Mortalität in neugeborenen Ratten nach maternaler Exposition an der Trächtigkeitstagen 20 und 21. Derartige Befunde konnten in anderen Studien zur Reproduktionstoxizität mit längerer Exposition auch gegenüber höheren Dosen nicht beobachtet werden. Insofern scheint dieser LOAEL nicht verlässlich.

In einer 3-Generationenstudie mit oraler Gabe von Methylsalicylat im Futter (entsprechend Körperdosen von 25, 75, 150 und 250 mg/kg x d war bei der höchsten Dosis die Fertilitätsrate der F2 und F3-Generationen vermindert. Die Wurfgröße und Überlebensrate der Nachkommen waren bei den beiden höheren Dosen verringert, teratogene Effekte traten in dieser Studie nicht auf. Der NOAEL dieser Studie ist 75 mg/kg x d Methylsalicylat (CIREP, 2003; ECHA Dissemination, 2016; SCCNFP, 2002).

3.1.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Salicylsäure zeigte in den meisten Studien keine gentoxische Wirkung. Untersucht wurde Mutagenität in Bakterien (Ames-Test) und Hefen, Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen in Säugerzellen in vitro, sowie Chromosomenmutationen und unplanmäßige DNA-Synthese in vivo. Ein Test in CHO-Hamsterzellen beobachtete ohne metabolische Aktivierung eine Induktion von Chromosomenmutationen. Es liegt jedoch eine weitere Untersuchung im gleichen Zellsystem mit negativem Ergebnis vor, allerdings mit kürzerer Expositionsdauer. In den Übersichtsarbeiten werden beide Studien wegen methodischer Mängel kritisiert (ECHA Dissemination, 2016; SCCNFP, 2002).

Salicylsäure wird durchgängig nicht als kanzerogen eingeschätzt, es zeigte eine antikanzerogene Wirkung (CIREP, 2003; ECHA Dissemination, 2016; SCCNFP, 2002).

3.1.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Zur Beurteilung einer möglichen Gesundheitsgefährdung des Menschen durch orale Exposition gegenüber Salicylsäure wird im Folgenden der DNEL-Wert für die Allgemeinbevölkerung als Beurteilungswert herangezogen. DNEL steht für „Derived No Effect Level“ und ist die aus toxikologischen Daten abgeleitete Expositionshöhe eines Stoffes, unterhalb der die menschliche Gesundheit nicht beeinträchtigt wird und oberhalb der der Mensch nicht exponiert werden sollte. Wir gehen davon aus, dass der Registrant die pharmakologische Wirkung der Salicylsäure als advers bewertet hat und bei der unbeabsichtigten Aufnahme der Allgemeinbevölkerung über die Umwelt in Höhe des DNELs keine pharmakologische oder toxikologische Wirkung mehr zu erwarten ist.

Im REACH Registrierungsossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung nach oraler Langzeitexposition mit Salicylsäure von $1 \text{ mg/kg Körpergewicht (KG)} \times d$ abgeleitet, der auf Effekten in subchronischen Tierstudien basiert (ECHA Dissemination, 2016).

Weitere Beurteilungswerte sind nicht verfügbar.

3.1.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Auf Basis der vertieften Stoffbewertung im Teilprojekt 2 zeigt sich, dass die subchronische Studie mit einem NOAEL von $45,4 \text{ mg/kg} \times d$, welche zur Ableitung des DNEL in Höhe von $1 \text{ mg/kg} \times d$ verwendet wurde, als kritische Studie Bestand hat. Allerdings wurde bei der Ableitung des DNEL im Registrierungsossier ein geringerer als üblicher Extrapolationsfaktor verwendet: nach ECHA (2012a) ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 für Interspeziesvarianzen zusätzlich zum allometrischen Scaling der Speziesunterschiede vorgesehen, welcher im Registrierungsossier (ECHA Dissemination, 2016) nicht angewendet wurde. Gründe hierfür werden nicht genannt. Zwar liefert das Registrierungsossier eine Fülle von Daten zur Toxikokinetik, jedoch keine, welche dieses Vorgehen rechtfertigen würden. Nach der etablierten Methodik resultiert ein DNEL von $0,4 \text{ mg/kg} \times d$.

3.1.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung des „Joint Entry“ ist identisch mit der von 2016 (ECHA C&L Inventory, 2019).

Das „Committee for Risk Assessment“ (RAC) der ECHA schlug eine Einstufung von Salicylsäure für Reproduktionstoxizität Kategorie 2 (H361d, Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen) vor (ECHA, 2017). Dieser Vorschlag basierte auf gesicherten Entwicklungsschäden in Tierstudien bei unklarer Datenlage beim Menschen. Der Vorschlag wurde von der Europäischen Kommission angenommen und die harmonisierte Einstufung tritt am 1. Mai 2020 in Kraft (EU, 2008)² und umfasst die folgenden Endpunkte:

Akute Toxizität, Kategorie 4 (H302): Gesundheitsschädlich bei Verschlucken

Schwere Augenschädigung, Kategorie 1 (H318): Verursacht schwere Augenschäden

Reproduktionstoxizität Kategorie 2 (H361d): Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen)

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Bei der Literaturrecherche wurden insgesamt 6 toxikologische Studien identifiziert, welche sich aber überwiegend mit mechanistischen Aspekten der toxischen Wirkungen von Salicylsäure und deren Salzen befassten und nicht für eine Änderung der ursprünglichen Substanzbewertung infrage kommen.

Verschiedene Bewertungen befassten sich mit der Verwendung in Kosmetika:

Eine Studie untersuchte Sicherheitsaspekte von Salicylsäure in Kosmetikprodukten und kam zu dem Schluss, dass in der EU zugelassene Konzentrationen kein Sicherheitsrisiko darstellen (Labib et al., 2018). Das „Scientific Committee on Consumer Safety“ (SCCS) und auch das „Cosmetic Ingredient Review Expert Panel“ kamen zu dem Schluss, dass Salicylsäure und ihre Derivate in Kosmetika unter der gegenwärtigen Praxis als sicher anzusehen sind, solange sie in nichtreizenden und nichtsensibilisierenden Konzentrationen eingesetzt werden (CIREP, 2003; and revised tentative amended report from January 8, 2019; SCCS, 2018).^{3,4}

In diesen Bewertungen wurden keine bislang nicht berücksichtigten bewertungsrelevanten Daten identifiziert.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

² Verordnung (EU) 2018/1480 der Kommission vom 4. Oktober 2018

³ https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/TR766_2.pdf

⁴ Konzentrationen bis zu 0,5 % als Konservierungsstoff in Kosmetika, bis zu 3 % zu anderen Zwecken in kosmetischen „rinse-off“-Produkten und bis zu 2 % in anderen Produkten

3.1.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Salicylsäure (BG 0,04 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	17,82	31,59	47,10
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	17,11	29,68	46,20
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	42	15,28	27,79	53,20

Daten zum ubiquitären Vorkommen von Salicylsäure in der Umwelt oder in Gewässern (Rippen online, 2015⁵):

Abwasser

Kommunale Kläranlagen (D, 1995-97): <0,05-0,14 µg/L (Tagesmischproben; n=9 von 36)

Fließgewässer

Bäche und Flüsse (Deutschland, 1995-97): <10-4100 ng/L, Median 25 ng/L (Tagesmischproben; n=24 von 35, 19 Gewässer)

Sonstige oberirdische Gewässer

Oberirdische Gewässer (Belastung durch Kläranlagen; D, Spanien, vor 2010, keine Angaben zu Probenumfang): 18-8800 ng/L

3.1.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.1.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 1 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 35 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration 3,5 mg/L.

3.1.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Auch bei der ausführlicheren Bewertung hat die kritische Studie zur Ableitung des DNEL Bestand. Allerdings wurde bei der Ableitung des DNEL im Registrierungsdossier ein geringerer als üblicher Extrapolationsfaktor verwendet: nach ECHA (2012a) ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 für Intraspeziesvarianzen zusätzlich zum allometrischen Scaling der Speziesunterschiede vorgesehen, welcher im Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2016) nicht angewendet wurde. Da keine toxikokinetischen oder –dynamischen Daten ersichtlich sind, weshalb dieser

⁵ Rippen Umweltchemikalien online, <http://www.ecomed-storck.de/Gefahrstoffe/Gefahrstoffdaten/Umweltchemikalien-online-Online-Produkt.html>, Subskription erforderlich, Abfrage September 2015

Interspeziesfaktor auf 1 reduziert werden könnte, wird zusätzlich ein Faktor für Interspeziesvarianz (außer Scaling) in Höhe von 2,5 (nach ECHA, 2012a) zum Ansatz gebracht, der DNEL reduziert sich somit um diesen Faktor auf einen Wert von 0,4 mg/kg x d.

Der DNEL von 0,4 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 14 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d), bei 10 % Quotierung 1,4 mg/L.

3.1.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt **unverändert**.

3.1.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitwerten

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration von 14 mg/L wird von den berichteten Einleitwerten der Salzabwässer im Mittel (arithmetisches Mittel: 15,28-17,82 mg/L) überschritten, ebenso die 90. Perzentile und Maximalwerte. Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 1,4 mg/L), überschreiten die gemessenen Konzentrationen im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers durchgängig diesen Wert, auch unter Berücksichtigung der Obergrenze einer Hintergrundbelastung von Flüssen mit 4,1 µg/L. Wenn ein Verdünnungsfaktor von 537-701 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) einbezogen wird, liegt keine Überschreitung mehr vor.

3.2 Fettsäure KPK 12-18

3.2.1 Substanzidentifikation

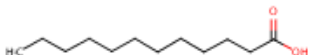
3.2.1.1 Stoffgruppe

Fettsäure KPK 12-18 ist mit der CAS-Nummer 90990-15-1 angegeben. Es ist ein Gemisch aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, dass nach Herstellerangaben aus ca. 50 % Laurinsäure, ca. 20 % Myristinsäure, ca. 10 % Palmitinsäure und zu ca. 20 % aus anderen Fettsäuren, überwiegend C18-Fettsäuren (Ölsäure) besteht.

CAS-Nummer	90990-15-1
EINECS-Nummer	292-776-4
Summenformel	nicht anwendbar
IUPAC Name	Fatty acids, C12-18 and C18-unsatd.
Synonyme	CremerAC PK12-18, Destillierte getoppte Palmkernölfettsäure PK 12-18
Strukturformel	nicht anwendbar, da Gemisch
Smiles	nicht anwendbar, da Gemisch

3.2.1.2 Leitsubstanz - Laurinsäure

Da Laurinsäure mit einem Hauptanteil von 50 % an der Zusammensetzung des Gemischs beteiligt ist, wird im Folgenden diese Substanz als Leitsubstanz betrachtet.

CAS-Nummer	143-07-7
EINECS-Nummer	205-582-1
Summenformel	$C_{12}H_{24}O_2$
IUPAC Name	Dodecansäure
Synonyme	C12 fatty acid, Lauric acid; n-Dodecanoic acid; 1-Undecanecarboxylic acid; Laurostearic acid
Strukturformel	
Smiles	<chem>C(CCCCCCCC)CCC(=O)O</chem>

3.2.2 Einstufung

3.2.2.1 Stoffgruppe

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Nach Herstellerangaben (Sicherheitsdatenblatt, Cremer, 2012) ist das Gemisch gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 nicht eingestuft, analog zu anderen Notifizierern (ECHA C&L Inventory, 2016). Allerdings wurde das Gemisch von 99 Notifizierern (ECHA C&L Inventory, 2016) wie in der nachfolgenden Tabelle eingestuft.

Einstufung (n=99 Notifiers)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Augenreizung, Kategorie 2	H319: Verursacht schwere Augenreizung

3.2.2.2 Laurinsäure

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Die „Joint-Entry“-Einstufung des Stoffes gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 ist wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben (ECHA C&L Inventory, 2016).

„Joint Entry“-Einstufung (n=141)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Augenschädigung, Kategorie 1	H318: Verursacht schwere Augenschäden

3.2.3 Physiko-Chemische Daten

3.2.3.1 Stoffgruppe

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Gemisches Fettsäure KPK 12-18 (Handelsname CremerAC PK12-18) wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 19.01.2012) entnommen.

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	nicht bestimmt
Wasserlöslichkeit	unlöslich
Dampfdruck	keine Daten vorhanden
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	keine Daten vorhanden
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	22-26 °C
pH-Wert	keine Angaben
Flammpunkt	~ 170 °C
Siedepunkt	nicht bestimmt

3.2.3.2 Laurinsäure

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Laurinsäure wurden den Angaben in der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 21.09.2015) entnommen.

Molmasse	200,32 g/mol
Dichte	0,88 g/cm ³ bei 20 °C (Schüttdichte 490 kg/m ³)
Wasserlöslichkeit	0,058 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	0,0021 Pa bei 25 °C (NLM, 2019b)
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	4,6
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	2,92 bei 25 °C (berechnet)
Schmelzpunkt	44 °C
pH-Wert	keine Angaben
Flammpunkt	ca. 155-165 °C
Siedepunkt	298 °C

3.2.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Angaben auf die Leitsubstanz Laurinsäure. Die Substanz ist ein weißer Feststoff von schwachem Geruch. Sie ist unlöslich in Wasser und brennbar. Laurinsäure gehört zu den mittelkettigen Fettsäuren und ist Bestandteil von Pflanzen, Früchten und anderen Nahrungsmitteln. Es wird als Mittel gegen Zecken verwendet, oder in der Aluminiumindustrie als Walzöl. Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 10.000-100.000 t/a).

3.2.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Zu dem Gemisch der Fettsäuren liegen keine toxikologischen Daten vor. Die Laurinsäure verursachte in akuten und subchronischen Tierstudien bei hohen Dosen keine toxischen Effekte. Nach Wertung des Registrierungsdossiers bewirkte die strukturverwandte n-Docosansäure (Behensäure) in einer subchronischen Studie mit parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bis zur höchsten getesteten Dosis keine schädlichen Effekte. Die Laurinsäure war (gemäß den Kriterien nach CLP, Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) nicht haut-, aber augenreizend. Die Leitsubstanz Laurinsäure ist ausreichend toxikologisch charakterisiert, es liegt unter Berücksichtigung der Daten zu strukturverwandten Säuren eine ausreichende Datenbasis für die humantoxikologische Bewertung vor.

3.2.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

In der Recherche wurden vier hier verwendete Übersichtsarbeiten zu längerkettigen Carbonsäuren, u.a. Laurinsäure identifiziert (Burdock and Carabin, 2007; NLM, 2019b; o.V., 1987; OECD, 2014). Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien wurden im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden. Im Rahmen dieses Projektes kann kein vollständiger Review der Substanz erfolgen.

3.2.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.2.7.1 Toxikokinetik

Fettsäuren mit einer Kettenlänge im Bereich von ≥ 12 C-Atomen werden im Darm resorbiert und im Organismus in Chylomikronen und Low-Density-Lipoproteinen verteilt, Laurinsäure auch als freie Säure. Sie können als Triglyzeride in Fettgeweben gespeichert werden und dienen durch beta-Oxidation unter Bildung von Acetyl-CoA zur Energiegewinnung (o.V., 1987; OECD, 2014).

3.2.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die oralen Letaldosen (LD50) bei der Ratte sind > 5000 mg/kg. Bei dermalen Exposition war die LD50 im Kaninchen > 2000 mg/kg.

In den Standardstudien zur Hautreizung wirkte Laurinsäure minimal reizend, jedoch waren die Befunde nicht einstufigsrelevant. Die Substanz wirkt aber stark augenreizend und ist entsprechend eingestuft. Bei akuter und wiederholter dermalen Exposition gegenüber hohen Dosen anderer längerkettiger Carbonsäuren wurden Reizwirkungen an Haut und Augen beobachtet, Laurinsäure verursachte nach wiederholter dermalen Exposition Keratosen. Laurinsäure und andere längerkettige Carbonsäuren wirkten nicht sensibilisierend (ECHA Dissemination, 2016; NLM, 2019b; o.V., 1987; OECD, 2014).

3.2.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Zur Ableitung des DNEL wurde eine Studie mit Behensäure (Docosansäure, C22) verwendet, welche nach OECD Richtlinie 422 durchgeführt wurde (wiederholte Exposition mit Screening auf reproduktionstoxische und fruchtschädigende Effekte mit Exposition der männlichen Tiere für 42 Tage, der Weibchen 14 vor Verpaarung bis zum Tag 3 der Laktation). Auch bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg x d wurden keine adversen behandlungsbedingten Effekte beobachtet (NOAEL) (ECHA Dissemination, 2016).

Als unterstützende Daten wurde im Registrierungsdossier eine (ältere) subchronische Studie an männlichen Ratten referiert, welche nach 18-wöchiger Exposition gegenüber 10 % Laurinsäure im Futter keine adversen Effekte beobachtete. Diese Studie ist auch kurz in einem Dokument der WHO (1998) berichtet und entspricht nicht heutigen Standards (nur eine Dosis getestet). Allerdings wurden für diese Studie unterschiedliche Körperdosen angegeben: Bei WHO (1998) findet sich die Angabe > 6000 mg/kg, im Study Record des Registrierungsdossiers ist als NOAEL dieser Studie an einer Stelle nominal eine Körperdosis von 10000 mg/kg x d angegeben, an anderer Stelle aber 5000 mg/kg x d. Der letztere Wert stimmt mit dem üblichen Futterfaktor von 0,05 in chronischen Studien überein. Gemäß EFSA (2012a) entsprechen 10 % Futtergehalt in einer subchronischen Studie einer Körperdosis von 9000 mg/kg x d (Futterfaktor 0,09).

Zur Bewertung der Laurinsäure wird in OECD (2014) eine subchronische Studie an Ratten mit Exposition gegenüber Fettsäuren aus Talgöl referiert, welche einen NOAEL von 2500 mg/kg x d berichtet. Höhere Dosen führten zu geringerem Futterverbrauch, aber keiner Körpergewichtsreduktion oder klar behandlungsbedingten Organveränderungen. Dieser NOAEL ist höher als der o.g. NOAEL der Schlüsselstudie des Registrierungsdossiers.

3.2.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Zur Ableitung des DNEL wurde eine Studie mit Behensäure (Docosansäure, C22) verwendet, welche nach OECD Richtlinie 422 durchgeführt wurde (wiederholte Exposition mit Screening auf reproduktionstoxische und fruchtschädigende Effekte mit Exposition der männlichen Tiere für 42 Tage, der Weibchen 14 vor Verpaarung bis zum Tag 3 der Laktation). Auch bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg x d wurden keine adversen behandlungsbedingten Effekte beobachtet (NOAEL). Diese Studie wird auch in OECD (2014) mit gleichem Ergebnis genannt. Im Registrierungsdossier werden weitere Studien mit Oktansäure aufgeführt, welche noch höhere NOAEL-Werte berichten (ECHA Dissemination, 2016).

Zur Bewertung der Laurinsäure wird in OECD (2014) eine 2-Generationenstudie an Ratten mit Exposition gegenüber Fettsäuren aus Talgöl referiert, welche einen NOAEL von 5000 mg/kg x d für Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung berichtet (höchste getestete Dosis).

3.2.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Laurinsäure sowie andere längerkettige Carbonsäuren waren im Ames-Test mit oder ohne metabolische Aktivierung negativ (OECD, 2014; Zeiger et al., 1988) und schwächte in Bakterien die Wirkung von potenten Mutagenen ab (o.V., 1987). In Hefen wurden Aneuploidien, jedoch keine mitotischen Rekombinationen indiziert (NLM, 2019b; o.V., 1987). Behensäure verursachte in Hamsterlungenzellen in vitro mit oder ohne metabolische Aktivierung keine Chromosomenaberrationen. Decansäure war mit oder ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen in Mauslymphomzellen (ECHA Dissemination, 2016). In vivo-Studien zu Monocarbonsäuren liegen nicht vor, jedoch war Pentandicarbonsäure im Mikronukleustest in der Maus bei Dosen bis 800 mg/kg negativ. Hexandicarbonsäure verursachte bei Dosen bis 5000 mg/kg einmalig bzw. 2500 mg/kg x d (5 Expositionen) weder Chromosomenaberrationen noch dominante Letalmutationen in Ratten (OECD, 2014).

Kanzerogenitätsstudien entsprechend heutigen Standards liegen nicht vor. Subkutane Exposition von Mäusen führte zu vereinzelter Bildung von Tumoren verschiedener Lokalisationen, wird aber nicht als spezifische kanzerogene Wirkung angesehen (NLM, 2019b; o.V., 1987).

3.2.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Für das Gemisch der Fettsäuren existiert kein DNEL. Im REACH Registrierungsdossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung nach oraler Langzeitexposition mit Laurinsäure von 2,5 mg/kg x d angegeben (ECHA Dissemination, 2016). Als Basis dienten subchronische Tierstudien, wobei auch bei der höchsten Dosis keine systemischen Effekte auftraten.

3.2.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Auf Basis einer vertieften Stoffbewertung im Teilprojekt 2 zeigt sich, dass die Studie, welche zur Ableitung des **DNEL in Höhe von 2,5 mg/kg x d** verwendet wurde, als kritische Studie Bestand hat. Auf den NOAEL der subchronischen Studie zu Behensäure inkl. Screening auf reproduktionstoxische und fruchtschädigende Effekte in Höhe von 1000 mg/kg x d wurde ein Gesamtextrapulationsfaktor von 400 veranschlagt, welcher sich allem Anschein nach aus Faktoren für Inter- und Intraspeziesvarianz von jeweils 10 sowie einem

Zeitextrapolationsfaktor von 4 zusammensetzt (Mittelwert des Faktors von subakuter und subchronischer Expositionsdauer, angemessen angesichts der Expositionsdauer von ca. 40 Tagen). Diese Faktoren stehen in Einklang mit der vorgeschlagenen Vorgehensweise in ECHA (2012a).

Laurinsäure ist in der Liste "Inert Ingredients Permitted for Use in Food and Nonfood Use Pesticide Products" ⁶ aufgeführt.

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden keine bewertungsrelevanten Daten gefunden, welche eine Änderung der Wertung in Teilprojekt 1 nach sich ziehen würden.

3.2.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung als stark augenreizend Kategorie 2 (H319) wurde von der Mehrzahl der Notifizierer (n = 133) beibehalten. 37 Notifizierer nahmen keine Einstufung vor (ECHA C&L Inventory, 2019).

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben **unverändert**.

3.2.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Fettsäure KPK 12-18 (BG 0,01 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	1,7	3,52	4,83
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	1,67	3,44	6,73
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	42	1,18	1,90	7,06

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

⁶ <http://www2.epa.gov/pesticide-registration/inert-ingredients-overview-and-guidance> Abfrage Januar 2016

3.2.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.2.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 2,5 mg/kg x d für Laurinsäure entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 8,75 mg/L, gerundet 9 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 0,9 mg/L.

3.2.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden keine bewertungsrelevanten Daten gefunden, welche eine Änderung der Wertung in Teilprojekt 1 nach sich ziehen würden: Die kritische Studie wurde bestätigt. Die Ableitung des DNEL im Registrierungsossier erfolgte gemäß den Vorgaben in ECHA (2012a). Die Bewertung aus Teilprojekt 1 wird beibehalten.

3.2.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt **unverändert**.

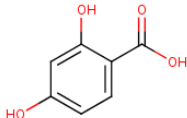
3.2.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Maximalwerte $\leq 7,1$ mg/L). Falls eine Quotierung angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 0,9 mg/L), überschreiten die gemessenen Konzentrationen im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers durchgängig diesen Wert. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors von 537-701 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) liegt keine Überschreitung mehr vor.

3.3 Resorcylsäure

3.3.1 Substanzidentifikation

Resorcylsäure gehört zu der Stoffgruppe der aromatischen Carbonsäuren.

CAS-Nummer	89-86-1
EINECS-Nummer	201-946-9
Summenformel	C ₇ H ₆ O ₄
IUPAC Name	2,4-Dihydroxybenzoesäure, 2,4-DHB
Synonyme	β-Resorcylsäure; 4-Carboxyresorcinol; 4-Hydroxysalicylic acid, beta-Resorcylic acid
Strukturformel	
Smiles	c1cc(c(cc1O)O)C(=O)O

3.3.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Die Einstufung des Stoffes der Mehrzahl der Notifizierer gemäß der CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 ist wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben (ECHA C&L Inventory, 2016). Diese entspricht auch den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

Einstufung (n=23 Notifiers)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Hautreizung, Kategorie 2	H315: Verursacht Hautreizungen
Augenreizung, Kategorie 2	H319: Verursacht schwere Augenreizung
Spezifische Zielorgan-Toxizität (einmalige Exposition), Kategorie 3	H335: Kann die Atemwege reizen

3.3.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Resorcylsäure wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 29.01.2011) und der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 18.09.2015) entnommen.

Molmasse	154,12 g/mol
Dichte	1,56 g/cm ³ bei 20 °C
Wasserlöslichkeit	8 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	unsichere Angaben, sehr gering
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	1,63
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	225-227 °C
pH-Wert	3 bei 20 °C
Flammpunkt	Nicht anwendbar
Siedepunkt	Nicht bestimmt

3.3.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Resorcylsäure liegt als kristallines, beiges Pulver vor. Es ist unverträglich mit starken Oxidationsmitteln und starken Basen. Die Substanz wird als Zwischenprodukt von Farbstoffen und Arzneimitteln verwendet. Die Substanz ist seit 2018 unter REACH registriert (Tonnageband 1- 10 t/a).

3.3.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Aufgrund fehlender Studien ist die Datenlage nicht ausreichend für die Charakterisierung der toxikologischen Wirkungsendpunkte durch Resorcylsäure-Exposition. Resorcylsäure scheint lokal reizend zu wirken (siehe CLP Einstufung und SDS), wobei laut Angaben im SDS des Herstellers keine sensibilisierende Wirkung der Substanz bekannt ist. Studien zur Kanzerogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und chronischen Toxizität von Resorcylsäure liegen nicht vor. Resorcylsäure wirkt nicht mutagen (Wang and Klemencic, 1979) und ist geringer toxisch für kultivierte Rattenembryonen als die strukturverwandte Salicylsäure. Die Resorcylsäure ist 10fach stärker fiebersenkend als Salicylsäure.⁷ Die zweite OH-Gruppe der Resorcylsäure im Vergleich zur Salicylsäure verändert die sonstigen Eigenschaften und Wirkungen kaum.⁸

⁷ Handbuch der Kinderheilkunde. Band II/2: Stoffwechsel- Ernährung- Verdauung. Opitz, H. / Schmid, F. (Hrg.) Springer Heidelberg, 1966

⁸ Digitale Bibliothek

Braunschweig:

<http://rzbl04.biblio.etc.tu-bs.de/dfg-files/00037842/dwl/00000115.pdf>

3.3.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Für Resorcylsäure liegen kaum Daten vor. Diese sind bereits in der ausführlichen Datenrecherche aufgeführt (siehe Abschnitt 3.3.5), welche schon im Anschluss an Teilprojekt 1 (im Vorgriff auf Teilprojekt 2) für Stoffe durchgeführt wurde, für die keine DNEL abgeleitet werden konnten.

3.3.7 Humantoxikologische Charakterisierung

Die Bewertung der Resorcylsäure erfolgt in einem Read-across-Ansatz auf Basis von Daten zu Salicylsäure (siehe Abschnitt 3.1.7). Stoffspezifische Daten sind bereits im erweiterten Abschnitt 3.3.5 enthalten, es liegen keine weiteren Informationen vor.

3.3.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Für Resorcylsäure liegen weder DNEL noch andere Beurteilungswerte vor.

Auf Basis von Strukturvergleichen und der obigen Daten wird davon ausgegangen, dass eine Übertragung von Salicylsäure auf Resorcylsäure zu rechtfertigen ist. Aus dem DNEL für die Allgemeinbevölkerung nach oraler Langzeitexposition mit Salicylsäure von 1 mg/kg x d (Basis chronische Tierstudien) ergibt sich nach Umrechnung auf Basis des Molekulargewichts (Salicylsäure MW: 138,12; Resorcylsäure MW: 154,12) ein Beurteilungswert von 39 mg Resorcylsäure /L Trinkwasser.

3.3.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Auch bei der ausführlichen Recherche konnten für Resorcylsäure keine Daten gefunden werden, welche die Ableitung eines DNEL erlauben. Insofern wird der Read-across-Ansatz mit der Übernahme des DNEL für die strukturverwandte Salicylsäure beibehalten (siehe hierzu Abschnitt 3.1.8).

3.3.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Weiterhin stuft die Mehrzahl der Notifizierer (n = 30) Resorcylsäure wie 2016 ein, siehe oben. Es liegen aber zwei „Joint Entry“-Einstufung⁹ vor, welche die Substanz nun als augenschädigend (H318, 2 Notifizierer) bzw. als sensibilisierend und augenschädigend (H317, H318) einstufen. Die Einstufungen für Hautreizung und Spezifische Zielorgan-Toxizität entfallen (ECHA C&L Inventory, 2019).

Es liegt mittlerweile eine volle Registrierung und eine weitere Registrierung als Zwischenprodukt vor (ECHA Dissemination, 2019). Beide Registrierungs dossiers enthalten nur lückenhafte Datensätze: Die Akut- und Reizdaten sind im gegebenen Rahmen nicht bewertungsrelevant. In einer *in vitro*-Studie zur Sensibilisierung (OECD 442c, Test auf Peptiddepletion) wurde ein nicht interpretierbares Ergebnis erhalten. Ein Rückmutationstest

⁹ Selbsteinstufung gemäß dem Dossier einer gemeinsamen REACH-Registrierung mehrerer Hersteller

in Bakterien gemäß OECD Richtlinie 471 (Ames-Test) lieferte ein negatives Testergebnis. Ein DNEL wurde nicht ausgewiesen.

Damit wird die Substanzbewertung auf Basis des Analogie-Ansatzes von der strukturverwandten Salicylsäure beibehalten. Bei dieser zeigte sich, dass die 2016 vorgenommene Bewertung weiterhin Bestand hat.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.3.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt). Bei der Einleitung des Standorts Wintershall lagen nur 2 Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze.

Resorcylsäure (BG 0,01 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	-	-	-	-
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	0,02	0,01	0,51
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	42	0,05	0,17	0,39

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.3.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.3.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der für Resorcylsäure abgeleitete humantoxikologische Beurteilungswert auf Basis des Vergleichs mit der Salicylsäure liegt bei 39 mg/L, bei einer Quotierung von 10 % bei 3,9 mg/L.

3.3.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Auch bei der ausführlicheren Bewertung der Salicylsäure als Bewertungsmaßstab für die Resorcylsäure hat die kritische Studie zur Ableitung des DNEL Bestand. Allerdings wurde bei der Ableitung des DNEL im Registrierungsossier ein geringerer als üblicher Extrapolationsfaktor verwendet: nach ECHA (2012a) ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 für Intraspeziesvarianzen zusätzlich zum allometrischen Scaling der Speziesunterschiede vorgesehen, welcher im Registrierungsossier (ECHA Dissemination, 2016) nicht angewendet wurde. Da aus dem Registrierungsossier keine toxikokinetischen oder –dynamischen Daten ersichtlich sind, weshalb dieser Interspeziesfaktor auf 1 reduziert werden könnte, wird zusätzlich ein Faktor für Interspeziesvarianz (außer Scaling) in Höhe von 2,5 (nach ECHA,

2012a) zum Ansatz gebracht, der DNEL für Salicylsäure reduziert sich somit um diesen Faktor auf einen Wert von 0,4 mg/kg x d.

Der abgeleitete humantoxikologische Beurteilungswert auf Basis des leicht veränderten DNELs für Salicylsäure entspricht einer **Trinkwasserkonzentration von 15,6 mg Resorcylsäure/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d), bei 10 % Quotierung 1,5 mg/L.**

3.3.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt **unverändert**.

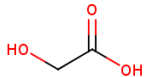
3.3.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechenden Trinkwasserkonzentrationen werden von den berichteten Einleitungswerten selbst bei 10 %iger Quotierung durchgängig unterschritten (Maximalwerte $\leq 0,51$ mg/L), auch ohne weitere Verdünnungsfaktoren zu berücksichtigen.

3.4 Glykolsäure (57 % bzw. 70 %)

3.4.1 Substanzidentifikation

Glykolsäure gehört zu der Stoffgruppe der Hydroxycarbonsäuren.

CAS-Nummer	79-14-1
EINECS-Nummer	201-180-5
Summenformel	C ₂ H ₄ O ₃
IUPAC Name	2-Hydroxyethanoic acid
Synonyme	Hydroxyessigsäure; Hydroxyacetic acid; Glycolic acid; Acetic acid, hydroxy-
Strukturformel	
Smiles	C(C(=O)O)O

3.4.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Die notifizierte „Joint-Entry“-Einstufung des Stoffes gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 ist wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben (ECHA C&L Inventory, 2016). Zusätzlich zu dieser Einstufung ist Glykolsäure durch den Hersteller im SDS als Augenschädigend, Kategorie 1 angegeben (Stand 4.12.2012).

„Joint Entry“ Einstufung (n=133)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Hautätzung, Kategorie 1B	H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden
Akute Toxizität, Kategorie 4	H332: Gesundheitsschädlich bei Einatmen
Zusätzliche Einstufung lt. SDS	
Augenschädigung, Kategorie 1	H318: Verursacht schwere Augenschäden

3.4.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Glykolsäure (70 % Lösung) wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers entnommen (Stand 4.12.2012).

Molmasse	keine Angaben
Dichte	1,27 g/cm ³ bei 20 °C
Wasserlöslichkeit	>300 g/L bei 22 °C
Dampfdruck	0,41 Pa bei 25 °C
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	- 1,07
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	< 1,4
Schmelzpunkt	keine Angaben
pH-Wert	0,1 bei 25 °C
Flammpunkt	> 100 °C
Siedepunkt	112 °C bei einem Druck von 1013 hPa

3.4.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Glykolsäure gehört zu den alpha-Hydroxysäuren und kommt als natürlicher Bestandteil in Pflanzen und Früchten, wie unreifen Weintrauben, Zuckerrüben und Zuckerrohr. In wässriger Lösung wird der Stoff zum Entrosten von Rohrleitungen verwendet, findet aber auch Anwendung in der Textilindustrie zum Haltbarmachen, als Katalysator, zum Entkalken von Tierhäuten und zum Färben von Leder. Glykolsäure wird in Kosmetika als Hautpflegeinhaltsstoff eingesetzt. Die Reinsubstanz ist fest, farblos und geruchlos. In einer wässrigen Lösung ist der Stoff hellgelb und süßlich riechend. Glykolsäure ist gut wasserlöslich, nicht brennbar und nicht explosiv. Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 1.000-10.000 t/a).

3.4.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Falls nicht anders angegeben, wurden die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften aus den REACH Registrierungs dossiers entnommen (ECHA Dissemination, 2016).

Die Substanz wird in der Leber zu Oxalsäure metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. In Tierstudien wurde als kritischer Effekt nephrotoxische Wirkung beobachtet. Glykolsäure war in Tierstudien bei maternal toxischen Dosen auch entwicklungstoxisch. Zum kanzerogenen Potenzial der Substanz sind im Registrierungs dossier keine Daten verfügbar. Die Substanz wirkt ätzend auf Haut, Augen, Schleimhäute und Atemwege. Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potenzial liegen nicht vor. Zusätzlich zu den hier aufgeführten kritischen Wirkungsendpunkten sind eine Vielzahl von Einzelstudien und klinischen Beobachtungen zu weiteren toxikologischen Endpunkten von Glykolsäure im Registrierungs dossier aufgeführt.

Die Charakterisierung der Datenlage für eine quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität kann aufgrund der im Registrierungsdossier aufgeführten Daten als nur ausreichend betrachtet werden, da keine chronischen Studien vorliegen.

3.4.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

In der Recherche wurden drei hier verwendete Übersichtsarbeiten zu Glykolsäure identifiziert (CIR, 2013; NICNAS, 2000; NLM, 2019b), weiterhin noch ein Dokument der US EPA aus dem HPVIS (High Production Volume Information System), welches aber keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Daten enthielt. Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien wurden im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden.

3.4.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.4.7.1 Toxikokinetik

Die Resorption nach oraler Exposition ist praktisch vollständig, nur wenige Prozent einer verabreichten Dosis wurden in Faeces gefunden. Glykolsäure wird zu Glyoxylsäure, Oxalsäure, Glycin und CO₂ metabolisiert. Das gebildete Glycin kann in Gegenwart von Benzoesäure zu Hippursäure reagieren. In Ratten wurden nach Gabe von 50 mg/kg ca. 50 % als CO₂ abgeatmet, bei Dosen von 900 mg/kg noch 22 %. Entsprechend stieg der Anteil der nichtflüchtigen Metabolite im Urin bei zunehmender Dosis von 7 % auf über 50 %. Bei Sättigung des Metabolismus wurde vermehrt nicht metabolisierte Muttersubstanz nachgewiesen. Nach Exposition von Rhesusaffen gegenüber 500 mg/kg Glykolat wurden 3 % in Faeces ausgeschieden. Im Urin fanden sich 34-44 % unmetabolisierte Muttersubstanz, 0,3-2,2 % Glyoxylsäure, 0,3 % Hippursäure und 0,3-1,3 % Oxalsäure (ECHA Dissemination, 2016; NICNAS, 2000).

3.4.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Für den inhalativen Pfad wird im Registrierungsdossier eine LC₅₀ von > 5.2 mg/L für weibliche Ratten und 3.6 mg/L für männliche Ratten angegeben. Die orale LD₅₀ in Ratten war 2040 mg/kg (ECHA Dissemination, 2016). Andere Quellen nennen LC₅₀-Werte von 7,7-14 mg/L und orale LD₅₀-Werte von 1357-5000 mg/kg bzw. 1600-3200 mg/kg für Ratten und 2000 mg/kg für Mäuse (CIR, 2013; NICNAS, 2000; NLM, 2019b). Angaben zu dermalen Letaldosen liegen nicht vor.

Glykolsäure wirkt stark reizend bis korrosiv auf Haut und Augen (ECHA Dissemination, 2016; NICNAS, 2000). Im Registrierungsdossier wird zum Endpunkt Sensibilisierung ein Bühler-Test mit negativem Ergebnis berichtet (ECHA Dissemination, 2016). In einem modifizierten Draize-Test und einem Maximierungstest an Meerschweinchen wirkte Glykolsäure bzw. Natriumglykolat nicht sensibilisierend (NICNAS, 2000).

3.4.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Zur Ableitung des DNEL wurde im Registrierungsdossier eine 90-Tagesstudie gemäß OECD Richtlinie 408 mit Exposition von Ratten gegenüber 150-600 mg/kg x d Glykolsäure verwendet. Die niedrigste Dosis stellte den NOAEL dar, höhere Exposition führte bei männlichen Tieren zu Niereneffekten. Parallel durchgeführte Studien zu immuntoxischen und neurotoxischen

Effekten ergaben NOAEL-Werte von 600 mg/kg x d (ECHA Dissemination, 2016; NICNAS, 2000). Ein NOAEL in gleicher Höhe wurde auch für Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung erhalten (siehe Abschnitt 3.4.7.4).

Ältere Studien an Ratten berichten einen NOAEL von 0,5 % im Futter (ca. 250-450 mg/kg x d) bei subchronischer bis chronischer Verabreichung, höhere Dosen führten zu verminderten Körpergewichten, Nierenschäden und erhöhter Mortalität bei männlichen Tieren (CIR, 2013).

3.4.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In einer Ein-Generationenstudie gemäß OECD Richtlinie 415 wurden Ratten 18-22 Wochen in Dosen von 150-600 mg/kg x d exponiert und nach Tag 97 verpaart. Bis zur höchsten Dosis von 600 mg/kg x d traten weder Effekte auf Fertilität noch die postnatale Entwicklung der Nachkommen auf. Teratogenität wurde nicht untersucht. Eine Teratogenitätsstudie gemäß OECD Richtlinie 414 wurde mit weiblichen Ratten mit Exposition gegenüber 75-600 mg/kg x d Glykolsäure an den Trächtigkeitstagen 7-21 durchgeführt. Der NOAEL dieser Studie war 150 mg/kg x d für maternale Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität, der LOAEL 300 mg/kg x d (ECHA Dissemination, 2016; Munley et al., 1999).

3.4.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Glykolsäure war im Ames-Test mit oder ohne metabolische Aktivierung negativ, im Mauslymphomtest wurde mit metabolischer Aktivierung ein positives Resultat erhalten, jedoch nur bei hohen Konzentrationen von $\geq 2500 \mu\text{g/mL}$. In CHO Hamsterzellen induzierte die Substanz mit oder ohne metabolische Aktivierung keine Chromosomenaberrationen in vitro. In vivo verursachte Glykolsäure nach einmaliger Applikation von 840-1120 mg/kg keine Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen (ECHA Dissemination, 2016; NICNAS, 2000; NLM, 2019b).

Eine Studie des NTP untersuchte (im Rahmen einer Studie zu kanzerogenen Effekten von simuliertem Sonnenlicht in Koexposition mit Kosmetika) die Wirkungen dermalen Exposition von Cremes mit 4 und 10 % Glykolsäure. Die Expositionsdauer betrug 40 Wochen mit anschließenden 12 Wochen Nachbeobachtung. Die Cremes wirkten nicht kanzerogen und hatten auf die lichtinduzierten Hauttumorraten keinen Einfluss (ECHA Dissemination, 2016; NLM, 2019b).

3.4.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungsossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung nach oraler Langzeitexposition mit Glykolsäure von 0,75 mg/kg x d angegeben, der auf nephrotoxischen Effekte in einer 90-Tagesstudie basiert (ECHA Dissemination, 2016).

Das Sicherheitsdatenblatt des Herstellers weist zusätzlich zu diesem DNEL einen weiteren DNEL von 3 mg/kg x d für die Allgemeinbevölkerung aus, welcher auf Reproduktionstoxizität (allem Anschein nach auf den entwicklungstoxischen Effekten) basiert.

3.4.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Auf Basis einer vertieften Stoffbewertung im Teilprojekt 2 zeigt sich, dass die Studie, welche zur Ableitung des DNELs in Höhe von 0,75 mg/kg x d verwendet wurde, als kritische Studie

Bestand hat. Auf den NOAEL der subchronischen Studie in Höhe von 150 mg/kg x d wurde ein Gesamtextrapulationsfaktor von 200 veranschlagt, welcher sich allem Anschein nach aus Faktoren für Inter- und Intraspeziesvarianz von jeweils 10 sowie einem Zeitextrapolationsfaktor von 2 zusammensetzt, was in Einklang mit der vorgeschlagenen Vorgehensweise in ECHA (2012a) steht.

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden damit keine bewertungsrelevanten Daten gefunden, welche eine Änderung der Wertung in Teilprojekt 1 nach sich ziehen würden.

Glykolsäure ist in der Liste "Inert Ingredients Permitted for Use in Nonfood Use Pesticide Products"¹⁰ aufgeführt.

3.4.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

In der aktualisierten Einstufung des „Joint Entry“ wurde gegenüber der Version von 2016 der H-Satz H318 aufgenommen (ECHA C&L Inventory, 2019).

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben **unverändert**.

3.4.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt). Alle Werte lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Glykolsäure (BG 1 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	-	-	-	-
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	41	1,00	1,00	1,00
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Für einen 60 kg schweren Erwachsenen beträgt die geschätzte tägliche durchschnittliche Aufnahme von Glykolsäure durch die Nahrung ungefähr 68 mg (1,1 mg/kg x d). Diese Kalkulation basiert auf einer täglichen Aufnahme von 500 g frischen Früchten und Gemüse

¹⁰ <http://www2.epa.gov/pesticide-registration/inert-ingredients-overview-and-guidance> Abfrage Januar 2016

und Getränken (Kaffee, Tee, Obstsaften) (NICNAS, 2000). Weitere Quantifizierungen üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien liegen uns nicht vor.

3.4.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.4.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 0,75 mg/kg x d für Glykolsäure entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 26 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 2,6 mg/L.

3.4.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden keine bewertungsrelevanten Daten gefunden, welche eine Änderung der Wertung in Teilprojekt 1 nach sich ziehen würden: Die kritische Studie wurde bestätigt, die Ableitung des DNEL im Registrierungsdossier erfolgte gemäß den Vorgaben in ECHA (2012a). Die Bewertung aus Teilprojekt 1 wird beibehalten.

3.4.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

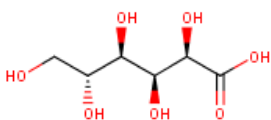
3.4.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechenden Trinkwasserkonzentrationen werden von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Messwerte < 1 mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 2,6 mg/L), unterschreiten die gemessenen Konzentrationen ebenfalls diesen Wert, auch ohne weitere Verdünnungsfaktoren zu berücksichtigen.

3.5 Gluconsäure 50 %

3.5.1 Substanzidentifikation

D-Gluconsäure (Synonym: Dextronsäure) gehört zu den Carbonsäuren.

CAS-Nummer	526-95-4
EINECS-Nummer	208-401-4
Summenformel	C ₆ H ₁₂ O ₇
IUPAC Name	D-Gluconic acid
Synonyme	Dextronic acid; 2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexanoic acid
Strukturformel	
Smiles	<chem>C([C@H]([C@H]([C@@H]([C@H](C(=O)O)O)O)O)O)O</chem>

3.5.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Der Stoff ist im „Joint Entry“ gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 nicht eingestuft (ECHA C&L Inventory, 2016). Dies entspricht den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

3.5.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Gluconsäure (50 % Lösung) wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 13.07.2011) und der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 21.09.2015) entnommen.

Molmasse	196,16 g/mol
Dichte	1,24 g/cm ³ bei 25 °C (GESTIS-Stoffdatenbank)
Wasserlöslichkeit	vollkommen mischbar bei 25 °C
Dampfdruck	keine Daten vorhanden
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	1,87
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	131 °C (GESTIS-Stoffdatenbank)
pH-Wert	1,8 bei 20 °C (unverdünnt)
Flammpunkt	keine Daten vorhanden
Siedepunkt	102 °C bei einem Druck von 27 mbar

3.5.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Gluconsäure gehört zu den Fruchtsäuren. Sie kommt als natürlicher Bestandteil in geringen Mengen in Wein, reifen Früchten und Honig vor. Gluconsäure und ihre Salze sind wichtige Intermediate im Metabolismus von Kohlenhydraten. Pro Tag werden endogen bis zu 450 mg/kg Gluconat gebildet, wovon der überwiegende Teil mit dem Urin ausgeschieden wird (OECD, 2004). Gluconsäure ist im reinen Zustand farblos kristallin, in Lösung bildet sie eine gelbe, sirupartige Flüssigkeit. Die Substanz ist in Wasser gut, in Ethanol und Ether weniger gut löslich. Sie ist eine milde Säure und wirkt stark komplexbildend mit Calcium- und Eisenionen. Daher wird sie als Zusatzstoff in Lebensmitteln eingesetzt (Säureregulierung, Stabilisator), weiterhin dient die Substanz als Metallbeizmittel und Textilhilfsmittel. Der Stoff ist ohne Höchstmengenbeschränkung in Lebensmitteln zugelassen¹¹. Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 10.000-100.000 t/a).

3.5.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Falls nicht anders angegeben, wurden die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften aus den REACH Registrierungs dossiers entnommen. Die Substanz ist gut resorbierbar, geht in den Kohlenhydratstoffwechsel ein, wird über die Niere in den Urin ausgeschieden und ist von geringer Toxizität.

In einer subchronischen Tierstudie in Ratten, die mit dem Strukturanalog Glucono-delta-lacton behandelt wurden, wurden Verdickungen der Vormagenwände beobachtet. Da der Mensch kein solches Organ aufweist, seien diese Effekte nach der Bewertung im Registrierungs dossier nicht relevant für den Menschen. Es liegen keine Hinweise auf eine mutagene, kanzerogene, reproduktionstoxische oder teratogene Wirkung von Gluconsäure vor. Die Substanz wirkt weder reizend noch sensibilisierend.

Die Charakterisierung der Datenlage für eine quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität kann unter Einbezug der Daten zu strukturverwandten Substanzen im Registrierungs dossier nur als ausreichend betrachtet werden, da keine chronischen Studien vorliegen.

3.5.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

In der Recherche wurden zwei hier verwendete Übersichtsarbeiten zu Gluconsäure identifiziert (CIR, 2014; OECD, 2004), weiterhin noch ein Dokument der JECFA (WHO, 1999b), welches aber keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Daten enthielt. Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien wurden im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden.

3.5.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.5.7.1 Toxikokinetik

Gluconsäure bzw. Gluconate werden im Organismus als Metabolit der Glukoseoxidation gebildet und sind ein wichtiges Intermediat im Metabolismus der Kohlenhydrate. Die höchsten Konzentrationen wurden in Leber, Fettgewebe, Nebennierenrinde, Schilddrüse,

¹¹ http://www.gesetze-im-internet.de/zzulv_1998/BJNR023100998.html, Abfrage September 2015

Erythrozyten, Testes und der milchbildenden Brustdrüse gefunden. Die tägliche Produktion beläuft sich auf etwa 25-30 g. Parenteral verabreichtes Gluconat überwiegend (60-85 %) unverändert mit dem Urin ausgeschieden (CIR, 2014; OECD, 2004).

3.5.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Studien mit Gluconaten zeigten eine niedrige akute Toxizität: für Natriumgluconat war die LD50 in Ratten und Hunden > 2000 mg/kg, für Kaliumgluconat in Ratten 6060 mg/kg. Die dermale LD50 von Gluconsäure war > 2000 mg/kg (CIR, 2014; ECHA Dissemination, 2016; OECD, 2004).

Wässrige Lösungen von Gluconsäure (pH 1,8) waren entweder nicht oder nur kurzzeitig haut- und augenreizend. Eine Einstufung als reizend war nicht erforderlich. Ein Local Lymph Node Assay (LLNA) zeigte keine sensibilisierende Wirkung (CIR, 2014; ECHA Dissemination, 2016; OECD, 2004).

3.5.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

In einer 28-Tagesstudie mit Exposition von Ratten gegenüber 500, 1000 und 2000 mg/kg x d im Futter wurden bei der höchsten Dosisgruppe bei Männchen Verdickungen des Vormagens beobachtet. Nach der Wertung von OECD (2004) sind diese Effekte nicht humanrelevant, da der Mensch kein solches Organ aufweist.

Im Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2016) und in OECD (2004) wird eine unveröffentlichte Studie aufgeführt, bei der Ratten für 6 Monate gegenüber 250, 500, 1000, 2000 und 4000 mg/kg x d Glucono-delta-lacton per Schlundsonde exponiert waren. Bei Männchen wurden bei ≥ 1000 mg/kg x d dosisabhängig erhöhte Albumin- und Cholesterinwerte beobachtet, in der Hochdosisgruppe auch verminderte Blutstickstoffwerte. Bei allen behandelten Tieren traten Verdickungen des Vormagenepithels auf. Nach der Wertung im Registrierungsdossier sind diese lokalen Effekte nicht humanrelevant, da der Mensch kein solches Organ aufweist (ECHA Dissemination, 2016).

OECD (2004) referiert eine weitere (unveröffentlichte) Studie, bei der Ratten 24 Monate gegenüber 2.5 % (1240-1350 mg/kg x d) und 10 % (4920-5760 mg/kg x d) Glucono-delta-lacton im Futter exponiert wurden. Bei der höheren Dosis wurde eine leicht verminderte Gewichtszunahme beobachtet. Behandlungsbedingte histopathologische Effekte traten in dieser Studie nicht auf.

3.5.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Aufgrund des natürlichen Vorkommens in hohen Mengen wird für Gluconsäure und den Gluconaten kein reproduktionstoxisches oder fruchtschädigendes Potenzial angenommen. In den subchronischen Studien (vgl. Abschnitt 3.5.7.3) zeigten sich keine Effekte an Reproduktionsorganen. Teratogenitätsstudien mit Glucono-delta-lacton an Ratten, Mäusen, Hamstern und Kaninchen zeigten auch bei den höchsten getesteten Konzentrationen (Ratte/Maus in zwei Studien: 594/695 mg/kg x d und 4000/4000 mg/kg x d, Hamster und Kaninchen: 560 und 780 mg/kg x d) keine Effekte (CIR, 2014; ECHA Dissemination, 2016; OECD, 2004).

3.5.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Calcium- und Natriumgluconat zeigten in Bakterien und Hefen mit oder ohne metabolische Aktivierung keine mutagene Wirkung. Studien an Mäusen mit ein- und mehrmaliger Exposition gegenüber Natriumgluconat zur Induktion von Chromosomenaberrationen im Knochenmark kamen zu negativen Ergebnissen (CIR, 2014; OECD, 2004). Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

3.5.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungsossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung von 5,9 mg/kg x d angegeben, basierend auf Effekten wiederholter Exposition (ECHA Dissemination, 2016).

Eine akzeptable tägliche Aufnahmemenge („ADI-Wert“) für Gluconsäure wurde nicht festgelegt, der Stoff ist ohne Höchstmengenbeschränkung in Lebensmitteln zugelassen¹².

3.5.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Zu den für eine Bewertung kritischen Endpunkten chronische Toxizität sowie Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung liegen nur Studien zu Glucono-delta-lacton vor. Dieses wird aber in wässrigem Medium zu Gluconsäure und Lacton hydrolysiert (OECD, 2004).

Im Registrierungsossier wurden die histologischen Befunde der 6-Monatsstudie an Ratten (Verdickungen des Vormagenepithels in allen behandelten Gruppen) nicht als humanrelevant gewertet, da der Mensch kein solches Organ aufweist. Vergleichbare Effekte wurden auch in einer 28-Tagesstudie mit Exposition über Futter beobachtet (NOAEL 1000 mg/kg x d). Der lokale Effekt scheint somit nicht nur durch Spitzenkonzentrationen nach Schlundsondenverabreichung induziert zu werden, wurde aber in der chronischen Fütterungsstudie bei Dosen bis ca. 5000 mg/kg x d nicht beobachtet. Allerdings erachten sowohl die Autoren des Registrierungsossiers als auch OECD (2004) die Befunde nicht als humanrelevant. Unsicher ist die Bedeutung der erhöhten Albumin- und Cholesterinwerte bei den Männchen der Hochdosis in der 6-Monatsstudie (2000 mg/kg x d, NOAEL 1000 mg/kg x d), da die Effekte nur in einem Geschlecht auftraten.

Damit wird die Entwicklungstoxizität bewertungsrelevant, für die für 4 Spezies NOAEL-Werte in einem Bereich von 560-780 mg/kg x d berichtet sind, für Ratten und Mäuse in weiteren Studien 4000 mg/kg x d. Die letzteren Studien sind aber offensichtlich nur unvollständig dokumentiert (OECD, 2004).

Offensichtlich wurden im Registrierungsossier die Befunde an Ratten mit einem NOAEL von 594 mg/kg x d zur Ableitung des DNEL zugrunde gelegt (DNEL 5,9 mg/kg x d, Extrapolationsfaktor 100). Diese Vorgehensweise steht in Einklang mit der Ableitungsmethodik in ECHA (2012a).

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden damit keine bewertungsrelevanten Daten gefunden, welche eine Änderung der Wertung in Teilprojekt 1 nach sich ziehen würden.

¹² http://www.gesetze-im-internet.de/zzulv_1998/BJNR023100998.html, Abfrage September 2015

Gluconsäure ist in der Liste „Inert Ingredients Permitted for Use in Food and Nonfood Use Pesticide Products“¹³ aufgeführt.

3.5.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die (Nicht-)Einstufung des „Joint-Entry“ (121 Notifizierer und ca. 80 weitere) blieb unverändert. Andere Notifizierer stufen die Substanz als haut-, augen- und teilweise atemwegsreizend ein (ECHA C&L Inventory, 2019).

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

In diesem Registrierungsdossier finden sich drei bislang nicht aufgeführte Industriestudien zur *in vitro*-Gentoxizität mit 52 % wässriger Gluconsäure, welche gemäß den entsprechenden OECD Richtlinien und GLP-konform durchgeführt wurden. Es handelt sich um einen Rückmutationstest in Bakterien (Ames-Test), einen Chromosomenaberrationstest in humanen Lymphozyten und einen Maus-Lymphomtest zur Genmutagenität in Säugerzellen, alle mit negativem Ergebnis. Diese Befunde stützen die bereits bekannten Daten zur Gentoxizität von Gluconaten.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.5.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Gluconsäure (BG 0,2 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	1,18	4,33	11,10
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	0,77	1,87	7,24
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Wie bereits berichtet, werden durch den Stoffwechsel von Kohlenhydraten vom menschlichen Organismus endogen bis zu 450 mg/kg Gluconat gebildet, wovon der überwiegende Teil mit dem Urin ausgeschieden wird (OECD, 2004). Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

¹³ <http://www2.epa.gov/pesticide-registration/inert-ingredients-overview-and-guidance> Abfrage Januar 2016

3.5.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.5.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 5,9 mg/kg x d für Gluconsäure entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 207 mg/L, gerundet 210 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 21 mg/L.

3.5.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden keine bewertungsrelevanten Daten gefunden, welche eine Änderung der Wertung in Teilprojekt 1 nach sich ziehen würden: Die kritische Studie wurde bestätigt, die Ableitung des DNEL im Registrierungsossier erfolgte gemäß den Vorgaben in ECHA (2012a). Die Bewertung aus Teilprojekt 1 wird beibehalten.

3.5.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

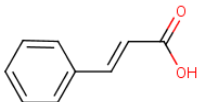
3.5.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Maximalwerte $\leq 11,1$ mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 21 mg/L), unterschreiten die gemessenen Konzentrationen ebenfalls diesen Wert, auch ohne weitere Verdünnungsfaktoren zu berücksichtigen.

3.6 *trans*-Zimtsäure

3.6.1 Substanzidentifikation

trans-Zimtsäure gehört zur Stoffgruppe der Carbonsäuren.

CAS-Nummer	140-10-3
EINECS-Nummer	205-398-1
Summenformel	C ₉ H ₈ O ₂
IUPAC Name	(2E)-3-Phenylacrylsäure ((E)-3-phenylprop-2-enoic acid)
Synonyme	trans-3-Phenyl-2-propensäure; trans-Cinnamic acid; 3-Phenylacrylic acid
Strukturformel	
Smiles	<chem>c1(\C=C\C(O)=O)ccccc1</chem>

3.6.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Von Notifizierern ist der Stoff gemäß der CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 nicht eingestuft (ECHA C&L Inventory, 2016). Dies entspricht den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

3.6.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von *trans*-Zimtsäure wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 07.05.2015) und der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 18.09.2015) entnommen.

Molmasse	148,16 g/mol
Dichte	1,25 g/cm ³ bei 20 °C (Schüttdichte 500 kg/m ³ bei 20 °C)
Wasserlöslichkeit	0,4 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	130 Pa bei 20 °C
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	2,13
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten
Schmelzpunkt	131-134 °C
pH-Wert	3-4 bei 20 °C
Flammpunkt	160 °C
Siedepunkt	300 °C

3.6.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Bei *trans*-Zimtsäure handelt es sich um ein weißes, kristallines Pulver, das durch einen schwach aromatischen Geruch charakterisiert ist. Die Substanz wird u.a. weiterverarbeitet zu L-Phenylalanin, Aspartam, wird aber auch zur Herstellung von Riechstoffen und Arzneimitteln und Lebensmittelzusatzstoff eingestellt.

Die Substanz ist unter REACH registriert (Tonnageband 1-10 t/a.).

3.6.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften wurden hauptsächlich aus einem Übersichtartikel von 2005 entnommen (Bickers et al., 2005).

Oral aufgenommene Zimtsäure wird im Verdauungstrakt schnell resorbiert, metabolisiert und vorrangig über den Urin ausgeschieden. Zur Entwicklungstoxizität liegen ausreichende Daten, jedoch widersprüchliche Befunde zu einer möglichen Effektdosis bei 5 mg Zimtsäure/ kg Körpergewicht und Tag vor (Bickers et al., 2005; ECHA Dissemination, 2016)¹⁴. Die Informationen zu einer möglichen Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit reichen für eine Bewertung nicht aus. Studien zur Gentoxizität kamen zu überwiegend negativen Ergebnissen. Eine Langzeitstudie mit Zimtaldehyd zeigte keine Hinweise auf Kanzerogenität (National Toxicology Program USA, NTP). Auch wenn die Datenlage zu Zimtsäure mangelhaft ist, kann die Informationsbasis deutlich verbessert werden, wenn die zusätzlich vorliegenden Daten zu Zimtalkohol und Zimtaldehyd berücksichtigt werden, was vor dem Hintergrund des Stoffabbaus im Säuger (Zimtalkohol → Zimtaldehyd → Zimtsäure) gerechtfertigt erscheint. Für Zimtalkohol (CAS Nummer 104-54-1) und Zimtaldehyd (CAS Nummer 104-55-2) liegt je ein Registrierungsdossier vor (ECHA Dissemination, 2016).

3.6.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Die meisten Ergebnisse sind bereits in der ausführlichen Datenrecherche aufgeführt (siehe Abschnitt 3.6.5), welche schon im Anschluss an Teilprojekt 1 (im Vorgriff auf Teilprojekt 2) für Stoffe durchgeführt wurde, für die keine DNEL abgeleitet werden konnten.

3.6.7 Humantoxikologische Charakterisierung

Sofern nicht anders indiziert, sind die Angaben aus dem Übersichtsartikel von Bickers et al. (2005) entnommen (basierend auf Daten zu *trans*-Verbindungen bzw. Isomerengemischen).

3.6.7.1 Toxikokinetik

Zimtsäure wird oral schnell resorbiert (u.a. Chen et al., 2009), metabolisiert und vorrangig über den Urin ausgeschieden. Im Harn finden sich hauptsächlich Glycin- und Glucuronsäurekonjugate der nach der β -Oxidation vorliegenden Benzoessäure.

¹⁴ Gesundheitliche Bewertung Nr. 044/2006 des BfR vom 18. August 2006, http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/zimt-8403.html#fragment-2, Abfrage September 2015

3.6.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die orale LD50 für Zimtsäure liegt bei 3570 mg/kg in Ratten. Für Zimtalkohol und Zimtaldehyd liegen Werte in gleicher Größe vor (2000 bzw. 2200 mg/kg). In einer Konzentration von bis zu 4 % löste Zimtsäure in Versuchen an Freiwilligen keine Hautreizung aus. Erst Konzentrationen von 10-15 % führten bei unterschiedlichen Versuchstieren zu leichten Reizerscheinungen. Der Test auf Reizung der Augen war negativ (1 %, Kaninchen und Meerschweinchen). Zimtalkohol und Zimtaldehyd sind bekannte Sensibilisierer beim Menschen, dies ist für Zimtsäure nicht bestätigt. Tierversuche belegen - wenn überhaupt - ein geringes Potential zur Sensibilisierung.

3.6.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Für Zimtaldehyd liegen zur subchronischen und chronischen Toxizität ausreichend Studien im Rahmen des National Toxicology Program der USA (NTP) vor. Im REACH Registrierungsossier zu Zimtaldehyd wird davon ebenfalls weitestgehend Gebrauch gemacht – in der oralen Schlüsselstudie mit wiederholter Substanzapplikation an Ratten wird ein NOAEL von 200 mg/kg x d genannt (12 Wochen; Zimtaldehyd – Repeated dose toxicity: oral ESR.013). Im Registrierungsossier von Zimtalkohol liegen verschiedene Studien mit wiederholter oraler Applikation vor, die NOAELs liegen im Bereich zwischen 235 und 1250 mg/ kg x d bei Ratten und zwischen 656 und 1250 mg/ kg x d bei Mäusen.

In einer 90tägigen Gavagestudie wurden Wistar Ratten mit 0, 2,14, 6,96, 22,62 und 73,5 mg/kg x d behandelt. In der höchsten Dosisgruppe wurden nephrotoxische Effekte gefunden (Veränderungen Histologie und Serumproteine). Der NOAEL liegt demnach bei 22,62 mg/kg x d (Gowder and Devaraj, 2008). Eine weitere Studie derselben Autorengruppe belegt zudem noch Verhaltensauffälligkeiten und biochemische Veränderungen bei gleicher Expositionshöhe, welche zusätzlich den NOAEL bei 22,62 mg/kg x d stützen (Gowder and Devaraj, 2010).

3.6.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Eine mit Zimtsäure durchgeführte Studie zur Entwicklungstoxizität, in der weibliche Ratten mit 0, 5 oder 50 mg Zimtsäure/kg Körpergewicht an allen Tagen der Trächtigkeit behandelt wurden, zeigte keine Effekte auf die Nachkommen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung verweist auf ein mögliches entwicklungstoxisches Potenzial von Zimtaldehyd (LOAEL = 5 mg/ kg KG/d; Ratten oral GD 7-17; weitere Informationen aus (ECHA Dissemination, 2016)): Zimtalkohol – Toxicity to reproduction ESR.003 & Zimtaldehyd – Toxicity to reproduction ESR.003 und ESR.004¹⁵. Es liegen keine Studien zur Beurteilung einer möglichen Beeinträchtigung der Fertilität für Zimtalkohol, -aldehyd und -säure vor.

3.6.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Studien zur Gentoxizität der drei verwandten Substanzen kamen überwiegend zu negativen Ergebnissen (kein signifikantes mutagenes Potenzial nach Bickers et al. (2005), teilweise klastogene Effekte beobachtet). Kanzerogenitätsstudien mit Zimtsäure liegen nicht vor, die Langzeitstudie mit Zimtaldehyd zeigte keine kanzerogenen Effekte.

¹⁵ Gesundheitliche Bewertung Nr. 044/2006 des BfR vom 18. August 2006, http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/zimt-8403.html#fragment-2, Abfrage September 2015

3.6.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Für *trans*-Zimtsäure liegt kein DNEL vor.

Vom Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO) Expert Committee on Food Additives (JECFA) wurde kein ADI für Zimtsäure abgeleitet, die Substanz wurde in den als Duftstoff üblichen Konzentrationen als unbedenklich erachtet¹⁶.

Zimtaldehyd wird von der JECFA ebenfalls als unbedenklich eingeordnet¹⁷. Neuere Veröffentlichungen weisen jedoch darauf hin, dass diese Unbedenklichkeitseinschätzung unter Berücksichtigung der weiten Verbreitung fraglich sein kann¹⁸.

Aus Zimtalkohol (MW: 134,17 g/mol) entsteht über Zimtaldehyd (MW: 132,16 g/mol) die Zimtsäure (MW: 148,16 g/mol), dementsprechend ist vermutlich eine Übertragung der Daten vom Alkohol und dem Aldehyd für die Zimtsäure zulässig. Es gibt vier Optionen für die Ableitung:

- a) Basis: DNEL (Zimtalkohol), systemische Effekte nach orale Exposition der Allgemeinbevölkerung 2,6 mg Zimtalkohol /kg x d. Nach Umrechnung (Anpassung der molekularen Masse auf Zimtsäure) ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 100 mg Zimtsäure /L.
- b) Basis: Entwicklungstoxizität zu Zimtaldehyd mit einem LOAEL von 5 mg Zimtaldehyd / kg x d. Es ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 654 µg Zimtsäure/L.
- c) Basis: chronische NTP-Studie zu Zimtaldehyd mit einem NOAEL von 200 mg Zimtaldehyd /kg x d. Es ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 78,5 mg Zimtsäure/L.
- d) Basis: Subchronische Studie zu Zimtaldehyd mit einem NOAEL von 22,62 mg Zimtaldehyd /kg x d. Es ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 4,4 mg Zimtsäure/L.

Eine abschließende Abwägung zur Auswahl zwischen diesen sehr unterschiedlichen Abschätzungen (Spanne: 654 µg/L - 100 mg/L) konnte im ersten Teilbericht nicht erfolgen, ist jedoch aufgrund der vorliegenden Daten möglich.

3.6.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Nach Prüfung der in Teilprojekt 1 vorgestellten Optionen ergibt sich:

- a) Basis: DNEL (Zimtalkohol), systemische Effekte nach orale Exposition der Allgemeinbevölkerung 2,6 mg Zimtalkohol /kg x d, Nach Umrechnung (Anpassung der molekularen Masse auf Zimtsäure) ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von gerundet 100 mg Zimtsäure /L.
Das Registrierungsossier weist nach kursorischer Prüfung einige Mängel auf, beispielsweise wurden nicht alle verfügbaren und als relevant eingeschätzten Studien verwendet (v.a. die chronischen Toxizitätsstudien). Die Studie, die als Startpunkt (POD

¹⁶ http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_420.htm, Abfrage September 2015

¹⁷ http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_418.htm, Abfrage November 2015

¹⁸ <http://www.omicsgroup.org/journals/safety-assessment-of-food-flavor-cinnamaldehyde-2167-0331.1000e147.php?aid=23748> Abfrage November 2015

= 312,5 mg/kg x d, oral, repeated dose toxicity, AF 120) dient, konnte nicht identifiziert werden. Ein daraus abgeleiteter Referenzwert wäre somit mit wesentlichen Unsicherheiten belastet.

- b) Basis: DNEL (Zimtaldehyd), systemische Effekte nach orale Exposition der Allgemeinbevölkerung 2,5 mg Zimtaldehyd /kg x d. Nach Umrechnung (Anpassung der molekularen Masse auf Zimtsäure) ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von gerundet 100 mg Zimtsäure /L.

Die Ableitung des DNELs ist allerdings nicht eindeutig nachvollziehbar. Als POD wird ein NOAEL von 100 mg/kg x d genannt. Mit dem ausgewiesenen Extrapolationsfaktor von 80 ergäbe sich jedoch ein DNEL in Höhe von 1,25 mg Zimtaldehyd. Sehr wahrscheinlich sollte aber die Schlüsselstudie nach wiederholter Substanzapplikation mit einem NOAEL von 200 mg/kg x d als Startpunkt dienen – dies würde den verwendeten DNEL erklären. Obwohl der verwendete Extrapolationsfaktor nicht detailliert berichtet ist, wird vermutet, dass ein geringerer als üblicher Extrapolationsfaktor verwendet wurde (Extrapolation: 10 (Intraspezies Unterschiede); 4 (Allometrisches Scaling), 2 (Zeit, sc→c)). Nach ECHA (2012a) ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 für Interspeziesvarianzen zusätzlich zum allometrischen Scaling der Speziesunterschiede vorgesehen, welcher im Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2016) nicht angewendet wurde. Gründe hierfür werden nicht genannt. Zwar liefert das Registrierungsdossier eine Fülle von Daten zur Toxikokinetik, jedoch keine, welche dieses Vorgehen rechtfertigen würden. Nach der etablierten Methodik resultiert ein DNEL von 1 mg Zimtaldehyd/kg x d. Daraus ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 39 mg Zimtsäure /L. Der abgeleitete Referenzwert wäre jedoch mit wesentlichen Unsicherheiten belastet, da ähnlich wie beim Zimtalkohol nach kursorischer Prüfung des Registrierungsdossiers das Fehlen einiger Studien auffiel.

- c) Basis: Entwicklungstoxizität zu Zimtaldehyd mit einem LOAEL von 5 mg Zimtaldehyd /kg x d (= 5,6 mg Zimtsäure /kg x d). Es ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 654 µg Zimtsäure/L (Extrapolation: 10 (Intraspezies Unterschiede); 10 (Interspezies Unterschiede); 3 (LOAEL→NOAEL), 70 kg Körpergewicht und 2 L Trinkwasserkonsum).

Die Verwendung dieses Wertes ist jedoch zu konservativ, da in der Studie selbst eine Dosis-Wirkungsbeziehung fehlt, und die mit Zimtsäure durchgeführte Entwicklungstoxizitätsstudie das kritische Expositionsfenster ebenfalls abdeckt und im ähnlichen Dosisbereich testet, jedoch keine Effekte zu sehen sind. Auch der Vergleich der Studien (Verabreichungswege (Zimtaldehyd oral gavage versus Zimtsäure oral nicht weiter spezifiziert), Maus versus Ratte, Mongrel-Ratte versus Ratte nicht weiter spezifiziert) liefert keine ausreichende Erklärung für die beobachteten Unterschiede. Trotz Vorliegens chronischer Studiendaten für Zimtaldehyd stellt die widersprüchliche Einschätzung der fruchtschädigenden Eigenschaften eine Unsicherheit in der vorliegenden Bewertung dar.¹⁹

- d) Basis: chronische NTP-Studie zu Zimtaldehyd mit einem NOAEL von 200 mg Zimtaldehyd/kg x d. Es ergäbe sich unter Berücksichtigung eines Extrapolationsfaktors von 100 ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 78,5 mg Zimtsäure/L

¹⁹ Keine der vorliegenden Entwicklungstoxizitätsstudien genügt heutigen Standards für GLP Studien nach OECD Leitlinien.

(Extrapolation: 10 (Intraspezies Unterschiede); 10 (Interspezies Unterschiede); 70 kg Körpergewicht und 2 L Trinkwasserkonsum).

Vergleicht man diesen Beurteilungswert mit dem möglichen Effektlevel, der sich aus der Entwicklungstoxizitätsstudie ergibt (der LOAEL von 5,6 mg Zimtsäure /kg x d entspräche ohne weitere Sicherheitsfaktoren einer Trinkwasserkonzentration von nur 196 mg/L), findet man, dass nur ein Faktor 2,5 zwischen den Werten liegt. Dies ist aus Vorsorgegründen und auf Basis der Effektschwere (bereits kurzfristige Exposition von Schwangeren im sensiblen Expositionsfenster kann zu Effekten führen) nicht tragbar. Dieser Referenzwert ist demnach mit großer Unsicherheit belastet.

- e) Basis: Subchronische Studie zu Zimtaldehyd mit einem NOAEL von 22,62 mg Zimtaldehyd /kg x d. Es ergäbe sich ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 4,4 mg Zimtsäure/L.

Im Vergleich zum möglichen Effektlevel für entwicklungstoxische Effekte (196 mg/L, Details siehe Option c)) liegt der auf Basis dieser Effekte hergeleitete Referenzwert um den Faktor 45 niedriger. Ein Referenzwert in dieser Höhe auf Basis anderer systemischer Effekte scheint trotz möglicher Unsicherheiten (Studienqualität) demnach plausibel und genügend konservativ, um die Unsicherheit bei der Bewertung der entwicklungstoxischen Effekte abzudecken.

3.6.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die (Nicht-)Einstufung des „Joint-Entry“ (200 Notifizierer) blieb unverändert. Wenige Notifizierer (n < 45) stuft die Substanz als haut-, augen- und atemwegsreizend ein (ECHA C&L Inventory, 2019).

Mittlerweile liegt eine volle Registrierung unter REACH für *trans*-Zimtsäure sowie zwei Registrierungen als Zwischenprodukt vor (ECHA Dissemination, 2019). Allerdings werden in allen drei Dossiers keinerlei Toxizitätsdaten berichtet.

In Teilprojekt 2 wurde für Zimtalkohol, -aldehyd und -säure kein signifikantes mutagenes Potenzial festgestellt. Dies kann anhand einer neueren Veröffentlichung (Taner et al., 2017) bestätigt werden, welche Zimtsäure im Comet-Assay auf DNA-Schäden testeten und ein negatives Ergebnis erhielten. Zimtsäure schützte sogar gegen oxidativ induzierte DNA-Schäden in humanen Lymphozyten *in vitro*.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.6.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Zimtsäure (BG 0,01 mg/L, Einsatz nur im Sommer)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	0,17	0,14	3,75
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	-	-	-	-
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Daten zum ubiquitären Vorkommen von Zimtsäure in der Umwelt oder in Gewässern (Rippen online, 2015²⁰):

Gewässer:

Fluss-Einzugsgebiete (USA, vor 1977): < 1 µg/L (n=203)

Pflanzen:

Äpfel: 0,3-0,4 mg/kg (n=6)

Nahrungs- und Genussmittel:

Whisky, Branntwein, Weinbrand (Europa, ca. 1973): 64-2300 mg/L bezogen auf reinen Alkohol (n=143)

Die Exposition durch Kosmetika ist mit 0,0003 mg/kg x d (Bickers et al., 2005) um Größenordnungen geringer als o.g. Quellen.

3.6.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.6.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Die für die *trans*-Zimtsäure abgeleiteten humantoxikologischen Beurteilungswerte liegen im Bereich von 654 µg/L bis 100 mg/L. Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 65,4 µg/L - 10 mg/L.

3.6.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Nach Überprüfung der Datengrundlage der einzelnen in Teilprojekt 1 abgeleiteten Referenzwerte stellt sich der **Wert von 4,4 mg/L** (Basis nephrotoxische Effekte) als ausreichend belastbar heraus, um für die Beurteilung zu dienen. Dieser Wert bietet auch

²⁰ Rippen Umweltchemikalien online, <http://www.ecomed-storck.de/Gefahrstoffe/Gefahrstoffdaten/Umweltchemikalien-online-Online-Produkt.html>, Registrierung erforderlich, Abfrage September 2015

ausreichend Schutz vor möglichen fruchtschädigenden Effekten. **Legt man eine 10 %ige Quotierung des Referenzwertes zugrunde, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 0,44 mg/L.**

3.6.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.6.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Maximalwert 3,75 mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasser-konzentration 0,44 mg/L), überschreitet lediglich der Maximalwert diese Konzentration. Wird der entsprechende Verdünnungsfaktor von 677 auf die Einleitungswerte angewandt, so wird der Beurteilungswert selbst mit 10 %iger Quotierung unterschritten.

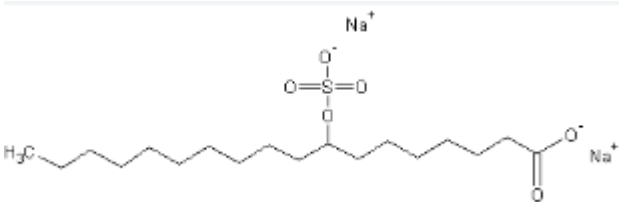
3.7 Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren

Diese Bewertung wurde im Oktober 2019 erstellt.

3.7.1 Substanzidentifikation

Amerfloc MI (Handelsname) ist ein Stoffgemisch und besteht nach Herstellerangaben (Sicherheitsdatenblatt Solenis, 2019²¹) zu ≥ 40 - < 50 % aus den Natriumsalzen sulfatierter Fettsäuren (CAS 61788-67-8). Es handelt sich bei diesen Fettsäuren gemäß deren Registrierungsossier (ECHA Dissemination, 2019) um UVCB-Substanzen (Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials), d.h. um Substanzen ohne klar definierte Struktur. Deren Parameter zur Identifikation sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Laut Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Solenis, 2019) enthält das Gemisch weiterhin zwischen 5 und 10 % 1-Butoxypropan-2-ol (CAS-Nr. 5131-66-8, 3-Butoxy-2-propanol, Propylenglykolmonobutylether). Hier bewertet werden die Natriumsalze der sulfatierten Fettsäuren, für die in geringer Konzentration enthaltene Komponente 1-Butoxypropan-2-ol wird im Abschnitt 3.17.7 eine kurze Plausibilitätsbetrachtung vorgenommen.

CAS-Nummer	61788-67-8 (Hauptbestandteil)
EINECS-Nummer	262-996-5
Summenformel	UVCB, keine definierte Struktur
IUPAC Name	-
Synonyme	Fatty acids, vegetable-oil, sulfated, sodium salts; vegetable oil fatty acids, sulfated, sodium salts
Strukturformel	Beispielhaft: 
Smiles	keine definierte Struktur

3.7.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Im „Joint-Entry“ ist die Substanz gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 eingestuft als Eye Irrit. 2, H319 (ECHA C&L Inventory, 2019).

3.7.3 Physiko-Chemische Daten

Zum Stoffgemisch Amerfloc MI liegen konkrete physikalische und chemische Eigenschaften vor, die dem vorliegenden Sicherheitsdatenblatt (Solenis, 2019) entnommen wurden. Die

²¹ Version 3.1, 5. August 2019

Eigenschaften der Natriumsalze der sulfatierten Fettsäuren im Registrierungsdossier sind ähnlich.

Molmasse	nicht definiert
Dichte	1,08 g/cm ³ (20 °C)
Wasserlöslichkeit	vollkommen löslich
Dampfdruck	keine Daten
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	keine Daten
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten
Schmelzpunkt	-15 °C
pH-Wert	7,3 bei 20 °C, Konzentration 100 g/L
Flammpunkt	> 100 °C
Siedepunkt	100 °C

3.7.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Amerfloc MI ist bei Raumtemperatur eine gelbe Flüssigkeit, die vollständig mit Wasser mischbar ist. Amerfloc MI ist unverträglich mit Alkalimetallen, Erdalkalimetallen, Aluminium, Magnesium, Oxidationsmitteln, starken Säuren, starken Alkalien und starken Basen. Das Gemisch ist nicht unter REACH registriert, jedoch die Hauptkomponente (Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren) im Tonnageband 100-1000 Tonnen und auch die zweite Komponente 1-Butoxypropan-2-ol mit > 1000 Tonnen Produktionsvolumen (ECHA Dissemination, 2019).

3.7.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die vorliegende Ausarbeitung zu den toxischen Eigenschaften der Hauptkomponente von Amerfloc MI basiert hauptsächlich auf den Daten des Registrierungsdossiers (ECHA Dissemination, 2019, Version vom 29. April 2019). Es wurde versucht, Daten zu anderen Salzen (Zink, Calcium) zu identifizieren, für diese liegen aber keine Registrierungen vor. In anderen Quellen wurden nur wenige bewertungsrelevante Daten gefunden (z. B. OECD, 2014).

Zur Toxikokinetik liegen keine stoffspezifischen Daten vor. Fettsäuren sind endogen vorkommende Substanzen und generell von geringer Toxizität (vgl. z. B. OECD, 2014). Sulfat als ein endogen vorkommendes Co-substrat Fremdstoff-metabolisierender Enzyme wird ebenfalls nicht als toxikologisch relevant betrachtet und deswegen nicht weiterverfolgt. Für strukturverwandte Substanzen (bisulfitierte Fettsäuren, siehe unten) wurde keine gentoxische Aktivität beobachtet, zur Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Das Gemisch Amerfloc MI wird im Sicherheitsdatenblatt wie folgt charakterisiert: „Dämpfe können die Augen, die Atmungsorgane und die Haut reizen. Verursacht schwere Augenreizung“. Die Natriumsalze der sulfatierten Fettsäuren werden als augen-, nicht aber als hautreizend klassiert. Sie weisen nach den vorliegenden Daten zu strukturverwandten Substanzen schwach sensibilisierende Eigenschaften und keine reproduktionstoxische Wirkung auf (siehe unten).

Die Natriumsalze der sulfatierten Fettsäuren werden von der US EPA für „nonfood use only“ als inerte Ingredienzien bewertet²².

3.7.6 Humantoxikologische Charakterisierung

3.7.6.1 Toxikokinetik

Es liegen keine stoffspezifischen Daten vor. Es ist anzunehmen, dass die gut wasserlöslichen Verbindungen effektiv aufgenommen, die Sulfatester gespalten und die entstehenden Fettsäuren im endogenen Lipidstoffwechsel metabolisiert werden. Fettsäuren werden mittels Coenzym A in Acyl-CoA-Verbindungen umgewandelt, welche in den Mitochondrien unter β -Oxidation und Freisetzung von Acetyl-CoA sowie Adenosintriphosphat (ATP) stufenweise in der Kettenlänge verkürzt und letztendlich vollständig abgebaut werden (ECHA Dissemination, 2019; OECD, 2014).

3.7.6.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Für das Gemisch Amerfloc MI selbst wird eine orale LD50 von ca. 5000 mg/kg angegeben (Sicherheitsdatenblatt Solenis, 2019).

Daten zu den Natriumsalzen der sulfatierten Fettsäuren liegen nicht vor. Deshalb wurden im Registrierungsossier Daten zu strukturverwandten Verbindungen zur Bewertung herangezogen (read-across). Demnach ist die akute Toxizität der strukturverwandten Verbindung FLL sample 4 (Natriumsalze von bisulfitiertem Rapsöl, CAS-Nr. 84082-27-9) mit oralen und dermalen LD50-Werten von > 2000 mg/kg gering. Sie sind augen-, aber nicht hautreizend. Für FLL sample 4 wurde im Local Lymph Node Assay (LLNA) eine schwach sensibilisierende Wirkung beobachtet. Im Registrierungsossier wurde dennoch keine Einstufung als sensibilisierend vorgenommen, wobei als Begründung auf weitere Informationen verwiesen wurde („However, given additional information provided in the Overall Remarks, the weakly positive responses in the LLNA should not result in a label of skin sensitization“) (ECHA Dissemination, 2019). Diese Informationen sind aber im Dossier nicht verfügbar, so dass bei einem Stimulationsindex > 3 FLL sample 4 ohne diese Zusatzinformationen als sensibilisierend zu bewerten ist.

3.7.6.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Studien mit wiederholter Exposition von Natriumsalzen sulfatierter Fettsäuren liegen nicht vor. In einer Studie gemäß OECD Richtlinie 422 (combined repeated dose and reproduction / developmental screening) mit einer strukturverwandten Substanz (FLL sample 4, Natriumsalze von bisulfitiertem Rapsöl, CAS-Nr. 84082-27-9) zeigten sich bei Dosierungen von 0, 150, 350 oder 1000 mg/kg x d und einer Expositionsdauer von ca. 8 Wochen in Wistar-Ratten auch bei der höchsten getesteten Dosis keine klar behandlungsbedingten adversen Effekte (bei der tabellarischen Aufführung der verwendeten Dosen ist die höchste Dosis irrtümlich mit 500 mg/kg x d angegeben). Der NOAEL dieser Studie war damit 1000 mg/kg x d. Dieser NOAEL wurde ohne weitere Dosismodifikation zur Ableitung des DNEL auch für Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren zugrunde gelegt (ECHA Dissemination, 2019).

²² <https://www.epa.gov/pesticide-registration/inert-ingredients-overview-and-guidance>, Abfrage Oktober 2019

3.7.6.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In der o.g. Studie gemäß OECD Richtlinie 422 wurden bis zur höchsten getesteten Dosis von 1000 mg/kg x d keine schädlichen Effekte auf Reproduktionsleistung oder Nachkommen berichtet. Der NOAEL dieser Studie war damit 1000 mg/kg x d.

Die Durchführung einer Studie zur Entwicklungstoxizität wurde aus Gründen der Expositionsbetrachtung (keine Details) nicht als nötig erachtet („data waiving“) (ECHA Dissemination, 2019). Weitere Daten zu diesem Endpunkt konnten nicht gefunden werden.

3.7.6.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Studien mit wiederholter Exposition von Natriumsalzen sulfatierter Fettsäuren liegen nicht vor, so dass im Registrierungsdossier teilweise Untersuchungen mit einer strukturverwandten Substanz (FLL sample 4, Natriumsalze von bisulfitierten Rapsöl, CAS-Nr. 84082-27-9) verwendet wurden: Ein Ames-Test gemäß OECD Richtlinie 471 und eine Studie zur Induktion von Chromosomenaberrationen gemäß OECD Richtlinie 473 ergaben keine Hinweise auf mutagene bzw. klastogene Wirkung in vitro. Eine weitere Studie zeigte keine genmutagene Wirkung im Mauselymphomtest (Tk-Lokus in L5178Y-Zellen in vitro), wobei als Testsubstanz FLL sample 3 (Natriumsalze von oxidiertem und bisulfitiertem Fischöl, CAS-Nr. 97488-98-7) verwendet wurde. Studien zur Kanzerogenität sind im Registrierungsdossier nicht aufgeführt (ECHA Dissemination, 2019).

3.7.7 Humantoxikologischer Beurteilungswert

Der DNEL des Registrierungsdossiers für orale Exposition der Allgemeinbevölkerung in Höhe von 1,67 mg/kg x d basiert auf der Studie nach OECD 422 mit einem NOAEL von 1000 mg/kg x d und einem Extrapolationsfaktor von 600. Dieser Faktor setzt sich zusammen aus einem Inter- und Intraspeziesfaktor von je 10 sowie einem Zeitextrapolationsfaktor subakut-chronisch von 6. Diese Faktorenwahl entspricht den Vorgaben von ECHA (2012a).

Als **humantoxikologischer Beurteilungswert** (DNEL) für Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren dient damit die im Registrierungsdossier abgeleitete Dosis von 1,67 mg/kg x d.

Hinsichtlich der Relevanz der zweiten Komponente von Amerfloc MI, 1-Butoxypropan-2-ol, lässt sich Folgendes abschätzen: Der DNEL von 12,5 mg/kg x d des Registrierungsdossiers basiert auf dem NOAEL von 350 mg/kg x d einer subchronischen Studie an Ratten, der Extrapolationsfaktor von 28 setzt sich zusammen aus einem Interspeziesfaktor von 4 einem Intraspeziesfaktor von 5 und einem Zeitextrapolationsfaktor von 1,4. Wenn man noch einen zusätzlichen Faktor von 2,5 für weitere Interspeziesdifferenzen, einen Intraspeziesfaktor von 10 (statt 5) und den Zeitextrapolationsfaktor von 2 gemäß ECHA (2012a) veranschlagen würde, ergäbe sich ein DNEL von 1,75 mg/kg x d ($12,5 / (4 \times 2,5 \times 2 \times 10)$), also etwas höher als der der Hauptkomponente.

Eine Plausibilitätsbetrachtung kommt zu dem Ergebnis, dass 1-Butoxypropan-2-ol nicht als kritische Komponente des Stoffgemischs Amerfloc MI zu sehen ist:

- Der DNEL ist etwas höher als der für die Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren
- 1-Butoxypropan-2-ol ist nur zu 5-10 % in Amerfloc MI enthalten, d.h. in 4-10-fach geringerer Konzentration als die Fettsäuren.

Damit kann als sichergestellt gelten, dass bei Einhaltung der dem DNEL entsprechenden Trinkwasserkonzentrationen der Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren eine ausreichende Sicherheitsmarge auch für 1-Butoxypropan-2-ol besteht.

Eine sensibilisierende Wirkung ist nicht auszuschließen, wobei keine Wirkschwelle genannt werden kann.

3.7.8 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Juli 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Amerfloc MI (berechnet) (BG 0,006 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	0,10	0,19	1,25
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	1,60	2,88	22,41
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.7.9 Diskussion und Schlussfolgerung

Der toxikologisch basierte DNEL von 1,67 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von gerundet 59 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergäbe sich eine Trinkwasserkonzentration von 5,9 mg/L.

Standortspezifische Bewertung:

Alle gemessenen Abwasserwerte liegen unterhalb der dem DNEL entsprechenden Trinkwasserkonzentration. Wenn der Beurteilungswert noch eine 10%ige Quotierung beinhaltet (Trinkwasserkonzentration 5,9 mg/L), überschreitet im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers nur der Maximalwert für Wintershall den Beurteilungswert. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors von 677-701 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) liegt generell keine Überschreitung vor.

Eine sensibilisierende Wirkung ist nicht auszuschließen, wobei keine Wirkschwelle genannt werden kann.

3.8 Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol

3.8.1 Substanzidentifikation

Der Entschäumer (Handelsname Drewplus™ 4009 G) ist ein Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol (PEG/PPG) mit der CAS-Nummer 69227-21-0 (siehe Sicherheitsdatenblatt der Fa. Solenis, vormals Ashland). Auch hier zeigte die Analytik zahlreiche Homologe von alkylierten PEG/PPG.

CAS-Nummer	69227-21-0
EINECS-Nummer	500-242-1
Summenformel	nicht anwendbar
IUPAC Name	nicht verfügbar
Synonyme	Alcohols, C12-18, ethoxylated propoxylated; Drewplus™ 4009 G, Plurafac® LF 400 (Handelsnamen)
Strukturformel	nicht anwendbar
Smiles	nicht anwendbar

3.8.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Der Stoff ist gemäß der CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 vom Hersteller nicht eingestuft (SDS vom 24.05.2015). Die Mehrzahl der Notifizierer stuft die Substanz als Augenreizend Kat. 2 (H319) ein.

Einstufung (n=74 Notifiers)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Augenreizung, Kategorie 2	H319: Verursacht schwere Augenreizung

Weitere Notifizierer geben abweichende Einstufungen an: Augenschädigend Kat. 1 (H318), Hautreizend Kat 2 (H315), sowie Aquatisch akut toxisch Kat 1 (H400) und Aquatisch chronisch toxisch Kat 3 (H412) (ECHA C&L Inventory, 2016).

3.8.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieses Gemisches wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 24.05.2015) entnommen.

Molmasse	Keine Angaben
Dichte	0,97 g/cm ³ bei 20 °C
Wasserlöslichkeit	vollkommen mischbar
Dampfdruck	Keine Daten verfügbar
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	Keine Daten verfügbar
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	Keine Daten verfügbar
Schmelzpunkt	-25 °C bis -5 °C
pH-Wert	4,5 bei 20 °C (100 g /L)
Flammpunkt	> 100 °C (Geschlossener Tiegel)
Siedepunkt	235 °C

3.8.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Die Substanz ist bei Raumtemperatur eine gelbe Flüssigkeit von schwachem, aber nicht charakterisiertem Geruch. Sie dient als Entschäumer für Prozesskreislaufwässer und Abwässer. Die vorgeschlagenen Einsatzkonzentrationen sind 10-100 mg/L (Produktinformation Ashland). Sie ist als Polymer von der Registrierung unter REACH ausgenommen. .

3.8.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die Datenlage für eine quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität (oral) ist unzureichend. Es konnten keinerlei veröffentlichten Studienergebnisse gefunden werden, es wurden aber offensichtlich Akut-Toxizitätsstudien in Ratten und Meerschweinchen durchführt (LD50 oral Ratte > 2000 mg/kg; NLM, 2019c). Eine Zusammenfassung erhältlicher Daten, welche an die US EPA gerichtet wurde, enthält ebenfalls nur Daten für akute toxikologische Wirkungen.²³ Aus Mangel an Gemisch-spezifischen Daten wurde versucht Daten für ähnliche Polymere zu finden. Es existiert ein Registrierungsdossier für Polyethylenglykol (PEG, CAS: 25322-68-3; Tonnage 100-1000 t/a), sowie 2 Registrierungs-dossiers für Polypropylenglykol (PPG, CAS: 25322-69-4; a) 1000-10000 t/a und b) 10000-100000 t/a). Die berichteten LD50 Werte aus akuten Toxizitätsstudien nach oraler Applikation weisen ebenfalls auf eine gering ausgeprägt akute Toxizität hin. Da Propylenglykol und verschiedene Polypropylenglykole in Kosmetika eingesetzt werden, gibt es zudem eine Sicherheitsbewertung aus diesem Bereich (Fiume et al., 2012). Für Polyethylenglykole liegt ebenfalls eine kosmetische Sicherheitsbewertung vor (o.V., 1993).

²³ [http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/E67F99FE907CEE478525751A00699AC0/\\$File/88980000210.pdf](http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/E67F99FE907CEE478525751A00699AC0/$File/88980000210.pdf)

3.8.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Die Ergebnisse sind größtenteils bereits in der ausführlichen Datenrecherche aufgeführt (siehe Abschnitt 3.8.5), welche schon im Anschluss an Teilprojekt 1 (im Vorgriff auf Teilprojekt 2) für Stoffe durchgeführt wurde, für die keine DNEL abgeleitet werden konnten.

3.8.7 Humantoxikologische Charakterisierung

Die hier berichteten Daten stammen aus den unterschiedlichen Registrierungsdossiers für die ersatzweise herangezogenen Substanzen, sofern nicht anders indiziert. Die Studien in den Registrierungsdossiers wurden meist mit niedermolekularen Glykolen (z.B. Propylenglykol, Dipropylenglykol oder Polyethylenglykol 200) durchgeführt und die Ergebnisse auf die Polymere übertragen.

3.8.7.1 Toxikokinetik

Niedermolekulare Glykole werden nach oraler Gabe sehr gut resorbiert und hauptsächlich über den Urin ausgeschieden oder als CO₂ abgeatmet. Geringe Mengen finden sich in den Faeces. Für die Oligomere wird eine schrittweise Hydrolyse an den Etherbindungen vorausgesagt. Für die Polyether gibt es noch weitere Daten, PEG-8 wird beispielsweise gut intestinal resorbiert, wohingegen innerhalb von 5 h nach oraler Gabe nur < 2 % von PEG-32 aufgenommen wurde, und es für PEGs-75 oder -150 keine Anzeichen für eine Resorption gab (o.V., 1993).

3.8.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die Substanz ist nicht akut toxisch (Ratten: oral LD₅₀ > 2000 mg/kg; „no mortality after 7 h inhalation in saturated atmosphere at 20°C“) und wirkt reizend auf die Haut und die Schleimhäute.²⁴ Aus der kosmetischen Sicherheitsbewertung geht hervor, dass die Verwendung von Propylenglykol und PPGs in anwendungsüblichen Konzentrationen (bis zu ca. 70 %) nicht zu Hautsensibilisierung führt (Fiume et al., 2012). Aus der kosmetischen Sicherheitsbewertung für PEGs geht hervor, dass PEGs nur eine geringe akute Toxizität aufweisen, nicht reizend auf die Haut von Kaninchen und Meerschweinchen wirken, wohl aber leicht reizend am Kaninchenauge und PEG-75 kein Sensibilisierer ist (o.V., 1993).

3.8.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Der NOAEL von 470 mg/kg x d, der zur Ableitung des unter a) präsentierten DNEL für PPG verwendet wurde, stammt aus einer chronischen Trinkwasserstudie. Die Fischer-Ratten erhielten 0, 0,25, 1 und 4 mg Dipropylenglykol/ml über 105 Wochen (Effekte in Leber und Nase; repeated dose toxicity: oral ESR.005). Im selben Registrierungsdossier konnte jedoch zudem eine 14-Wochen- Trinkwasserstudie mit demselben Testmaterial und einem leicht darunter liegenden NOAEL von 425 mg/kg x d identifiziert werden (ESR.006). In einer 2 Jahres Fütterungsstudie mit Ratten wurden jedoch bis zur höchsten Dosis (5000 ppm) keine Effekte gefunden (ESR.001). Bei Katzen wurden nach 60-90tägiger Fütterung hämatotoxische Effekte gefunden (NOAEL = 443 mg/kg x d; ESR. 003). In einer anderen Studie nach dem OECD 422 Protokoll wurden die Ratten mit 0, 8, 40, 200 und 1000 mg Tripropylenglykol/kg x d behandelt.

²⁴ [http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/E67F99FE907CEE478525751A00699AC0/\\$File/88980000210.pdf](http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/E67F99FE907CEE478525751A00699AC0/$File/88980000210.pdf)

In der höchsten Dosisgruppe fanden sich Leber- und Nierengewichte bei männlichen und erhöhte Lebergewichte in den weiblichen Ratten. Der NOAEL = 200 mg/ kg x d (ESR.009). Im PPG-Dossier mit bis zu 100000 t wurden wesentlich weniger und andere Studien aufgeführt – beispielsweise findet sich als Angabe zur wiederholten Toxizität nach oraler Substanzgabe eine OECD 407 Studie (28 d, Gavage, Ratte) mit Poly(oxypropylen)triethanolamin (CAS 37208-53-0) als Testmaterial. Es wurden keine adversen Effekte identifiziert und der identifizierte NOAEL von 1000 mg/kg x d entspricht somit der höchsten Dosisgruppe. Im Registrierungsossier zu PEG liegen verschiedene orale subchronische und chronische Studien vor. Das Testmaterial ist in allen Fällen PEG400, NOAELs zwischen 1100 mg/kg x d aus der Gavgestudie und 1000 - 8000 mg/kg Futter x d aus Fütterungsstudien mit Ratten. In einer Fütterungsstudie mit Hunden wurde ein NOEL von 500 mg/kg Futter x d identifiziert (die Angabe zur Einheit für die Fütterungsstudien sind nicht eindeutig, in den Studieneinträgen wird mehrfach zwischen mg/kg Körpergewicht x d und mg/kg Futter x d gewechselt).

3.8.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Im PPG REACH-Registrierungsossier a) ist eine Studie nach „NTP Reproductive Assessment by Continuous Breeding (RACB)“ aufgeführt. Mäuse wurden über das Trinkwasser gegenüber 0, 1, 2,5 und 5 % Propylenglykol exponiert. Bei einer durchschnittlichen Expositionsdauer von ca. 18 Wochen wurden bis hin zur untersuchten 2. Generation und zur höchsten Konzentration keine Effekte gefunden (allgemeine Toxizität, Fertilität und Entwicklung). Im PPG Registrierungsossier b) ist zur Untersuchung reproduktionstoxischer Effekte eine OECD 421 Studie mit Poly(oxypropylen)triethanolamin (CAS 37208-53-0) durchgeführt worden. Auftretende Effekte (Speichelfluss, Körpergewichtsveränderungen) werden nicht als advers gewertet und ein NOAEL von 1000 mg/kg x d wird ausgewiesen. Es wurde keine Entwicklungstoxizitätsstudie aufgeführt. Im PEG Dossier wurde eine Mehrgenerationenstudie durchgeführt und PEG1500 und PEG4000 über das Trinkwasser an Ratten verabreicht. Man fand einen NOAEL von 60 mg/kg x d für PEG1500 und einen NOAEL von 20 mg/kg x d für PEG4000 (Effekte nicht eindeutig beschrieben). In einer Gavgestudie an Kaninchen wurden bei der einzigen getesteten Dosis maternal toxische Effekte gefunden (PEG300/400; LOAEL = 2000 mg/kg x d). Zur Beurteilung der Entwicklungstoxizität wird das Ergebnis eines WECC Test (whole embryo cell culture) Test berichtet – der NOAEL liegt bei 250 mg PEG200 / kg x d. Höhere Konzentrationen wirkten embryolethal. In Entwicklungstoxizitätsstudien mit PEG200 zeigten sich keine Effekte bei Ratten, in Mäusen fand man externe, viszerale und Fehlbildungen des Skeletts in sehr hohen Dosierungen, die im REACH-Registrierungsossier jedoch nur auf Basis einer Zusammenfassung ausgewertet wurden (als nicht bewertungsrelevant eingestuft).

3.8.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

In 2-Jahres Fütterungs- und Trinkwasserstudien wurden keine neoplastischen Effekte in Ratten oder Mäusen gefunden (Testmaterialien: Propylenglykol, Dipropylenglykol). Propylenglykol und Polyethylenglykol wird in der kosmetischen Sicherheitsbewertung als nicht mutagen und nicht kanzerogen beschrieben (Fiume et al., 2012; o.V., 1993). Im PPG Dossier bis 100000 t sind verschiedene *in vitro* Genotoxizitätstests mit negativem Testergebnis aufgeführt. Es liegt weiterhin keine Studie zur Bewertung der Kanzerogenität vor.

3.8.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Humantoxikologische Beurteilungswerte liegen nicht vor. Aus den Registrierungs dossiers der Ersatzstoffe können folgende chronischen, oralen DNELs geltend für die Allgemeinbevölkerung entnommen werden:

- a) PPG; Dossier 1000-10000 t/a: DNEL = 24 mg/kg x d; Basis: Toxizität nach wiederholter Applikation; NOAEL = 470 mg/kg x d aus chronischer Studie, AF 20 (4 Allometrisches Scaling Ratte → human; 5 Intraspeziesdifferenzen nach ECETOC TR110)
- b) PPG; Dossier 10000-100000 t/a: DNEL = 8,3 mg/kg x d; Basis: Toxizität nach wiederholter Applikation; NOAEL mit AF 120 (keine weiteren Details)
- c) PEG; DNEL = 0,059 mg/kg x d; Basis: Effekte auf Fertilität, orale Studie mit LOAEL = 7,11 mg/kg x d mit AF 120 (keine weiteren Details)

Zur Ableitung eines humantoxikologischen Beurteilungswertes wird der niedrigste DNEL herangezogen und entsprechend eine zulässige Trinkwasserkonzentration von 2,1 mg/L berechnet.

3.8.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Die Qualität der Ableitung der unterschiedlichen chronischen, oralen DNELs aus den Registrierungs dossiers der Ersatzstoffe wurde geprüft.

- a) PPG; Dossier 1000-10000 t/a: DNEL = 24 mg/kg x d; Basis: Toxizität nach wiederholter Applikation; NOAEL = 470 mg/kg x d aus chronischer Studie, AF 20 (4 Allometrisches Scaling Ratte → human; 5 Intraspeziesdifferenzen nach ECETOC TR110)

Es ist anzumerken, dass der DNEL nicht nach anzuwendender Methodik laut ECHA (2012a) abgeleitet wurde. Der anzuwendende Intraspeziesfaktor für die Allgemeinbevölkerung beträgt 10 und ein zusätzlicher Faktor von 2,5 für Interspeziesvarianzen zusätzlich zum allometrischen Scaling der Speziesunterschiede ist vorgesehen, welcher im Registrierungs dossier (ECHA Dissemination, 2016) nicht angewendet wurde. Die im Registrierungs dossier aufgeführten Daten zur Toxikokinetik, rechtfertigen dieses Vorgehen jedoch nicht. Nach der etablierten Methodik resultiert ein DNEL von 4,7 mg/kg x d.

- b) PPG; Dossier 10000-100000 t/a: DNEL = 8,3 mg/kg x d; Basis: Toxizität nach wiederholter Applikation; NOAEL mit AF 120 (keine weiteren Details)

Im Dossier sind im Vergleich zum ersten Registrierungs dossier zur selben Registrierungssubstanz sehr unterschiedliche Daten aufgeführt. Sehr wahrscheinlich beruht die Ableitung auf einem NOAEL = 1000 mg/kg x d (jeweils der ausgewiesene NOAEL in den subakuten Studien an Ratten mit wiederholter oraler Exposition). Details zu den angewandten Extrapolationsfaktoren sind nicht genannt, vermutlich wurde ein Faktor 4 für das allometrische Scaling (Ratte), ein Faktor 10 für Intraspeziesdifferenzen und ein Faktor 3 für die Zeitextrapolation angewandt. Wie bereits mehrfach angemerkt fehlt auch hier der nach laut ECHA (2012a) anzuwendende zusätzlicher Faktor von 2,5 für Interspeziesvarianzen. Damit ergäbe sich ein DNEL in Höhe von 3,3 mg/kg x d.

- c) PEG; DNEL = 0,059291667 mg/kg x d; Basis: Effekte auf Fertilität, orale Studie mit LOEL = 7,115 mg/kg x d mit AF 120 (keine weiteren Details)

Die Ausgangsstudie für den DNEL konnte im Dossier nicht identifiziert werden. Es wurden keine Details zu den verwendeten Extrapolationsfaktoren genannt, vermutlich wurden jedoch die Faktoren wie oben unter b) beschrieben angewandt: 4 allometrisches Scaling (Ratte), 10 Intraspeziesdifferenzen, 3 Zeitextrapolation. Entsprechend fehlt auch hier der nach ECHA (2012a) anzuwendende zusätzlicher Faktor von 2,5 für Interspeziesvarianzen. Damit ergäbe sich ein DNEL in Höhe von 0,0237 mg/kg x d. Dieser DNEL ist als sehr schlecht abgesichert zu bewerten, da weder die POD noch die angewandten Extrapolationsfaktoren nachvollziehbar dokumentiert waren. Trotzdem wird die Verwendung dieses DNELs für die weitere Bewertung vorgeschlagen, da sich der Endpunkt, auf dessen Basis der DNEL abgeleitet wurde, auch für andere Glykolether beschrieben ist und als kritisch bewertet wird (Ad-hoc-AG, 2013).

Die unterschiedliche Bewertung aus den beiden Registrierungs dossiers für PPG weist darauf hin, dass die darin abgeleiteten Werte jeweils mit einer gewissen Unsicherheit belastet sind. Auf die Verwendung der daraus abgeleiteten Referenzwerte sollte, auch im Hinblick auf den noch konservativeren Wert aus dem PEG Dossier, verzichtet werden. Zumal bereits in den Dossiers der Einzelstoffe viel Gebrauch vom Übertragungsprinzip (read-across) gemacht wurde (viele Daten zu niedrigmolekularen Verbindungen werden auf die höhermolekularen Polymere übertragen). Eine zusätzliche Unsicherheit der Bewertung liegt in der Übertragung von den Einzelkomponenten auf das hier verwendete Gemisch.

Zur Ableitung eines humantoxikologischen Beurteilungswertes wird der niedrigste DNEL (nach Korrektur bei den verwendeten Assessmentfaktoren) herangezogen. Entsprechend ergibt sich eine tolerierbare Dosis von 0,0237 mg/kg x d als Basis für die Kalkulation einer korrespondierenden Trinkwasserkonzentration von 0,83 mg/L (ohne Quotierung).

3.8.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung der meisten Notifizierer als augenreizende Substanz (H319) wurde beibehalten (ECHA C&L Inventory, 2019). Die Substanz selbst ist weiterhin nicht registriert, da sie als Polymer charakterisiert wurde (K+S, persönliche Mitteilung, 2019) und damit nicht der Registrierungspflicht unterliegt (EC, 2006, Artikel 2, Abs. 9). Es wurden keine weiteren bewertungsrelevanten Daten gefunden.

Das Registrierungs dossier zu Polyethylenglykol (PEG) wurde in der Fassung vom 14. März 2019 umfassend überarbeitet. Der in Teilprojekt 2 verwendete DNEL (unklare Ableitung, Studie nicht identifizierbar, jedoch in konservativer Weise zur Ableitung tolerierbarer Trinkwasserkonzentrationen verwendet) wurde ersetzt durch einen DNEL von 40 mg/kg x d, basierend auf einer subchronischen Studie mit einem NOAEL von 8000 mg/kg x d (siehe Teilprojekt 2) und einem Extrapolationsfaktor von 200 gemäß ECHA (2012a). Allerdings wurden im Registrierungs dossier für den Endpunkt Fruchtschädigung niedrigere Effektdosen von 500 mg/kg x d in Mäusen berichtet, jedoch nicht für die DNEL-Ableitung verwendet. Diese Dosisangabe ist jedoch nicht korrekt, da die verabreichten Dosen als ml/Tier und Tag angegeben waren und im Dossier 1:1 in mg/kg x d umgesetzt wurden. Bei Mäusen traten bei 0,5 mL/Tier fruchtschädigende Effekte auf (LOAEL), bei einer Dichte von 1,12 g/cm³ entsprechend 0,56 g/Tier. Beim Körpergewicht der weiblichen Maus von 0,025 kg resultiert daraus eine sehr hohe Körperdosis von 22400 mg/kg x d. Auch die Berechnung bei Ratten ist nicht korrekt, der NOAEL von 0,5 mL/Tier und Tag entspricht einer Körperdosis von 16000 mg/kg x d (Dichte 1,12 g/cm³; Körpergewicht 0,35 kg nach ECHA, 2012a). Angegeben sind im Dossier Körperdosen von 5000 mg/kg x d.

Angesichts der Tatsache, dass die Daten auf einer Abstraktveröffentlichung ohne ausreichende Berichterstattung basieren und nur sehr hohe Effektdosen getestet wurden, erscheint eine DNEL-Ableitung auf dieser Datenbasis generell unsicher. Eine formale Ableitung ergäbe einen DNEL von 12,8 mg/kg x d (Faktor 10 zur Abschätzung des NOAEL, Faktor 7 (Maus) x 2,5 = 17,5 für Inter- und 10 für Intraspeziesdifferenzen). Damit wäre dieser DNEL auf Basis der Effekte für PEG höher als die im Teilprojekt 2 abgeleiteten DNELs für Polypropylenglykol (PPG) und nicht als kritische Beurteilungsgröße anzusehen.

Die beiden ausgewerteten Registrierungsdossiers für PPG (ECHA Dissemination, 2019) sind identisch zur Fassung von 2016. Die dort ausgewiesenen DNELs in Höhe von 24 und 8,3 mg/kg x d ergeben nach der Extrapolation gemäß ECHA (2012a) Werte von 4,7 und 3,3 mg/kg x d. Es ergäben sich also für die alkylierten Polyethylen- und Propylenglykole deutlich höhere Trinkwasserkonzentrationen als noch im Teilprojekt 2 ausgewiesen.

Allerdings verliert die Datengrundlage (mit allen genannten Mängeln) für den nicht mehr gelisteten DNEL zu Polyethylenglykol, allein durch die Umstrukturierung des Registrierungsdossiers, nicht ihre Gültigkeit. Insofern wird dieser konservative Wert beibehalten, zumal er im Hinblick auf die gemessenen Konzentrationen im Salzabwasser eine ausreichende Sicherheitsmarge bietet.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.8.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Entschäumer (Drewplus 4009 G) (BG 0,005 mg/L / NWG 0,0015 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	-	-	-	-
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	0,007	0,013	0,064
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.8.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.8.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Für den Entschäumer (Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol) liegen zur Bewertung der Humantoxizität keine Beurteilungswerte vor. Zieht man den DNEL aus dem Registrierungsdossier für Polyethylenglykol ersatzweise zur Bewertung heran, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 2,1 mg/L. Bei Anwendung einer 10 % Quotierung würde eine Trinkwasserkonzentration von 210 µg/L resultieren.

3.8.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Für den Entschäumer (Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol) liegen zur Bewertung der Humantoxizität keine Beurteilungswerte vor. Alle Registrierungsdossiers zu den Einzelkomponenten des Gemisches weisen verschiedene Defizite auf, und die daraus abgeleiteten DNELs sind mit mehr oder weniger großen Unsicherheiten belastet. Aus dem Registrierungsdossier für Polyethylenglykol stammt der niedrigste DNEL (kritischer Effekt Fertilität). Nach Anpassung an das gängige Schema nach ECHA Leitfaden (ECHA, 2012a) ergibt sich ein Wert von 0,024 mg/kg x d, dieser Wert resultiert in einer **Trinkwasserkonzentration von 0,83 mg/L. Bei Quotierung (10 %) würde sich eine Trinkwasserkonzentration von 83 µg/L** ergeben.

3.8.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.8.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die gemessenen Einleitungswerte für den Standort Wintershall (Maximalwerte ≤ 64 µg/L) unterschreiten die dem DNEL entsprechende Trinkwasser-konzentration deutlich, so dass selbst bei einer 10 %igen Quotierung (0,083 mg/L) die gemessenen Werte diese Konzentration nicht überschreiten.

3.9 Gemisch aliphatischer Alkohole, Ether, Ester

3.9.1 Substanzidentifikation

Es handelt sich bei Montanol 800 (Handelsname) um die hochsiedende Fraktion aus der Produktion von 2-Ethyl-1-hexanol, welche ein in der Zusammensetzung variables Gemisch (UVCB: „Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials“) von Alkoholen, Aldehyden, Estern, Carbonsäuren und Acetalen mit Kettenlängen von C4-C16 darstellt (ECHA Dissemination, 2016).

CAS-Nummer	68609-68-7
EINECS-Nummer	271-832-1
Summenformel	nicht angegeben (Gemisch)
IUPAC Name	1-Hexanol, 2-ethyl-, manufacture of, by-products from, distillation residues
Synonyme	Montanol 800, EP-204, 2-Ethylhexanol Heavies
Strukturformel	nicht verfügbar
Smiles	nicht angegeben

3.9.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Die „Joint-Entry“-Einstufung gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 ist in der nachfolgenden Tabelle angegeben (ECHA C&L Inventory, 2016) und entspricht den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

„Joint Entry“-Einstufung (n=10)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Hautreizung, Kategorie 2	H315: Verursacht Hautreizungen
Chronische aquatische Toxizität, Kategorie 3	H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung

3.9.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Montanol 800 wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 30.07.2012) und der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 18.09.2015) entnommen.

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	0,93 g/cm ³ bei 20 °C
Wasserlöslichkeit	0,8 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	14 Pa (0 °C), 19 Pa (25 °C), 78 Pa (50 °C)
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	1,6
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	< -20 °C
pH-Wert	6 bei 20 °C (3 g/L)
Flammpunkt	96 °C (geschlossenes System)
Siedepunkt	201-365 °C

3.9.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Montanol 800 ist eine hellbraune Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch. Das ähnliche Produkt EP-204 (identische CAS-Nummer) wird als chemisches Lösemittel bezeichnet, aber auch als Brennstoff und für die Erzgewinnung verwendet (US EPA, 2003). Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 1.000-10.000 t/a).

3.9.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Falls nicht anders angegeben, wurden die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften aus den REACH Registrierungs dossiers entnommen.

Für die in dem Substanzgemisch enthaltenen Kohlenwasserstoffe wird postuliert, dass sie zu Carbonsäuren oxidiert werden, welche überwiegend als Konjugate ausgeschieden werden, zu einem geringen Teil aber auch über den Fettsäureabbau (hauptsächlich beta-Oxidation) zu CO₂ und Acetyl-CoA abgebaut werden. 2-Ethyl-1hexanol wurde zu 80 % mit dem Urin und zu 6 % als CO₂ ausgeschieden (US EPA, 2003).

Beobachtete Veränderungen in der Niere von Ratten werden im Registrierungs dossier als von geringer Relevanz für den Menschen angesehen. Damit resultiert aus der Studie ein NOAEL von 750 mg/kg x d. Anhand der Daten aus dem Registrierungs dossier gibt es keine Hinweise auf eine mutagene, reproduktionstoxische oder entwicklungstoxische Wirkung von Montanol 800. Zu kanzerogenen Effekten liegen keine Daten vor. Die Substanz wirkte in tierexperimentellen Untersuchungen hautreizend. Die Substanz war in einem Meerschweinchentest nicht sensibilisierend.

Die Charakterisierung der Datenlage für eine quantitative Bewertung der Humantoxizität kann nur als ausreichend betrachtet werden, da keine chronischen Studien vorliegen.

3.9.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

In der Recherche wurden keine neuen bewertungsrelevanten Studien identifiziert, jedoch eine Zusammenstellung von Daten zur Toxizität im High Production Volume Information System (HPVIS) des Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT) der EPA²⁵, welche aber nur Einzelkomponenten (überwiegend 2-Ethyl-1-hexanol) betreffen. Die Ergebnisse dieser Studien finden sich auch teilweise im Rahmen des National Toxicology Program (NTP)²⁶. Diese scheinen für die Bewertung der hochsiedenden Destillationsrückstände aber nur unzureichend geeignet und können nur als stützend gewertet werden.

3.9.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.9.7.1 Toxikokinetik

Es liegen keine Daten vor.

3.9.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die LC50 in Ratten war > 5,4 mg/L, die orale LD50 > 5000 mg/kg.

Die Substanz wirkte hautreizend und minimal augenreizend. In einem Maximierungstest an Meerschweinchen wurde keine sensibilisierende Wirkung beobachtet (ECHA Dissemination, 2016).

3.9.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Subchronische Exposition von Ratten bewirkte in einer Studie gemäß OECD Richtlinie 408 keine schädlichen Effekte, die höchste getestete Dosis war 750 mg/kg x d. In einer 28-Tagesstudie sowie einer subchronischen Studie an Ratten mit parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gemäß OECD Richtlinie 422 wurden bei getesteten Dosen bis 1000 mg/kg x d ebenfalls keine adversen Effekte beobachtet (ECHA Dissemination, 2016).

3.9.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In einer subchronischen Studie an Ratten mit parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gemäß OECD Richtlinie 422 verursachte Montanol 800 bis zur höchsten getesteten Dosis von 1000 mg/kg x d keine schädlichen Effekte. In einer Teratogenitätsstudie gemäß OECD Richtlinie 414 bewirkte es bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg x d maternale Toxizität (verminderter Futterverbrauch und verminderte Gewichtszunahme, NOAEL 300 mg/kg x d), jedoch keine fruchtschädigenden Effekte (ECHA Dissemination, 2016).

In einer Teratogenitätsstudie mit 2-Ethylhexanol wurden in Mäusen bei Dosen bis 191 mg/kg x d, der höchsten getesteten Dosis, weder maternale noch fruchtschädigende Effekte beobachtet²⁷.

²⁵ <http://ofmpub.epa.gov/opphpv/quicksearch/display?pChem=112373> Abfrage Januar 2015

²⁶ <http://ntp.niehs.nih.gov/>, Abfrage Januar 2015

²⁷ <http://ntp.niehs.nih.gov/>, Abfrage Januar 2015

3.9.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Die Substanz wirkte im Ames-Test nicht mutagen. Sie verursachte in vitro mit und ohne metabolische Aktivierung in CHO Hamsterzellen keine Genmutationen und in Hamsterlungenzellen keine Chromosomenaberrationen. Alle Studien wurden gemäß OECD Richtlinien durchgeführt (ECHA Dissemination, 2016). In vivo-Studien zur Gentoxizität und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

2-Ethylhexanol war im Ames-Test ebenfalls negativ und verursachte weder Chromosomenaberrationen oder Schwesterchromatidaustausch in CHO-Zellen noch Mutationen im Mauslymphom-Assay²⁸.

3.9.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungsossier werden keine DNELs für Exposition der Allgemeinbevölkerung abgeleitet. Es wird ein DNEL für dermale Exposition von Arbeitern in Höhe von 18,75 mg/kg x d berichtet (für Arbeiter wird generell kein oraler DNEL abgeleitet). Nachdem dieser auf Studien zu wiederholter oraler Applikation beruht, kann auf dieser Basis ein vorläufiger DNEL für die orale Exposition der Allgemeinbevölkerung abgeleitet werden: unter Berücksichtigung eines Faktors von 10 für Intraspeziesvarianz in der Allgemeinbevölkerung statt 5 für Arbeitnehmer (ECHA, 2012a) resultiert ein vorläufiger DNEL von 9,4 mg/kg x d.

Andere Beurteilungswerte sind nicht verfügbar.

3.9.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Auf Basis einer vertieften Stoffbewertung im Teilprojekt 2 zeigt sich, dass die subchronische Studie mit einem NOAEL von 750 mg/kg x d für orale Exposition, welche zur Ableitung des DNEL in Höhe von 1 mg/kg x d verwendet wurde, als kritische Studie Bestand hat. Studien zu anderen relevanten Endpunkten lieferten höhere NOAEL, mit Ausnahme der Teratogenitätsstudie (NOAEL 300 mg/kg x d, LOAEL 1000 mg/kg x d für maternale Toxizität in Form von verminderter Gewichtszunahme). Es scheint aber angesichts der Dosisstufung plausibel, dass der NOAEL im Bereich von > 300 und < 1000 mg/kg x d liegt und somit der NOAEL von 750 mg/kg x d aus der subchronischen Studie auch als ausreichend zum Schutz vor diesen unspezifischen Effekte angesehen werden kann (zumal der volle Faktor von 10 für Intraspeziesdifferenzen angewendet wird, s.u.).

Allerdings wurden bei der Ableitung des DNEL für dermale Exposition von Arbeitnehmern in Höhe von 18,75 mg/kg x d im Registrierungsossier ein reduzierter Extrapolationsfaktor verwendet: nach ECHA (2012a) ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 für Intraspeziesvarianzen zusätzlich zum allometrischen Scaling der Speziesunterschiede vorgesehen, welcher im Registrierungsossier (ECHA Dissemination, 2016) nicht angewendet wurde. Als Grund wurde angegeben, dass keine toxikokinetischen Unterschiede zwischen den Spezies zu erwarten seien. Nachdem keine entsprechenden Daten zur Toxikokinetik vorliegen bzw. im Registrierungsossier aufgeführt werden, kann das Zutreffen dieser Annahme nicht überprüft werden. In konservativer Vorgehensweise scheint deshalb ohne ausreichende Begründung ein

²⁸ <http://ofmpub.epa.gov/opthpv/quicksearch.display?pChem=112373>, Abfrage Januar 2015

Abweichen von den Defaultfaktoren nicht akzeptabel. Aus diesem Grund wird für die hier vorzunehmende Bewertung der zusätzliche Faktor für Intraspeziesdifferenzen der Toxikokinetik (außer Scaling) von 2,5 angewendet, solange keine Daten vorliegen, die die Aussetzung dieses Faktors plausibel begründen.

Der Faktor von 5 für Intraspeziesdifferenzen wurde im Registrierungsdossier mit derselben Bemerkung (für Interspeziesdifferenzen, also nicht zutreffend) wie oben begründet. Hierbei handelt es sich aber um den in ECHA (2012a) festgelegten Standardfaktor für Arbeiter, welcher im Hinblick auf die Allgemeinbevölkerung auf den dort verwendeten Standardfaktor von 10 zu erhöhen ist.

Damit ergibt sich ein DNEL von $18,75 \text{ mg/kg} \times \text{d} : 2,5 : 2$ (10 statt 5) = $3,75 \text{ mg/kg} \times \text{d}$. Dieser ist aus den o.g. Gründen um den Faktor 2,5 niedriger als der in Teilprojekt 1 abgeleitete vorläufige DNEL.

3.9.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung der Substanz wurde nicht geändert (ECHA C&L Inventory, 2019).

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.9.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt). Alle Werte lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Montanol 800 (berechnet) (BG 0,01 mg/L EHEH*)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	0,13	0,13	0,13
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	-	-	-	-
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

*: 2-Ethylhexyl-2-ethylhexanoat

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.9.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.9.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der vorläufige DNEL von 9,4 mg/kg x d für Montanol 800 entspricht einer Trinkwasserkonzentration von gerundet 330 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 33 mg/L.

3.9.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden keine neuen bewertungsrelevanten Daten gefunden, die kritische Studie wurde bestätigt. Es wurde jedoch der Extrapolationsfaktor modifiziert: im Registrierungsossier wird der Faktor für Interspeziesvarianz (außer Scaling) in Höhe von 2,5 (nach ECHA, 2012a) auf 1 reduziert.

Da keine toxikokinetischen oder –dynamischen Daten ersichtlich sind, weshalb dieser Interspeziesfaktor auf 1 reduziert werden könnte, wird gemäß der Methodik der Faktor 2,5 zur Anwendung gebracht. Nachdem im Rahmen dieses Projektes die Exposition der Allgemeinbevölkerung relevant ist, wird gegenüber dem Registrierungsossier der Faktor von 10 für Intraspeziesdifferenzen in der Allgemeinbevölkerung verwendet. **Es resultiert ein DNEL von 3,75 mg/kg x d, entsprechend einer Trinkwasserkonzentration von gerundet 131 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d), bei 10 % Quotierung 13 mg/L.**

3.9.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

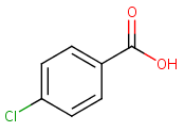
3.9.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Maximalwert 0,13 mg/L). Auch wenn eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, unterschreiten die gemessenen Konzentrationen ebenfalls diesen Wert, auch ohne weitere Verdünnungsfaktoren zu berücksichtigen.

3.10 4-Chlorbenzoesäure

3.10.1 Substanzidentifikation

4-Chlorbenzoesäure gehört zur Substanzgruppe der halogenierten aromatischen Carbonsäuren.

CAS-Nummer	74-11-3
EINECS-Nummer	200-805-9
Summenformel	C ₇ H ₅ ClO ₂
IUPAC Name	4-Chlorobenzoic acid
Synonyme	Benzoic acid, 4-chloro-; p-Carboxychlorobenzene; 4-CBA; p-Chlorbenzoic acid; p-Chlorbenzoesäure; para-Benzoesäure
Strukturformel	
Smiles	<chem>c1(C(=O)O)ccc(cc1)Cl</chem>

3.10.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Die vorliegenden Einstufungen sind nicht einheitlich: einige Notifizierer (28) führen keine Einstufung durch, andere gehen über die Einstufung des Sicherheitsdatenblattes gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 hinaus (ECHA C&L Inventory, 2016), siehe folgende Tabelle.

Einstufung	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Akute Toxizität, Kategorie 4	H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken (Sicherheitsdatenblatt, 34 Notifizierer)
Hautreizung, Kategorie 2	H315: Verursacht Hautreizungen (34 Notifizierer)
Augenreizung, Kategorie 2	H319: Verursacht schwere Augenreizung (34 Notifizierer)
Spezifische Zielorgan-Toxizität (einmalige Exposition), Kategorie 3	H335: Kann die Atemwege reizen (34 Notifizierer)

3.10.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von 4-Chlorbenzoesäure wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers (Stand 10.12.2010) und der GESTIS-Stoffdatenbank (Stand 18.09.2015) entnommen.

Molmasse	156,57 g/mol
Dichte	1,54 g/cm ³ bei 24 °C (GESTIS-Stoffdatenbank)
Wasserlöslichkeit	0,077 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	0,25 Pa (0,00185 mmHg) bei 25 °C
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	2,65
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	243 °C
pH-Wert	4,3 bei 20 °C (GESTIS-Stoffdatenbank)
Flammpunkt	238 °C (GESTIS-Stoffdatenbank)
Siedepunkt	275 °C bei einem Druck von 1013 hPa

3.10.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Monochlorbenzoesäuren werden als Zwischenprodukte für Farbstoffe und pharmazeutische Präparate verwendet. 4-Chlorbenzoesäure dient aufgrund ihrer starken bakteriziden und fungiziden Wirkung als Konservierungsmittel (Henschler, 1985). Die Substanz ist nicht unter REACH registriert, sondern nur vorregistriert.

3.10.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Alle folgenden Informationen sind Henschler (1985) entnommen. Es wird beim Menschen eine mäßige Reizwirkung berichtet. Nach subchronischer Verabreichung traten an Kaninchen und Ratten weder klinische Effekte, noch Körpergewichts-, Organveränderungen oder Effekte auf die Reproduktion auf. Monochlorbenzoesäuren (Isomere nicht genannt) verursachten keine Mutagenität in Bakterien und auch keine Schwesterchromatidaustausche in Kaninchenlymphozyten. Diese älteren Studien genügen allerdings hinsichtlich der Qualität nicht heutigen Anforderungen (aus diesem Grund leitete Henschler (1985) auch keinen MAK-Wert für den Arbeitsplatz ab). Die Datenlage für quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität (oral) ist somit nach vorläufiger Einschätzung als ungenügend zu bewerten.

Henschler (1985) erwähnt, dass sich die generell als gering einzuschätzende chronische Toxizität der Monochlorbenzoesäure nicht wesentlich von der der Benzoesäure unterscheide. Vergleicht man die akuten Toxizitätsdaten (mehrere LD50 Werte) von 4-Chlorbenzoesäure und Benzoesäure liegen die Werte nahe beieinander (4-Chlorbenzoesäure maximal Faktor 1,65 toxischer).

Für die Benzoesäure (CAS 65-85-0) liegt ein REACH-Registrierungsdossier vor, die Datenlage wird als gut eingeschätzt.

3.10.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche

In einer Publikationen von Jenke und Carlson (2014) sind sekundär einige Daten zu 4-Chlorbenzoesäure berichtet (nicht relevant für die Bewertung).

Im Teilprojekt 1 wurde die Benzoessäure als mögliche Surrogatsubstanz zur Bewertung identifiziert. Neben dem Registrierungsdossier liegt eine Sicherheitsbewertung aus dem Kosmetikbereich vor (o.V., 2001)²⁹ sowie Bewertungen weiterer internationaler Gremien^{30,31} und ein HSDB Eintrag (NLM, 2019b) vor. Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien wurden im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden.

3.10.7 Humantoxikologische Charakterisierung

Die meisten Daten wurde bereits in Teilprojekt 1 berichtet (siehe 3.10.5). Zusätzliche Daten in den kommenden Abschnitten sind entweder aus Henschler (1985, Monochlorbenzoesäure), dem Registrierungsdossier zur Benzoessäure oder der Erweiterung der kosmetischen Sicherheitsbewertung aus dem Jahr 2011, sofern nicht anders indiziert.

3.10.7.1 Toxikokinetik

Nach oraler Aufnahme werden m- und p-Chlorbenzoesäuren über Phase II Enzyme konjugiert (Glycin oder Glucuronsäure, nur 1-7 % unverändert ausgeschieden) oder wie im Fall von o-Chlorbenzoesäure überwiegend unverändert (60 %) ausgeschieden. Die Ausscheidung in Form von m- bzw. p-Chlorhippursäure oder -glukuronid erfolgt hauptsächlich über den Urin (80 %) und zu geringen Anteilen über den Faeces (5 %).

Die Benzoessäure wird schnell aus dem gastrointestinalen Trakt von Säugern resorbiert und mit Glycin in der Leber konjugiert. Die Exkretion über den Urin in Form der Hippursäure erfolgt ebenfalls rasch (innerhalb 24 h).

3.10.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die akute Toxizität ist gering ausgeprägt (siehe Tabelle unten, Quelle (NLM, 2019a)). Bei Ratten, die eine einmalige gastrale Substanzapplikation in Höhe des LD50 Wertes erhielten, zeigte sich vor allem eine hepatotoxische Wirkung.

	4-Chlorbenzoesäure [mg/mL]	Benzoessäure [mg/mL]
LD50 Maus oral	1170	1940
LD50 Ratte oral	1170	1700
LD50 Ratte ip	1000	1600

Die Chlorbenzoesäuren und die Benzoessäure führen unverdünnt zu Haut- und Schleimhautreizungen. Im Tierversuch fanden sich keine Anzeichen, dass die Benzoessäure

²⁹ Die kosmetische Sicherheitsbewertung wurde im Jahr 2011 erweitert: <http://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/FR574.pdf>

³⁰ OECD SIDS, 2001: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/BENZOATES.pdf>

³¹ CICAD No. 26, 2000: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad26.htm#PartNumber:1>

sensibilisierend wirkt. Patienten mit Hauterkrankungen zeigten hingegen gelegentlich leicht positive Reaktionen. Für Chlorbenzoesäuren liegen keine Informationen zum Endpunkt Sensibilisierung vor.

3.10.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Nach Henschler (1985) unterscheiden sich die Monochlorbenzoesäuren in ihrer gering ausgeprägten Toxizität nicht von der Benzoesäure. Weder die orale Verabreichung von 1500 mg p-Chlorbenzoesäure/Tag an Kaninchen, noch die Fütterung von bis zu 26 mg p-Chlorbenzoesäure/Tier und Tag löst adverse Effekte aus. Die Gavagegabe von 1/50 LD50 führte nach 2 Monaten zu geringfügigen Änderungen bei Ratten in verschiedenen biochemischen und hämatologischen Parametern. 3 mg p-Chlorbenzoesäure/kg x d verabreicht über 6 Monate im Trinkwasser an Ratten führt ebenfalls zu leichten Änderungen dieser Parameter (0,3 mg/kg x d ohne Effekt). Über die Effektschwere ist nichts bekannt – die Adversität kann somit nicht abschließend bewertet werden.

Für die Benzoesäure wird ein NOAEL von 800 mg/kg x d genannt (basierend auf der Gesamtschau der Daten – z.B. Kieckebusch und Lang, 1960; 4-Generationenstudie mit NOAEL \geq 750 mg/kg x d; OECD SIDS). Für die Salze der Benzoesäure werden NOAELs von > 1000 mg/kg x d berichtet. Die Effekte bei höheren Dosen reichen von reduzierter Körpergewichtszunahme, über Effekte auf Leber und Niere hin zu erhöhter Mortalität.³² Im REACH-Registrierungsdossier der Benzoesäure ist als Schlüsselstudie chronische Fütterungsstudie an Ratten mit dem Natrium-Salz der Benzoesäure aufgeführt (CAS 532-32-1; NOAEL > 1000 mg/kg x d). Weiterhin ist eine Studie mit Katzen aufgeführt. Die Tiere bekommen über 15 Tage Benzoesäure mit dem Futter. Bei beobachteten Effekten auf Leber und Niere in höheren Dosisgruppen wird ein NOAEL von 200 mg/kg x d festgelegt. Im Registrierungsdossier wird diese Studie allerdings als nicht relevant markiert – eine Begründung fehlt (repeated dose toxicity: oral ESR.012). Eine weitere Studie findet Effekte auf frisch entwöhnte männliche Ratten. Füttert man diese für bis zu 5 Tage mit 3 % und 35 Tage mit 1,1 % Chlorbenzoesäure, so zeigen sich Wachstumsretardierung (1,1 % und 3 %), sowie neurologische Funktionsstörungen und histopathologische Veränderungen im Gehirn. Auf Grund des limitierten Studiendesigns wird kein NOAEL ausgewiesen (ESR.002). Da alle dieser Studien bereits sehr alt sind, wird davon ausgegangen, dass in der Gesamtbewertung der verschiedenen Gremien diese Daten bereits Eingang fanden und nicht als relevant für quantitative Bewertungen erachtet wurden.

3.10.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Henschler (1985) berichtet, dass bei männlichen Ratten in der Gavagestudie (2 Monate exponiert gegenüber 1/50 des LD50 von p-Chlorbenzoesäure) sich die Anzahl der Spermatozyten verringert.

In einer 4-Generationenstudie (nicht nach heutigen Standards durchgeführt) fanden sich keine Effekte auf die Reproduktion (Originalautoren: Kieckebusch und Lang, 1960; NOAEL > 750 mg/kg x d). Die Studie von Kieckebusch und Lang (1969) wurde ebenfalls im Registrierungsdossier aufgeführt. Hier wird der NOAEL mit 500 mg/kg x d ausgewiesen (höchste getestete Dosis ohne Effekte; IPCS erwähnt ebenfalls NOAEL = 500 mg/kg x d).

³² OECD SIDS, 2001: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDIDS/BENZOATES.pdf>

Warum der im OECD SIDS Dokument berichtete Wert an dieser Stelle höher ist, kann nicht nachvollzogen werden. Entwicklungstoxische Effekte bei den Nachkommen, die nach Fütterung der Muttertiere während der gesamten Trächtigkeit auftraten, waren nur unter gleichzeitiger maternaler Toxizität zu beobachten (Ratte; NOAEL = 1400 mg/kg x d). In Entwicklungstoxizitätsstudien mit Kaninchen, Mäusen und Hamstern wurden keine Effekte auf die Entwicklung der Nachkommen gefunden (Testung aber nur bei maternal nicht toxischen Dosen). Benzoessäure war nicht östrogen aktiv im „Uterotrophic Assay“.

3.10.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Die Chlorbenzoesäuren und die Benzoessäure werden nicht als mutagen bewertet. Langzeitstudien mit Benzoessäure und ihren Salzen belegen das Fehlen eines kanzerogenen Potentials (Registrierungsdossier Benzoessäure: chronische Fütterungsstudie, Ratten, Natrium-Salz der Benzoessäure, NOAEL > 1000 mg/kg x d).

3.10.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Humantoxikologische Beurteilungswerte liegen für 4-Chlorbenzoesäure oder andere Monochlorbenzoesäuren nicht vor. Auf Basis der oben angestellten Betrachtungen werden die Daten von Benzoessäure übertragen. Für die Benzoessäure liegt ein DNEL von 16,6 mg/kg x d für die orale Langzeitexposition der Allgemeinbevölkerung vor. Dieser DNEL entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 580 mg/L. Wendet man den anhand der akuten Toxizitätsdaten festgestellten Faktor von 1,65 an, ergäbe sich daraus eine Trinkwasserkonzentration von 350 mg 4-Chlorbenzoesäure/L³³.

3.10.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Eine Prüfung der Qualität der Ableitung des DNELs für die orale Langzeitexposition der Allgemeinbevölkerung sowie des (Gesamt-) REACH-Registrierungsdossiers wurden vorgenommen.

Im Registrierungsdossier der Benzoessäure liegt ein DNEL von 16,6 mg/kg x d vor. Es wird ausgeführt, dass es sich bei der POD um einen NOAEL handelt und ein Gesamtextrapulationsfaktor von 60 angewandt wird.

Aufgrund der fehlenden Details kann die POD für die DNEL Ableitung nicht eindeutig identifiziert werden. Potentiell könnte die Schlüsselstudie, die Studie nach wiederholter oraler Applikation / Kanzerogenität sein. (NOAEL von > 1000 mg/kg x d / Extrapolationsfaktor 60 = 16,67 mg/kg x d). Details zu den Extrapolationsfaktoren sind nicht bekannt. Nach ECHA Leitfaden (2012a) wären die folgenden Faktoren anzuwenden: 4 allometrisches Scaling, 2,5 für weitere Interspeziesdifferenzen, 10 Intraspeziesdifferenzen. Zudem wird deutlich, dass die Salze der Benzoessäure etwas weniger toxisch wirken – dementsprechend sollte als Startpunkt einer Ableitung ein Wert für die Säure selbst dienen. Gemäß dem unter 3.10.7.3 gezeigten NOAEL von 800 mg/kg x d ergäbe sich somit ein DNEL von 8 mg Benzoessäure/kg x d. Wendet man den in Projektteil 1 anhand der akuten Toxizitätsdaten festgestellten Faktor von 1,65 an

³³ Diese kursorische Einordnung ist nicht als abschließende Ableitungsmethodik mit abschließendem Trinkwasserwert zu verstehen.

(4-Chlorbenzoesäure maximal Faktor 1,65 toxischer gegenüber Benzoesäure), liegt der abgeschätzte NOAEL für 4-Chlorbenzoesäure bei 4,8 mg/ kg x d.

Das Registrierungsossier stellt eine umfassende Sammlung der wichtigsten Daten dar, vergleicht man dies mit den Daten, die für die Benzoesäure in verschiedenen Übersichtsarbeiten aufgeführt sind. Die Qualität ist demnach gut. Der ursprüngliche DNEL ist jedoch auf Grund der mangelnden Transparenz bei der Ableitung mit großer Unsicherheit belegt. Wendet man jedoch die Methodik des ECHA Leitfadens auf den NOAEL bzw. den für die Chlorbenzoesäure ausgewiesenen NOAEL im OECD SIDS Dokument an, so kommt man zu einem Referenzwert von guter Qualität.

Des Weiteren wurden für Benzoesäure verschiedene humantoxikologische Beurteilungswerte gefunden. Die US amerikanische Umweltbehörde leitet auf Basis der Tatsache, dass bei der durchschnittlichen täglichen Aufnahme von 0,9-34 mg bei der Gesamtbevölkerung keine negativen Auswirkungen festgestellt wurden, eine orale Referenzdosis (RfD) von 4 mg/kg x d ab. Innerhalb des „International Programme on Chemical Safety“ der Weltgesundheitsorganisation wurde ein vorübergehender tolerabler Aufnahmewert von 5 mg/kg x d abgeleitet (Basis: 4-Generationenstudie von Kieckebusch und Lang). Beide Referenzwerte gelten für den oralen Aufnahmepfad und die Allgemeinbevölkerung.³⁴.

3.10.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die uneinheitliche Einstufung durch die Notifizierer blieb unverändert (ECHA C&L Inventory, 2019).

Eine Registrierung der 4-Chlorbenzoesäure unter REACH ist bislang nicht erfolgt (ECHA Dissemination, 2019).

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsossier für Benzoesäure (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

In einer Risikobewertung der EFSA vom Dezember 2016 von Benzoesäure als aktiver Wirkstoff wurde ein ADI-Wert in Höhe von 5 mg/kg x d abgeleitet³⁵. Dieser ist identisch zu dem als stützend genannten Referenzwert der IPCS in Teilprojekt 2 (siehe oben).

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

³⁴ <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+iter:@term+@rn+@rel+65-85-0>

³⁵ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2016.4657> Abfrage März 2019

3.10.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt). Alle Werte lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze.

4-Chlorbenzoesäure (BG 0,02 mg/L, Einsatz WI nur an ca. 120 d/a)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	-	-	-	-
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	42	0,86	2,30	3,60
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.10.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.10.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Auf Basis der Übertragung von Daten der Benzoesäure konnte für 4-Chlorbenzoesäure ein humantoxikologischer Beurteilungswert von 350 mg/L kursorisch abgeschätzt werden. Bei Berücksichtigung einer Quotierung von 10 % würde sich eine tolerierbare Trinkwasserkonzentration von 35 mg/L ergeben.

3.10.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Die Überprüfung des Registrierungs dossiers für Benzoesäure ergab eine gute Qualität. Der darin abgeleitet DNEL für die orale Langzeitexposition der Allgemeinbevölkerung weist jedoch mangels Transparenz bei der Ableitung eine große Unsicherheit auf. Wendet man die ECHA Leitfadensmethodik an und bezieht die leicht stärkere Toxizität der 4-Chlorbenzoesäure gegenüber der Benzoesäure mit ein, ergibt sich eine tolerierbare Körperdosis von 4,8 mg/kg x d. Dies entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 170 mg 4-Chlorbenzoesäure/L.

Dieser Referenzwert deckt sich in seiner Höhe mit den abgeleiteten Trinkwasserwerten aus den Beurteilungswerten anderer Gremien (US EPA, orale RfD → 140 mg/L; IPCS vorläufige tolerable Aufnahme → 175 mg/L). Der Wert von **170 mg/L** wird für die weitere Bewertung herangezogen (dies scheint trotz des niedrigeren Wertes der oral RfD gerechtfertigt, da diesem Wert nur die obere Grenze der durchschnittlichen täglichen Aufnahme zugrunde liegt, aber kein gesundheitlicher Effekt). **Bei einer Quotierung von 10 % ergäbe sich ein Wert von 17 mg/L.**

3.10.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

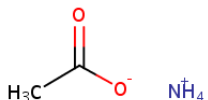
3.10.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Alle der ermittelten Einleitungswerte unterschreiten diese Trinkwasserkonzentration von 170 mg/L deutlich (Maximalwert 3,6 mg/L), so dass selbst eine 10 %ige Quotierung des Trinkwasserwertes zu keiner Überschreitung führt.

3.11 Ammoniumacetat

3.11.1 Substanzidentifikation

Ammoniumacetat ist das Ammoniumsalz der Essigsäure.

CAS-Nummer	631-61-8
EINECS-Nummer	211-162-9
Summenformel	C ₂ H ₇ NO ₂
IUPAC Name	Ammoniumacetat
Synonyme	Acetic acid, ammonium salt; Ammonium acetate
Strukturformel	
Smiles	<chem>C(=O)[O-].[NH4+]</chem>

3.11.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Im „Joint-Entry“ ist die Substanz gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 nicht eingestuft (ECHA C&L Inventory, 2016). Dies entspricht den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

3.11.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Ammoniumacetat wurden den Angaben im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers und des Registrierungsdossiers (ECHA Dissemination, 2016) entnommen.

Molmasse	77,08 g/mol
Dichte	1,07 g/cm ³ bei 20 °C (Schüttdichte 410 kg/m ³)
Wasserlöslichkeit	1500 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	nicht anwendbar
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	-2.79 (Registrierungsdossier)
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	0,179 (Registrierungsdossier)
Schmelzpunkt	114 °C
pH-Wert	6-7,5 bei 20 °C (50 g/L)
Flammpunkt	nicht anwendbar
Siedepunkt	nicht bestimmt

3.11.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Ammoniumacetat findet Anwendung in der Textilindustrie beim Färben, oder in der Lebensmittelindustrie zum Haltbarmachen von Fleischkonserven. Die Substanz ist fest (kristallin), weiß bis gelblich und riecht schwach nach Essigsäure. Ammoniumacetat ist sehr gut wasserlöslich, gut löslich in Ethanol und brennbar. Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 1.000-10.000 t/a).

3.11.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Falls nicht anders angegeben, wurden die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften aus den REACH Registrierungs dossiers entnommen.

Oral verabreichte Ammoniumsalze werden schnell und vollständig in der Leber metabolisiert und als Harnstoff mit dem Urin ausgeschieden. Anhand der Daten aus dem Registrierungs dossier gibt es keine Hinweise auf eine mutagene, reproduktions- oder entwicklungstoxische Wirkung. Zum kanzerogenen Potenzial der Substanz kann keine Aussage getroffen werden, da keine Daten vorliegen. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ammoniumacetat keine reizenden oder sensibilisierenden Eigenschaften aufweist. Die Datenlage für quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität (oral) ist als ausreichend zu bewerten.

3.11.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

In der Recherche wurden keine neuen bewertungsrelevanten Studien identifiziert, jedoch eine Zusammenstellung von Daten zur Toxizität im High Production Volume Information System (HPVIS) des Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT) der EPA³⁶ zu verschiedenen Acetaten. Außer für Natriumacetat waren aber bezüglich humantoxikologischer Endpunkte nur Akutdaten gelistet, für Natriumacetat nur ältere Studien mit methodischen Mängeln (z.B. subakute bis subchronische Studien: kleine Gruppen, nur eine Dosis getestet, ungenügender Untersuchungsumfang), welche auch im Registrierungs dossier referiert werden. Weiterhin ist die Substanz in EPA (2019) gelistet, jedoch nur mit einer auf 1991 datierenden Kanzerogenitätseinstufung (ohne Angaben von Referenzdosen). Die Daten in HSDB (NLM, 2019b) basieren, mit Ausnahme der Angaben zu IRIS, auf älteren Übersichtsarbeiten und liefern keine neuen bewertungsrelevanten Informationen.

3.11.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.11.7.1 Toxikokinetik

Nach intravenöser und oraler Applikation wurde Ammoniumacetat beim Menschen hauptsächlich in der Leber zu Harnstoff und Glutamin metabolisiert, und als Harnstoff mit dem Urin ausgeschieden. Beim Hund wurden nach intravenöser Exposition geringe Mengen an Ammoniak in der Atemluft nachgewiesen (ECHA Dissemination, 2016).

³⁶ http://iaspub.epa.gov/opptppv/public_search.publiclist?wChemicalName=631-61-8&programFlags= Abfrage Januar 2015

3.11.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Ammonium- und andere Acetate sowie Ammoniumsulfat zeigten mit LD50-Werten von > 2000 mg/kg eine geringe akute orale und dermale Toxizität.

Kaliumacetat und Ammoniumlaktat wirkten nicht hautreizend, Kaliumacetat und Ammoniumsulfat leicht augenreizend (nicht einstufungsrelevant). Ammoniumlaktat und Essigsäure sowie andere Carbonsäuren, z.B. Milchsäure wirkten nicht sensibilisierend (ECHA Dissemination, 2016).

3.11.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Alle im Registrierungsdossier aufgeführten Studien entsprechen nicht heutigen Standards (nur eine oder zwei Dosisgruppen und/oder nur ein Geschlecht getestet und/oder kleine Versuchsgruppen, begrenzter Untersuchungsumfang).

15-tägige Exposition von weiblichen Ratten gegenüber Ammoniumacetat (20 % im Futter und 5 mM im Trinkwasser, Gesamtdosis 3102 mg/kg x d) bewirkte bei erhöhten Ammoniumspiegeln im Blut keine relevanten toxischen Effekte (eine Dosisgruppe, 5 Tiere pro Gruppe, ES.003)(Boyano-Adanez et al., 1996). Diese Studie diente als Basis zur Ableitung des DNEL. Eine 90-Tagesstudie mit gleicher Exposition berichtet einen LOAEL von 3150 mg/kg x d für verminderte Körpergewichtszunahme und einen NOAEL von 22 mg/kg x d (Ammoniumgehalt des Kontrollfutters, eine Dosis, 5 Tiere pro Gruppe, ES.007) (Bodega et al., 1993).

In einer Subakutstudie mit Natriumacetat wurden bei einer Dosis von 3600 mg/kg x d (umgerechnet auf Ammoniumacetat: 3383 mg/kg x d) keine adversen Effekte berichtet (eine Dosis, 13 Tiere pro Gruppe, ES.001). In einer 90-Tagesstudie an männlichen Ratten wurden bei Dosen bis 21 mg/kg x d Natriumacetat, der höchsten getesteten Dosis, keine adversen Effekte beobachtet (eine Dosis, 10 Tiere pro Gruppe, ES.005), ebenso nicht nach 8-monatiger Exposition männlicher Ratten gegenüber 0,05 mg/kg x d Natriumacetat (zwei Dosisgruppen, 6 Tiere pro Gruppe, ES.006) oder 50 mg/kg x d Natriumcitrat, entsprechend 54 mg/kg x d Ammoniumacetat (eine Dosisgruppe, keine Angabe der Gruppengröße, ES.004) (ECHA Dissemination, 2016).

3.11.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In einer 90-Tagesstudie mit Exposition von Ratten gegenüber 0,38, 0,75, 1,5 und 3 % Ammoniumsulfat im Futter (10 Tiere pro Geschlecht und Gruppe, Durchführung ähnlich OECD Richtlinie 408) wurde bei allen behandelten männlichen Tieren ein erhöhtes relatives Testesgewicht beobachtet. Bei der höchsten Dosis waren die Nierengewichte bei beiden Geschlechtern erhöht, bei Weibchen zusätzlich die Lebergewichte. Alle Organgewichtsveränderungen traten ohne histologische Veränderungen in den entsprechenden Organen auf und wurden deshalb nicht als toxikologisch relevant erachtet. Männliche Tiere der Hochdosis hatten Diarrhöe (LOAEL 1792 mg/kg x d, NOAEL 886 mg/kg x d entsprechend 1034 mg/kg x d Ammoniumacetat). Für weibliche Tiere war der NOAEL 1975 mg Ammoniumacetat/kg x d (höchste getestete Dosis) (ES.002³⁷) (Takagi et al., 1999).

³⁷ Takagi H, Onodera H, Yun L, Yasuhara K, Koujitani T, Mitsumori K, Hirose M. Kokuritsu Iyakuin [13-week subchronic oral toxicity study of ammonium sulfate in rats]. Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 1999;(117):108-14. (Japanisch)

Folgende Teratogenitätsstudien werden im Registrierungs-dossier aufgeführt: In einer Studie an Ratten wurden die Tiere vom 1. Tag der Trächtigkeit bis zum Absetzen gegenüber 20 % Ammoniumacetat im Futter exponiert, die Nachkommen bis zum Alter von 3 Monaten gegenüber entweder Normalfutter oder 20 % Ammoniumacetat im Futter. Es zeigten sich bei den Nachkommen verminderte Körpergewichte, jedoch keine teratogenen Effekte (maternale Dosis: 4293 mg Ammonium/kg x d, eine Dosisgruppe, 8-13 Tiere pro Gruppe, ES.006). In Mäusen, die an den Trächtigkeitstagen 6-15 gegenüber Essigsäure in Dosen von 16, 74, 345 und 1600 mg/kg x d exponiert waren, traten weder maternale noch entwicklungstoxische Effekte auf (ES.003), ebenso nicht nach Exposition von Mäusen gegenüber Natriumacetat in Dosen von 1000 mg/kg x d an den Trächtigkeitstagen 8-12 (eine Dosisgruppe, ES.003).

3.11.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Ammoniak, Natriumacetat, Essigsäure waren in Bakterien mit oder ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen. Acetanhydrid zeigte in einem Mauslymphomtest *in vitro* mit metabolischer Aktivierung ein negatives, ohne metabolische Aktivierung ein fraglich positives Ergebnis. Ein weiterer Mauslymphomtest mit Phenoxxyessigsäure erbrachte ein klar negatives Resultat. Mittels Struktur-Aktivitäts-Modellierung wurde für Ammoniumacetat keine mutagene Wirkung im HGPRT-Test und im Mauslymphomtest vorhergesagt.

Essigsäure oder Ammoniumsulfat verursachten *in vitro* in CHO Hamsterzellen keine klastogenen Effekte, ebenso nicht Natriumacetat in CHL Hamsterzellen.

In vivo bewirkte Natriumacetat in Mäusen bei Dosen bis 1000 mg/kg x d (höchste getestete Dosis) keine Inhibition der DNA-Synthese in Testes.

Im Registrierungs-dossier ist keine Kanzerogenitätsstudie aufgeführt. Ammoniak und seine Salze werden nicht als kanzerogen angesehen (WHO, 1986). Auch bei einer Literaturrecherche konnten keine aktuelleren Studien unter üblicher Exposition identifiziert werden. Bei rektaler Exposition gegenüber hohen Dosen verstärkte Ammoniumacetat die colonkanzerogene Wirkung von N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin und wirkte in diesem Testsystem als Tumorpromoter (Clinton et al., 1988).

In IRIS (US EPA, 2019) ist die Substanz in Gruppe D der Kanzerogene eingestuft (nicht klassifizierbar, Stand 1991).

3.11.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungs-dossier wird ein DNEL für die orale Langzeitexposition der Allgemeinbevölkerung von 5,17 mg/kg x d abgeleitet, basierend auf Effekte wiederholter Exposition (ECHA Dissemination, 2016). Es wurden keine weiteren Angaben zu den toxikologischen Endpunkten gemacht. Andere Beurteilungswerte sind nicht verfügbar.

3.11.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Der DNEL des Registrierungs-dossiers in Höhe von 5,17 mg/kg x d (ECHA Dissemination, 2016) basiert offensichtlich auf der Subakutstudie an weiblichen Ratten mit einem NOAEL von 3102 mg/kg x d Ammoniumacetat (Boyano-Adanez et al., 1996) unter Berücksichtigung eines Extrapolationsfaktors von 600. Allerdings beinhaltet diese Studie mit nur einer Dosisgruppe

und 5 getesteten Tieren pro Gruppe (Dosisgruppe/Kontrolle) sowie einer Expositionsdauer von nur 15 Tagen große Unsicherheiten hinsichtlich der Toxizität bei langfristiger Exposition.

Eine 90-Tagesstudie mit gleicher Konzeption (Bodega et al., 1993) beobachtete bei Exposition in gleicher Höhe, entsprechend einer Körperdosis von 3150 mg/kg x d, verminderte Körpergewichtszunahme (LOAEL)³⁸. Auch diese Studie testete nur eine Dosis mit 5 Tieren pro Gruppe.

Als qualifizierter erscheint eine (allerdings in Japanisch verfasste) 90-Tagesstudie mit Ammoniumsulfat, welche im Registrierungsdossier allerdings nur unter dem Endpunkt Reproduktionstoxizität referiert wird (Takagi et al., 1999). Es handelt sich um eine Studie mit mehreren Dosisgruppen und ausreichenden Gruppengrößen (siehe Abschnitt 3.11.7.4), bei der bei männlichen Tieren der Hochdosisgruppe Diarrhöe auftrat (NOAEL 886 mg/kg x d entsprechend 1034 mg/kg x d Ammoniumacetat). Diese Datensätze werden zur Überprüfung der Validität des im Registrierungsdossier abgeleiteten DNEL herangezogen.

Es lassen sich abhängig von der Datenbasis folgende DNEL ableiten:

a) Registrierungsdossier: Subakutstudie mit einem NOAEL von 3102 mg/kg x d (Boyano-Adanez et al., 1996), Extrapolationsfaktor 600 (Ableitung offensichtlich gemäß ECHA (2012a) mit Faktoren von 6 für Zeitextrapolation und je 10 für Inter- und Intraspeziesdifferenzen), DNEL 5,17 mg/kg x d.

b) LOAEL der subchronischen Studie von Bodega et al. (1993): LOAEL 3150 mg/kg x d, Extrapolationsfaktoren gemäß ECHA (2012a) 3 für Extrapolation eines NOEL aus dem LOAEL für leichte Effekte, 2 für Zeitextrapolation, je 10 für Inter- und Intraspeziesdifferenzen, gesamt 600: DNEL 5,25 mg/kg x d.

c) NOAEL der subchronischen japanischen Studie (Takagi et al., 1999) in Höhe von 1034 mg/kg x d, Extrapolationsfaktoren gemäß ECHA (2012a) 2 für Zeitextrapolation, je 10 für Inter- und Intraspeziesdifferenzen, gesamt 200: DNEL 5,17 mg/kg x d.

Es ergeben sich also auf Basis von 3 verschiedenen Datensätzen nahezu identische DNEL. Insofern bestätigt sich der Verdacht auf eine Risikounterschätzung des DNEL im Registrierungsdossier nicht.

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurde damit der DNEL in Höhe von 5,17 mg/kg x d aus dem Registrierungsdossier auf breiterer Datenbasis bestätigt, die Wertung in Teilprojekt 1 bleibt unverändert.

Ammoniumacetat ist in der Liste "Inert Ingredients Permitted for Use in Nonfood Use Pesticide Products"³⁹ aufgeführt.

Die Ableitung eines Acceptable Daily Intake (ADI) wurde wegen geringer Gesundheitsgefahren nicht als nötig erachtet (WHO, 1982).

3.11.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die (Nicht-)Einstufung blieb unverändert (ECHA C&L Inventory, 2019).

³⁸ der angegebene NOAEL von 22 mg/kg x d stellt den Ammoniumgehalt des Kontrollfutters dar

³⁹ <http://www2.epa.gov/pesticide-registration/inert-ingredients-overview-and-guidance> Abfrage Januar 2016

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.11.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen im worst case-Fall (Berechnung auf Basis der Einsatzmengen) folgende Werte vor:

Ammoniumacetat (Einsatz nur an ca. 120 d/a (Wintershall) bzw. ganzjährig (Neuhof- Ellers))	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	-			
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	worst case: 11,86 mg/L Anmerkung: Wert kalkuliert aus Verbrauch von ca. 6,6 t (Mittelwert 2015-2018), Abstoß von 1.669.135 m ³ (Mittelwert 2015-2018) und Einsatz an 120 d/a			
Werk Neuhof-Ellers Einleitung	worst case: 114,50 mg/L Anmerkung: Wert kalkuliert aus Verbrauch von ca. 81 t (Mittelwert 2015-2018), Abstoß von 707.425 m ³ (Mittelwert 2015-2018)			

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien. Die EFSA (EFSA, 2012) verweist im Rahmen einer Bewertung als Pestizid auf die Datenlücken zu Umweltkonzentrationen.

3.11.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.11.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 5,17 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von gerundet 180 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 18 mg/L.

3.11.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Bei der ausführlichen Bewertung zeigten sich Unsicherheiten des DNEL hinsichtlich der Qualität der kritischen Studie im Registrierungsdossier. Eine Überprüfung von zwei weiteren Datensätzen ergab, dass der DNEL auch auf Basis dieser Studien bestätigt werden konnte. Somit wird die Bewertung aus Teilprojekt 1 bestätigt.

3.11.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.11.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration in Höhe von 180 mg/L wird von den kalkulierten Einleitungswerten (worst case-Basis) unterschritten (Worst Case Abschätzung: $\leq 114,5$ mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 18 mg/L), überschreitet im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers die Einleitung Neuhof-Ellers diesen Wert. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors von 537-701 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) liegt keine Überschreitung mehr vor.

3.12 Ulexit, calciniert

3.12.1 Substanzidentifikation

Die Substanz ist ein Calcium-Natrium-Boratmineral.

CAS-Nummer	92908-33-3
EINECS-Nummer	296-662-5
Summenformel	$\text{NaCa}[\text{B}_5\text{O}_6(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
IUPAC Name	Ulexite ($\text{CaNaH}_{12}(\text{BO}_3)_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), calcined
Synonyme	Calcined ulexite, sodium borate and anhydrous calcium
Strukturformel	nicht verfügbar (Kristallstruktur)
Smiles	nicht verfügbar

3.12.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers ist die Substanz nicht eingestuft. Die meisten Notifizierer stufen sie gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 wie folgt ein (ECHA C&L Inventory, 2016):

Einstufung (n=15 von 17 Notifiers)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Augenreizung, Kategorie 2	H319: Verursacht schwere Augenreizung
Reproduktionstoxizität, Kategorie 1A	H360: Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen.

3.12.3 Physiko-Chemische Daten

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	nicht anwendbar
Wasserlöslichkeit	6-7 g/L bei 20 °C
Dampfdruck	nicht anwendbar
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log $P_{o/w}$)	keine Daten vorhanden
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	960 °C
pH-Wert	9-9,4 bei 22 °C
Flammpunkt	entfällt
Siedepunkt	keine Daten vorhanden

3.12.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Ulexit dient in der Landwirtschaft als Langzeitdüngemittel und wird auch als Prozessregler und Prozesshilfsmittel verwendet.

Die Substanz ist nicht unter REACH registriert, sondern nur vorregistriert. Gemäß Sicherheitsdatenblatt ist sie als mineralischer Naturstoff gemäß Anhang V.7 ausgenommen von der Registrierungspflicht.

3.12.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Ulexit ist ein Borsalz. Borate werden gut oral aufgenommen, zu Borsäure metabolisiert, welche überwiegend mit dem Urin ausgeschieden wird. Borate beeinträchtigen die Reproduktionsleistung und schädigen die Testes. Nach den vorliegenden Daten wirken sie nicht mutagen oder kanzerogen. Zu Ulexit selbst liegen nur wenige Daten vor. Bei Einnahme größerer Mengen können Übelkeit und Beschwerden im Magen-Darmtrakt auftreten (Sicherheitsdatenblatt). Weitere Daten zur Humantoxizität liegen nicht vor. Damit ist die Datenlage für die Substanz selbst unzureichend für eine Bewertung. Für eine Bewertung auf Basis des Borgehaltes ist die Datenlage gut.

3.12.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Bereits im Rahmen des Teilprojektes 1 war mangels geeigneter stoffspezifischer Daten eine differenziertere Bewertung erforderlich. Diese erfolgte im Hinblick auf die kritische Komponente Bor in Ulexit. Auf Basis registrierter Borverbindungen wurde unter Extrapolation auf den Borgehalt in Ulexit ein DNEL und eine tolerable Trinkwasserkonzentration abgeleitet. Bei der ausführlichen Datenrecherche wurden keine zusätzlichen relevanten Daten zu Ulexit gefunden. Zu Bor und seinen Verbindungen waren relevante identifizierte Übersichtsarbeiten NLM (2019b) und EPA (2019).

3.12.7 Humantoxikologische Charakterisierung

Nachdem für Ulexit keine Daten vorliegen, werden im Folgenden Studien zu verschiedenen anderen Borverbindungen referiert.

3.12.7.1 Toxikokinetik

Human- und Tierstudien zeigten eine nahezu vollständige Resorption verschiedener Borverbindungen nach oraler Exposition. Dermal werden Borverbindungen nicht resorbiert, solange die Haut nicht geschädigt ist. Nach systemischer Aufnahme werden sie im ganzen Körper verteilt, gegenüber anderen Kompartimenten sind die Konzentrationen in Knochen erhöht. Im Organismus findet keine Metabolisierung statt, die Ausscheidung erfolgt innerhalb weniger Tage überwiegend mit dem Urin.

3.12.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die akute Toxizität ist gering. Die LC50-Werte für Borax und Borsäure waren $> 2000 \text{ g/m}^3$. Die oralen LD50-Werte für Borsäure in Ratten lagen im Bereich 3450-4080 mg/kg, die für Borax waren $> 2500 \text{ mg/kg}$. Die dermalen LD50-Werte waren für beiden Verbindungen $> 2000 \text{ mg/kg}$ (ECHA Dissemination, 2016).

Borsäure und Natriumtetraborat wirkten nicht oder nur minimal hautreizend, die im Registrierungsdossier referierten Studien berichten eine augenreizende Wirkung, jedoch unterhalb der Einstufungsgrenze. Dennoch wurden für die verschiedenen stark hydratisierten Formen von Borax (nicht aber Borsäure) als augenreizend Kat 2, H319 eingestuft (ECHA Dissemination, 2016). In der harmonisierten Einstufung sind beide Substanzen nicht als augenreizend klassifiziert (ECHA C&L Inventory, 2016).

Borsäure und Natriumtetraborat-pentahydrat waren in Meerschweinchentests nicht sensibilisierend (ECHA Dissemination, 2016).

3.12.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Weir und Fisher (1972) exponierten Ratten für 2 Jahre gegenüber Borax und Borsäure im Futter in Dosen von jeweils 5,9, 17,5 und 58,5 mg B/kg x d. Die höchste Dosis verursachte verminderte Gewichtszunahme und klinische Anzeichen von Toxizität. Bei dieser Dosis zeigte sich auch Testesatrophie, nicht aber in den niedrigeren Dosisgruppen (NOAEL 17,5 mg B/kg x d). Dieselben Autoren führten auch chronische Studien mit Hunden durch, wobei ebenfalls Testesatrophien mit verminderter Spermienproduktion auftraten (LOAEL 29,2 mg B/kg x d, NOAEL 8,8 mg/kg x d). Die Studien an Hunden wurden aber nur mit kleinen Gruppen (4 pro Geschlecht und Dosis) durchgeführt.

3.12.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Reproduktionstoxische Effekte bei männlichen Tieren stellten bei langfristiger Exposition den empfindlichsten Endpunkt dar (siehe Abschnitt 3.12.7.3). In einer Mehrgenerationenstudie von Weir und Fisher (1972) an Ratten mit gleicher Dosierung wie in der chronischen Studie erfolgte bei der höchsten Dosis keine Fortpflanzung. Männchen wiesen Testesatrophien mit verminderter Spermienproduktion auf, Weibchen verminderte Ovulationsraten. Auch die Verpaarung behandelter Weibchen mit Kontrollmännchen führte zu keinem Fortpflanzungserfolg (NOAEL bzw. LOAEL 17,5 bzw. 58,5 mg B/kg x d). In einer „Continuous Breeding“-Studie an Mäusen mit Exposition gegenüber Borsäure mit bis zu 9000 mg/kg Futter (220 mg B/kg x d) wurden bereits bei der niedrigsten Dosis von 1000 mg/kg Futter (LOAEL 27 mg B/kg x d) in der F0-Generation verminderte Spermienmotilität beobachtet, in der F1-Generation zusätzlich verringerte Spermienzahlen, verkürzte Zyklusdauer und erhöhte Uterusgewichte sowie verminderte Fetengewichte der F2-Generation (Fail et al., 1998).

In einer Teratogenitätsstudie von Price et al. (1996) wurden Ratten im Futter während der gesamten Trächtigkeit gegenüber 0,025; 0,050; 0,075; 0,1 und 0,2 % Borsäure (3,3; 6,3; 9,6; 13,3 und 25 mg B/kg x d) exponiert und die Feten am Trächtigkeitstag 20 untersucht. Bei Dosen $\geq 13,3$ mg B/kg x d waren die Fetengewichte vermindert und es traten vermehrt Fehlbildungen des Skeletts auf (NOAEL 9,6 mg B/kg x d). In einer Teilstudie mit gleichen Futterkonzentrationen wurden die Nachkommen bis zum Ende der Laktation gehalten und dann untersucht. Beobachtete Effekte waren in der höchsten Dosisgruppe erhöhte postnatale Mortalität und Skelettfehlbildungen (NOAEL bzw. LOAEL 12,9 bzw. 25,3 mg B/kg x d). Auf Basis dieser Studie sowie Vorläuferstudien (Heindel et al., 1992) wurde von EPA (US EPA, 2004; 2019) eine Benchmarkdosis (BMDL05) für verminderte Fetengewichte in Höhe von 10,3 mg B/kg x d errechnet. Auch im Registrierungsdossier ist dies eine Schlüsselstudie für Entwicklungstoxizität, des Weiteren eine Studie an Kaninchen mit einem NOAEL und LOAEL

von 21,8-21,9 und 43,7-43,5 mg B/kg x d für erhöhte pränatale Mortalität und vermehrte Fehlbildungen (ECHA Dissemination, 2016; US EPA, 2004; 2019).

3.12.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Überwiegend erwiesen sich Borverbindungen in vitro und in vivo nicht gentoxisch. Negative Befunde wurden erhalten in Ames-Tests, im Mauslymphomtest und anderen Mutagenitäts- sowie Klastogenitätstests an Säugerzellen in vitro mit oder ohne metabolische Aktivierung sowie hinsichtlich der Induktion unplanmäßiger DNA-Synthese in Rattenhepatozyten in vitro. Ein Mikronukleustest in vivo an Mäusen erbrachte ebenfalls ein negatives Resultat (ECHA Dissemination, 2016; US EPA, 2004; 2019).

In der unter Abschnitt 3.12.7.3 referierten Studie von Weir und Fisher (1972) wurde nach chronischer Exposition von Ratten in Futterkonzentrationen bis zu 58,5 mg B/kg x d keine kanzerogenen Effekte beobachtet. Eine im Rahmen des National Toxicology Program durchgeführte Studie an Mäusen (NTP, 1987) wurde mit Exposition gegenüber 2500 und 5000 mg/kg Futter Borsäure (ca. 48 und 96 mg B/kg x d) durchgeführt. Bei der höchsten Dosis war die Überlebensrate, besonders bei Männchen, deutlich verringert. Erhöhte Inzidenzen für hepatozelluläre und subkutane Tumoren waren nicht klar dosisabhängig und lagen noch im Rahmen historischer Kontrollen. Sie wurden von den Autoren nicht als behandlungsbedingt angesehen (no evidence of carcinogenicity). Weitere Langzeitstudien, welche keine kanzerogene Wirkung zeigten, genügen nicht den heutigen Standards (US EPA, 2004; 2019).

3.12.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Humantoxikologische Beurteilungswerte für Ulexit liegen nicht vor. Substanzen, welche Bor enthalten, sind wegen ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften in der SVHC-Liste (Substances of Very High Concern) aufgeführt⁴⁰. Im REACH Registrierungs-dossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung nach oraler Langzeitexposition mit Borsäure (H_3BO_3 , CAS-Nr. 10043-35-3) von 0,98 mg/kg x d abgeleitet, der auf reproduktionstoxischen Effekten basiert. Auf derselben Bewertungsbasis resultiert für Borax ($\text{B}_4\text{Na}_2\text{O}_7$, CAS-Nr. 1330-43-4) ein DNEL von 0,79 mg/kg x d (ECHA Dissemination, 2016). Der niedrigere dieser beiden DNEL wird mangels geeigneter Beurteilungswerte für Ulexit in dieser vorläufigen Einschätzung für eine Bewertung der humantoxikologischen Eigenschaften von Ulexit herangezogen.

3.12.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Bei einer ausführlichen Prüfung der Daten des Registrierungs-dossiers sowie weiterer Übersichtsarbeiten zeigte sich übereinstimmend eine Wertung fruchtschädigender Effekte als kritischer Endpunkt einer Borintoxikation. Die EPA errechnete auf Basis dieser Effekte eine Benchmarkdosis (BMDL05) in Höhe von 10,3 mg/kg x d, was unter Berücksichtigung eines Extrapolationsfaktors von 66 (zur Berücksichtigung von Inter- und Intraspeziesdifferenzen mittels stoffspezifischer kinetischer Daten) eine Referenzdosis (RfD) von 0,16 mg B/kg x d, aufgerundet auf 0,2 mg B/kg x d ergibt (US EPA, 2004; 2019). Da die Referenzdosis der EPA aufgerundet wurde, ist der effektive Extrapolationsfaktor nur $10,3 : 0,2 = 51,5$, also niedriger

⁴⁰ <http://echa.europa.eu/registry-of-submitted-svhc-intentions/-/substance-rev/2845/term>, Abfrage Oktober 2015

als im Registrierungsossier: Im Registrierungsossier wird für die Ableitung des DNEL für die orale Exposition der Allgemeinbevölkerung ebenfalls eine BMDL05 verwendet (aller Anschein nach die gleiche wie bei EPA) und ein Extrapolationsfaktor von 60 verwendet, welcher nicht aufgeschlüsselt ist. Es resultieren als DNEL für Borsäure und Borax DNEL von 0,98 und 0,79 mg/kg x d. Die entsprechenden Werte auf Basis der aufgerundeten Referenzdosis der EPA wären 1,14 und 0,93 mg/kg x d. Bei dieser Sachlage wird die Bewertung aus Teilprojekt 1 beibehalten (DNEL von 0,79 mg/kg x d).

3.12.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung der Substanz durch die Notifizierer wurde nicht geändert (ECHA C&L Inventory, 2019).

Ein Vorschlag für eine Umstufung von Borverbindungen von Kategorie 1B, H360FD nach Kategorie 2, H361d wegen gesicherten Effekten in Tierstudien bei unklarer Humanrelevanz (Duydu et al., 2016) hat keinen Einfluss auf die quantitative Bewertung.

Der Vorschlag zur Aufnahme diverser Borverbindungen in die Kandidatenliste für REACH Annex XIV (Verzeichnis zulassungspflichtiger Stoffe) im Jahre 2010 wurde bis dato nicht weiterverfolgt (ECHA Dissemination, 2019).

Die bewertungsrelevanten Studien sowie die DNEL-Ableitungen für Borsäure und Borax in den aktuellen Registrierungsossiers (ECHA Dissemination, 2019) entsprechen denen vom Stand 2016. Die Referenzdosisableitung der US-EPA wurde zwischenzeitlich nicht aktualisiert. Weitere bewertungsrelevante Daten konnten weder für Ulexit, noch für Borsäure oder Borax gefunden werden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.12.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (kalkuliert aus Bestimmungen von Bor unter Berücksichtigung eines Borgehaltes von Ulexit von 14 %, Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Ulexit (berechnet, BG für Bor 0,1 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	42	14,51	24,21	30,00
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	-	-	-	-
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	-	-	-	-

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

Es ist anzumerken, dass diese Borgehalte in den Abwässern nicht allein aus dem Einsatz des AHS resultieren, sondern voraussichtlich auch vom Borgehalt des Rohsalzes beeinflusst wird.

3.12.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.12.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Für Ulexit liegen zur Bewertung der Humantoxizität keine Beurteilungswerte vor. Der DNEL für Borax von $0,79 \text{ mg/kg} \times d$ entspricht einer Trinkwasserkonzentration von $27,65 \text{ mg/L}$ (Annahmen: 70 kg , $2 \text{ L Trinkwasser/d}$). Da der Boranteil in Ulexit mit 14% niedriger ist als in Borax ($21,5 \%$), wäre ein auf dem Borgehalt basierter **Trinkwasserwert $27,65 \text{ mg/L} \times 1,54$ ($21,5 \% : 14 \% = 1,54$) = gerundet 43 mg/L . Falls eine Quotierung von 10% Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von $4,3 \text{ mg/L}$.**

3.12.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Eine ausführlichere Überprüfung der Daten bestätigte die fruchtschädigenden Eigenschaften von Borverbindungen als kritischen Endpunkt und die im Registrierungsossier zur Ableitung des DNEL verwendeten Studien. Die DNEL-Ableitung im Registrierungsossier basiert methodisch auf dem Verfahren der EPA (Benchmarkdosis auf Basis derselben Studien wie im Registrierungsossier als Ausgangspunkt für Referenzdosen). Beide kommen zu nahezu identischen Ergebnissen. Diese unterscheiden sich (bei identischer Benchmarkdosis als Ausgangspunkt der Ableitung) nur durch die Wahl der Extrapolationsfaktoren und Rundung der Ergebnisse bei EPA. Da als Endergebnis die DNEL niedriger sind als die von der EPA abgeleiteten Referenzdosen (RfD) für Borsäure und Borax, wird die Bewertung aus Teilprojekt 1 beibehalten.

3.12.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.12.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration von 43 mg/L wird von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Maximalwert $30,00 \text{ mg/L}$). Falls eine Quotierung von 10% Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration $4,3 \text{ mg/L}$), überschreiten die gemessenen Konzentrationen im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers durchgängig diesen Wert. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors von 677 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) liegt keine Überschreitung mehr vor.

3.13 C12-C14-Fettalkohole

3.13.1 Substanzidentifikation

Es handelt sich bei Vegarol 1214 (Handelsname) um ein Substanzgemisch aus C12-C14-Alkoholen mit den aliphatischen Alkoholen 1-Dodecanol (ca. 65-80 %) und 1-Tetradecanol (20-35 %) als Hauptkomponenten, mit geringen Anteilen an 1-Decanol und weiteren aliphatischen Alkoholen⁴¹.

CAS-Nummer	112-53-8/112-72-1 für 1-Dodecanol /1-Tetradecanol
EINECS-Nummer	203-982-0/204-000-3 für 1-Dodecanol /1-Tetradecanol
Summenformel	nicht angegeben (Gemisch)
IUPAC Name	nicht angegeben (Gemisch)
Synonyme	Vegarol 1214, Lauryl myristyl alcohol
Strukturformel	nicht angegeben (Gemisch)
Smiles	nicht angegeben (Gemisch)

3.13.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers ist die Substanz gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 wie folgt eingestuft (ECHA C&L Inventory, 2016):

Einstufung	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Augenreizung, Kategorie 2	H319: Verursacht schwere Augenreizung
Aquatische Toxizität, Kategorie 1	H400: Sehr giftig für Wasserorganismen

⁴¹ Sicherheitsdatenblatt Berg und Schmidt, Version 7.2.2014

3.13.3 Physiko-Chemische Daten

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	0,9048 g/cm ³
Wasserlöslichkeit	1,0-1,3 mg/l
Dampfdruck	0,8-3,8 Pa bei 38 °C
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	nicht angegeben
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	nicht angegeben
Schmelzpunkt	24-39 °C
pH-Wert	nicht angegeben
Flammpunkt	259-275 °C
Siedepunkt	229-294 °C

3.13.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Vegarol 1214 ist eine farblose Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch nach langkettigen aliphatischen Alkoholen. Das Gemisch wird als Ausgangsmaterial für Tenside verwendet, weiterhin auch als Emulsionsstabilisator für Cremes und Lotionen, in Lippenstiften und Salben⁴².

Für beide Hauptkomponenten liegt eine Registrierung vor (beide 100000-1000000 t/a).

3.13.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Falls nicht anders angegeben, wurden die stoffspezifischen toxikologischen Eigenschaften der Hauptkomponenten aus den REACH Registrierungs dossiers (ECHA Dissemination, 2016) sowie WHO (1999a) entnommen.

Linear aliphatische Alkohole werden gut oral aufgenommen und über den Fettsäurestoffwechsel pfad u.a. zu CO₂ metabolisiert. In subchronischen Tierstudien wurden bis zur höchsten getesteten Dosis für 1-Dodecanol keine toxischen Effekte beobachtet, leichte hämatologische Veränderungen in männlichen Tieren wurden dabei im Registrierungs dossier nicht als relevant erachtet. Zur Substanzbewertung wurde eine subchronische Studie zu 1-Hexanol (read-across) herangezogen. Dieselbe Studie diente auch zur Bewertung von 1-Tetradecanol. Die vorliegenden Daten des Registrierungs dossiers ergeben keine Hinweise auf eine mutagene, kanzerogene oder reproduktionstoxische Wirkung der beiden Alkohole, wobei allerdings keine Kanzerogenitätsstudien nach heutigen Standards vorliegen. Die Datenlage für quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität (oral) der beiden Hauptkomponenten des Gemisches kann als ausreichend bezeichnet werden, es werden die Daten von strukturverwandten Substanzen herangezogen.

⁴² <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/6395/212835/Vegarol-1214>, Abfrage Oktober 2015

3.13.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Zu Dodecanol wurden in der Recherche mehrere, ältere Übersichtsarbeiten identifiziert (OECD, 1998; WHO, 1998; 1999a), sowie die MAK-Begründung des deutschen Arbeitsplatzgrenzwertes (Greim, 2001a), zusätzlich eine Datenzusammenstellung der US EPA aus dem HPVIS (High Production Volume Information System)⁴³, welche aber keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Daten enthielt, ebenso wie NLM (2019b). Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien waren im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden.

Die Recherche zu Tetradecanol (o.V., 1988) HSDB lieferte ebenfalls eine MAK-Begründung des deutschen Arbeitsplatzgrenzwertes (Greim, 2001b). Weitere Übersichtsarbeiten wurden identifiziert, lieferten aber keine neuen bewertungsrelevanten Daten (NLM, 2019b; o.V., 1988; OECD, 2006a; b). Es liegt weiterhin eine neuere Studie zur Sensibilisierung von Geier et al. (2006) vor.

3.13.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.13.7.1 Toxikokinetik

Langkettige aliphatische Alkohole werden im Organismus rasch zu den entsprechenden Aldehyden und Carbonsäuren oxidiert (WHO, 1998). Die Fettsäuren mit einer Kettenlänge im Bereich von ≥ 12 C-Atomen werden im Darm resorbiert und im Organismus in Chylomikronen und Low-Density-Lipoproteinen verteilt, Laurinsäure (Dodecansäure) auch als freie Säure. Sie können als Triglyzeride in Fettgeweben gespeichert werden und dienen durch beta-Oxidation unter Bildung von Acetyl-CoA zur Energiegewinnung. Als Stoffwechselprodukt wird CO₂ abgeatmet (o.V., 1987; OECD, 2014; WHO, 1998).

3.13.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Für Dodecanol und Tetradecanol lagen die oralen und dermalen LD50-Werte durchwegs über 2000 mg/kg (Greim, 2001a; b). Beide Alkohole wirkten in einigen Studien nicht, in anderen Studien leicht hautreizend, die Effekte waren aber nicht einstufungsrelevant. Beide Substanzen wirken aber augenreizend gemäß Kat 2 H319. In Maximierungstests an Meerschweinchen waren Dodecanol und Tetradecanol nicht sensibilisierend (ECHA Dissemination, 2016). In einem humanen Maximierungstest mit je 25 Freiwilligen waren beide Substanzen (4 % bzw. 12 % in Petrolatum) nicht sensibilisierend. In einem weiteren Test wurden bei Tetradecanol in 2/25 Personen eine positive Reaktion beobachtet. Bei Patchtestung von 1664 Patienten mit Ekzemen wurden 4 bzw. 15 Fälle mit positiver Reaktion auf 5 bzw. 10 % Dodecanol in Petrolatum beobachtet (OECD, 1998; Opdyke, 1973). Bei Greim werden beide Alkohole als nicht sensibilisierend bewertet, da positive Reaktionen nur bei Personen mit Hauterkrankungen beobachtet wurden, welche Sensibilisierung begünstigen und die klinische Relevanz damit unklar sei (Greim, 2001a; b). Bei einem Test an 144 Metallarbeitern wurden 4 Fälle von Sensibilisierung gegenüber 10 % Dodecanol in Petrolatum berichtet, weitere Fälle waren wegen der schon merklichen Reizwirkung von nicht eindeutiger Aussagekraft (Geier et al., 2006). Ein neuerer Fallbericht beschreibt nach einer Sensibilisierung

⁴³ <http://ofmpub.epa.gov/opthpv/quicksearch.display?pChem=100787> Abfrage Januar 2016

gegenüber einem Deodorant in Patch-tests mit einzelnen Inhaltsstoffen eine positive Reaktion auf die Komponente Tetradecanol (Corazza et al., 2013).

3.13.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

In einer subchronischen Studie an Ratten mit parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gemäß OECD Richtlinie 422 (Futterkonzentrationen von 1500, 7500 und 30.000 mg/kg Futter, ca. 100, 500, 2000 mg/kg x d) verursachte Dodecanol bis zur höchsten getesteten Dosis keine schädlichen Effekte. Zwar wurden bei männlichen Tieren ab 7500 mg/kg Futter reduzierte Leukozytenzahlen beobachtet, jedoch im Registrierungsossier nicht als toxikologisch relevant bewertet (ECHA Dissemination, 2016). Bei Greim (2001a) wird diese Studie mit einem NOAEL von 100 mg/kg x d berichtet. Die Originalstudie ist nicht zugänglich.

Zur Ableitung des DNEL für beide Alkohole diente in den entsprechenden Registrierungsossiers in einem Kategorieansatz zu langkettigen Alkoholen eine subchronische Rattenstudie mit 1-Hexanol, bei der bis zur höchsten getesteten Dosis von 1127 mg/kg x d (Männchen) bzw. 1143 mg/kg x d (Weibchen) keine adversen Effekte beobachtet wurden. Weitere Studien mit Hexadecanol stützen diese Befunde (ECHA Dissemination, 2016; OECD, 1998).

3.13.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In der o.g. subchronischen Studie an Ratten gemäß OECD Richtlinie 422 verursachte Dodecanol bis zur höchsten getesteten Dosis von 30000 mg/kg Futter (ca. 2000 mg/kg x d) außer einer leichten, aber nicht statistisch signifikanten Reduktion der Fertilität keine schädlichen Effekte. In der zur Ableitung des DNEL verwendeten subchronischen Studie (siehe Abschnitt 3.13.7.3) wurden keine Effekte an den Reproduktionsorganen beobachtet. Auch andere aliphatische Alkohole wirkten nicht reproduktionstoxisch oder fruchtschädigend (ECHA Dissemination, 2016; OECD, 1998). Diese Studie mit einem NOAEL von 2000 mg/kg x d diente in einem Read-across-Ansatz auch zur Bewertung dieses Endpunkts für Decanol (ECHA Dissemination, 2016).

3.13.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Dodecanol, Tetradecanol und andere längerkettige aliphatische Alkohole waren im Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. 2-Ethyl-hexan-1-ol verursachte im Mauslymphomtest in vitro mit oder ohne metabolische Aktivierung keine Genmutationen, ebenso nicht Behenalkohol (Docosan-1-ol) in V79 Hamsterzellen. C10-C16-Alkohole induzierten in CHO Hamsterzellen mit oder ohne metabolische Aktivierung keine Chromosomenaberrationen. Ein Mikronukleustest mit Dodecanol in Mäusen erbrachte ein negatives Resultat (ECHA Dissemination, 2016; OECD, 1998; WHO, 1998).

Dodecanol wirkte bei dermalen Exposition von Mäusen selbst nicht kanzerogen, aber als Kokanzerogen bei gleichzeitiger Exposition mit Benzo[a]pyren sowie beide Alkohole als schwache Tumor-Promotoren nach Initiation mit 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (ECHA Dissemination, 2016; OECD, 1998).

3.13.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungsossier wird für beide Hauptkomponenten übereinstimmend ein DNEL für die orale Langzeitexposition der Allgemeinbevölkerung von 75 mg/kg x d abgeleitet, basierend auf Effekte wiederholter Exposition (ECHA Dissemination, 2016).

Andere humantoxikologische Beurteilungswerte liegen uns nicht vor (WHO (1999a): „no safety concern“).

3.13.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Im Rahmen der ausführlichen Recherche wurden keine zusätzlichen relevanten Daten für beide Substanzen gefunden.

In beiden Registrierungsossiers ist als Schlüsselstudie eine Studie mit subchronischer Exposition und parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (OECD 422, siehe Abschnitte 3.13.7.3 und 3.13.7.4) aufgeführt, welche aber dennoch nicht als Basis zur Ableitung der DNELs herangezogen wird (siehe im Folgenden).

Die Bewertung dieser Studie ist allerdings in unterschiedlichen Quellen widersprüchlich: in den Registrierungsossiers wird diese Studie mit einem NOAEL von 2000 mg/kg x d gewertet, bei Greim (2001a) mit einem NOAEL von 100 mg/kg x d berichtet (offensichtlich Übernahme der Bewertung der Autoren: Danish National Food Agency). In den Registrierungsossiers wurde die beobachtete Abnahme der Leukozyten als toxikologisch nicht signifikant angesehen. Auch Greim gibt die Studienergebnisse mit dem Kommentar wieder, dass dieser Effekt keine Veränderungen des Differenzialblutbildes nach sich zog (was als Hinweis auf eine mögliche Relativierung des NOAEL angesehen werden kann). Im Registrierungsossier für 1-Decanol wird diese Studie mit einem No Effect Level (NOEL) von 100 mg/kg x d (also nicht als advers) und einem NOAEL von 2000 mg/kg x d gewertet. Nachdem die historischen Kontrollwerte eine Variationsbreite von 4-5 für Leukozytenzahlen aufweisen (siehe z.B. Han et al., 2010; Petterino and Argentino-Storino, 2006), erscheint diese Wertung akzeptabel. Damit ist der NOAEL dieser Studie höher als der zur Ableitung des DNEL in den Registrierungsossiers verwendete. Eine DNEL-Ableitung gemäß ECHA (2012a) ergäbe mit den Extrapolationsfaktoren 2 (subchronisch-chronisch), 4 (Scaling, kein weiterer Faktor wegen der Metabolisierung der langkettigen Alkohole bei Mensch und Tier über denselben Stoffwechselweg) und 10 (Intraspeziesvarianz), gesamt 80, einen DNEL von 25 mg/kg x d.

In den Registrierungsossiers für Dodecanol und Tetradecanol wird nicht die beschriebene Schlüsselstudie mit Dodecanol zur Ableitung des DNEL verwendet, sondern in einem Kategorie-Ansatz eine subchronische Rattenstudie mit 1-Hexanol mit einem NOAEL von 1127 mg/kg x d. Auf diesen NOAEL wurde ein Extrapolationsfaktor von 15 zur Ableitung des DNEL in Höhe von 75 mg/kg x d angewendet (1,5 zur Zeitextrapolation, da subchronische und chronische Studien ähnliche NOAEL-Werte lieferten, 2 für Interspeziesvariation, da Hundestudien ähnliche NOAEL-Werte wie Rattenstudien lieferten, 5 für Intraspeziesvarianz). Bei der Vorgehensweise gemäß ECHA (2012a) würde ein Faktor von 10 für Intraspeziesvarianz zum Ansatz gebracht, es ergäbe sich ein DNEL von 38 mg/kg x d.

Bei dieser Sachlage wird die Studie mit Dodecanol mit einem NOAEL von 2000 mg/kg x d für die Ableitung des DNEL verwendet. Der DNEL für Dodecanol ergibt sich nach Berücksichtigung der weiteren Standardfaktoren nach ECHA (2012a), siehe oben, zu 25 mg/kg x d. Dieser auf

Dodecanol-Daten basierende DNEL wird als Bewertungsmaßstab zugrunde gelegt und mangels stoffspezifischer Daten auch für Tetradecanol verwendet.

Für beide Alkohole leitete die WHO keine ADI-Werte ab (no safety concern) (ECHA Dissemination, 2016).

3.13.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Neue Erkenntnisse zur Einstufung von Vegarol 1214 liegen nicht vor.

Die Registrierungs dossiers für 1-Dodecanol und 1-Tetradecanol wurden mittlerweile wesentlich umgestaltet (ECHA Dissemination, 2019). Zur Ableitung des DNEL für beide Substanzen wurde eine subchronische Studie mit Dobanol 45 (C14-C15-Alkohole) herangezogen, welche einen NOAEL von 3548 mg/kg x d berichtet. Mittels eines Gesamtfaktors von 80 wurden DNELs von 44,4 bzw. 44,5 mg/kg x d abgeleitet. Neben weiteren Studien mit vergleichbar hohen NOAEL-Werten für Hexadecanol und Octadecanol wurde auch die in der Fassung von 2016 (ECHA Dissemination, 2016) als DNEL-Basis verwendete subchronische Studie mit Hexanol mit einem NOAEL von 1127 mg/kg x d als unterstützend angeführt.

In beiden Registrierungs dossiers wurde, wie bereits 2016, als Schlüsselstudie zur Bewertung des oralen Pfades die Studie mit Dodecanol mit subchronischer Exposition und parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (nach OECD 422) aufgeführt, aber nicht als Basis zur Ableitung der DNELs herangezogen. Die mittlerweile zusätzlich verfügbaren Daten haben keine Auswirkungen auf die im Teilbericht 2 vorgenommene Bewertung, da die letztgenannte Studie auch die Effekte auf Reproduktion und Nachkommen untersuchte und in einem niedrigeren DNEL resultiert.

Weitere bewertungsrelevante Daten wurden nicht gefunden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.13.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (berechnet auf Basis der beiden Komponenten, Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt). Alle Werte lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Vegarol 1214 (BG von 1-Dodecanol und 1-Tetradecanol je 0,01 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Werra/ Standort Hattorf Einleitung	-	-	-	-
Werk Werra/ Standort Wintershall Einleitung	-	-	-	-
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	42	0,02	0,02	0,02

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.13.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.13.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 75 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 2625 mg/L, gerundet 2600 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 260 mg/L.

3.13.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Unter Berücksichtigung der Wertung einer subchronischen Studie zu Dodecanol mit parallelem Screeningtest auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gemäß OECD Richtlinie 422 resultiert ein DNEL von 25 mg/kg x d.

Diese Bewertung auf der Basis zu stoffspezifischen Daten zu Dodecanol scheint geeigneter als die Vorgehensweise in den Registrierungsdossiers zu Dodecanol und Tetradecanol, in denen DNELs auf Basis einer Studie zu Hexanol abgeleitet wurden. Der hier abgeleitete DNEL ist um den Faktor 3 niedriger als der im Registrierungsdossier abgeleitete. Als Gründe sind die Verwendung stoffspezifischer Daten (statt Read-across) sowie die unterschiedlichen methodischen Vorgehensweisen zu nennen.

Der DNEL entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 875 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d), bei 10 % Quotierung 88 mg/L.

3.13.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.13.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von den berichteten Einleitungswerten unterschritten (Summe der Bestimmungsgrenzen: 0,02 mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 260 mg/L), unterschreiten die gemessenen Konzentrationen ebenfalls diesen Wert, auch ohne weitere Verdünnungsfaktoren zu berücksichtigen.

3.14 C16-C18-Alkylamine

3.14.1 Substanzidentifikation

Genamin SH100 (Handelsname) ist ein Gemisch von hydrierten Talgfettaminen mit einer Kettenlänge von C16-C18, mit den Hauptkomponenten Hexadecylamin und Octadecylamin.

CAS-Nummer	90640-32-7, 143-27-1/124-30-1 für Hexadecylamin/Octadecylamin
EINECS-Nummer	292-550-5, 205-596-8 /204-695-3 für Hexadecylamin/Octadecylamin
Summenformel	nicht angegeben (Gemisch)
IUPAC Name	C16-18-(even numbered)-alkylamines
Synonyme	Genamin SH100
Strukturformel	nicht angegeben (Gemisch)
Smiles	nicht angegeben (Gemisch)

3.14.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Die „Joint-Entry“-Einstufung (Selbsteinstufung gemäß dem Dossier einer gemeinsamen REACH-Registrierung mehrerer Hersteller) gemäß der CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 ist wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben (nach ECHA, 2012a). Diese entspricht auch den Angaben aus dem Sicherheitsdatenblatt.

Einstufung (Joint Entry)	H-Satz (Gefahrenhinweis)
Aspirationstoxizität, Kategorie 1	H304: Kann bei Verschlucken und Eindringen in die Atemwege tödlich sein
Hautreizung, Kategorie 2	H315: Verursacht Hautreizungen
Augenreizung, Kategorie 1	H318: Verursacht schwere Augenschäden
Spezifische Zielorgan-Toxizität (wiederholte Exposition), Kategorie 2	H373: Kann bei längerer oraler Exposition Gastrointestinaltrakt, Leber und Immunsystem schädigen

3.14.3 Physiko-Chemische Daten

Die Angaben wurden, wenn nicht anders angegeben, dem Sicherheitsdatenblatt des Herstellers entnommen (im Registrierungsdossier z.T. abweichend).

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	0,8 g/cm ³ (60 °C)
Wasserlöslichkeit	< 1 µg/L (berechnet)
Dampfdruck	ca. 0,0079 Pa (20 °C)
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	ca. 7,6 (berechnet)
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	ca. 39 °C
pH-Wert	11,5
Flammpunkt	ca. 168 °C
Siedepunkt	300 °C (13 mbar)

3.14.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Genamin SH100 weist bei Raumtemperatur eine pastenartige Konsistenz auf. Es ist farblos bis leicht gelblich und besitzt einen charakteristischen Amingeruch. Es wird im Bergbau als Antibackmittel bzw. Sammler für die Flotation verwendet. Das Substanzgemisch ist vollständig registriert unter REACH (10000-100000 t/a).

3.14.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die folgenden Angaben wurden dem REACH Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2016), ECB (2008) und NLM (2019b) entnommen. Angaben zu Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (ADME) liegen nicht vor. Zur chronischen Toxizität liegt eine ältere chronische Rattenstudie vor, welche einen NOAEL von 10 mg/kg x d berichtet. Allerdings wurde sie von ECHA (2017) nicht als ausreichend valide zur Ableitung eines NOAEL angesehen. Als geeignete NOAEL-Basis wurde dort eine 28-Tagesstudie gewählt, welche offensichtlich auch im Registrierungsdossier als Ableitungsgrundlage für den DNEL diene. Reproduktionstoxische Effekte zeigten sich in einer Studie mit Talgalkylaminen, jedoch erst bei höheren Dosen. Mutagene Effekte wurden in Studien mit verschiedenen längerkettigen Alkylaminen nicht beobachtet. Valide Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor, jedoch sieht ECB (2008) angesichts der durchwegs negativen Befunde zu Mutagenität und den Ergebnissen der Studien mit wiederholter Exposition keine Besorgnis hinsichtlich einer kanzerogenen Wirkung. Die Datenlage zu Sensibilisierung ist nicht schlüssig (ECB, 2008).

Die Datenlage für quantitative Bewertung der chronischen Humantoxizität (oral) des Gemisches kann auf Basis von Ergebnissen zu strukturverwandten Substanzen nur als ausreichend betrachtet werden, da keine chronischen Studien vorliegen.

3.14.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Zu primären Fettaminen wurden in der Recherche mehrere, z.T. ältere Übersichtsarbeiten identifiziert (BUA, 1996; ECB, 2008; Greim et al., 1998), zusätzlich eine Datenzusammenstellung der US EPA aus dem HPVIS (High Production Volume Information System) zu den Hauptkomponenten⁴⁴, welche aber keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Daten enthielt, ebenso wie NLM (2019b). Weitere, in diesen Dokumenten nicht enthaltene relevante Studien waren im Rahmen der Datenrecherche nicht gefunden.

3.14.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.14.7.1 Toxikokinetik

Die orale Resorption ist nicht quantifiziert, jedoch nach toxischen Effekten infolge oraler Exposition als effektiv anzunehmen. Die dermale Aufnahme von Dodecanamin beträgt je nach Lösungsmittel bis zu 57 %, die korrosive Wirkung verstärkt die Resorption durch die Haut. Nach systemischer Resorption werden aliphatische Amine im ganzen Organismus verteilt. Die Konzentrationen in Lunge, Herz und Gehirn nahmen mit zunehmender Kettenlänge zu. Die Alkylamine werden unter der Bildung von Ammoniak und Aldehyden oxidativ deaminiert. Die Aldehyde werden rasch zu Fettsäuren oxidiert und dienen durch beta-Oxidation unter Bildung von Acetyl-CoA zur Energiegewinnung. Geringe Mengen werden mit dem Urin ausgeschieden, die Hauptmenge als CO₂ abgeatmet (BUA, 1996; ECB, 2008; Greim et al., 1998).

3.14.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die orale LD50 von Octadecylamin war in drei Studien > 2000 mg/kg, für Inhalation und dermale Exposition liegen keine Daten vor (ECB, 2008). BUA (1996) referiert zwei Studien mit einer oralen LD50 von ca. 1000 mg/kg Octadecylamin in Ratten.

Die Amine sind stark haut- und augenreizend und korrosiv, was sich in den Einstufungen widerspiegelt. Experimentelle Daten zur Sensibilisierung zeigten negative oder nicht eindeutige Befunde, eine Struktur-Wirkungs-Analyse ergab eine mögliche sensibilisierende Wirkung. Eine abschließende Bewertung ist nicht möglich (ECB, 2008).

3.14.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

Im Registrierungsdossier wird als Schlüsselstudie eine 28-Tagesstudie an Ratten verwendet, bei der Ratten gegenüber 3,25-50 mg/kg x d Octadecylamin exponiert wurden. Ab der mittleren Dosis traten verminderte Gewichtszunahme, bei der höheren Dosis zusätzliche klinische Anzeichen von Toxizität sowie Leber- und Nierentoxizität auf. Der NOAEL dieser Studie war 3,25 mg/kg x d. Ältere chronische Studien an Ratten und Hunden berichten einen höheren NOAEL von 10 mg/kg x d bzw. 3 mg/kg x d. Diese Studien werden aber wegen konzeptioneller Mängel als nur eingeschränkt verlässlich angesehen (BUA, 1996; ECB, 2008; ECHA Dissemination, 2016).

⁴⁴ http://iaspub.epa.gov/opthpv/public_search.publiclist?wChemicalName=143-27-1&programFlags= Abfrage Januar 2016

3.14.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In den subakuten und chronischen Studien (siehe Abschnitt 3.14.7.3) wurden keine Schäden an Reproduktionsorganen beobachtet.

In einem Screeningtest mit Talgalkylaminen auf reproduktionstoxische und entwicklungsschädigende Effekte gemäß OECD Richtlinie 421 wurden Ratten gegenüber 12,5; 50 und 150 mg/kg x d exponiert (Männchen 14 Tage vor Verpaarung bis zum Ende der Verpaarung, Weibchen 14 Tage vor Verpaarung bis Tag 3 der Laktation). Toxische Symptome in Form erhöhter Mortalität, klinischen Symptomen und verminderter Gewichtszunahme zeigten sich ab 50 mg/kg x d, ebenso verminderte Fertilität und eine geringere Konzeptionsrate. Der NOAEL diese Studie war 12,5 mg/kg x d. Teratogenitätsstudien zeigten, dass auch bei den höchsten getesteten Dosen (Ratten: 80 mg/kg x d, Kaninchen: 30 mg/kg x d) bei massiver maternaler Toxizität keine Fruchtschäden auftraten (ECB, 2008; ECHA Dissemination, 2016).

3.14.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Studien mit verschiedenen Alkylaminen zeigten durchgängig negative Resultate in Mutagenitätstest in Bakterien und Säugerzellen in vitro, Tests auf Induktion von Chromosomenaberrationen in vitro und in vivo sowie ein in vivo-Mikronukleustest in der Maus. Es liegen keine heutigen Standards entsprechende Studien vor. In den chronischen Studien (siehe Abschnitt 3.14.7.3) wurden keine Tumoren beobachtet, eine Struktur-Wirkungs-Analyse ergab kein kanzerogenes Potenzial. Eine abschließende Bewertung kann mangels geeigneter Studie nicht erfolgen (BUA, 1996; ECB, 2008; ECHA Dissemination, 2016).

3.14.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungs-dossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung von 0,04 mg/kg x d angegeben, basierend auf Effekten wiederholter Exposition, s.o. (ECHA Dissemination, 2016).

Andere Beurteilungswerte sind nicht verfügbar.

3.14.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Der NOAEL von 3,25 mg/kg x d aus der Subakutstudie wird sowohl im Registrierungs-dossier als auch bei ECB (2008) als verlässliche Basis zur Bewertung der längerfristigen Exposition angesehen. Im Registrierungs-dossier wird ein (nicht aufgeschlüsselter) Extrapolationsfaktor von 84 verwendet. Nachdem keine Details zur Toxikokinetik vorliegen, welche eine Abweichung von den Defaultfaktoren begründen würden, wird für die vorliegende Bewertung gemäß ECHA (2012a) ein Faktor von 100 zur Anwendung gebracht (je 10 für Inter- und Intraspeziesdifferenzen). Ein Faktor für Zeitextrapolation (Default 6 für subakut-chronisch) wird nicht als nötig erachtet, da die chronischen Studien keine Wirkungsverstärkung mit der Zeit erkennen lassen. Damit resultiert ein gegenüber dem Registrierungs-dossier geringfügig niedrigerer Beurteilungswert in Höhe von 32,5 µg/kg x d.

3.14.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung blieb unverändert (ECHA C&L Inventory, 2019).

Die DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Es konnten keine weiteren, bislang nicht bekannten Daten identifiziert werden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.14.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (berechnet auf Basis des Nachweises von Hexa- und Octadecylamin, Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Genamin SH 100 (BG von Hexa- bzw. Octadecylamin 0,001/0,002 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	42	0,006	0,010	0,051

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.14.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.14.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 0,04 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 1,4 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 0,14 mg/L.

3.14.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Der hier abgeleitete DNEL in Höhe von 32,5 µg/kg x d ist nur geringfügig niedriger als der im Registrierungsdossier abgeleitete DNEL (38,7 µg/kg x d, gerundet 40 µg/kg x d). Beide basieren auf dem NOAEL von 3,25 mg/kg x d aus einer Studie mit subakuter Expositionsdauer. Im Registrierungsdossier wird ein (nicht aufgeschlüsselter) Extrapolationsfaktor von 84 verwendet, hier gemäß ECHA (2012a) ein Faktor von 100, da keine Daten vorliegen, welche eine Modifikation der Standardfaktoren plausibel erscheinen ließe. Es resultiert eine **Trinkwasserkonzentration von 1,1 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 0,11 mg/L.**

3.14.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

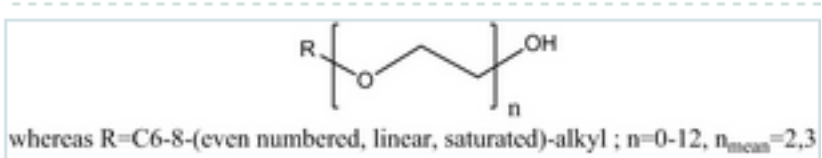
3.14.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von dem berichteten Einleitungswert unterschritten (Maximalwert 110 µg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 0,14 mg/L), unterschreitet im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers die gemessene Konzentration diesen Wert, auch ohne Berücksichtigung weiterer Verdünnungsfaktoren.

3.15 Alkylpolyglykolether

3.15.1 Substanzidentifikation

Flotanol F (Handelsname) ist ein Gemisch von Alkylpolyglykolethern unterschiedlicher Kettenlänge, überwiegend im Bereich C6-C8.

CAS-Nummer	1426148-68-6
EINECS-Nummer	800-182-9
Summenformel	nicht angegeben (Gemisch)
IUPAC Name	Alcohols, C6-C8-(even numbered, linear)-ethoxylated (<2,5 EO)
Synonyme	Flotanol F
Strukturformel	
Smiles	nicht angegeben (Gemisch)

3.15.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Alle Notifizierer stufen das Gemisch als Augenreizend, Kategorie 2 (Verursacht schwere Augenreizung, H319) ein (ECHA C&L Inventory, 2016). Dieselbe Einstufung findet sich auch im Sicherheitsdatenblatt des Herstellers.

3.15.3 Physiko-Chemische Daten

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	0,947 g/cm ³ (20 °C)
Wasserlöslichkeit	3-5 g/l (20 °C)
Dampfdruck	14 Pa (20 °C)
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	1,5 (20 °C)
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	≤ 30 °C
pH-Wert	5 - 7 (20 °C, 50 g/L)
Flammpunkt	111 °C
Siedepunkt	96 - 114 °C (101,9 kPa)

3.15.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Flotanol F findet im Bergbau als Schäumer für die Flotation Verwendung. Es handelt sich eine farblose, viskose Flüssigkeit mit einem alkoholischen Geruch. Das Substanzgemisch ist vollständig registriert unter REACH (individual submission, 100-1000 t/a).

3.15.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die folgenden Angaben wurden dem REACH Registrierungsossier (ECHA Dissemination, 2016) entnommen.

Daten zur Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung liegen für ethoxylierte C12-Alkohole vor. Diese zeigten nach oraler Exposition in einer Tier- und einer Humanstudie nahezu vollständige Resorption. Die Stoffwechselprodukte werden rasch und nahezu vollständig über den Urin ausgeschieden, finden sich aber auch in Faeces und in Form von CO₂ in der Atemluft. Zur Substanzbewertung bei wiederholter oraler Exposition wurde im Registrierungsossier eine subchronische Studie an Ratten herangezogen. Aus dieser ergibt sich ein NOAEL von 50 mg/kg x d. Höhere Dosen führten zu verminderter Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme, Veränderungen hematologischer und klinisch-chemischer Parameter sowie erhöhten Organgewichten. Alle im Registrierungsossier aufgeführten Gentoxizitatstests kamen zu negativem Ergebnis, eine Kanzerogenitätsstudie ist nicht berichtet. Die Substanz ist nur leicht hautreizend (nicht einstufungsrelevant) und nicht sensibilisierend, aber augenreizend. Die Datenlage ist nur als ausreichend betrachtet werden, da keine chronischen Studien vorliegen.

3.15.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Die ausführliche Recherche ergab weder zusätzliche Übersichtsarbeiten noch relevante Einzelquellen. Damit stützt sich die Bewertung auf die im Registrierungsossier gelieferten Daten.

3.15.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.15.7.1 Toxikokinetik

Bei Exposition von Freiwilligen sowie Ratten gegenüber C12-C13 ethoxylierten Alkoholen (3-10 Substitutionen) wurde eine nahezu vollständige Aufnahme sowie eine rasche Ausscheidung vor allem im Urin beobachtet. Ausscheidungsprodukte fanden sich auch in der Atemluft (als CO₂) sowie in geringem Umfang auch in Faeces (ECHA Dissemination, 2016).

3.15.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die orale und die dermale LD50 von Flotanol F waren > 2000 mg/kg. Die Substanz wirkte leicht hautreizend (nicht einstufungsrelevant) sowie augenreizend und in einem Maximierungstest an Meerschweinchen nicht sensibilisierend (ECHA Dissemination, 2016).

3.15.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

In einer subchronischen Studie wurden Ratten 13 Wochen gegenüber einem strukturverwandten Substanzgemisch (C14-C15 ethoxylierte Alkohole) im Futter in

Konzentrationen von 300, 1000, 3000 und 10000 mg/kg Futter (ca. 15, 50, 150, 500 mg/kg x d) exponiert. Bis 50 mg/kg x d zeigten sich keine Effekte (NOAEL). Höhere Dosen bewirkten verminderte Gewichtszunahme, Veränderungen hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter sowie erhöhte Leber-, Nieren- und Milzgewichte, jedoch ohne histopathologische Veränderungen.

Unterstützend wird eine subakute Studie an Ratten mit C6-C8 ethoxylierten Alkoholen berichtet, bei der bei Exposition gegenüber 62,5; 250 und 1000 mg/kg x d ab der mittleren Dosis veränderte Werte von Leberenzyme beobachtet wurden, bei der höchsten Dosis auch verminderte Gewichtszunahme und reduzierte Leukozytenzahlen (NOAEL 62,5 mg/kg x d). Weiterhin wird eine Subakutstudie mit C12-C14 ethoxylierten Alkoholen an Ratten mit einem NOAEL von 100 mg/kg x d für Vormagenentzündungen und Leber- und Niereneffekte berichtet (ECHA Dissemination, 2016).

3.15.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In einem Screeningtest mit Talgalkylaminen auf reproduktionstoxische und entwicklungsschädigende Effekte gemäß OECD Richtlinie 421 wurden Ratten gegenüber C6-C8 ethoxylierten Alkoholen in Dosen von 40, 200, 750 (1000) mg/kg x d exponiert (Männchen 14 Tage vor Verpaarung bis zum Ende der Verpaarung, Weibchen 14 Tage vor Verpaarung bis Tag 3 der Laktation). Wegen massiver Toxizität und erhöhter Mortalität in Folge starker Reizung des Verdauungstraktes wurde die ursprüngliche Hochdosis von 1000 ab Tag 5 der Studie auf 750 mg/kg x d reduziert. Der NOAEL für generelle Toxizität die Elterngeneration war 200 mg/kg x d, reproduktionstoxische oder fruchtschädigende Effekte wurden nicht beobachtet (NOAEL 750 mg/kg x d). In einer 2-Generationenstudie mit dermalen Exposition von Ratten wurden auch bei der höchsten Dosis von 250 mg/kg x d keine Effekte beobachtet. Spezielle Teratogenitätsstudien wurden angesichts der vorliegenden Daten nicht als wissenschaftlich nötig erachtet (ECHA Dissemination, 2016).

3.15.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Strukturverwandte Verbindungen (C12-C14 und C16-C18 ethoxylierte Alkohole) waren negativ im Ames-Test und zeigten keine Induktion von Mutationen oder Chromosomenaberrationen in CHO Hamsterzellen. Zu kanzerogenen Effekten liegen keine Daten vor (ECHA Dissemination, 2016).

3.15.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im Registrierungsdossier werden keine DNEL für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet („No hazard identified“). Es wird ein DNEL für inhalative Exposition von Arbeitern in Höhe von 4,4 mg/m³ berichtet (für Arbeiter wird generell kein oraler DNEL abgeleitet). Nachdem dieser auf Studien zu wiederholter oraler Applikation beruht, kann auf dieser Basis ein vorläufiger DNEL für die orale Exposition der Allgemeinbevölkerung abgeleitet werden: der für inhalative Exposition angegebene NOAEL von 88 mg/m³ entspricht dem oralen NOAEL von 50 mg/kg x d (ECHA Dissemination, 2016). Unter Berücksichtigung eines Faktors von 10 für Intraspeziesvarianz in der Allgemeinbevölkerung statt 5 für Arbeitnehmer (ECHA, 2012a), jedoch ohne den Faktor von 2 für Pfad-zu-Pfad-Übertragung oral/inhalativ resultiert bei einem

Gesamtextrapulationsfaktor von 20 (2 für Zeitextrapolation, 10 für Intraspeziesvarianz) ein vorläufiger DNEL von 2,5 mg/kg x d.

3.15.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Im Registrierungsdossier werden keine DNEL für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet („No hazard identified“). Es wird ein DNEL für inhalative Exposition von Arbeitern in Höhe von 4,4 mg/m³ berichtet (für Arbeiter wird generell kein oraler DNEL abgeleitet). Der für inhalative Exposition angegebene NOAEL von 88 mg/m³ entspricht einem oralen NOAEL von 50 mg/kg x d (ECHA Dissemination, 2016) und somit dem NOAEL der subchronischen Studie. Auf Basis dieses NOAEL kann ein DNEL für orale Exposition der Allgemeinbevölkerung abgeleitet werden: zur Anwendung kommen ein Zeitextrapolationsfaktor von 2 (subchronisch-chronisch), ein Interspeziesfaktor von 4 (Scaling, weiterer Faktor ist wegen übereinstimmender Daten der Toxikokinetik bei Mensch und Tier, vgl. Registrierungsdossier, nicht nötig) und ein Faktor für Intraspeziesvarianz von 10 gemäß ECHA (2012a), gesamt 80. Damit resultiert ein DNEL von 0,63 mg/kg x d.

3.15.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Die Einstufung blieb unverändert (ECHA C&L Inventory, 2019).

Die Datenbasis zur DNEL-Ableitung im aktuellen Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) ist identisch zur Fassung von 2016.

Es konnten keine weiteren, bislang nicht bekannten Daten identifiziert werden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

3.15.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen für den Zeitraum Januar 2015 - Juni 2018 vor (berechnet auf Basis der Analyse der Markersubstanzen Diethylenglycol-monohehexylether und Triethylenglycol-monohehexylether, Werte < Bestimmungsgrenze (BG) wurden mit der BG berücksichtigt):

Flotanol F (berechnet, BG für beide Markersubstanzen 0,01 mg/L)	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	42	29,19	36,08	60,42

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.15.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.15.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der vorläufige DNEL von 2,5 mg/kg x d für Flotanol F entspricht einer Trinkwasserkonzentration von gerundet 88 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 8,8 mg/L.

3.15.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Der hier abgeleitete DNEL in Höhe von 0,63 mg/kg x d ist wegen der Berücksichtigung des Scalings um den Faktor 4 niedriger als der vorläufige abgeleitete DNEL. Beide basieren auf dem NOAEL von 50 mg/kg x d aus einer Studie mit subchronischer Expositionsdauer, welcher auch zur Ableitung des DNEL für inhalative Exposition von Arbeitnehmern im Registrierungsossier verwendet wurde. **Es resultiert eine Trinkwasserkonzentration von 22 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 2,2 mg/L.**

3.15.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.15.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration wird von den berichteten Einleitungswerten durchgängig überschritten (Maximalwert 60,42 mg/L), ebenso bei einer Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme (Trinkwasserkonzentration 2,2 mg/L). Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors von 537 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) liegt keine Überschreitung mehr vor.

3.16 Hydroformylierungsprodukt von C8-Alkenen

3.16.1 Substanzidentifikation

Oxoöl 9N (Handelsname) ist ein Gemisch aus Kohlenwasserstoffen, welche aus Destillationsprodukten der Isononanaldestillation (Hydroformylierung von Octen) hergestellt werden. Es handelt sich hauptsächlich um primäre aliphatische Alkohole mit einer Kettenlänge von C9-C10, dimeren C10-C20-Alkoholen, C>18 Acetalen und Estern sowie Natriumsalze von C>18 Carbonsäuren.

CAS-Nummer	68526-89-6
EINECS-Nummer	271-237-7
Summenformel	nicht angegeben (Gemisch)
IUPAC Name	Reaction products of octene, hydroformylation products of C8-alkenes, high boiling
Synonyme	Octene, Hydroformylierungsprodukte, hochsiedend, Hydroformulierungsprodukt von C8-Alkenen, Oxoöl 9N
Strukturformel	nicht angegeben (Gemisch)
Smiles	nicht angegeben (Gemisch)

3.16.2 Einstufung

Es liegt weder eine harmonisierte Einstufung noch eine Einstufung von Notifizierern vor (ECHA C&L Inventory, 2016).

3.16.3 Physiko-Chemische Daten

Molmasse	nicht anwendbar
Dichte	0,8611 g/cm ³ (20 °C)
Wasserlöslichkeit	–8 - 153 mg/L (20 °C)
Dampfdruck	410 Pa (20 °C)
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	3–4 - 3,8 (25 °C)
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten vorhanden
Schmelzpunkt	- 88 °C (Kristallbildung)
pH-Wert	nicht anwendbar, sehr schlecht löslich
Flammpunkt	131 °C
Siedepunkt	294 °C (1013 hPa)

3.16.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Oxoöl 9N findet Verwendung als Lösemittel. Es handelt sich um eine gelblich trübe Flüssigkeit mit schwachem Eigengeruch. Das Substanzgemisch ist vollständig registriert unter REACH (Joint submission > 10000 t/a).

3.16.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die folgenden Angaben wurden dem REACH Registrierungsossier (ECHA Dissemination, 2016) entnommen.

Daten zu Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung liegen nicht vor. In einer subchronischen Studie an Ratten wurden bei der höchsten getesteten Dosis (1000 mg/kg x d) keine adversen Effekte beobachtet (NOAEL). Beobachtete Veränderungen in der Niere werden im Registrierungsossier nicht relevant für den Menschen angesehen. Auch die beobachteten Lebereffekte werden im Registrierungsossier nicht als advers bewertet.

3.16.6 Ergebnisse der ausführlichen Datenrecherche (Teilprojekt 2)

Im Rahmen der ausführlichen Recherche wurde ein HPVIS-Dokument gefunden, welches aber nur Informationen zu Einzelverbindungen der Kategorie Olefin Hydroformylation Products enthielt. Damit stützt sich die Bewertung auf die im Registrierungsossier gelieferten Daten.

3.16.7 Humantoxikologische Charakterisierung

3.16.7.1 Toxikokinetik

Im Registrierungsossier werden keine Daten berichtet.

3.16.7.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die orale und die dermale LD50 waren > 2000 mg/kg. Die Substanz wirkte leicht haut- und augenreizend, die Ergebnisse waren aber nicht einstufigsrelevant. In einem Meerschweinchentest war Oxoöl 9 N nicht sensibilisierend (ECHA Dissemination, 2016).

3.16.7.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

In einer subchronischen Studie gemäß OECD Richtlinie 408 wurden Ratten 13 Wochen gegenüber Oxoöl 9N in Dosen von 100, 300, 1000 mg/kg x d exponiert. Auch bei der höchsten Dosis wurden keine adversen substanzbedingten Effekte beobachtet (ECHA Dissemination, 2016).

3.16.7.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In der subchronischen Studie zeigten sich keine Effekte auf den weiblichen Zyklus, die Spermienqualität oder histologische Veränderungen an Reproduktionsorganen. Eine Teratogenitätsstudie berichtet auch bei der höchsten Dosierung von 1000 mg/kg x d weder maternal noch fruchtschädigende Effekte (ECHA Dissemination, 2016).

3.16.7.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Die Substanz verursachte keine Mutationen in Bakterien oder Säugerzellen *in vitro*, in diesen wurden auch keine Mikronuklei induziert. *In vivo*-Studien und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor (ECHA Dissemination, 2016).

3.16.8 Humantoxikologischer Beurteilungswert aus kursorischer Bewertung (Teilprojekt 1)

Im REACH Registrierungsossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung von 25 mg/kg x d angegeben, basierend auf Effekten wiederholter Exposition, s.o. (ECHA Dissemination, 2016). Die Datenlage kann nur als ausreichend betrachtet werden, da keine chronischen Studien vorliegen.

3.16.9 Humantoxikologischer Beurteilungswert (Teilprojekt 2)

Im REACH Registrierungsossier wird ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung von 25 mg/kg x d angegeben, basierend auf Effekten wiederholter Exposition, s.o. (ECHA Dissemination, 2016). Aus dem verwendeten (nicht aufgeschlüsselten) Extrapolationsfaktor von 40 geht hervor, dass der DNEL auf dem NOAEL der subchronischen Studie in Höhe von 1000 mg/kg x d basiert. Vermutlich setzt sich dieser aus einem Faktor von 4 für Scaling und einem Faktor von 10 für Intraspeziesvarianz zusammen. Nachdem keine Details zur Toxikokinetik vorliegen, welche eine Abweichung von den Defaultfaktoren begründen würden, wird gemäß der Methodik nach ECHA (2012a) für die vorliegende Bewertung ein Gesamtfaktor von 200 zur Anwendung gebracht (2 für Zeitextrapolation subchronisch-chronisch, je 10 für Inter- und Intraspeziesdifferenzen). Somit resultiert ein DNEL von 5 mg/kg x d.

3.16.10 Ergebnisse der Aktualisierung (2019)

Mittlerweile liegt von 68 Notifizierern eine Einstufung als hautsensibilisierend Kategorie 1B (H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen) vor (ECHA C&L Inventory, 2019).

Im aktuellen Registrierungsossier finden sich zudem folgende neue Daten: In *in vitro*-Studien wurde die Substanz als sensibilisierend bewertet (LuSens- und h-CLAT-Tests). Es ist eine Studie gemäß OECD Richtlinie 443 (Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study) geplant. Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor (ECHA Dissemination, 2019).

Eine weiterhin identifizierte Substanzbewertung der australischen Gesundheitsbehörde von Dezember 2016 ⁴⁵ enthielt keine zusätzlichen relevanten humantoxikologischen Daten.

Eine hautsensibilisierende Wirkung kann wegen der unklaren Dosis-Wirkungsbeziehung quantitativ bei der Ableitung von Richtwerten nicht berücksichtigt werden.

Fazit:

Die im zweiten Teilprojekt abgeleiteten DNEL-Werte bleiben unverändert.

⁴⁵ https://www.nicnas.gov.au/data/assets/word_doc/0016/45070/STD1587-FR-Final.DOCX Abfrage März 2019

3.16.11 Konzentrationen in den Einleitungen

Folgende Konzentrationen in den Einleitungen liegen im worst case-Fall (Berechnung auf Basis der Einsatzmengen) folgende Werte vor:

Oxoöl 9N	Anzahl Proben	arithmetisches Mittel (mg/L)	90. Perzentil (mg/L)	Maximalwert (mg/L)
Werk Neuhoof-Ellers Einleitung	„worst case“: 27,56 mg/L Anmerkung: Wert kalkuliert aus dem Verbrauch von ca. 19,5 t (Mittelwert 2015-2018) und dem Abstoß von 707.425 m ³ (Mittelwert 2015-2018)			

Aus den uns vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise zur Quantifizierung üblicher oder anlassbedingter Belastungen von Umweltmedien.

3.16.12 Diskussion und Schlussfolgerung

3.16.12.1 Bewertung aus Teilprojekt 1

Der DNEL von 25 mg/kg x d (nach Registrierungsdossier) entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 875 mg/L, gerundet 880 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 88 mg/L.

3.16.12.2 Bewertung aus Teilprojekt 2

Im Rahmen der ausführlichen Bewertung in Teilprojekt 2 wurden keine neuen bewertungsrelevanten Daten gefunden, die kritische Studie wurde bestätigt. Es ergibt sich im Vergleich zu Teilprojekt 1 ein um den Faktor von 5 niedrigerer DNEL (5 statt 25 mg/kg x d), da die reduzierten Extrapolationsfaktoren des Registrierungsdossiers durch keine konkreten Daten gestützt und deshalb die Standardfaktoren gemäß ECHA (2012a) verwendet werden. **Der DNEL entspricht einer Trinkwasserkonzentration von 175 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergibt sich eine Trinkwasserkonzentration von 17,5 mg/L.**

3.16.12.3 Bewertung nach Aktualisierung 2019

Der im zweiten Teilprojekt abgeleitete DNEL-Wert bleibt unverändert.

3.16.12.4 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

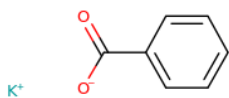
Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration von 175 mg/L wird von dem kalkulierten Einleitungswert unterschritten (worst case-Abschätzung ca. 28 mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 17,5 mg/L), läge eine Überschreitung im Fall der Aufnahme des unverdünnten Salzwassers vor, jedoch nicht mehr nach Berücksichtigung eines Verdünnungsfaktors von 537 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt).

3.17 Kaliumbenzoat

Diese Bewertung wurde im September 2019 erstellt.

3.17.1 Substanzidentifikation

Kaliumbenzoat ist das Kaliumsalz der Benzoesäure.

CAS-Nummer	582-25-2
EINECS-Nummer	209-481-3
Summenformel	C ₇ H ₆ O ₂ .K
IUPAC Name	Potassium benzoate
Synonyme	Benzoic acid, potassium salt
Strukturformel	
Smiles	<chem>c1(ccccc1)C(=O)[O-].[K+]</chem>

3.17.2 Einstufung

Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Im „Joint-Entry“ ist die Substanz gemäß CLP-Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 eingestuft als Skin Irrit. 2, H315 und Eye Dam. 1, H318 (ECHA C&L Inventory, 2019).

3.17.3 Physiko-Chemische Daten

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Kaliumbenzoat wurden den Angaben des Registrierungsdossiers (ECHA Dissemination, 2019) und ChEMID (NLM, 2019a) entnommen.

Molmasse	160.212
Dichte	1.35 g/cm ³
Wasserlöslichkeit	492 g/L
Dampfdruck	vernachlässigbar bei Raumtemperatur
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{o/w})	< -2.27 bei 20 °C
Verteilungskoeffizient Boden/Wasser (log K_{oc})	keine Daten
Schmelzpunkt	> 465 °C
pH-Wert	keine Daten
Flammpunkt	keine Daten
Siedepunkt	> 465 °C

3.17.4 Allgemeine Stoffcharakteristik

Kaliumbenzoat wird, wie auch die Benzoesäure selbst sowie andere Salze (z.B. Natriumbenzoat), hauptsächlich als (in der EU zugelassener) Konservierungsstoff in Nahrungsmitteln und Kosmetika verwendet (EFSA, 2016; Johnson et al., 2017). Die Substanz ist vollständig registriert unter REACH (Joint Submission, 10-100 t/a).

3.17.5 Toxikologisches Wirkprofil, Datenlage

Die vorliegende Ausarbeitung basiert hauptsächlich auf der aktuellen Stoffbewertung der EFSA (2016), ergänzt durch die Daten des Registrierungs dossiers (ECHA Dissemination, 2019, Version vom 13. August 2019). Aktuellere Reviews (Johnson et al., 2017; Piper and Piper, 2017) wurden auf zusätzliche relevante Daten geprüft.

Kaliumbenzoat wird oral gut resorbiert, in der Leber metabolisiert und rasch ausgeschieden. Aufgrund der vorliegenden Daten ist insgesamt eine geringe Toxizität zu unterstellen. Gentoxische und kanzerogene Wirkungen scheinen in Gesamtschau keine relevanten Endpunkte. Bei sehr hohen Dosen traten bei bereits maternal toxischer Wirkung fruchtschädigende Effekte auf. Die Substanz ist als haut- und augenreizend klassiert. Während gesunde Personen nicht durch die Substanz sensibilisiert werden, können sich bei Patienten, welche bereits an atopischer Dermatitis, Pruritus, Urtikaria oder ähnlichen Beschwerden leiden, die bestehenden Symptome verstärken.

3.17.6 Humantoxikologische Charakterisierung

3.17.6.1 Toxikokinetik

Benzoesäure und ihre Salze werden von Mensch und Tier nach oraler Aufnahme rasch systemisch aufgenommen. Es kann Natrium-/Kaliumionenaustausch erfolgen. Aufgrund der Säureeigenschaften von Benzoesäure wird vermutet, dass aus den Salzen im sauren Magenmilieu die nichtionisierte Benzoesäure gebildet und resorbiert wird. Aufgrund der Wasserlöslichkeit und Molekülgröße scheint auch dermale Aufnahme möglich. Benzoesäure und Benzoate werden im gesamten Organismus verteilt und hauptsächlich in der Leber durch Glycinkonjugation zu Hippursäure (75-100 % bei niedrigen Dosen) metabolisiert, die schnell mit dem Urin ausgeschieden wird. Lediglich bei sehr hohen Dosen kann dieser Stoffwechselfad durch Glycinmangel gesättigt werden. Dieser Glycinmangel kann auch toxische Folgen bedingen. Weitere Ausscheidungsprodukte sind in geringeren Mengen Benzoylglukuronid, 3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure und Ornithinsäure sowie Spuren von Benzoesäure. Es ist keine Akkumulation im Körper zu erwarten. Kalium wird mit Schweiß und Urin ausgeschieden (EFSA, 2016).

3.17.6.2 Akute Toxizität, Reizwirkung und Sensibilisierung

Die akute Toxizität von Benzoesäure und ihrer Salze ist mit oralen und dermalen LD50-Werten im Bereich von 1200-2700 mg/kg gering (EFSA, 2016).

Für Kaliumbenzoat liegen keine aussagekräftigen Studien zur Reizwirkung vor. Eine wenig verlässliche Studie zu Natriumbenzoat (Tierzahl und Testkonzentration nicht angegeben) berichtete keine Reizwirkung (Johnson et al., 2017). Im Registrierungs dossier (ECHA Dissemination, 2019) wird aufgrund von in vitro-Studien mit Lithiumbenzoat (read-across)

auch das Kaliumsalz als hautreizend und stark augenreizend angesehen und die Substanz entsprechend eingestuft.

Ein Maximierungstest und ein LLNA (Local Lymph Node Assay) mit Benzoesäure zeigten keine sensibilisierende Wirkung. In gesunden Personen wirken Benzoesäure und Salze nicht sensibilisierend. Bei Patienten, welche bereits an atopischer Dermatitis, Pruritus, Urtikaria oder ähnlichen Beschwerden leiden, kann jedoch durch orale oder dermale Exposition eine Verstärkung der bestehenden Symptome erfolgen (ECHA Dissemination, 2019; EFSA, 2016).

3.17.6.3 Toxizität nach wiederholter Exposition

EFSA (2016) führt an, dass alle vorliegenden Studien zu Benzoesäure und deren Salzen mit wiederholter Exposition älteren Datums sind und nicht heutigen Qualitätskriterien entsprechen. Die Effektkonzentrationen (meist deutlich > 1000 mg/kg x d) deuteten auf eine niedrige Toxizität ohne organspezifische Wirkung hin. Ein verlässlicher NOAEL für wiederholte Exposition sei aufgrund der Mängel der Studien nicht anzugeben. Deshalb werden die Studien hier nicht im Detail berichtet. Eine Bewertung wiederholter Exposition erfolgt bei EFSA (2016) auf Basis einer 4-Generationenstudie, siehe folgenden Abschnitt.

Es liegen allerdings aus aktuellen Studien Verdachtsmomente auf niedrigere Effektdosen vor: Ahmad et al. (2018) berichten nach bis zu 60-tägiger Exposition von Wistar Ratten ab Dosen von 4 mg/kg x d Natriumbenzoat hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen sowie Anzeichen von oxidativem Stress (NOAEL 2 mg/kg x d). Allerdings stehen Dosishöhe und Befunde, z.B. erhöhte Leukozytenzahlen, im Widerspruch zu in EFSA (2016) referierten Daten. Im gegebenen Rahmen kann keine vertiefte Analyse dieser und weiterer, z.B. bei Ahmad et al. (2018) zitierten Niedrigdosisdaten erfolgen und es wird bei der Ableitung des DNEL die aktuelle Bewertung der EFSA (2016) zugrunde gelegt.

3.17.6.4 Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

In einer 4-Generationenstudie wurden je 20 männliche und weibliche Ratten pro Gruppe gegenüber 0, 0,5 oder 1 % Benzoesäure im Futter, entsprechende Körperdosen von ca. 250 und 500 mg/kg x d exponiert (Kieckebusch and Lang, 1960). Für diese Studie sind in anderen Übersichtsarbeiten (z.B. OECD SIDS⁴⁶, WHO CICADs⁴⁷) abweichende Körperdosen angegeben. Die Sichtung der Originalstudie bestätigte aber die Dosierung von 0,5 und 1 %. Die ersten zwei Generationen der Tiere wurden lebenslang gehalten, die zwei weiteren nach 16 Wochen Exposition untersucht. Bei den beiden ersten Generationen zeigten sich keinerlei Effekte auf Wachstum oder Reproduktion, die Behandlung verlängerte sogar die Lebensdauer. Untersuchungen der dritten Generation konnten keine Effekte auf Organgewichte oder – histologie beobachten. Trotz einiger konzeptioneller Mängel wird diese Studie von EFSA (2016) als ausreichend valide zur Bestimmung eines NOAEL für eine ADI-Ableitung angesehen.

In Studien zur Entwicklungstoxizität mit Natriumbenzoat wurde in Ratten ein NOAEL von 500 mg/kg x d, der höchsten getesteten Dosis, berichtet. Eine Rattenstudie mit Benzoesäure berichtete einen NOAEL von 160 mg/kg x d und einen LOAEL von 450 mg/kg x d für maternale Toxizität und verzögertes Wachstum der Nachkommen. Nachdem derartige Effekte in der 4-

⁴⁶ <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx> Abfrage September 2019

⁴⁷ https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad26_rev_1.pdf Abfrage September 2019

Generationenstudie bei höheren Dosen nicht aufgetreten waren, wurden diese Befunde bei EFSA nicht für eine Bewertung herangezogen. Weitere Studien konnten bis zu Dosen im Bereich von 1000 mg/kg x d keine klaren adversen Effekte beobachten. Erst bei Dosen ab 1875 mg/kg x d (Verabreichung über Futter) traten bei maternal toxischen Dosen Embryo- und Fetotoxizität auf (EFSA, 2016). Aus dieser Studie wurde geschlossen, dass speziell im sich entwickelnden Organismus nur eine kleine Spanne zwischen Glycinbedarf und dessen Synthese vorliegt, welche durch Benzoesäure beeinflusst werden kann. Eine adäquate Teratogenitätsstudie mit Futterverabreichung sei deshalb wünschenswert (EFSA, 2016).

3.17.6.5 Gentoxizität und Kanzerogenität

Zu gentoxischen Wirkungen von Benzoesäure und ihren Salzen liegen eine Fülle von Studien in vitro und in vivo vor, welche im gegebenen Rahmen nicht im Detail wiedergegeben werden können. Während ältere Bewertungen (z.B. WHO, 1996) noch von einer schwach klastogenen Wirkung in vitro (nicht aber in vivo) ausgehen, merkt EFSA (2016) Mängel der älteren Studien an und sieht, insbesondere aufgrund neuerer, verlässlicherer Studien diese früheren positiven Befunde als nicht reproduzierbar. Allerdings wurden auch neuere Studien wegen methodischer Mängel und/oder fehlender Reproduzierbarkeit nicht als verlässliche Basis für eine Bewertung der Gentoxizität angesehen. Dies betrifft auch die im Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2019) als positiv berichteten Daten von Zengin und Mitarbeitern (ESR 001 und 002) zur Induktion von Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch in vitro. Diese Positivbefunde sind im Dossier unkommentiert berichtet. Im Registrierungsdossier wird unter ESR 003 weiterhin ein aktueller Ames-Test (von 2017, OECD Guideline- und GLP konform) referiert, welcher zu einem negativen Ergebnis kam.

Zudem zeigten nach EFSA (2016) insbesondere valide in vivo-Studien keine gentoxische Wirkung: so waren bei einem Comet-Assay in verschiedenen Organen von Mäusen nach oralen Einzeldosen von 1000 mg/kg sowie bei einem Chromosomenaberrationstest und einem Dominant-Letaltest in Ratten bei Dosen bis 5000 mg/kg keine DNA-schädigende bzw. klastogene Wirkung zu beobachten.

In abschließender Wertung folgert EFSA (2016), dass für Benzoesäure und ihre Salze keine Bedenken hinsichtlich gentoxischer Wirkungen bestehen. Diese Wertung deckt sich auch mit dem CLH-Report zur Einstufung von Benzoesäure, welcher eine gute Übersicht der Studien zu dieser Substanz liefert und über die Web-Seite der ECHA zugänglich ist (ECHA Dissemination, 2019, CLP, Harmonised classification and labelling - previous consultation).

Zur Kanzerogenität liegen zwei Studien mit Natriumbenzoat vor, deren Ergebnisse aber wegen konzeptioneller Mängel (z.B. geringe Untersuchungstiefe nichtkanzergener Effekte) und/oder hoher Mortalität sowie ungenügender Dokumentation als nicht verlässlich angesehen werden (EFSA, 2016).

Je 50 männliche und 52 weibliche Ratte pro Gruppe erhielten über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten 0, 1 oder 2 % im Futter (Körperdosen entsprechend bis ca. 500 oder 1000 mg/kg x d), 25 Männchen und 43 Weibchen dienten als Kontrolle. Bei insgesamt niedrigen Überlebensraten (auch der Kontrollen), Beginn der Untersuchungen bereits nach 18 Monaten und eingeschränktem Umfang der Gewebeuntersuchungen ließen sich keine behandlungsbedingt erhöhten Tumorraten beobachten.

Mäuse (je 50 pro Geschlecht und Dosis) wurden lebenslang gegenüber 2 % Natriumbenzoat im Trinkwasser (Körperdosen ca. 6200 mg/kg x d bzw. 5960 mg/kg x d für Männchen bzw.

Weibchen), je 100 Tiere dienten als Kontrolle. Auch hier war die Anzahl der untersuchten Organe begrenzt und die Dokumentation nicht ausreichend.

3.17.7 Humantoxikologischer Beurteilungswert

Der DNEL des Registrierungsdossiers für orale Exposition der Allgemeinbevölkerung in Höhe von 16,6 mg/kg x d basiert auf der (von EFSA (2016) als nicht verlässlich gewerteten) Kanzerogenitätsstudie mit Ratten mit einem NOAEL von 1000 mg/kg x d für Natriumbenzoat und einem Extrapolationsfaktor von 60 (nicht aufgeschlüsselt).

EFSA (2016) leitete auf Basis der 4-Generationenstudie an Ratten von Kieckebusch und Lang (1960) mit Benzoesäure einen NOAEL von 500 mg/kg x d und unter Berücksichtigung eines Faktors von 100 einen ADI von 5 mg/kg x d ab (berechnet als Benzoesäure).

Ein ADI von 0 - 5 mg/kg x d wurde (ohne Nennung einer konkreten Schlüsselstudie) von der WHO (1996) abgeleitet und 2001 bestätigt (WHO, 2015).

In EPA (2019) ist eine Referenzdosis von 4 mg/kg x d berichtet (Stand 1988). Diese beruht auf dem oberen Rand einer Expositionsschätzung der US-amerikanischen Food and Drug Administration von 312 mg/d (4,4 mg/kg x d für eine 70 kg Person) für die Summe von Natriumbenzoat und Benzoesäure, bei der unter Berücksichtigung der (auch aktuell gültigen) Bewertung als GRAS (Generally Recognized As Safe)-Substanz⁴⁸ kein schädlichen Effekte erwartet werden bzw. beobachtet wurden.

Als **humantoxikologischer Beurteilungswert** (DNEL) wird der ADI der EFSA in Höhe von 5 mg/kg x d zugrunde gelegt, gemessen als Benzoesäure.

Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass aufgrund der Verwendung von Benzoesäure und ihren Salzen als Nahrungsmittelzusatzstoff eine deutliche Hintergrundbelastung vorliegt:

Aktuelle Schätzungen der WHO (2015) kommen für die Belastung durch Benzoesäure und ihre Salze, jeweils bezogen auf den Benzoesäuregehalt, über Nahrungsmittel inkl. Softdrinks zu folgenden Körperdosen (in mg/kg x d, ADI-Überschreitungen fett markiert):

Altersgruppe	Allgemeinbevölkerung		„Consumers only“ (Softdrinks)	
	Mittelwert	oberes 95. Perzentil	Mittelwert	oberes 95. Perzentil
Kinder bis 7 Jahre	1,5	3,9	0,9- 6,8	2-9
8-17 Jahre	0,1-1	0,4-2,6	0,2-4	1,1- 8
Erwachsene	0,04-1,3	0,2-2,9	0,1- 6,2	0,7- 5,5

Auch die EFSA (2016) führte Schätzungen zur Aufnahme von Benzoesäure und ihre Salze (bezogen auf den Benzoesäuregehalt) über die Nahrung durch. Hierbei wurden ausgehend von berichteten Werten in fester und flüssiger Nahrung verschiedene Szenarien entwickelt:

a) ein „brand-loyal consumer scenario“, bei dem gemessene Maximalwerte einer Nahrungskategorie plus mittlere Werte für die restlichen Kategorien angenommen wurden,

⁴⁸ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS> Abfrage September 2019

b) ein „non-brand-loyal scenario“, bei dem durchwegs mittlere Konzentrationen aller Kategorien angenommen wurden.

Die Werte für beide Szenarien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (angegeben in mg/kg x d, ADI-Überschreitungen fett markiert):

Altersgruppe	brand-loyal		non-brand-loyal	
	Mittel	Oberes 95. Perzentil	Mittel	oberes 95. Perzentil
4-11 Monate	5,4–7,3	10,3–15,9	1,3–2,1	2,3–4,1
12-35 Monate	7,3–10,7	12,3–19,6	2,2–3,5	3,4–6,9
3-9 Jahre	4,6–9,8	8,0–17,6	1,5–3,1	3,1–5,6
10-17 Jahre	2,5–5,2	4,9–11,0	0,8–2,0	1,7–3,7
18-64 Jahre	2,9–4,6	5,4–8,5	1,0–1,7	1,7–3,0
≥ 65 Jahre	3,0–4,7	5,4–7,8	0,8–1,6	1,3–2,6

Wegen der abhängig vom gewählten Szenario relativ großen Spannbreite der Hintergrundbelastung werden folgende Aspekte betrachtet:

Als Basis der Abwägung werden die Mittelwerte, nicht die oberen 95. Perzentile verwendet. Damit wird nicht von der möglichen Obergrenze einer Belastung, sondern von mittleren Werten ausgegangen. Nun werden Unter- und Obergrenzen der Spannen dieser Werte in Relation zum Beurteilungswert betrachtet.

In den Fällen, wo der ADI teilweise ausgeschöpft ist, wäre der verbleibende Anteil bis zum Erreichen des ADI als Zusatzbelastung tolerabel. Die Obergrenzen der niedrigsten Belastungswerte liegen bei 1,5 mg/kg x d (WHO, Allgemeinbevölkerung, Kinder) bis 3,5 mg/kg x d (EFSA, non-brand-loyal, Kinder, 12-35 Monate). Beim oberen Rand dieser Spanne verbliebe eine Dosis von maximal 1,5 mg/kg x d als zusätzlich tolerable Aufnahme bis zum Erreichen des ADI (Benzoessäure plus Benzoessäuregehalt der Salze).

In den Szenarien, bei denen die Hintergrundbelastung den ADI überschreitet, ist eine Zusatzexposition prinzipiell nicht wünschenswert. In diesem Fall wäre eine gegenüber dem Hintergrund nur geringe Zusatzexposition, d.h. 10 % des Hintergrunds, als maximal tolerabel zu betrachten. Der obere Rand der Hintergrundbelastung ist bei WHO 3,9 mg/kg x d (Consumers only, Kinder bis 7 Jahre), bei EFSA 10,7 mg/kg x d (brand-loyal, Kinder 12-35 Monate). 10 % von 10,7 mg/kg x d ergäben eine Dosis von 1,1 mg/kg x d (Benzoessäure plus Benzoessäuregehalt der Salze), welche als nur gering in Bezug auf die höchste Zusatzbelastung für Kinder nach der EFSA-Schätzung anzusehen wäre.

Damit resultieren unter den angenommenen Randbedingungen Körperdosen von 1,1 mg/kg x d (10% des oberen Randes der Hintergrundbelastungen) bis 1,5 mg/kg x d (nicht

ausgeschöpfter ADI im Vergleich zum oberen Rand der Hintergrundbelastung). Somit ergeben beide Ansätze der Abschätzungen auf Basis der Spanne der Hintergrundbelastung gut übereinstimmende Werte, von denen der niedrigere, also 1,1 mg/kg x d auf Basis der mittleren Belastungsobergrenze (Benzoessäure plus Benzoessäuregehalt der Salze), als Basis für den Beurteilungswert herangezogen wird.

3.17.8 Konzentrationen in den Einleitungen

Bezüglich der Konzentrationen in den Einleitungen liegen noch keine Daten vor. Bei einem Betriebsversuch am Standort Hattorf (Januar 2019) ergab sich ein Maximalwert von 18,9 mg/L Benzoessäure als worst-case-Fall. Nachdem sich die oben ermittelten Körperdosen auf Benzoessäure plus Benzoessäuregehalt der Salze beziehen, dient dieser Wert bis zum Vorliegen realer Messwerte als Basis für die standortspezifische Bewertung.

3.17.9 Diskussion und Schlussfolgerung

3.17.9.1 Bewertung

Der toxikologisch basierte DNEL von 5 mg/kg x d entspricht einer Trinkwasserkonzentration von gerundet 180 mg/L (Annahmen: 70 kg, 2 L Trinkwasser/d). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergäbe sich eine Trinkwasserkonzentration von 18 mg/L.

Dieser toxikologisch basierte Wert muss jedoch in Zusammenhang mit einer üblichen hohen Hintergrundbelastung durch Nahrung gesehen werden, welche den ADI der EFSA teilweise überschreitet. Angesichts der großen Spanne der berichteten Werte wurden zwei Ansätze verfolgt, die von der Untergrenze der Werte mittlerer Belastung (teilweise Ausschöpfung des DNEL) und der Obergrenze (Überschreitung des DNEL) ausgehen. Beide Ansätze kamen zu gut übereinstimmenden Werten für eine tolerable Zusatzbelastung. Der niedrigere Wert von 1,1 mg/kg x d wurde als Beurteilungswert verwendet. Aus dieser Körperdosis von 1,1 mg/kg x d resultiert eine **Trinkwasserkonzentration von 38,5, gerundet 40 mg/L (70 kg Körpergewicht, 2 L Trinkwasseraufnahme). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird, ergäbe sich eine Trinkwasserkonzentration von 4 mg/L.**

3.17.9.2 Standortspezifische Schlussfolgerung auf Basis der Daten zu Einleitungswerten von Januar 2015 - Juni 2018

Die dem DNEL entsprechende Trinkwasserkonzentration von 40 mg/L Benzoessäure wird von der im Betriebsversuch ermittelten Konzentration unterschritten (18,9 mg/L). Falls eine Quotierung von 10 % Anteil an der Gesamtaufnahme angenommen wird (Trinkwasserkonzentration 4 mg/L), wird die Konzentration des Betriebsversuchs im Falle einer direkten Aufnahme des unverdünnten Salzwassers überschritten. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors von 677 (Basis: Verdünnung auf 250 mg/L Chloridgehalt) liegt keine Überschreitung mehr vor.

4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der abschließenden Beurteilung lassen sich wie folgt zusammenfassen (Überschreitungen der DNEL-äquivalenten Trinkwasserkonzentrationen fett hervorgehoben):

Substanz	DNEL (als Trinkwasserkonzentration, mit/ohne 10 % Quotierung der Gesamtaufnahme, in mg/L)	Überschreitung der DNEL-äquivalenten Trinkwasserkonzentrationen im Salzwasser bzw. nach Verdünnung Verdünnungsfaktoren 537-701 (nach K+S, persönliche Mitteilung, 2019)
Salicylsäure	1,4/14	Gesamtaufnahme*: ja, teilweise 10 % Quotierung**: ja nach Verdünnung: nein
Fettsäure KPK 12-18	0,9/9	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja nach Verdünnung: nein
Resorcylsäure	1,5/15 (read across Salicylsäure)	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
Glykolsäure	2,6/26	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
Gluconsäure	21/210	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
<i>trans</i> -Zimtsäure	0,44/4,4 (read across Original- studien Zimtaldehyd)	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja, teilweise nach Verdünnung: nein
Natriumsalze sulfatierter Fettsäuren	5,9/59	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja, teilweise nach Verdünnung: nein
Gemisch aus alkylierten Polyethylen- und Polypropylenglykol	0,083/0,83 (read across Polyethylen- glykol)	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein

Substanz	DNEL (als Trinkwasser- konzentration, mit/ohne 10 % Quotierung der Gesamtaufnahme, in mg/L)	Überschreitung der DNEL-äquivalenten Trinkwasserkonzentrationen im Salzabwasser bzw. nach Verdünnung Verdünnungsfaktoren 537-701 (nach K+S, persönliche Mitteilung, 2019)
Gemisch aliphatischer Alkohole, Ester, Ether (Montanol 800)	13/131	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
4-Chlorbenzoesäure	17/170 (read across Benzoesäure)	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
Ammoniumacetat	18/180	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja, teilweise nach Verdünnung: nein
Ulexit calciniert	4,3/43	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja nach Verdünnung: nein
C12-C14-Fettalkohole	88/875	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
C16-C18-Alkylamine	0,11/1,1	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: nein nach Verdünnung: nein
Alkylpolyglykolether (Flotanol F)	2,2/22 (read across C14-C15 ethoxylierte Alkohole)	Gesamtaufnahme*: ja 10 % Quotierung**: ja nach Verdünnung: nein
Hydroformylierungsprodukt von C8-Alkenen (Oxoöl 9N)	17,5/175	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja nach Verdünnung: nein
Kaliumbenzoat	4/40	Gesamtaufnahme*: nein 10 % Quotierung**: ja nach Verdünnung: nein

Werte auf Basis ökotoxikologischer Effekte wurden nicht geprüft und nicht im Vergleich zu gemessenen Werten eingeordnet.

5 Glossar

Begriff	Erläuterung
ADI	Acceptable Daily Intake (akzeptable tägliche Aufnahmemenge als Körperdosis); Schutzniveau etwa wie bei DNEL (Allgemeinbevölkerung, oral, langfristig)
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)	Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung einer Substanz
AHS	Aufbereitungshilfsstoffe
BG	Bestimmungsgrenze
CLP (Regulation on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures)	Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen
DNEL (Derived No Effect Level)	Expositionsgrenzwert, unterhalb dessen ein Stoff nach dem Kenntnisstand der Wissenschaft zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt
EC50 (Effect Concentration 50 %)	Konzentration eines Stoffes, die die Hälfte der maximalen Wirkung eines beobachteten Effekts auslöst
ESR	Endpoint study record (Studieneintrag in REACH Registrierungsossier)
GFS	Geringfügigkeitsschwelle
„Joint-Entry“-Einstufung	Selbsteinstufung gemäß dem Dossier einer gemeinsamen REACH-Registrierung mehrerer Hersteller
KG	Körpergewicht
LC 50 (Median Lethal Concentration)	Mittlere tödliche Konzentration eines Stoffes; bei dieser Konzentration sind im Versuch 50 % der Versuchsorganismen gestorben.
LD 50 (Median Lethal Dose)	Mittlere tödliche Dosis eines Stoffes; bei dieser Konzentration sind im Versuch 50 % der Versuchsorganismen gestorben.
LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)	Niedrigste Dosis, bei der adverse Effekte auftraten
NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)	höchste Dosis ohne nachteilige Effekte
NWG	Nachweisgrenze

POD	Point of Departure
RfD	Referenzdosis
TTC	Threshold of Toxicological Concern
UVCB	Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials
REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)	Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe

6 Abschlussklausel

Das vorstehende Gutachten wurde auf Basis einer sorgfältigen Auswertung der Quellen erstellt. Im ersten Teilprojekt wurden keine kritischen Würdigungen vorliegender Bewertungen vorgenommen und die Bewertungen stützen sich auf knappe stoffspezifische Recherchen (so dass die gutachterliche Aussage sich daraus ergebende Unsicherheiten enthalten konnte). Bereits im ersten Teilprojekt wurden allerdings in Vorgriff auf Teilprojekt 2 ausführlichere Recherchen zu denjenigen Stoffen durchgeführt, für die keine DNELs zur Ableitung von Bewertungsmaßstäben vorlagen. In diesem Teil wurden bereits überschlägige Bewertungen aufgrund von strukturverwandten Verbindungen oder mittels eines TTC-Ansatzes erstellt. Im zweiten Teilprojekt (2016) erfolgten ausführliche Recherchen auch zu den Stoffen, für welche im ersten Teil Ableitungen auf Basis des DNEL erfolgten. Alle Ableitungen inkl. der vorliegenden Bewertungen (DNEL) wurden auf Basis der zusätzlichen Daten überprüft und ggf. modifiziert. Im Rahmen der Aktualisierung wurden 2019 geprüft, ob ggf. neue bewertungsrelevante Daten veröffentlicht wurden. 2019 wurden zwei neue Stoffbewertungen erstellt

Freiburg, 31. Januar 2020

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Klaus Schuler'.

Geschäftsführer

Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH

7 Literatur

Ad-hoc-AG (2013)

Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden
Bundesgesundheitsblatt, 56, 286-320

Ahmad, Z.; Hussain, R.; Riaz, M.; Ismail, T.; Sabir, S.M.; Ali, S.W.; Ahmad, K.; Nadeem, M. (2018)
Toxicological evaluation of sodium benzoate on hematological and serological parameters of wistar rats

International Journal of Agriculture & Biology, 20, 2417-2422

Bickers, D.; Calow, P.; Greim, H.; Hanifin, J.M.; Rogers, A.E.; Saurat, J.H.; Sipes, I.G.; Smith, R.L.; Tagami, H.; The, R.E.P. (2005)

A toxicologic and dermatologic assessment of cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde and cinnamic acid when used as fragrance ingredients

Food and Chemical Toxicology, 43, 799-836

Bodega, G.; Suarez, I.; Boyano, M.C.; Rubio, M.; Villalba, R.M.; Arilla, E.; Gonzalez-Guijarro, L.; Fernandez, B. (1993)

High ammonia diet: its effect on the glial fibrillary acidic protein (GFAP)

Neurochemical Research, 18, 971-975

Boyano-Adanez, M.C.; Bodega, G.; Barrios, V.; Arilla, E. (1996)

Response of rat cerebral somatostatinergic system to a high ammonia diet

Neurochemistry International, 29, 469-476

BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (1996)

Primäre Fettamine, BUA-Stoffbericht 177

S. Hirzel Verlag Stuttgart

Burdock, G.A.; Carabin, I.G. (2007)

Safety assessment of myristic acid as a food ingredient

Food and Chemical Toxicology, 45, 517-529

Chen, Y.; Ma, Y.; Ma, W. (2009)

Pharmacokinetics and bioavailability of cinnamic acid after oral administration of ramulus cinnamomi in rats

European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 34, 51-56

CIR, Cosmetic Ingredient Review (2013)

Safety Assessment of Alpha Hydroxy Acids as Used in Cosmetics, Re-Review for Panel Review, November 15, 2013

<http://www.cir-safety.org/sites/default/files/ahas.pdf>

CIR, Cosmetic Ingredient Review (2014)

Safety Assessment of Monosaccharides, Disaccharides, and Related Ingredients as Used in Cosmetics, Final Report, 4 April 2014

http://www.cir-safety.org/sites/default/files/saccharides_0.pdf

CIREP, Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2003)

Safety Assessment of Salicylic Acid, Butyloctyl Salicylate, Calcium Salicylate, C12-15 Alkyl Salicylate, Capryloyl Salicylic Acid, Hexyldodecyl Salicylate, Isocetyl Salicylate, Isodecyl Salicylate, Magnesium Salicylate, MEA-Salicylate, Ethylhexyl Salicylate, Potassium Salicylate, Methyl Salicylate, Myristyl Salicylate, Sodium Salicylate, TEA-Salicylate, and Tridecyl Salicylate. Fifty-First Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel

International Journal of Toxicology, 22, Suppl. 3, 1-108

Clinton, S.K.; Bostwick, D.G.; Olson, L.M.; Mangian, H.J.; Visek, W.J. (1988)

Effects of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced colon carcinogenesis of rats

Cancer Research, 48, 3035-3039

Corazza, M.; Zauli, S.; Bianchi, A.; Benetti, S.; Borghi, A.; Virgili, A. (2013)

Contact dermatitis caused by fatty alcohols: may polyethoxylation of the fatty alcohols influence their sensitizing potential?

Contact Dermatitis, 68, 189-190

Duydu, Y.; Basaran, N.; Üstündag, A.; Aydin, S.; Ündeger, U.; Ataman, O.Y.; Aydos, K.; Düker, Y.; Ickstadt, K.; Waltrup, B.S.; Golka, K.; Bolt, H.M. (2016)

Is boric acid toxic to reproduction in humans? Assessment of the animal reproductive toxicity data and epidemiological study results

Current Drug Delivery, 13, 324-329

EC, European Communities (2011)

Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards

EC, European Community (2006)

Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC
OJ L 396, 30.12.2006

ECB, European Chemicals Bureau (2008)

European Union Risk Assessment Report: PRIMARY ALKYL AMINES (AMINES, TALLOW ALKYL; (Z)-OCTADEC-9-ENYLAMINE; OCTADECYLAMINE; AMINES, HYDROGENATED TALLOW ALKYL; AMINES, COCO ALKYL). Draft

R070_410_412_429_430_0811_ENV_HH.DOC

ECHA, European Chemicals Agency (2012a)

Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

ECHA, European Chemicals Agency (2012b)

Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation

<http://echa.europa.eu/>

ECHA, European Chemicals Agency (2017)

Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Salicylic acid. CLH-O-0000001412-86-110/F

RAC, Committee for Risk Assessment. <https://echa.europa.eu/documents/10162/13794bcd-8882-b609-46b4-a4bc1263e6e3>

ECHA C&L Inventory (2016)

Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory

European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>,

Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

ECHA C&L Inventory (2019)

Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory

European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>,

Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

ECHA Dissemination (2016)

Information on Chemicals - Registered Substances

European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

ECHA Dissemination (2017)

Information on Chemicals - Registered Substances

European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

ECHA Dissemination (2019)

Information on Chemicals - Registered Substances

European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

EFSA, European Food Safety Authority (2012)

Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ammonium acetate

Parma, Italy.

http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2505.pdf

EFSA, European Food Safety Authority (2016)

Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives

The EFSA Journal, 14(3):4433, 110pp

EU, Europäische Union (2008)

Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

Amtsblatt der Europäischen Union, L 353/1, 1-1355

EU, European Union (2009)

REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products

Official Journal of the European Union. <http://eur-lex.europa.eu>, L 342, 59-209

Fail, P.A.; Chapin, R.E.; Price, C.J.; Heindel, J.J. (1998)

General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds

Reproductive Toxicology, 12, 1-18

Fiume, M.M.; Bergfeld, W.F.; Belsito, D.V.; Hill, R.A.; Klaassen, C.D.; Liebler, D.; Marks, J.G., Jr.; Shank, R.C.; Slaga, T.J.; Snyder, P.W.; Andersen, F.A. (2012)

Safety assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGs as used in cosmetics

International Journal of Toxicology, 31, Suppl. 5, 245S-260S

Geier, J.; Lessmann, H.; Becker, D.; Bruze, M.; Frosch, P.J.; Fuchs, T.; Jappe, U.; Koch, P.; Pföhler, C.; Skudlik, C. (2006)

Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series

Contact Dermatitis, 55, 322-329

Gowder, S.J.; Devaraj, H. (2008)

Food flavor cinnamaldehyde-induced biochemical and histological changes in the kidney of male albino wistar rat

Environmental Toxicology and Pharmacology, 26, 68-74

Gowder, S.J.; Devaraj, H. (2010)

Cinnamaldehyde induces behavioral and biochemical changes in the male Albino Wistar rat

Journal of Medical Sciences, 3, 101-109

Greim, H. (2001a)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 32. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2001b)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 33. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H.; Bury, D.; Klimisch, H.J.; Oeben-Negele, M.; Ziegler-Skylakakis, K. (1998)

Toxicity of aliphatic amines: structure-activity relationship

Chemosphere, 36, 271-295

Han, Z.-Z.; Xu, H.-D.; Kim, K.-H.A., T.-H.; Bae, J.-S.; Lee, J.-Y.; Gil, K.-H.; Lee, J.-Y.; Woo, S.-J.; Yoo, H.-J.; Lee, H.-K.; Kim, K.-H.; Park, C.-K.; Zhang, H.-S.; Song, S.-W. (2010)

Reference data of the main physiological parameters in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies

Laboratory Animal Research, 26, 153-164

Heindel, J.J.; Price, C.J.; Field, E.A.; Marr, M.C.; Myers, C.B.; Morrissey, R.E.; Schwetz, B.A. (1992)

Developmental toxicity of boric acid in mice and rats

Fundamental and Applied Toxicology, 18, 266-277

Henschler, D. (1985)
 Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-
 Werten, Loseblattsammlung, 11. Lfg
 DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim

Jenke, D.; Carlson, T. (2014)
 A compilation of safety impact information for extractables associated with materials used in
 pharmaceutical packaging, delivery, administration, and manufacturing systems
PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 68, 407-455

Johnson, W.; Bergfeld, W.F.; Belsito, D.V.; Hill, R.A.; Klaassen, C.D.; Liebler, D.C.; Marks, J.G.; Shank,
 R.C.; Slaga, T.J.; Snyder, P.W.; Andersen, F.A. (2017)
 Safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid and its salts, and benzyl benzoate
International Journal of Toxicology, 36, Suppl. 3, 5S-30S

Kieckebusch, W.; Lang, K. (1960)
 Die Verträglichkeit der Benzoesäure im chronischen Fütterungsversuch
Arzneimittel-Forschung, 10, 1001-1003

Labib, R.; Bury, D.; Boislevé, F.; Eichenbaum, G.; Girard, S.; Naciff, J.; Leal, M.; Wong, J. (2018)
 A kinetic-based safety assessment of consumer exposure to salicylic acid from cosmetic products
 demonstrates no evidence of a health risk from developmental toxicity
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 94, 245-251

LAWA, Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (2017)
 Ableitung von Geringfügigkeitsschwellenwerten für das Grundwasser. Aktualisierte und
 überarbeitete Fassung 2016
 Ministerium für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg, Stuttgart.
<http://www.lawa.de/Publikationen-Veroeffentlichungen-nach-Sachgebieten-Grundwasser.html>

LAWA, Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (2004)
 Ableitung von Geringfügigkeitsschwellenwerten für das Grundwasser
 Erarbeitet vom Unterausschuss "Geringfügigkeitsschwellen" des Ständigen Ausschusses
 „Grundwasser und Wasserversorgung“ der LAWA
http://www.lawa.de/documents/GFS-Bericht-DE_a8c.pdf

Munley, S.M.; Kennedy, G.L.; Hurtt, M.E. (1999)
 Developmental toxicity study of glycolic acid in rats
Drug and Chemical Toxicology, 22, 569-582

NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2000)
 Glycolic Acid, Priority Existing Chemical, Assessment Report No. 12, Commonwealth of Australia,
 April 2000
 Commonwealth of Australia, April 2000,
http://www.nicnas.gov.au/_data/assets/pdf_file/0017/4373/PEC_12_Glycolic-Acid_Full_Report_PDF.pdf

NLM, U.S. National Library of Medicine (2019a)
 ChemIDplus Lite
 online: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>

NLM, U.S. National Library of Medicine (2019b)

Hazardous Substances Data Bank (HSDB)

online: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

NLM, U.S. National Library of Medicine (2019c)

TOXLINE

online: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>

NTP, National Toxicology Program (1987)

Toxicology and Carcinogenesis Studies of Boric Acid in B6C3F1 Mice (Feed Studies). TR 324

U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

o.V. (1987)

Final report on the safety assessment of oleic acid, lauric acid, palmitic acid, myristic acid, and stearic acid

Journal of the American College of Toxicology, 6, 321-401

o.V. (1988)

Final report on the safety assessment of cetearyl alcohol, cetyl alcohol, isostearyl alcohol, myristyl alcohol, and behenyl alcohol

Journal of the American College of Toxicology, 7, 359-413

o.V. (1993)

Final report on the safety assessment of polyethylene glycols (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M

Journal of the American College of Toxicology, 12, 429-457

o.V. (2001)

Final report on the safety assessment of benzal alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate

International Journal of Toxicology, 20, Suppl. 3, 23-50

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (1998)

SIDS Initial Assessment Profile for 1-Dodecanol

<https://hvpchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx>

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2004)

SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18 (Paris, France, 20-23 April 2004). Gluconic acid and its derivatives

<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/Search.aspx>

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2006a)

SIDS Initial Assessment Report for SIAM 22 (Paris, France, 18-21 April 2006). TOME 1: SIAR. Long Chain Alcohols

<https://hvpchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx>

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2006b)

SIDS Initial Assessment Report for SIAM 22 (Paris, France, 18-21 April 2006). TOME 2: SIDS Dossiers. Long Chain Alcohols

<https://hvpchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx>

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2014)

SIDS Initial Assessment Profile for Aliphatic Acids Category, CoCAM 6, September 30-October 3, 2014

<https://hvpchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx>

- Opdyke, D.L.J. (1973)
Monographs on fragrance raw materials
Food and Cosmetics Toxicology, 11, 95-115
- Petterino, C.; Argentino-Storino, A. (2006)
Clinical chemistry and haematology historical data in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies
Experimental and Toxicologic Pathology, 57, 213-219
- Piper, J.D.; Piper, P.W. (2017)
Benzoate and sorbate salts: a systematic review of the potential hazards of these invaluable preservatives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate
Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 16, 868-880
- Price, C.J.; Strong, P.L.; Marr, M.C.; Myers, C.B.; Murray, F.J. (1996)
Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation
Fundamental and Applied Toxicology, 32, 179-193
- SCCNFP, Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (2002)
Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning salicylic acid, SCCNFP/0522/01, final, adopted by the SCCNFP during the 20th plenary meeting of 4 June 2002
- SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety (2018)
Opinion on salicylic acid (CAS 69-72-7). Submission I. SCCS/1601/18
European Commission. Health and Food Safety Directorate C: Public Health, Country Knowledge, Crisis Management Unit C2 – Country Knowledge and Scientific Committees.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_223.pdf
- Takagi, H.; Onodera, H.; Yun, L.; Yasuhara, K.; Koujitani, T.; Mitsumori, K.; Hirose, M. (1999)
13-week subchronic oral toxicity study of ammonium sulfate in rats
Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku, 108-114
- Tanaka, S.; Kawashima, K.; Nakaura, S.; Nagao, S.; Kuwamura, T.; Takanaka, A.; Omori, Y. (1973a)
Studies on teratogenic effects of salicylic acid and aspirin in rats as related to fetal distribution
Congenital Abnormalities, 13, 73-84
- Tanaka, S.; Kawashima, K.; Nakaura, S.; Nagao, S.; Kuwamura, T.; Takanaka, A.; Omori, Y. (1973b)
Studies on the teratogenicity of food additives (3) - teratogenic effect of dietary salicylic acid in rats
Food Hygiene and Safety Science, 14, 549-557
- Taner, G.; Özkan Vardar, D.; Aydin, S.; Aytaç, Z.; Başaran, A.; Başaran, N. (2017)
Use of in vitro assays to assess the potential cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic effects of vanillic and cinnamic acid
Drug and Chemical Toxicology, 40, 183-190
- US EPA, Environmental Protection Agency (2003)
Distillation by-products from manufacture of 2-ethyl-1-hexanol, CAS Number 68909-68-7
- US EPA, Environmental Protection Agency (2004)
Toxicological Review of Boron and Compounds

U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

US EPA, Environmental Protection Agency (2019)
Integrated Risk Information System (IRIS)
online: <http://www.epa.gov/IRIS/>

Wang, C.Y.; Klemencic, J.M. (1979)
Mutagenicity and carcinogenicity of polyhydric phenols (Meeting Abstract).
Proceedings of the American Association for Cancer Research, 20, 117

Weir, R.J.; Fisher, R.S. (1972)
Toxicologic studies on borax and boric acid
Toxicology and Applied Pharmacology, 23, 351-364

WHO, World Health Organization (1982)
Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Twenty-sixth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series, No. 17
<http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>

WHO, World Health Organization (1986)
Environmental Health Criteria 54, Ammonia
IPCS International Programme on Chemical Safety; World Health Organization Geneva

WHO, World Health Organization (1996)
Benzyl Acetate, Benzyl Alcohol, Benzaldehyde, and Benzoic Acid and its Salts
In: WHO, World Health Organization, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Forty-sixth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series, No. 37, Geneva, Switzerland,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v37je01.htm>

WHO, World Health Organization (1998)
Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-ninth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series: 40
<http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>

WHO, World Health Organization (1999a)
Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Forty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series No. 884
Geneva

WHO, World Health Organization (1999b)
Evaluation of certain food additives. Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
World Health Organization Technical Report Series, 891, i-viii, 1-168

WHO, World Health Organization (2015)
Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 995
World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>

Zeiger, E.; Anderson, B.; Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K. (1988)

Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals
Environmental and Molecular Mutagenesis, 11, Suppl. 12, 1-158

8 Anhang: Standard Evaluation Procedure (SEP) Data searches

Standard Evaluation Procedure (SEP) Data searches

Date: 16 February 2015

Version: 16

Author: Jan Oltmanns

Approved by FoBiG Management (Klaus Schneider, General Manager): 16 February 2015 (modifications compared to v15: specific link to IARC evaluations added)

1 Subject

This standard evaluation procedure is part of the quality assurance programme installed at FoBiG following principles as outlined by Malmfors et al. (2004) (Tox. Letters, 35, 19-23) for Good Evaluation Practice.

The SEP describes principles for performing data searches for the purpose of working out a technical dossier under Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH)

2 Database searches

Relevance of hits found in databases depends on the parts of the technical dossier to be worked out (see Terms of Reference in the Final Evaluation Report). In bibliographic databases relevance is scrutinized generally based on contents of titles and abstracts. If relevance of a document remains unclear after this step, the original document is ordered.

2.1 First step: publicly available databases

- 1 Identity of the substance is verified by a search using the database CHEMIDplus at (NLM, 2019a)
- 2 Entries in Toxline and other bibliographic databases at TOXNET are searched by checking titles and abstracts for relevant data.
- 3 Pubmed (Medline) is searched at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> by checking titles and abstracts for relevant data. To this end, CAS numbers and suitable names (chemical names, trade names, colour index names or others) are used as search terms. Suitable terms have to be selected case by case and documented.

2.2 Second step: internet search

1. Again, CHEMIDplus at <http://toxnet.nlm.nih.gov/> is used as a starting point.
- 2 Selected internet locators identified in CHEMIDplus containing information on the substance are checked for relevance.
- 3 The following resources are used as an additional starting point:

- eChemPortal at <http://www.echemportal.org/> (provided by OECD) returning links to important documents (e.g. SIDS documents; U.S. HPV data) and databases (e.g. ACTOR at <http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp>)
- ChemView at : <http://java.epa.gov/chemview#>, containing data submitted to US EPA in the context of the Toxic Substances Control Act (TSCA),
- INCHEM website at <http://www.inchem.org> listing important documents by international organisations (INCHEM is also included in eChemPortal but is restricted to a CAS number search; searching full texts at the INCHEM website sometimes returns more relevant hits, in particular if the substance in question is assessed in a group evaluation)
- IARC evaluations, searchable with internal list under ...downloads/IARC/...
- Other monographs such as BG Chemie, MAK or NTP reports are searched with the reference software (endnote check.enl) of the contractor, which contains a database with important reviews.

4 More specialised searches include the following:

Anmerkung: in den gestrichenen Datenbanken wurde nicht recherchiert, da die Bewertung der Ökotoxizität nicht Gegenstand des vorliegenden Gutachtens war.

- ~~ECOTOX database at <http://cfpub.epa.gov/ecotox/> (provided by U.S. EPA) specifically for data on ecotoxicity~~
- ~~search for ecotoxicity data in database of Umweltbundesamt: ETOX: Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele (<http://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/test.do?id=91365>)~~
- ~~Search for aquatic toxicity data in Japanese Ministry of Environment database CHRIP (<http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>)~~
- ~~Search for aquatic toxicity data in OECD QSAR toolbox (database on existing data integrated in toolbox) (in case of relevant hits with source ECETOC database, which is included in the toolbox, check this source for additional information)~~
- TSCATS search for human health, environmental fate and ecotoxicity studies under the U.S. Toxic Substances Control Act at <http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ReportSearch?OpenForm>
- Screening documents of the Cosmetic Ingredients Review at <http://www.cir-safety.org/ingredients/glossary/all> in the case of substances used in cosmetics

As the latter example exemplifies, more specific searches may become necessary if the uses of a substances are known.

5 As a final step in the internet search, the following searches are carried out:

- A general search using Google at <http://www.google.com> with the CAS number and/or the name or a name fragment as a phrase (also in German to identify German literature!), together with terms for the respective endpoints
- Google Scholar search at <http://scholar.google.com/> usually with CAS registry number and/or name or name fragment

In all these cases, the search strategy ("and/or" options above) will primarily depend on the amount of information available and refinement of the search strategy will be made on a case-by-case basis.

2.3 Third step: databases at DIMDI

- 1 Databases are selected depending on the parts of the Technical Dossier to be worked out.
- 2 A standard selection of databases for searching for environmental (ecotoxicity and environmental fate) data and for toxicological data is the following:
SciSearch (Science Citation Index Expanded) CAB Abstracts, BIOSIS, EMBASE
- 3 Database selection has to be agreed with the client or is in the responsibility of FoBiG.
- 4 A search strategy is developed based on the results of the searches in Toxline and Pubmed. A superbase search (searching simultaneously in several databases) is employed. Hits are checked for doublets and relevant bibliographic data are ordered electronically.
- 5 Based on contents of titles/abstracts hits are screened and documents considered relevant are retrieved in original by bibliographic services.