



# **Ableitung von Geringfügigkeitsschwellen für 10 prioritäre Substanzen im Bereich der Kessler-Grube in Grenzach-Wyhlen**

**Im Auftrag von:**

**HPC Harress Pickel Consult AG,  
Lörrach**

**Bearbeitung:**

**Dr. Markus Schwarz, Dr. Karin Heine, Dr. Fritz Kalberlah  
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG),  
Freiburg im Breisgau**

**Februar 2011**



---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>5</b>
2.1	Allgemein .....	5
2.2	Humantoxizität .....	5
2.3	Ökotoxizität .....	6
<b>3</b>	<b>Stoffbewertungen</b> .....	<b>8</b>
3.1	Anilin (CAS-Nr. 62-53-3) .....	8
3.2	N-Methylanilin (CAS-Nr. 100-61-8) .....	17
3.3	3-Chlor-o-toluidin (CAS-Nr. 87-60-5).....	28
3.4	1-Naphthylamin (CAS-Nr. 134-32-7).....	38
3.5	Bis(4-chlorphenyl)sulfon (CAS-Nr. 80-07-9).....	49
3.6	2-Amino-5-chlorbenzophenon (CAS-Nr. 719-59-5).....	57
3.7	2-Ethoxyphenol (CAS-Nr. 94-71-3).....	65
3.8	2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol (TTPCM; CAS-Nr. 17682-70-1).....	73
3.9	Pyrazolderivate .....	79
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>95</b>
<b>5</b>	<b>Glossar</b> .....	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>99</b>
6.1	Datenblatt Nr. 20 der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (Anilin).....	99
6.2	Datenblatt Nr. 822 der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (1-Naphthylamin) .....	101
<b>7</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>104</b>

# 1 Einleitung

Im Bereich der Kessler-Grube bei Grenzach-Wyhlen wurden zahlreiche Substanzen im Grundwasser vorgefunden, deren gesundheitliche Relevanz und Umweltrelevanz zu bewerten ist. In einer ersten Bearbeitungsphase wurde mit Hilfe eines Screening-Verfahrens die Liste der potentiell relevanten Substanzen eingeschränkt. Als nicht relevant eingestuft wurden dabei Stoffe, bei denen der Faktor:

**Konzentration im Grundwasser / human- oder ökotoxikologische Wirkungsschwelle  $\ll 1$**

liegt. Substanzen, bei denen dieser Faktor die Zahl eins überschreitet, geben potentiell Anlass zur Sorge und wurden im damaligen Bericht als relevant ausgewiesen. In der Screeningphase wurden einfache Schätzungen herangezogen, um die human- oder ökotoxikologische Wirkungsschwelle größenordnungsmäßig einzuordnen (FoBiG, 2010). In der zweiten Bearbeitungsphase wurden davon, seitens der Projektleitung (HPC HARRESS PICKEL CONSULT AG/ ROCHE und BASF), zehn Substanzen ermittelt, die aufgrund ihres geographischen Fundorts, einer genaueren human- und ökotoxikologischen Charakterisierung bedürfen. Im vorliegenden Bericht wurde für

- Anilin
- N-Methylanilin
- 3-Chlor-o-toluidin
- 1-Naphthylamin
- Bis(4-chlorphenyl)sulfon
- 2-Amino-5-chlorbenzophenon
- 2-Ethoxyphenol
- 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol
- Propyphenazon
- 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one

eine solche Charakterisierung gemäß dem Konzept der Geringfügigkeitsschwellen (LAWA, 2004, Ableitung von Geringfügigkeitsschwellen (GFS) für das Grundwasser) durchgeführt. Von der dort aufgeführten Methodik wird nur im Fall von nicht-genotoxische Substanzen ohne geeignete stoffspezifische Daten abgewichen. In diesem Fall wird das Konzept der toxikologischen Warnschwelle („Threshold of toxicological concern“; Barlow, 2005) angewendet. Diese Modifikation wurde im Rahmen anderer Projekte bei Ableitungen von GFS durch FoBiG mit dem Umweltbundesamt diskutiert und akzeptiert, sodass eine Anwendung auch hier sinnvoll erscheint. Die Dokumentation beschränkt sich anlässlich des vorgegebenen zeitlichen Rahmens, dabei auf die wesentlichen Studien, welche zur Ableitung des jeweiligen human- bzw. ökotoxikologischen Grenzwertes herangezogen wurde. Weitere Daten wurden nur dann aufgeführt, wenn sie für die Begründung des Wertes relevant waren. Dementsprechend sind teilweise Felder in der systematischen Abhandlung ohne jeglichen, berichteten Inhalt. Diese wurde jedoch der Übersicht wegen im Dokument belassen. Falls vorhanden, sind Übersichtsarbeiten zu den jeweiligen Stoffen genannt, in denen ausführliche Studiendarstellungen gegeben sind.

## **2 Methodik**

### **2.1 Allgemein**

Im Absatz „Einstufung und Kennzeichnung nach Legaleinstufung“ wurden, je nach Verfügbarkeit, jeweils die Einstufung, Kennzeichnungselemente und Gefahrenhinweise nach Richtlinie EWG 67/548 (d.h. Gefahrensymbol und R-Sätze) und nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (d.h. Gefahrensymbol und H-Sätze) aufgeführt.

Im Absatz „Informationen zu der Wassergefährdungsklasse“ sind die Informationen enthalten, so wie sie uns vom Umweltbundesamt im Januar 2011 zur Verfügung gestellt wurden. Bei Unstimmigkeiten mit den vom Auftraggeber übermittelten Wassergefährdungsklassen findet sich ein entsprechender Kommentar.

### **2.2 Humantoxizität**

#### **2.2.1 Ableitung einer tolerierbaren Körperdosis**

Zur Ableitung der tolerierbaren Körperdosis aus humantoxikologischer Sicht wurden die Extrapolationsfaktoren, wie sie in den REACH-Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung Kapitel R.8 der europäischen Chemikalienbehörde (ECHA) aufgeführt sind, verwendet (ECHA, 2010). Als Basis dient generell der niedrigste NOAEL („No observed adverse effect level“) und somit der sensitivsten Endpunkt, der in einer mindestens subakuten Tierstudie ermittelt wurde. Falls bei einer Substanz als sensitivster Endpunkt das zusätzliche Krebsrisiko ermittelt wird und keine weitere Information zum Mechanismus der Krebsentstehung vorliegt, wird linear auf ein zusätzliches Lebenszeitrisiko von  $10^{-6}$  extrapoliert.

#### **2.2.2 Verwendete Expertensysteme zur Bewertung des genotoxischen bzw. kanzerogenen Potentials einer Substanz ohne experimentelle Daten**

Ausgewertet wurden die Aussagen der regelbasierten Expertensysteme „Benigni-Bossa rulebase for Mutagenicity and Carcinogenicity“ (Benigni et al., 2008) und „Structural alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents“ (Benigni et al., 2009). Beide Systeme wurden als Implementierung im Softwareprogramms Toxtree verwendet (EC, 2011b).

- Benigni-Bossa rulebase for Mutagenicity and Carcinogenicity (BB-rulebase)

Die hier enthaltenen Strukturmerkmale („structural alerts“, SA) beruhen zum größten Teil auf der Annahme der Theorie der Elektrophilie von chemischen Kanzerogenen von Miller und Miller (1981; 1977). Zusätzlich sind jedoch auch 5 Strukturhinweise auf nicht-genotoxische Mutagene bzw. Kanzerogene enthalten. In der Natur von SAs liegt es, dass die Aussagekraft relativ begrenzt ist – ein SA deutet auf eine toxische (positive) Substanzen hin, kann jedoch keine Aussage zu nicht toxischen (negativen) Eigenschaften machen. Im Gegensatz dazu erlauben sogenannte QSAR-Modelle („quantitative structure activity relation“) Aussagen über die Wirkstärke einer Substanz und somit prinzipiell eine Aussage sowohl für positive als auch für negative Eigenschaften einer Chemikalie. Neben den Strukturhinweisen sind in der „BB-rulebase“ folgende QSAR Modelle enthalten:

QSAR 6: Modell zur Abschätzung der mutagenen Aktivität von aromatischen Aminen in *Salmonella typhimurium* Stamm TA100 (Ames),

QSAR 8: Modell zur Abschätzung der kanzerogenen Aktivität von aromatischen Aminen in Nagern (Ratten und Mäuse) und

QSAR 13: Modell zur Abschätzung der mutagenen Aktivität von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Aldehyden in *Salmonella typhimurium* Stamm TA100 (Ames).

Laut den Autoren der Modelle sollte im Fall von aromatischen Aminen bzw.  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Aldehyden immer das jeweilige QSAR Modell Anwendung finden und bei der Interpretation sollten dessen Ergebnisse stärker gewichtet werden.

- Structural alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents

Die in der oben vorgestellten „BB-rulebase“ enthaltenen Strukturmerkmale wurden durch die Analyse von kommerziell erhältlichen in vivo Daten zum Endpunkt in vivo Mikrokerntest (MNT) bei Nagern um einige SAs erweitert und somit liefert das Modell spezifischere Aussagen zum Endpunkt. Generell besitzt der in vivo MNT nur eine geringe Sensitivität für Nagerkanzerogene (39 %), d.h. 60 % der kanzerogen wirkenden Substanzen in Nagern liefern ein negatives Testergebnis im in vivo MNT. Die Spezifität liegt jedoch bei 75 %, d.h. dass von den identifizierten Substanzen mit positivem in vivo MNT nur 25 % kein kanzerogenes Potential besitzen.

- Wertung der ermittelten Vorhersagen

Ergaben sich nach den jeweiligen Expertensystemen (BB-rulebase, Hinweise aus modelliertem Micronucleus-Test) Hinweise auf ein krebserzeugendes Potenzial (direkt oder über die Hinweise auf Gentoxizität), so wurde geprüft, ob sich die jeweiligen Ergebnisse bestätigen oder widersprechen. Das Ausmaß der Evidenz wurde diskutiert. Zusätzlich wurden Informationen zur Verwendung der Substanz (z.B. als Lebensmittelzusatzstoff oder Pharmakon) bei der Einschätzung berücksichtigt.

Sofern der Hinweis auf krebserzeugendes Potenzial ausreichend war, wurde nach LAWA ein niedriger gesundheitlicher Orientierungswert (GOW) als humantoxikologische Begründung der GFS herangezogen. Dieser GOW liegt in der Regel bei 0,1  $\mu\text{g/L}$  (bei besonders potenten Kanzerogenen kann es erforderlich sein, eine niedrigere GFS zu wählen).

Wurde diese Evidenz (Hinweise aus krebserzeugende Wirkung) als zu gering eingeschätzt (siehe Diskussion beim Einzelstoff), wurden substanzspezifische Daten mit nichtkanzerogenem Endpunkt für die GFS-Ableitung verwendet. War dafür die Datenlage zu schlecht, wurde das TTC-Konzept für die Ableitung der GFS herangezogen, d.h. ein ggf. noch verbleibender Strukturverdacht auf krebserzeugende Wirkung wurde in der Ableitung der GFS nicht berücksichtigt.

## 2.3 Ökotoxizität

Die Ableitung einer "predicted no effect concentration" für das Schutzgut Wasser ( $\text{PNEC}_{\text{Wasser}}$ ) erfolgt nach den Vorgaben des Technical Guidance Document (TGD) der Europäischen Kommission zur Bewertung von alten und neuen Stoffen (EC, 2003), sowie den REACH-Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicher-

---

heitsbeurteilung Kapitel R.10 („Characterisation of dose [concentration]-response for environment“; ECHA, 2008). Bei diesem methodischen Vorgehen werden Konzentrationen für das aquatische Ökosystem bestimmt, unterhalb derer besorgniserregende Effekte auf dieses Schutzgut nicht zu erwarten sind.

Experimentell ermittelte Effektkonzentrationen für verschiedene Spezies unterschiedlicher trophischer Ebenen nach kurzfristiger Exposition ( $L(E)C_{50}$ ) und langfristiger Exposition (NOEC) sind die Basis zur Ableitung einer  $PNEC_{\text{Wasser}}$ . Der Basisdatensatz umfasst Fische, Daphnien, Algen und Bakterien. Für die Übertragung der Toxizitätsdaten auf das Ökosystem wird die niedrigste Effektkonzentration mit Ausgleichsfaktoren („assessment factors“) versehen, deren Höhe (1 bis 1000, in 5 verschiedenen Stufen) die jeweilige Datenlage widerspiegelt. Innerhalb dieses vorgegebenen Rahmens sind Abweichungen von den vorgegebenen Ausgleichsfaktoren mit ausreichender fachlicher Begründung möglich.

Für die PNEC-Ableitung wird jeweils die niedrigste  $L(E)C_{50}$  nach Kurzzeitexposition beziehungsweise die niedrigste NOEC/LOEC nach Langzeitexposition verwendet.

## **3 Stoffbewertungen**

### **3.1 Anilin (CAS-Nr. 62-53-3)**

#### **3.1.1 Zusammenfassung**

Die Substanz Anilin wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 1519,3 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

In der vorliegenden Bewertung von Anilin wird als kritischer humantoxikologischer Endpunkt die krebserzeugende Eigenschaft der Substanz gewertet. Ausgehend von einer kalkulierten 25%-Inzidenz (Exzessrisiko als „T25“) von 46 mg/kg x d (erhöhte Inzidenz von Milztumoren bei ♂ Ratten) wird nach allometrischen Scaling und über eine lineare Extrapolation ein Trinkwasserwert von 1,6 µg/L ermittelt. Diese Einordnung (Orientierung an Milztumoren im Tierexperiment, lineare Extrapolation) ist mit relevanten Unsicherheiten verknüpft und stellt einen sehr konservativen Ansatz dar. Er erfolgte in Anlehnung an das Vorgehen der EU (Risk Assessment Report, 2004) und wäre ggfls. in einer umfassenderen Risikoabschätzung zu hinterfragen. Angesichts der hier relevanten Bewertung unter ökotoxikologischem Aspekt ist die humantoxikologische Bewertung jedoch unkritisch und wird im vorliegenden Fall als bereits vorliegender konservativer Maßstab herangezogen.

Ökotoxikologisch sind die bestehenden chronischen Testergebnisse für Fisch, Alge und Daphnie heranzuziehen. Daphnia erwies sich sowohl in Akut-Tests als auch in chronischen Reproduktionstests (21d) als die empfindlichste Spezies (mittlerer NOEC 15 µg/L). Mit einem gemäß ECHA (2008) gewähltem Ausgleichsfaktor von 10 ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 1,5 µg/L. Dieser Wert liegt damit geringfügig oberhalb des Umweltqualitätsnorm-Vorschlags (UQN-V) von 0,8 µg/L des LAWA (Abschnitt 3.1.4.4).

In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 1,5 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

#### **3.1.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften**

##### **3.1.2.1 Stoffidentifikation**

- Name und Synonyme      Anilin, Phenylamin
- CAS-Nummer              62-53-3
- Summenformel            C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N
- Strukturformel

##### **3.1.2.2 Verwendung**

Angaben zur Verwendung der Substanz finden sich im Bericht des Wissenschaftlichen Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen (SCOEL, 2010).

### 3.1.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
- 6,2 °C
  - Siedepunkt  
184,4 °C bei 1013 hPa
  - Wasserlöslichkeit  
35 g/L bei 20°C
  - Dampfdruck  
0,4 hPa bei 20° C
  - Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)  
0,9 bei 20°C
  - Geruchsschwelle
  - Umrechnungsfaktor  
1 ppm = 3,87 mg/m<sup>3</sup>
- Quelle: ECB, 2004

### 3.1.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Legaleinstufung

Nach Richtlinie EWG 67/548:



Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

Carc. Cat. 3; R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung)

Muta. Cat. 3; R68 (Irreversibler Schaden möglich)

T; R23/24/25-48/23/24/25 (Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut. Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.)

Xi; R41 - R43

N; R50 (Sehr giftig für Wasserorganismen)

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Hinweise auf die besonderen Gefahren (H-Sätze) :

Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen)

Muta. 2, H341 (Kann vermutlich genetische Defekte verursachen)

Acute Tox. 3, H331, H311, H301 (Giftig bei Einatmen, bei Hautkontakt und bei Verschlucken)

STOT RE 1, H372 (Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition)

Eye Dam. 1, H318 (Verursacht schwere Augenschäden)

Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen)

Aquatic Acute 1, H400 (Sehr giftig für Wasserorganismen)

Quelle: EC, 2011a

### **3.1.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse**

CAS-Nr. 62-53-3 Anilin Kennnummer: 20 WGK 2

Das zugehörige Datenblatt ist angefügt (siehe 6.1).

Die vom Auftraggeber gelieferte Wassergefährdungsklasse (WGK 3) stimmt nicht mit der Information des Umweltbundesamtes vom 7.1.2011 überein.

### **3.1.2.6 Konzentrationen von Anilin im Grund- und Trinkwasser**

Im vorliegenden Fall wurde Anilin in Konzentrationen von bis zu 1519,3 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

### **3.1.3 Humantoxizität**

Eine ausführliche Darstellung der vorhandenen Studien zu humantoxikologischen Endpunkten findet sich in verschiedenen Übersichtswerken zu Anilin (beispielsweise dem Bericht zur Gefährdungsbeurteilung der Europäischen Union (EU RAR; ECB, 2004); dem Bericht des Europäischen Wissenschaftlichen Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen (SCOEL, 2010), sowie dem Bericht der deutschen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission; Greim, 2007)).

#### **3.1.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

#### **3.1.3.2 Toxikokinetik**

Die orale Resorption liegt bei Ratten zwischen 89 und 96%. In der MAK Begründung wird einer 90%igen Aufnahme der Substanz nach inhalativer Exposition ausgegangen (Greim, 2007). Die Aufnahme der Substanz nach dermalen Exposition liegt beim Menschen zwischen 25 und 38% (ECB, 2004; Greim, 2007) In Ratten findet sich Anilin nach wiederholter Exposition v.a. in der Milz wieder (ECB, 2004). Beim Menschen liegt die HWZ nach oraler Substanzapplikation im Bereich von 3,5 h (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011). Die Ausscheidung der Metaboliten (i.e. glucuronidierte und sulfatierte Konjugate) erfolgt hauptsächlich über den Urin. Im Phase-I Metabolismus sind v.a. P-450 Cytochrome an der Hydroxylierung des aromatischen Ringes beteiligt, sowie die N-Acetyltransferase. N-Hydroxylierung ist der Hauptpfad über den Anilin toxische Effekte, wie z.B. die Met-Hämoglobin (MetHb)-Bildung, verursacht. Der für die MetHb-Bildung verantwortliche Metabolit ist dabei Phenylhydroxylamin (ECB, 2004).

### 3.1.3.3 Akute Toxizität

Als der zentrale akute Effekt nach Aniltingabe wird die Bildung von Met-Hämoglobin mit den daraus folgenden, toxischen Effekten betrachtet. Aus tierexperimentellen Ergebnissen sind jedoch eindeutige Speziesunterschiede abzuleiten, die unabhängig vom Applikationspfad sind. Katzen sind in Bezug auf MetHb-Bildung eine sehr sensitive Spezies ( $LD_{50}$  (dermal) = 254 mg/kg KG). Die orale Verabreichung von 50-100 mg/kg führt zum Tod dieser Spezies. Weitere Werte finden sich für Ratten ( $LD_{50}$  (oral) = 442-930 mg/kg) und Kaninchen ( $LD_{50}$  (dermal) = 1540 mg/kg).

### 3.1.3.4 Reizung, Sensibilisierung

Es gibt Hinweise auf ein schwaches hautsensibilisierendes Potenzial (Greim, 2007).

### 3.1.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation

➤ dermale Exposition

Experimentelle Daten finden sich in den o. g. Übersichtsarbeiten.

➤ inhalative Exposition

In Ratten gelten hämatotoxische Effekte als zentral nach wiederholter inhalativer Exposition der Tiere. Die verschiedenen Studien finden sich in den o.g. Übersichtsarbeiten.

➤ orale Exposition

Auch nach wiederholter oraler Exposition gelten hämatotoxische Effekte als kritischer Toxizitätspunkt bei Ratten. Damit verbunden sind Veränderungen der Milz, des Knochenmarks, der Niere, sowie der Leber. Es wurden erhöhte MetHb-Spiegel und die Bildung von Heinz Körperchen beobachtet. Die Tiere zeigten assoziierte klinische Symptome, wie z.B. Zyanose oder hämolytische Anämien. Der Hämolyse folgte eine Erhöhung der Retikulozytenanzahl, sowie der Serumtransferrin- und Eisenbindungskapazität. Zudem war die Hämatopoese im Knochenmark und extramedullären Bereich der Milz gesteigert. Diese Befunde wurden jedoch nicht in Mäusen nachgewiesen. Die möglichen kanzerogenen Effekte einer gesteigerten Proliferation von hämatopoetischen Zellen in der Milz werden in Abschnitt 3.1.3.8 betrachtet. In einer subakuten, oralen Studie durchgeführt mit Ratten wurde auf Basis oben genannter, hämatotoxischer Effekte und minimaler Effekte auf die Milz (Kongestion) ein LOAEL von 4 mg/kg x d identifiziert (die Substanz wurde für 28 Tage über das Futter verabreicht, die korrespondierenden Körperdosen sind 0, 4, 12 oder 41 mg/kg x d; Mellert et al., 2004). In einer chronischen Studie ebenfalls an Ratten durchgeführt wurde ein LOAEL von 7 mg/kg x d ebenfalls bezüglich der hämatotoxischen Effekte ausgewiesen (Fütterungsstudie über 104 Wochen, getestete Körperdosen 0, 7, 22 und 72 mg/kg x d) (CIIT, 1982). Diese Studie liefert den relevanten LOAEL für systemische Effekte in der Risikobewertung der EU (ECB, 2004), da zum Zeitpunkt der Bewertung die Information eines konservativeren LOAELs nicht vorlag.

### 3.1.3.6 Reproduktionstoxizität

Innerhalb der MAK-Begründung wird der niedrigste NOAEL einer bewertungsrelevanten Entwicklungstoxizitätstudie an Ratten mit 10 mg/kg x d referiert (Greim, 2007).

### 3.1.3.7 Gentoxizität

Das genotoxische Potential der Substanz wurde intensiv untersucht. Es wurde eine Vielzahl an in vitro und in vivo Versuchen durchgeführt. Die Ergebnisse waren teilweise positive, jedoch auch negativ oder nicht schlüssig. Mikrokernbildung im Knochenmark von Ratten und Mäusen nach oraler oder intraperitonealer Substanzapplikation trat meist in Dosisbereichen auf, die bereits akut toxisch wirken. In einem Dominant-Letal Test mit Ratten (Substanzapplikation an ♂ Ratten, Verpaarung mit unbehandelten ♀, Effekte auf die Nachkommenschaft) traten leichte adverse Effekte auf (reduzierte Anzahl an lebenden Implantaten und eine erhöhte Anzahl an „early deaths“ in einer Subgruppe von 7 getesteten Tieren). Die Studie wurde insgesamt jedoch als nicht beweiskräftig gewertet (ECB, 2004). Die Gesamtschau der Ergebnisse resultiert in der Einstufung in die Muta. Cat. 3 (R68: Irreversibler Schaden möglich; EC, 2011a).

### 3.1.3.8 Krebserzeugende Wirkung

Die Substanz wirkt nach oraler Gabe kanzerogen bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen. Die deutsche Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe ordnet Anilin als einen Stoff ein, bei dessen Kanzerogenese ein nicht-genotoxischer Wirkmechanismus im Vordergrund steht (Greim, 2007).

Abweichend diskutiert SCOEL, dass neuere Daten (Mellert, 2004) zwar auf eine sekundäre Gentoxizität mit Schwellenwert im Bereich oberhalb der Hämatoxizitätsschwelle als Mechanismus für die krebserzeugende Wirkung hindeuten, dass jedoch die Ätiologie der Tumore (Ursache) immer noch unklar und ein möglicher genotoxischer Mechanismus ohne offensichtlichen Schwellenwert nicht gänzlich auszusräumen sei. Dementsprechend wird Anilin von SCOEL als ein Kanzerogen ohne Schwellenwert eingeordnet und ein Exzessrisiko (25%-Inzidenz: „T25-Dosis“) von 46 mg/kg/Tag ausgewiesen (orale Kanzerogenitätsstudie; CIIT, 1982). In der Risikobewertung der EU (ECB, 2004) wird diese Einordnung ebenfalls getroffen.

### 3.1.3.9 Erfahrungen beim Menschen

Die einmalige orale Aufnahme von 60 ml Anilin (= 876 mg/kg KG bei einem KG von 70 kg) führt beim Menschen innerhalb von 4 Tagen zum Tode. Die mittlere Letalitätsdosis nach inhalativer Exposition gegenüber Anilin beträgt 25 mg/L Luft (bzw. 0,35 – 1,43 g/kg KG; ECB, 2004). Nach oraler Verabreichung von 15 mg Anilin an Freiwillige an drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde keine signifikante Erhöhung des Basis-MetHb Wertes von ca. 1 % beobachtet (NOEL). Die Gabe von 25 mg (i.e. ~ 0,35 mg/kg KG) führt jedoch bereits zu einem MetHb Gehalt von 2,46 % und unterscheidet sich somit deutlich vom Hintergrundwert. Die Dosis von 35 mg (i.e. 0,5 mg/kg KG) stellt schließlich die Untergrenze dar, die ein gesunder Mensch toleriert, ohne dabei MetHb-assoziierte Symptome zu entfalten (d.h. MetHb Bildung (hier 3,68 %) findet statt, jedoch ist die Grenze zur Adversität (5 % MetHb) noch nicht überschritten) (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011; ECB, 2004; Jenkins et al., 1972).

Es gibt mehrere Befunde, dass Menschen mit einer bestehenden Sensibilisierung gegenüber aromatischen Aminoverbindungen nach dermalen Exposition gegenüber Anilin eine Kreuzreaktion entfalten. Die Gefahr einer Kontaktsensibilisierung durch Anilin selbst scheint gering, ist jedoch nicht auszuschließen (Greim, 2007).

### 3.1.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration

Als Ausgangsbasis für die Bewertung kanzerogener Effekte im „risk assessment report“ (RAR) der EU dient eine orale T25 Dosis von 46 mg/kg x d, beruhend auf einer erhöhten Tumorzinzidenz in der Milz männlicher Ratten (siehe Abschnitt 3.1.3.8). Diese Bewertungsbasis wird hier übernommen. Es erfolgt eine lineare Extrapolation. Nach einem allometrischen Scaling (Faktor 4) und bei einem zulässigen Zusatzrisiko von  $1 \times 10^{-6}$  gemäß der LAWA ergibt sich ein Wert von 0,046 µg/kg x d. Die daraus abgeleitete GFS auf humantoxikologischem Hintergrund beläuft sich auf **1,6 µg/L**.

### 3.1.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Die berichteten Ausgangsdaten wurden ebenfalls von der US EPA verwendet. Für die kanzerogenen Effekte ist ein oraler „Slope factor“ für Anilin von  $5,7 \times 10^{-3}$  (mg/kg x d)<sup>-1</sup> ausgehend von derselben Studie wie in Abschnitt 3.1.3.10 abgeleitet. Bei linearer Extrapolation führt dieser zu einer ausgewiesenen Trinkwasserkonzentration von 6 µg/L (EPA, 2011). Der Unterschied beider Werte beruht auf dem von FoBiG in diesem Fall angewandten allometrischen Scaling. Dieser Korrekturschritt wurde bei der Berechnung des amerikanischen Wertes nicht berücksichtigt.

In einer anderen amerikanischen Quelle wird ein Qualitätswert für Oberflächengewässern und Grundwasser von 5 µg/L auf Basis toxikologischer Effekte, die jedoch nicht näher beschrieben sind, ausgewiesen (Tribal Council, 2010). Dieser Wert stützt den von uns als GFS vorgeschlagenen Wert in seiner Größenordnung.

Die quantitative Bewertung des Krebsrisikos von Anilin ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Es ist nicht zu erwarten, dass die bei der Ratte beobachtete Krebslokalisation auch beim Menschen in Verbindung mit Anilinexposition eine Rolle spielt. Dennoch wird auch für andere Orte der Manifestation die Risikoquantifizierung aus dem Tierversuch im Standardverfahren der Krebsrisikobewertung übernommen. Der Wirkungsmechanismus und die Humanrelevanz des im Tierexperiment beobachteten Krebs ist noch immer nicht ausreichend geklärt. Bei Anilin liegen kontroverse Bewertungen vor:

- Der „Chemical Safety Report“ aus der EU-Registrierung der Substanz, bei dem das Krebsrisiko im Niedrigdosisbereich als irrelevant eingeordnet wird.
- Der EU-„risk assessment report“, bei dem wegen des unklaren Mechanismus der Bezugspunkt (erhöhtes Risiko für Milzkrebs in der Ratte) aufrecht erhalten und eine klassische Betrachtung zum „margin of exposure“ angestellt wird. Diese „margin of exposure“-Betrachtung ist identisch zu einer linearen Risikoextrapolation.
- Die MAK-Bewertung, bei der gentoxische Ereignisse bei niedriger Expositionshöhe als wenig relevant eingeordnet werden und ein kanzerogenes Potenzial im Wesentlichen auf einen Hochdosisbereich bezogen wird.
- Die SCOEL-Bewertung, die sich teilweise den Argumenten der EU anschließt, jedoch auch in Übereinstimmung mit der deutschen MAK-Kommission vermerkt, dass ein gesundheitsbasierter (statt risikobezogener) Wert sehr wahrscheinlich das Krebsrisiko hinreichend abdecke.

Diese Widersprüche konnten im vorliegenden Rahmen nicht aufgelöst werden. Es wurde der konservativere Ansatz (nach EU-risk assessment report) übernommen, nachdem ohnehin deutlich wurde, dass die Geringfügigkeitsschwelle aus ökotoxikologischen Gründen (vgl. Abschnitt 3.1.4.3) auch unterhalb dieses konservativen Kriteriums liegen würde. Es wird jedoch empfohlen, eine differenzierte toxikologische Risikobewertung von Anilin vorzunehmen, falls die ökotoxikologischen Aspekte bei der Altlastenbewertung außer Acht gelassen werden können.

Die Ableitung auf Basis einer Tierstudie und nicht kanzerogenen Effekte (siehe 3.1.3.5, Basis LOAEL 4 mg/kg x d) würde unter Anwendung der Extrapolationsfaktoren für Interspezies- (4 Ratte, Mensch; 2,5 verbleibende Unterschiede) und Intraspeziesunterschiede (10), sowie der Berücksichtigung, dass es sich um eine Effektkonzentration handelt (Faktor 3) eine tolerable Körperdosis von 13,3 µg/kg x d liefern. Der daraus abgeleitete Trinkwasserwert mit 10 %-Quotierung liegt bei (gerundet) 47 µg/L. Ein Zeitextrapolationsfaktor wird bei der Umrechnung nicht in Betracht gezogen. Dies lässt sich durch den Vergleich der beiden, im Tierexperiment nach wiederholter oraler Applikation ermittelten, LOAEL Werte verdeutlichen. Die Werte liegen in derselben Größenordnung (4 bzw. 7 mg/kg x d), dies zeigt, dass die MetHb-induzierten toxischen Effekte nicht über die Zeit zunehmen.

Eine Ableitung eines Trinkwasserwerts, der alleine auf Basis der Methämoglobinbildung beim Menschen infolge Exposition gegenüber Anilin erfolgen würde, führt zu einer deutlich höheren tolerablen Trinkwasserbelastung. Der NOAEL der unter Abschnitt 3.1.3.9 aufgeführten Studie liegt bei 35 mg/Person auf Basis des Ausbleibens von MetHb-assoziierten Effekten. Unter Verwendung des angezeigten Intraspeziesfaktors von 10 und einer 10 %-Quotierung für das Trinkwasser ergäbe sich ein Wert von 175 µg/L. Diese Vorgehensweise wird im Ansatz der REACH-Registrierung von Anilin gewählt. Dort wird aufgeführt, dass zwischen Mensch und Ratte große Speziesunterschiede in Bezug auf die physiologische Toleranz nach MetHb Bildung und die Kapazität der MetHb Reduktase, welche aus MetHb wieder funktionsfähiges Hämoglobin macht, bestehen (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

### **3.1.4 Aquatische Toxizität**

#### **3.1.4.1 Verhalten in der Umwelt**

Daten zum Verhalten in der Umwelt sind dem SIAP<sup>1</sup> (2000), dem EU Risk Assessment Report (ECB, 2004) sowie (BUA, 2007) zu entnehmen. Wichtigste Charakteristika werden im Folgenden kurz genannt:

Anilin ist leicht biologisch abbaubar in Kläranlagen und der Hydrosphäre. In Boden und Sedimenten erfolgt eine Reaktion mit Huminsäuren, was zur Immobilität und nur langsamen Abbau führt. In Ackerböden entsteht Anilin infolge Bioabbaus von Pflanzenschutzmitteln und kann dort aufgrund der kovalenten Reaktion mit organischem Material akkumulieren.

Anilin zeigt keine Bioakkumulation in aquatischen Organismen (Bionkonzentrationsfaktor, BCF, 2,6). Aufgrund der möglichen Akkumulation in Sediment und Boden

---

<sup>1</sup> SIDS initial assessment profile, [http://webnet.oecd.org/hpv/UI/SIDS\\_Details.aspx?Key=b76814da-2350-4656-9ad3-84cadb5244a5&idx=0](http://webnet.oecd.org/hpv/UI/SIDS_Details.aspx?Key=b76814da-2350-4656-9ad3-84cadb5244a5&idx=0)

durch kovalente Bindung an Huminsäuren ist eine Bioakkumulation in Sediment- und Bodenbewohnern denkbar. Experimentelle Daten an *Lumbriculus variegatus* deuten allerdings nicht darauf hin (ECB, 2004).

### 3.1.4.2 Daten zur Toxizität bei kurzzeitiger und langfristiger Exposition

Es liegen zahlreiche Studien zur aquatischen Toxizität von Anilin vor. Relevante Studien zur akuten und chronischen Toxizität sind im EU-RAR (ECB, 2004) ausführlich dargestellt. Für alle drei trophischen Ebenen, vertreten durch Alge, Daphnie und Fisch, liegen verlässliche akute und chronische Studien vor. Auch für Mikroorganismen liegen relevante Toxizitätsdaten vor. Neuere Publikationen nach 2001 (Recherche-Stand des RAR) hatten den Hintergrund der Validierung von QSAR-Daten bzw. eines neuen Testsystems mit *Daphnia magna* und sind entweder in Hinsicht auf Vergleichbarkeit oder Validität ungenügend oder widersprechen den Daten des RAR nicht (Abe et al., 2001; Bhunia et al., 2003; Dom et al., 2010). Für einen Überblick über relevante Studien zur aquatischen Toxizität von Anilin wird auf den RAR (ECB, 2004) verwiesen.

### 3.1.4.3 Ableitung einer $PNEC_{\text{Wasser}}$

Da chronische Studien für alle drei trophischen Ebenen vorlagen, erfolgte die Ableitung des  $PNEC$  innerhalb des EU-RAR (ECB, 2004) auf Basis der langfristigen Studien. *Daphnia* erwies sich sowohl in Akut-Tests als auch in chronischen Reproduktionstests (21d) als die empfindlichste Spezies. Drei 21-Tage-Tests wurden in Hinsicht auf die Verlässlichkeit der Daten als äquivalent gewertet (NOECs von 16, 4 und 24  $\mu\text{g/L}$ ). Im RAR erfolgt eine arithmetische Mittelung, die mit der Abhängigkeit der NOECs von den jeweils gewählten Konzentrationen und ihren Abständen sowie dem engen Konzentrationsbereich, in dem alle drei Werte liegen, begründet wird. Damit resultiert eine mittlere NOEC für *Daphnia* aus Langzeittests von 15  $\mu\text{g/L}$ .

### Ausgleichsfaktoren

Da Toxizitätsdaten zur langfristigen Exposition für die Speziesgruppen Fische, Crustaceen und Algen vorliegen, genügt gemäß ECHA (2008) ein Ausgleichsfaktor von 10.

Es ergibt sich (ECB, 2004):

Konzentration, bei der keine Effekte mehr beobachtet wurden:	15 $\mu\text{g/L}$
Ausgleichsfaktor:	10
$PNEC_{\text{water}}$ :	1,5 $\mu\text{g/L}$

Auf dieser Basis wurde im EU-RAR (ECB, 2004) für Anilin eine  $PNEC_{\text{Wasser}}$  von

**1,5  $\mu\text{g/L}$**

abgeleitet.

### 3.1.4.4 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Die auf akuter Toxizität, der Bioabbaubarkeit sowie einem möglichen Bioakkumulationspotential gründende Einstufung (Legaleinstufung, vgl. Abschnitt 3.1.2.4) ist in Übereinstimmung mit den im EU-RAR für Anilin (ECB, 2004) geschilderten Daten zur Toxizität.

Die vom Umweltbundesamt ausgewiesene Wassergefährdungsklasse wurde anhand der vorhandenen Umweltparameter geprüft. Ausgehend von diesen ergibt sich eine Übereinstimmung mit der WGK 2 (vgl. Abschnitt 3.1.2.5).

Innerhalb des LAWA-Projekts „Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietspezifische Stoffe“ (Jahnel et al., 2004) erfolgte die Ableitung einer Umweltqualitätsnorm (Umweltqualitätsnorm-Vorschlag, UQN-V) zu 0,8 µg/L, deren Ableitung methodisch äquivalent zur Ableitung einer PNEC erfolgte. Auch hier wurden Kleinkrebse als die sensitivste Gruppe ermittelt. Grundlage des UQN-V ist ein 7 Tage-NOEC (Letalität) für *Ceriodaphnia dubia* von 8,1 µg/L unter Anwendung eines Ausgleichsfaktors von 10 (in Übereinstimmung mit dem Vorgehen nach ECB (2004), vgl. Abschnitt 3.1.4.3).

Für die chronische Daphnientoxizität wird im Allgemeinen ein Reproduktionstest (21 Tage) als erforderlich angesehen. Angesichts dessen, dass die von Jahnel et al. (2004) herangezogenen NOECs (21 d, Reproduktion) sämtlich höher lagen als 8,1 µg/L ist das Vorgehen, den NOEC des verlängerten Daphnientests als Grundlage für den PNEC zu wählen, gerechtfertigt. Die dabei herangezogene Datengrundlage entspricht im Wesentlichen derjenigen des RAR (ECB, 2004).

Für den 21 Tage-NOEC von nominal 10 µg/L nach Kühn et al. (1988) wurde jedoch im RAR, basierend auf einem in der Studie parallel durchgeführten Abbautest, eine tatsächliche Konzentration von 4 µg/L extrapoliert. Zudem wurden zwei weitere, auf gemessenen Konzentrationen basierende NOECs von 16 und 24 µg/L (auch in der Bewertung von Jahnel et al., 2004 berücksichtigt) als qualitativ äquivalent und von der Höhe her im gleichen Bereich angesehen und damit eine Mittelwertbildung gerechtfertigt (15 µg/L). Dies führt zu der PNEC von 1,5 µg/L, die damit geringfügig höher liegt als der UQN-V, jedoch aus ökotoxikologischer Sicht gut begründet ist.

### **3.1.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

#### **3.1.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 1,6 µg/L (Abschnitt 3.1.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 1,5 µg/L (Abschnitt 3.1.4.3), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 1,5 µg/L.**

#### **3.1.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 1,5 mg/L als ökotoxikologisch relevant und auch relevant in Bezug auf das Schutzgut Mensch. Die rechtliche Relevanz der hier abgeleiteten Geringfügigkeitsschwelle von 1,5 µg/L gegenüber der als Umweltqualitätsnorm berechneten (und sehr ähnlichen) 0,8 µg/L (nur ökotoxikologisch begründet) der LAWA wird an dieser Stelle nicht geprüft.

## 3.2 N-Methylanilin (CAS-Nr. 100-61-8)

### 3.2.1 Zusammenfassung

Die Substanz N-Methylanilin (NMA) wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 13,8 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Humantoxikologisch wird die Veränderung verschiedener Blutparameter als kritischer Endpunkt betrachtet. Ausgehend von einem Tierexperiment (LOAEL von 5 mg/kg x d nach oraler Applikation bei Ratten) wurde eine tolerierbare Körperdosis von 8,3 µg/kg x d ermittelt. Bei der Umrechnung in eine Trinkwasserkonzentration werden ein Körpergewicht von 70 kg und ein Trinkwasserkonsum von 2 L/Tag angenommen. Weiterhin wird die zulässige 10 %ige Auslastung der ermittelten tolerierbaren Körperdosis über den Trinkwasserpfad berücksichtigt. Es ergibt sich ein korrespondierender Trinkwasserwert von 30 µg/L.

Ökotoxikologisch sind die bestehenden Testergebnisse für Fisch (akut), Alge (akut / chronisch) sowie Daphnien (akut / chronisch) heranzuziehen. Darüber hinaus existieren Daten zur Toxizität gegenüber Mikroorganismen (*Tetrahymena pyriformis*). Mikroorganismen erweisen sich als weniger sensitiv als Algen, Daphnien und Fische. Mit Abstand am sensitivsten erwiesen sich Fische (fish embryo toxicity test, FET-Test). Mit einer unter Berücksichtigung von ECHA (2008) gewählten Ausgleichsfaktor von 50 auf die LC<sub>50</sub> (96 h, FET-Test) für Fische (0,076 mg/L) ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 1,5 µg/L.

In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 1,5 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

### 3.2.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

#### 3.2.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme N-Methylanilin, Monomethylanilin, N-Methylphenylamin, N-Methylaminobenzol
- Im Weiteren verwendete Abkürzung NMA
- CAS-Nummer 100-61-8
- Summenformel C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N
- Strukturformel

#### 3.2.2.2 Verwendung

Angaben zur Verwendung der Substanz finden sich in der „Hazardous Substances Data Bank“ (NLM, 2011a).

#### 3.2.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
- 57 °C

- Siedepunkt  
195 °C bei 1013 hPa
  - Wasserlöslichkeit  
5,6 g/L bei 20°C
  - Dampfdruck  
0,4 hPa bei 20° C
  - Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)  
1,7
  - Geruchsschwelle  
1,7 ppm (Luft)
  - Umrechnungsfaktor  
1 ppm = 4,45 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,225 ppm
- Quelle: ICSC, 2011

### 3.2.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Legaleinstufung

Nach Richtlinie EWG 67/548:



T: Giftig



N: Umweltgefährlich

Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

T; R23/24/25 (Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut)

R33 (Gefahr kumulativer Wirkungen)

N; R50-53 (Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

Quelle: (EC, 2011a)

### 3.2.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse

CAS-Nr. 100-61-8 N-Methylanilin Kennnummer: 2765 WGK 3 (insgesamt 13 Bewertungspunkte), hierbei handelt es sich um eine Selbsteinstufung der Industrie nach Anhang 3 der VwVwS

\* R23/24/25: 3 Bewertungspunkte

\* R33: 2 Bewertungspunkte

\* R50/53 : 8 Bewertungspunkte

### 3.2.2.6 Konzentrationen von N-Methylanilin im Grund- und Trinkwasser

Im vorliegenden Fall wurde NMA in Konzentrationen von bis zu 13,8 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

### 3.2.3 Humantoxizität

Eine ausführliche Darstellung der vorhandenen Studien zu humantoxikologischen Endpunkten finden sich in verschiedenen Übersichtswerken zu N-Methylanilin (z.B.

dem Bericht der deutschen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK); Greim, 1996; 2001).

### **3.2.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

#### **3.2.3.2 Toxikokinetik**

Das Auftreten systemischer Effekte nach Substanzgabe deutet auf eine gute orale, dermale bzw. inhalative Aufnahme. Es sind jedoch keine quantitativen Daten verfügbar. Angaben zur Verteilung der Substanz liegen nicht vor. Die metabolische Umsetzung von NMA wurde durch Studien mit N,N-Dimethylanilin geklärt. In vitro Versuche mit Lebermikrosomen von Nagern und Kaninchen zeigen, dass NMA teilweise zu Anilin demethyliert wird aber auch eine Ring-Hydroxylierung stattfinden kann, die zu o- und p-Hydroxyderivaten führt. An der Demethylierung von NMA zu Anilin ist neben den mikrosomalen Monooxygenasen ebenfalls die Prostaglandin-synthase beteiligt. Als weiterer möglicher Metabolit wurde Nitrosobenzol identifiziert. Die wenigen, verfügbaren in vivo Daten bestätigen dies. Nach intravenöser Applikation von 440 mg/kg NMA-Hydrochlorid an Hunde konnte innerhalb von 5 Minuten Nitrosobenzol nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Anilin (100 mg/kg) verlief die Bildung von Nitrosobenzol bei NMA-Gabe (15mg/kg) schneller und die erzielte Maximalkonzentration war circa dreifach erhöht. Eine ausführliche Darstellung aller potentiellen metabolischen Umsetzungen findet sich in Greim (1996). Dort wird ebenfalls berichtet, dass nach intraperitonealer Verabreichung von 28 mg/kg NMA an Ratten innerhalb 24 h 85 % der applizierten Dosis unverändert ausgeschieden wurden.

#### **3.2.3.3 Akute Toxizität**

Verschiedene tierexperimentelle Befunde weisen auf die Gefahr der Methämoglobin-Bildung ausgelöst durch NMA hin. Diese Eigenschaft ist zudem deutlich stärker ausgeprägt als bei Anilin. Zum Beispiel findet sich in Katzen nach i.v. Applikation von 30 mg NMA pro kg Körpergewicht ein MetHb-Spiegel von 68 %. Im Vergleich findet sich nach Gabe einer äquimolaren Dosis Anilin über denselben Applikationspfad nur 30 % MetHb im Blut der Tiere. In einem weiteren Versuch mit Ratten findet man 2 Stunden nach intraperitonealer Gabe von NMA bereits 37 % MetHb. Durch eine äquimolare Dosis an Anilin konnte im selben Versuch ein maximaler MetHb-Spiegel von 22 % induziert werden (Greim, 1996).

Studien zur akuten Toxizität sind in den o.g. Übersichtsarbeiten ausführlich beschrieben. Für Ratten wurde nach oraler Substanzgabe (in Maiskeimöl) eine LD<sub>50</sub> Wert von 782 mg/kg für männliche Tiere und von 716 mg/kg für weibliche Tiere berichtet. Die minimal tödliche Dosis in derselben Studie liegt bei 640 mg/kg (MHLW Japan, 2005c; d). Für Kaninchen liegt die minimal tödliche Dosis nach oraler Substanzgabe bei 280 mg/kg. Weitere mittlere und minimale Letalitätsdosiswerte finden sich in NLM (2011b) und einem intern verfügbaren Auszug aus dem IUCRID Datensatz der Industrie (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

#### **3.2.3.4 Reizung, Sensibilisierung**

Die Substanz ist nicht hautreizend (Treon et al., 1949). In tierexperimentellen Studien wurde die Substanz jedoch als augenreizend eingestuft. Aussagen bezüglich eines

sensibilisierenden Potentials von NMA können aufgrund der lückenhaften Datenlage nicht gemacht werden (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

### **3.2.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation**

#### ➤ dermale Exposition

Die experimentelle Studie von Treon et al. (1949), in der Kaninchen einer wiederholten dermalen Exposition gegenüber NMA ausgesetzt wurden, wird im Detail in den o.g. Übersichtsarbeiten beschrieben. Weitere Daten können dem intern vorliegenden BASF IUCLID Datensatz entnommen werden (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

#### ➤ inhalative Exposition

Eine Studie vom selben Autor beschreibt die Symptome nach wiederholter inhalativer Exposition gegenüber NMA in verschiedenen Spezies. In den Übersichtsarbeiten werden diese genauer dargestellt. Die wichtigsten Befunde waren: Zyanose, verstärkte Atmung und Speichelfluss, der Verlust des Körpergewichts, allgemeine Entkräftung und Tod der Tiere. Es wurden Heinz Körperchen gefunden und man sah eine gute Korrelation zwischen der Konzentration von NMA in der Luft und der Bildung von MethHb bei den Tieren (Treon et al., 1950).

#### ➤ orale Exposition

Eine neue, nach OECD Richtlinien (TG 407) durchgeführte 28-Tage Studie mit Ratten beschreibt signifikante Effekte bei niedrigeren Dosen. Den Tieren wurde täglich über eine Schlundsonde entweder 0, 5, 25 oder 125 mg NMA in Maiskeimöl pro kg Körpergewicht verabreicht. Bereits ab der niedrigsten Dosis kam es bei weiblichen Ratten zu einem signifikanten Abfall von verschiedenen Blutparametern (mittleres corpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer corpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), Hb-Konzentration) und zur Erhöhung des Serumkreatininspiegels. Diese Effekte waren zudem dosisabhängig und ebenfalls in den männlichen Tieren zu beobachten, jedoch nur bei den Weibchen bereits in der niedrigsten Dosis als signifikant zu bewerten. In höheren Dosen waren in beiden Geschlechtern übliche klinische Symptome wie Methämoglobinämie, Zyanose, Anämie, sowie ein bräunlicher Urin zu verzeichnen. Histopathologisch wurden Veränderungen in der Milz, dem Knochenmark, der Leber und den proximalen Tubuli der Niere gefunden. Die absoluten und relativen Milzgewichte waren bei den weiblichen Tieren bereits ab 25 mg/kg x d erhöht. Dieser Effekt war bei einer Dosis von 125 mg/kg x d in beiden Geschlechtern zu beobachten. Bei der Nekropsie der männlichen Tiere wurden bereits ab der niedrigsten Dosisstufe minimale Anzeichen auf eine Blutstauung der Milz identifiziert (MHLW Japan, 2005d; e).

### **3.2.3.6 Reproduktionstoxizität**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.2.3.7 Gentoxizität**

Verschiedene Studien fanden keine mutagene Aktivität der Substanz im bakteriellen Rückmutationstest (AMES), sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung. Behandelt man Salmonella typhimurium Stamm TA 98 und TA 100 zusätzlich zur Beigabe eines metabolisch aktiven Systems mit Norharman, so fällt der AMES Test positiv aus. Ein Test auf Unregelmäßigkeiten bezüglich der DNA-Synthese („Unscheduled-DNA-Synthesis“, als indirekter Beweis für Genotoxizität) in primären

Hepatozyten von Ratten verlief negativ. In einem Chromosomenaberrationstest in CHL-Zellen („chinese hamster lung“) fand man klastogene Effekte von NMA. Die Details sind der NLM-Datenbank (CCRIS, 2011), sowie dem jeweiligen Studienbericht zu entnehmen (MHLW Japan, 2005a; b; d).

### **3.2.3.8 Krebserzeugende Wirkung**

Die zwei vorhandenen Studien zur kanzerogenen Wirkung in Ratten und Mäusen sind ausführlich in den Übersichtsarbeiten beschrieben. Bisher wurden keine experimentellen Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung, die der Substanz alleine zugesprochen wird, gefunden. Die Reaktion mit nitrosierenden Agentien kann jedoch zur Bildung der entsprechenden krebserzeugenden N-Nitrosamine führen (Greim, 1996; ICSC, 2011).

### **3.2.3.9 Erfahrungen beim Menschen**

Es liegen für NMA keine Erfahrungen beim Menschen vor.

### **3.2.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration**

Die Ableitung einer tolerablen Körperdosis basiert auf dem gefunden LOAEL von 5 mg/kg x d in der qualifizierten subakuten oralen Rattenstudie (siehe Abschnitt 3.2.3.5). Der anzuwendende Assessmentfaktor von 600 setzt sich zusammen aus einem Interspeziesfaktor von 10 (Allometrie 4, sowie verbleibende Interspeziesunterschiede 2,5), einem Intraspeziesfaktor von 10, einem Modifikator für die Wirkstärke von 2 und einem Faktor von 3 für die Ableitung ausgehend von einer Effektkonzentration (LOAEL zu NOAEL). Es ergibt sich eine tolerable Körperdosis von 8,3 µg/ kg x d. Unter Einbezug eines Körpergewichts von 70 kg, einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und einer zulässigen Auslastung von 10 % über das Trinkwasser folgt eine GFS von **30 µg/L** (gerundet von 29,16 µg/L).

### **3.2.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Auf Basis der Argumentation bei Anilin (siehe 3.1.3.11) wird bei der Ableitung auf einen Zeitextrapolationsfaktor verzichtet. Es wird jedoch ein zusätzlicher Modifikationsfaktor berücksichtigt, da die Nagerdaten nicht mit ausreichender Sicherheit die Hinweise auf eine höhere Hämatotoxizität von NMA im Vergleich zu Anilin widerspiegeln, die auf Basis der Akutdaten mit Katzen zu erwarten ist. NMA ist im Tierversuch ein schnellerer und stärkerer MetHb-Bildner als Anilin um ca. den Faktor von 2 (siehe auch Abschnitt 3.2.3.2 und Abschnitt 3.2.3.3). Dieser Faktor 2 wird als Modifikationsfaktor herangezogen. Für keine der beiden Substanzen konnte tierexperimentell ein NOAEL in Bezug auf die hämatotoxischen Effekte ermittelt werden. Im Gegensatz zu NMA lag für Anilin ein Verdacht auf kanzerogene Wirkung vor. Für NMA fehlt ein solcher Hinweis auf eine krebserzeugende Wirkung und es liegen keine Daten zur NMA-induzierten MetHb-Bildung beim Menschen vor, sodass für die Ableitung auf den LOAEL für hämatotoxische Effekte im Tierexperiment zurückgegriffen werden musste.

In einer amerikanischen Quelle wird für NMA ein Qualitätswert für Oberflächen-gewässern und Grundwasser von 5 µg/L auf Basis toxikologischer Effekte, die jedoch nicht näher beschrieben sind, ausgewiesen (Tribal Council, 2010).

### 3.2.4 Aquatische Toxizität

#### 3.2.4.1 Verhalten in der Umwelt

Rahmendaten zum Verhalten in der Umwelt sind der „Hazardous Substances Data Base“ (HSDB; NLM, 2011a) zu entnehmen. N-Methylaniline ist nicht leicht biologisch abbaubar: 1,4 % Abbau (BOD) nach 2 Wochen (MITI, 1992). In der gleichen Arbeit wurde der Biokonzentrationsfaktor mit  $4,1 - < 10$  bestimmt, eine Bioakkumulation ist daher sehr unwahrscheinlich.

#### 3.2.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition

##### Fische

Es liegen zahlreiche akute Studien an verschiedenen Fischarten vor (z.B. Geiger et al., 1990; MITI, 1992; Tonogai et al., 1982; Tonogai et al., 1983). Dabei liegen die akuten  $LC_{50}$ -Werte für Expositionen von 48 und 96 Stunden (kein Einfluss der Testdauer erkennbar) für valide Tests zwischen 38 mg/L (48h, *Oryzias latipes*, Tonogai et al., 1982) und 100 mg/L (96h, *Pimephales promelas*, Geiger et al., 1990). In der „Aquatic Japan MoE“-Datenbank (zugänglich über CHRIP<sup>2</sup>) wird für den verlängerten Fischtest (14d, *Oryzias latipes*) ein  $EC_{50}$  von 8,6 mg/L angegeben (1996).

Daneben liegt ein FET-Test (fish embryo toxicity test) an *Danio rerio* vor (Groth et al., 1993), der in wichtigen Punkten methodisch vergleichbar mit der OECD-Draft-Guideline für den FET-Test ist und in diesem Entwurf auch unter jenen Publikationen zitiert wird, die dem OECD-Entwurf zugrunde lagen. Der FET-Test ist nach OECD-Entwurf<sup>3</sup> (30.05.2006) ausdrücklich als Ersatz für den akuten Fischtest (Nr. 203) vorgesehen. Der Test sieht eine Expositionszeit von 48 h bis zu 6 Tagen vor. Die Daten nach Groth et al. (1993) lassen eine klare Dosis-Wirkungskurve erkennen, es wurden 7 Konzentrationen getestet (OECD-Entwurf: mindestens 5). Relativ detaillierte Angaben zum experimentellen Vorgehen sind verfügbar (reagent grade N-Methylanilin, keine Löslichkeitsvermittler etc.). Die Studie ist als verlässlich zu beurteilen. Die  $LC_{50}$  lag hier im Vergleich zu den Studien, die ähnlich OECD 203 durchgeführt wurden, wesentlich niedriger:  $LC_{50}$  (96h, CI) = 0,0761 (0,0739 – 0,0772) mg/L. Der no observed effect level lag bei 0,0214 mg/L. Als teratogene Effekte wurden beschrieben:

- Ödematöse Vergrößerung des Pericardialraumes mit retardierter Herzentwicklung und reduziertem Blutfluss bei etwa 20 % aller behandelten Embryonen,
- Skelett- und Muskeldeformationen bei etwa 1/3 aller behandelten Embryonen,
- Allgemeine Entwicklungsretardierung bei etwa 20 % aller behandelten Embryonen.

<sup>2</sup> <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

<sup>3</sup> <http://www.oecd.org/dataoecd/39/59/36817070.pdf>

Tabelle 3-1 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von N-Methylanilin auf Fische

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Brachydanio rerio (Danio rerio, Zebrafisch)	LC <sub>50</sub>	Akut, statisch, fish embryo toxicity test similar to OECD-draft for FET test	96h, starting from 8-cell stage	0,0761 (95-P CI: 0,0739 – 0,0772)	Groth et al., 1993
Brachydanio rerio (Danio rerio, Zebrafisch)	NOEL	Akut, statisch, fish embryo toxicity test similar to OECD-draft for FET test	96h, starting from 8-cell stage	0,0214	Groth et al., 1993
Oryzias latipes	LC <sub>50</sub>	Akut, verlängerter Fischtest	14 d	8,6	Aquatic Japan MoE-Datenbank (zugänglich über CHRIP <sup>4</sup> ).
Zahlreiche weitere Studien verfügbar	LC <sub>50</sub>		48 bzw. 96 h	38 - 100	Siehe Text

Zwar konnte keine sichere Todesursache festgestellt werden, doch war den Autoren zufolge ein Zusammenhang zwischen den beschriebenen teratogenen Effekten und den aufgetretenen Letalitäten offensichtlich.

Der Studie von Groth et al. (1993) wird aufgrund ihrer Verlässlichkeit trotz starker Abweichung in der Höhe des LC<sub>50</sub>-Wertes von den Studien analog OECD 203 und auch dem verlängerten Fischtest (Aquatic Japan MoE-DB) das höchste Gewicht beigemessen. Offensichtlich stellt die Embryonalentwicklung einen besonders sensitiven Punkt hinsichtlich der Fischtoxizität von N-Methylanilin dar.

**Crustaceen**

Daten aus der Ecotox-Datenbank des US-EPA<sup>5</sup> beinhalten zwei EC<sub>50</sub>-Werte für Daphnia magna, die jeweils auf Maas-Diepeveen und van Leeuwen (1986) verweisen. In der Original-Literatur sind diese Werte aber 3- bzw. 4-Methylanilin zugewiesen und nicht N-Methylanilin. Der Wert nach von der Ohe et al. (2005) gibt als Quelle die AQUIRE-Datenbank des US-EPA an, die mittlerweile in der ECOTOX-DB aufgegangen ist. Der dort zitierte Wert ist offensichtlich der Mittelwert der beiden fälschlicherweise N-Methylanilin zugeschriebenen Werte der ECOTOX-DB.

Damit existiert unseres Wissens nur ein Akutwert für Daphnia magna aus der „Aquatic Japan MoE“-Datenbank (zugänglich über CHRIP<sup>6</sup>). Der EC<sub>50</sub> (48h) wird mit 5,6 mg/L berichtet.

<sup>4</sup> <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

<sup>5</sup> <http://cfpub.epa.gov/ecotox/>

<sup>6</sup> <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

Tabelle 3-2 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von N-Methylanilin auf Crustaceen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Daphnia magna	EC <sub>50</sub>	Immobilisierung, akut	48 h	5,6	Aquatic Japan MoE-DB (zugänglich über CHRIP)
Keine weiteren Daten verfügbar					

### Pflanzen

Daten aus der Ecotox-Datenbank des US-EPA<sup>7</sup> beinhalten zwei EC<sub>50</sub>-Werte für *Chlorella pyrenoidosa*, die jeweils auf Maas-Diepeveen und van Leeuwen (1986) verweisen. In der Original-Literatur sind diese Werte aber 3- bzw. 4-Methylanilin zugewiesen und nicht N-Methylanilin.

Der Aquatic Japan MoE-DB (zugänglich über CHRIP) zufolge liegt für die Grünalge *Pseudokirchneriella subcapitata* der EC<sub>50</sub> (72 h, Wachstumsrate) oberhalb 20 mg/L, der entsprechende NOEC bei 0,32 mg/L. Der EC<sub>50</sub>-Wert nach Lu et al. (2007) für die Grünalge *Scenedesmus obliquus* liegt mit 173,8 mg/L (48h, Wachstumsrate) wesentlich höher, die Expositionsdauer beträgt aber abweichend von der OECD-Richtlinie 201 nur 2 anstelle von 3 Tagen. Zusammen mit Speziesunterschieden könnte dies den Unterschied in der EC<sub>50</sub> erklären. Damit werden die Effektkonzentrationen für *Pseudokirchneriella subcapitata* als relevant für die Toxizität von N-Methylanilin gegenüber Algen betrachtet.

Tabelle 3-3 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von N-Methylanilin auf Pflanzen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC <sub>50</sub>	Growth rate reduction	72 h	> 20	Aquatic Japan MoE-DB (zugänglich über CHRIP <sup>8</sup> )
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC	Growth rate reduction	72 h	0,32	Aquatic Japan MoE-DB (zugänglich über CHRIP)
<i>Scenedesmus obliquus</i>	EC <sub>50</sub>	Growth rate reduction	48 h	173,79	Lu et al., 2007

<sup>7</sup> <http://cfpub.epa.gov/ecotox/>

<sup>8</sup> <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

## Mikroorganismen

Der Wert für die 50 % Wachstumsinhibierung für den Ciliaten *Tetrahymena pyriformis* durch N-Methylanilin beträgt nach Schultz (1997) 93,3 mg/L (IGC<sub>50</sub>, 40 h). Weitere Daten liegen nicht vor.

Tabelle 3-4 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von N-Methylanilin auf Mikroorganismen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	IGC <sub>50</sub>	Growth inhibition	40 h	93,3	(Schultz, 1997)
Keine weiteren Daten					

### 3.2.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Toxische Wirkungen von N-Methylanilin bei längerfristiger Exposition mit N-Methylanilin liegen ausschließlich für Daphnien vor. Für den 21-Tage Reproduktionstest an *Daphnia magna* werden vom Ministry of the Environment Japan (Aquatic Japan MoE-DB, zugänglich über CHRIP<sup>9</sup>) eine

- EC<sub>50</sub> (21 Tage, Reproduktion) von 0,59 mg/L und ein
- NOEC (21 d, Reproduktion) von 0,29 mg/L berichtet.

### 3.2.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>wasser</sub>

#### Ausgleichsfaktoren

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008)

Für N-Methylanilin liegen Akutstudien für Fisch, Daphnie und Grünalge vor. Unter Berücksichtigung des Fish embryo toxicity-Tests (FET-Test) erweist sich Fisch als die akut sensitivste Spezies (LC<sub>50</sub> 0,076 mg/L). Darüber hinaus liegt eine chronische Studie an *Daphnia magna* vor (21 Tage Reproduktionstest). Damit liegen mit der als chronisch wertbaren Algenstudie 2 chronische Testergebnisse vor. Im chronischen Test erweist sich *Daphnia magna* als sensitiver (NOEC 0,29 mg/L) als die Grünalge *Pseudokirchneriella subcapitata* (NOEC 0,32 mg/L). Unter den Mikroorganismen wurde die Wachstumshemmung von *Tetrahymena pyriformis* bestimmt. Der Ciliat erweist sich nicht als besonders sensitiv im Vergleich zu den Organismen der drei trophischen Standardebenen.

<sup>9</sup> <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

Prinzipiell kann bei Vorliegen zweier chronischer Studien ein Ausgleichsfaktor von 50 auf den niedrigeren NOEC angewendet werden. Dies gilt jedoch nicht, wenn die akut sensitivste Spezies einen  $LC_{50}$  aufweist, der niedriger liegt als die NOECs der Langzeittests, also im vorliegenden Fall. Dann sieht das Guidance-Dokument einen Ausgleichsfaktor von 100 auf den niedrigsten  $LC_{50}$  vor. Da der FET-Test im konkreten Fall um Größenordnungen sensitiver ist als die Tests analog OECD 203 (ca. Faktor 1000) und auch (im konkreten Fall) wesentlich sensitiver als der verlängerte Fischtest (ca. Faktor 100) ist die Embryonalentwicklung für die Fischtoxizität von N-Methylanilin offensichtlich ein sehr sensitiver Endpunkt. Dies rechtfertigt die Reduzierung des Ausgleichsfaktors auf den  $LC_{50}$  Fisch nach REACH Guidance R.10 von 100 auf 50.

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte ( $LC_{50}$ ) beobachtet wurden:	0,076 mg/L
Ausgleichsfaktor:	50
$PNEC_{\text{water}}$ :	1,52 $\mu\text{g/L}$

Auf dieser Basis wird demnach für N-Methylanilin eine  $PNEC_{\text{Wasser}}$  (gerundet) von  
**1,5  $\mu\text{g/L}$**

abgeleitet.

### 3.2.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Die auf akuter Toxizität, der Bioabbaubarkeit sowie einem möglichen Bioakkumulationspotential gründende Einstufung (vgl. Abschnitt 3.2.2.4) ist in Übereinstimmung mit den unter Abschnitt 3.2.4.1 und Abschnitt 3.8.4.2 geschilderten Daten zum Verhalten in der Umwelt und zur akuten Toxizität.

Die sich auf dieselben Parameter stützende Einstufung in Wassergefährdungsklassen (WGK) steht in Anbetracht dieser Daten in Übereinstimmung zur gegenwärtigen Einstufung in WGK 1 (vgl. Abschnitt 3.2.2.5).

Uns ist keine begründete  $PNEC$  anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.2.4.4 abgeleitete Wert verglichen werden könnte. In EC (2006) wird jedoch im Anhang ein  $PNEC$  für N-Methylanilin von 0,076  $\mu\text{g/L}$  genannt. Zwar erfolgt keine Ableitung, der angewendete Ausgleichsfaktor ist aber mit 1000 angegeben. Offensichtlich wurde hier der bei Vorliegen von ausschließlich Akutdaten übliche Ausgleichsfaktor 1000 auf den  $LC_{50}$ -Wert des FET-Tests (0,076 mg/L) angewendet. Angesichts dessen, dass für die hier durchgeführte  $PNEC$ -Ableitung chronische Tests für Daphnie und Alge verfügbar waren, ist ein niedrigerer Ausgleichsfaktor gerechtfertigt (siehe Begründung unter Abschnitt 3.2.4.4).

Bei einem weiteren Vergleichswert handelt es sich um einen Grundwassergrenzwert aus Italien, der in Carlon (2007) genannt wird. Als „Proposed limit for groundwaters“ wird hier für N-Methylanilin 10  $\mu\text{g/L}$  genannt. Dieser Wert liegt damit ca. um den Faktor 7 oberhalb der hier abgeleiteten  $PNEC$ . Eine Begründung für diesen Wert ist im genannten Dokument nicht enthalten und konnte auch nicht anderweitig gefunden werden.

### **3.2.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

#### **3.2.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 10 µg/L (Abschnitt 3.2.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 1,5 µg/L (Abschnitt 3.2.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 1,5 µg/L.**

#### **3.2.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 13,8 µg/L als ökotoxikologisch, als auch in Bezug auf das Schutzgut Mensch relevant.

### 3.3 3-Chlor-o-toluidin (CAS-Nr. 87-60-5)

#### 3.3.1 Zusammenfassung

Die Substanz 3-Chlor-o-toluidin wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 67,13 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Als ein kritischer Effekt der Substanz kann die Substanz-induzierte Methämoglobinbildung betrachtet werden. Es liegen jedoch keine verlässlichen Daten mit subchronischer oder chronischer Exposition zur Substanz vor. Ein genotoxisches Potential wurde nicht gefunden, ist jedoch für die hier diskutierte Substanzgruppe grundsätzlich nicht auszuschließen. Eine risikobezogene Betrachtung mit einer verwandten Substanz (5-Chlor-o-Toluidin, Begründung siehe 3.3.3.11) zeigt, dass auch bei einer eventuellen Bestätigung der Genotoxizität diese schwach ausgeprägt sein dürfte und dass die krebserzeugende Potenz als gering einzuschätzen wäre. Die Substanz konnte dementsprechend anhand des Konzepts der Toxikologischen Warnschwelle (TTC; „Threshold of Toxicological Concern“) bewertet werden. Eine Zuordnung zu Cramer Klasse III ergibt einen Wert von 45 µg/l. Bei der Annahme einer 10 %-Auslastung über den Trinkwasserpfad ergibt sich ein korrespondierender Trinkwasserwert von 4,5 µg/L.

Ökotoxikologisch sind die bestehenden Testergebnisse für Fisch (akut), Daphnie (akut) sowie der berechnete Wert für Algen (gestützt durch einen experimentellen Wert für das Strukturisomer 3-Chlor-p-toluidin) heranzuziehen. Darüber hinaus existieren Daten zur Toxizität gegenüber Mikroorganismen (Tetrahymena pyriformis). T. pyriformis erwies sich als weniger sensitiv als Algen, Daphnien und Fische. Für die drei trophischen Ebenen liegt die akute aquatische Toxizität von 3-Chlor-o-toluidin zwischen 2,5 und 19 mg/L, Daphnien erwiesen sich als am sensitivsten. Mit einem gemäß ECHA (2008) gewählten Ausgleichsfaktor von 1000 auf die LC<sub>50</sub> (48 h) für Daphnien (2,4 mg/L) ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 2,4 µg/L. Ergänzende Umweltqualitätsnormen werden unter Abschnitt 3.8.4.5 diskutiert.

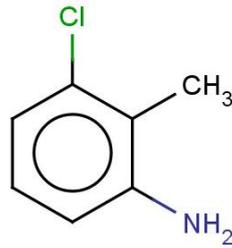
In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 2,4 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

#### 3.3.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.3.2.1 Stoffidentifikation

- |                     |   |
|---------------------|---|
| ➤ Name und Synonyme | para-Chlor-ortho-toluidin, o-Methyl-m-Chloranilin, 3-Chlor-2-toluidin, 3-Chlor-2-Methylanilin |
| ➤ CAS-Nummer        | 87-60-5   |
| ➤ Summenformel      | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN   |

➤ Strukturformel



### 3.3.2.2 Verwendung

### 3.3.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
2 °C
- Siedepunkt  
241-245 °C bei 1013 hPa
- Wasserlöslichkeit  
4,5 g/L bei 20°C
- Dampfdruck  
3 Pa bei 20° C (extrapoliert aus experimentellen Daten)
- Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)  
2,58 (berechnet)
- Geruchsschwelle
- Umrechnungsfaktor  
1 ppm = 5,88 mg/m<sup>3</sup>; (bei 20 °C und 1013 hPa)

Quelle: BUA, 1991

### 3.3.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Herstellereinstufung (keine Legaleinstufung)

Nach Richtlinie EWG 67/548:



Gefahrensymbol: C: Ätzend N: Umweltgefährlich

R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken)

R34 (Verursacht Verätzungen)

R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich)

R51/53 (Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Gefahrensymbol :

Hinweise auf die besonderen Gefahren (H-Sätze) :

H302 (Gesundheitsschädlich bei Verschlucken)

H314 (Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden)

H334 (Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen)

Quelle: Sigma-Aldrich, 2011

### 3.3.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse

CAS-Nr. 87-60-5 3-Chlor-o-toluidin Kennnummer: 4695 WGK 2 (insgesamt 7 Bewertungspunkte), hierbei handelt es sich um eine Selbsteinstufung der Industrie nach Anhang 3 der VwVwS (UBA, 2005).

\* R20/21/22: Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut (1 Bewertungspunkt)

\* R51/53: Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben(6 Bewertungspunkte)

Im unter Abschnitt 3.3.2.4 zitierten SDS wird eine Wassergefährdungsklasse 3 berichtet. Dies stimmt nicht mit der Information des Umweltbundesamts (UBA) überein. In den Unterlagen beim UBA ist die Substanz weder als ätzend, noch als hautsensibilisierend eingestuft. Neuere Untersuchungen führen jedoch zu der konservativeren Einstufung (R34, R43) und dies erklärt die Einordnung der Substanz durch die Industrie in die höhere Wassergefährdungsklasse.

### 3.3.2.6 Konzentrationen von 3-Chlor-o-toluidin im Grund- und Trinkwasser

Im vorliegenden Fall wurde 3-Chlor-o-toluidin in Konzentrationen von bis zu 67,13 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

### 3.3.3 Humantoxizität

Die Suche nach experimentell ermittelten Daten anhand der CAS Nummer in der QSAR Toolbox Version 2.0 blieb ohne Erfolg. Eine ausführliche Darstellung der vorhandenen Studien zu humantoxikologischen Endpunkten finden sich im Stoffbericht Nr. 55 und dessen Ergänzungsband Nr. 237 vom Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) (BUA, 1991; 2002). Eine Literaturrecherche für den Zeitraum 2001 bis 2011 brachte keine relevanten neuen Daten. In den BUA Stoffberichten werden zusammen mit der hier zu besprechenden Substanz zwei weitere Chlortoluidine besprochen (5-Chlor-2-methylanilin (CAS-Nr. 95-79-4) und 3-Chlor-4-Methylanilin (CAS-Nr. 95-74-9)). Im Bericht wird jedoch mehrfach davor gewarnt, die vorhandenen Daten von einem Isomer auf ein anderes zu übertragen.

### **3.3.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

### **3.3.3.2 Toxikokinetik**

3-Chlor-o-toluidin wird gut resorbiert. Untersuchungen zur Toxikokinetik und zum Metabolismus liegen nur zur strukturverwandten Substanz 3-Chlor-p-toluidin vor (BUA, 2002).

### **3.3.3.3 Akute Toxizität**

Die akute orale Toxizität (LD<sub>50</sub>) liegt bei der Ratte im Bereich von 574 bis 681 mg/kg und stützen somit die Herstellereinstufung (R22, siehe Abschnitt 3.3.2.4). Die Substanz wird ungeachtet des Applikationspfades gut resorbiert. Als Effekte nach einmaliger toxischer Dosisapplikation werden Atemdepression, zentralnervöse Depression und Zyanose bzw. Methämoglobinbildung genannt (BUA, 2002).

### **3.3.3.4 Reizung, Sensibilisierung**

Die Substanz wirkt Haut- und Augenreizend. Im Meerschweinchentest nach Bühler (OECD TG 406) zeigt die Substanz ein schwach sensibilisierendes Potential (BUA, 2002).

### **3.3.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation**

➤ dermale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ inhalative Exposition

Es liegen keine Informationen vor

➤ orale Exposition

Es liegen keine Studien für 3-Chlor-o-toluidin vor. In Versuchen mit den Isomeren zur Substanz konnten nach wiederholter oraler Applikation, zusätzlich zu den bereits bei akuter Toxizität beobachteten Effekten, die Milz, Niere und Leber als Zielorgane festgehalten werden. Eine quantitative Übertragung auf 3-Chlor-o-toluidin wird jedoch ausgeschlossen (BUA, 1991; 2002).

### **3.3.3.6 Reproduktionstoxizität**

Für die Substanz liegen keine Informationen zu diesem Endpunkt vor.

### **3.3.3.7 Gentoxizität**

In einem Rückmutationstest in Bakterien (NTP, 2011), sowie in einem in vivo Mikrokerntest bei Mäusen (OECD 474, orale Applikation der maximal tolerierbaren Dosis von 800 mg/kg) fanden sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung der Substanz (BUA, 2002). Es ist möglich, dass die vorliegenden Testsysteme schwach ausgeprägte Gentoxizität unzureichend abbilden.

### **3.3.3.8 Krebserzeugende Wirkung**

Es liegen keine Informationen vor. In einer Kanzerogenitätsstudie mit Nagern zum Substanzisomer 3-Chlor-p-toluidin (CAS-Nr. 95-74-9) fand sich kein Hinweis auf kanzerogene Wirkung. Anders jedoch bei 5-Chlor-o-toluidin (CAS-Nr. 95-79-4). In den untersuchten Mäusen beiderlei Geschlechts fand man vermehrt Hämangiosarkome, sowie hepatozelluläre Karzinome. Bei Ratten wurde keine kanzerogene

Wirkung gezeigt. In der CPDB (2011) wird auf Basis der kanzerogenen Effekte auf Mäuse ein  $TD_{50}$  Wert von  $195 \text{ (mg/kg x d)}^{-1}$  ausgewiesen.

Eine Übertragung dieser Erkenntnisse bei 5-Chlor-o-toluidin auf 3-Chlor-o-toluidin sollte jedoch nicht vorgenommen werden, da der mechanistische Hintergrund der beobachteten Kanzerogenität noch nicht geklärt wurde. Bisher konnte auch keine eindeutige Korrelation zwischen genotoxischen Effekten und einer kanzerogenen Wirkung der verschiedenen Chlortoluidinen gefunden werden (siehe auch Abschnitt 3.3.3.11).

### **3.3.3.9 Erfahrungen beim Menschen**

Es liegen keine Informationen vor. In einem SDS wird jedoch vor zyanotischen Zuständen nach längerer oder wiederholter Exposition gegenüber 3-Chlor-o-toluidin gewarnt (siehe Abschnitt 3.3.2.4). Dieser Effekt wurde bei Exposition gegenüber 3-Chlor-p-toluidin beobachtet werden (BUA, 1991).

### **3.3.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration**

Trotz vorliegender negativer Befunde zur Genotoxizität wurde eine solche Wirkung nicht gänzlich ausgeschlossen und zusätzlich geprüft, welche Bedeutung eine krebserzeugende Eigenschaft von 3-Chlor-o-toluidin haben könnte. Berechnet man für das kanzerogene 5-Chlor-o-toluidin mittels linearer Extrapolation anhand des verfügbaren  $TD_{50}$  Wertes das zugrunde zulegende  $10^{-6}$  Risiko, ergibt sich ein Trinkwasserwert von  $13,65 \mu\text{g/L}$ . Wie ausgeführt, ist ein solcher Vergleich fragwürdig. Er stellt jedoch eine „worst case“- Betrachtung dar, so dass erwartet werden kann, dass es sich bei den betrachteten Chlortoluidinen – sofern grundsätzlich überhaupt zu bestätigen – um schwache Kanzerogene handelt. In diesem Falle kann also eine GFS oberhalb des GOW von  $0,1 \mu\text{g/L}$  ermittelt werden.

Es liegt keine Studie zu subchronischen oder chronischen Toxizität der Substanz vor. Anhand von Strukturmerkmalen wird 3-Chlor-o-toluidin der Cramer Klasse III zugeordnet. Dies entspricht einer tolerierbaren Konzentration von  $45 \mu\text{g/L}$ . Gemäß der zulässigen Auslastung von 10 % über das Trinkwasser muss die Trinkwasserkonzentration auf  **$4,5 \mu\text{g/L}$**  gesenkt werden.

### **3.3.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Aufgrund fehlender Daten nach wiederholter Applikation müsste laut LAWA zunächst ein gesundheitlicher Orientierungswert als GFS vorgeschlagen werden. Dies kann durch die Entkräftung des Verdachts auf genotoxische Aktivität durch die vorliegenden experimentellen Befunde umgangen werden.

Es konnte für 3-Chlor-o-toluidin keine qualifizierte Langzeitstudie als Basis eines substanzspezifischen Trinkwasserwertes identifiziert werden. Übertragungen von Isomeren quantitativer Art verbieten sich aufgrund der immer noch ungeklärten mechanistischen Hintergründe der krebserzeugenden Wirkung mancher Chlortoluidine. Dennoch spricht ein Vergleich mit 5-Chlor-o-Toluidin im Sinne einer „worst case“-Betrachtung dafür, 3-Chlor-o-Toluidin wie eine nichtkanzerogene Substanz zu behandeln, da die schwach ausgeprägte krebserzeugende Potenz von 5-Chlor-o-Toluidin zu einer relativ hohen tolerablen Trinkwasserkonzentration führen würde. Dieser Wert wäre dann bei 3-Chlor-o-Toluidin noch höher anzusiedeln. Auf

diesem Hintergrund wurde die nichtkanzerogene Wirkung über das TTC-Konzept zur Ableitung der humantoxikologisch begründeten GFS herangezogen.

Der abgeleitete Wert wird zudem durch einen italienischen Grundwasserwert von 5 µg/L gestützt (Carlön, 2007). Für diesen Wert liegt jedoch keine Begründung vor.

### 3.3.4 Aquatische Toxizität

#### 3.3.4.1 Verhalten in der Umwelt

Rahmendaten zum Verhalten in der Umwelt sind der Hazardous Substances Data Bank (NLM, 2011a) und BUA (2002) zu entnehmen. 3-Chlor-o-toluidin ist unter Laborbedingungen von aeroben Mikroorganismen nur nach Langzeitadaptation bis zur Mineralisation abbaubar (keine leichte Abbaubarkeit). Unter anaeroben Bedingungen erfolgt kein Abbau (BUA, 2002). Eine Bioakkumulation ist angesichts eines berechneten BCF von 54 und eines experimentellen BCFs von 50 (jap. MITI-Test) nicht zu erwarten. Die allgemein bei aromatischen Aminen beobachtete zunächst reversible, im zweiten, langsameren Schritt schließlich kaum mehr umkehrbare Reaktion mit Huminsäuren ist auch für 3-Chlor-o-toluidin zu erwarten (NLM, 2011a). Ein Abbau durch Hydrolyse (Dechlorierung) ist unter Umweltbedingungen nicht zu erwarten (BUA, 1991).

#### 3.3.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition

##### Fische

In einem akuten Fischtest an *Leucisus idus* wurde die Toxizität von 3-Chlor-o-toluidin in einer Zubereitung mit Solubilisator und Emulgator (15 bzw. 25 % m/m) nach 96 h geprüft (BUA, 1991). Die Konzentration, bei der noch keine Letalität auftrat, lag bei 6 mg/L, die Konzentration, bei der 100 % Letalität beobachtet wurde, bei 60 mg/L (jeweils bezogen auf den Gehalt an 3-Chlor-o-toluidin). Nach OECD-Richtlinie 203 kann in solchen Fällen eine LC<sub>50</sub> abgeschätzt werden, indem das geometrische Mittel aus beiden Werten gebildet wird. Die so errechnete LC<sub>50</sub>(96 h) beträgt 19 mg/L.

Tabelle 3-5 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 3-Chlor-o-toluidin auf Fische

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
<i>Leucisus idus</i> f. <i>melanotus</i>	LC <sub>0</sub>	Substanz getestet in Zubereitung mit Solubilisator (15 %) und Emulgator (25 %)	96 h	6 mg/L (bezogen auf 3-Chlor-o-toluidin)	Markert und Weigand, 1979 in BUA, 1991
<i>Leucisus idus</i> f. <i>melanotus</i>	LC <sub>100</sub>	Substanz getestet in Zubereitung mit Solubilisator (15 %) und Emulgator (25 %)	96 h	60 mg/L (bezogen auf 3-Chlor-o-toluidin)	Markert und Weigand, 1979 in BUA, 1991

Leucisus idus f. melanotus	LC <sub>50</sub>	Substanz getestet in Zubereitung mit Solubilisator (15 %) und Emulgator (25 %)	96 h	19 mg/L (bezogen auf 3-Chlor-o-toluidin)	berechnet (dieses Gutachten)
Keine weiteren relevanten Daten verfügbar					

### Crustaceen

In einem akuten Test an *Daphnia magna* nach OECD 202 wurde die Toxizität von 3-Chlor-o-toluidin nach 24 und 48 h geprüft (BUA, 2002). Die Konzentration, bei der nach 48 h noch keine Letalität auftrat, lag bei 1,8 mg/L, die Konzentration, bei der nach 48 h 90 % Letalität beobachtet wurde, bei 3,2 mg/L. Die daraus abgeschätzte LC<sub>50</sub> (48 h) beträgt 2,4 mg/L (geometrischer Mittelwert). Weitere Testergebnisse an Invertebraten sind nicht verfügbar.

Tabelle 3-6 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 3-Chlor-o-toluidin auf Crustaceen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>0</sub>	Statisch, Test nach OECD 202	48 h	1,8 mg/L	Hoechst AG, 1993 in BUA, 2002
<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>90</sub>	Statisch, Test nach OECD 202	48 h	3,2 mg/L	Hoechst AG, 1993 in BUA, 2002
<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub>	Statisch, Test nach OECD 202	48 h	2,4 mg/L	berechnet (dieses Gutachten)
Keine weiteren relevanten Daten verfügbar					

### Pflanzen

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von 3-Chlor-o-toluidin hinsichtlich aquatischen Pflanzen / Algen beschreiben.

Die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>10</sup>) berechnete akute Effektkonzentration von 3-Chlor-o-toluidin für Grünalgen (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009) beträgt 6,28 mg/L (EC<sub>50</sub>, 96h) für die ECOSAR-Klasse „Anilines (Aromatic Amines)“.

<sup>10</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Die für das Strukturisomere zu 3-Chlor-o-toluidin, 3-Chlor-p-toluidin, an *Scenedesmus subspicatus* ermittelte Algentoxizität beträgt 22,3 mg/L für die EC<sub>50</sub> (168 h, Wachstum).

Tabelle 3-7 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 3-Chlor-o-toluidin auf Pflanzen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Grünalgen, berechnet	EC <sub>50</sub>	Berechnet, akut	96 h	6,28	Mayo-Bean, 2009; Clements, 1996
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC <sub>50</sub>	3-Chlor-p-toluidin, Strukturisomer, Wachstum	168 h	22,3	Schmidt, 1989 in BUA, 1991
Keine weiteren relevanten Daten verfügbar					

### Mikroorganismen

Das Wachstum von *Tetrahymena pyriformis* wird bei einer Konzentration von etwa 59 mg/L halbmaximal gehemmt: EC<sub>50</sub>(Wachstum, 40h) 59,03 mg/L (Schultz, 1999).

Darüber hinaus sind Daten zur Respirationshemmung im Klärschlamm verfügbar (BUA, 2002).

Tabelle 3-8 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 3-Chlor-o-toluidin auf Mikroorganismen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	IGC <sub>50</sub>	Statisch, Wachstum	40 h	59,03	Schultz, 1999
Weitere Daten verfügbar					BUA, 2002

### 3.3.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die langfristige Toxizität von 3-Chlor-o-toluidin hinsichtlich aquatischen Organismen beschreiben.

### 3.3.4.4 Ableitung einer $PNEC_{\text{water}}$

#### Ausgleichsfaktoren

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer  $PNEC_{\text{Wasser}}$  richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest ( $EC_{50}$ ) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008)

Da für 3-Chlor-o-toluidin ausschließlich akute Studien für Fisch, Daphnie und Mikroorganismen sowie ein berechneter Wert für Algen vorliegen (gestützt durch den experimentellen Wert für das Strukturisomere 3-Chlor-p-toluidin), wird für die Ableitung eines  $PNEC_{\text{Wasser}}$  ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert angewendet.

Daphnien sind mit einer  $LC_{50}$  (48h) von 2,4 mg/L sensitiver als Fische (96h  $LC_{50}$  19 mg/L) und Grünalgen (96h  $EC_{50}$  berechnet 6,28 mg/L). Diese drei trophischen Ebenen sind damit auch sensitiver als das Wimpertierchen Tetrahymena pyriformis.

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte ( $LC_{50}$ ) beobachtet wurden:	2,4 mg/L
Ausgleichsfaktor:	1000
$PNEC_{\text{water}}$ :	2,4 $\mu\text{g/L}$

Auf dieser Basis wird demnach für 3-Chlor-o-toluidin eine  $PNEC_{\text{Wasser}}$  von

**2,4  $\mu\text{g/L}$**

abgeleitet.

### 3.3.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Für 3-Chlor-o-toluidin existiert bislang keine Legaleinstufung (vgl. aber Industriekennzeichnung unter Abschnitt 3.3.2.4). Angesichts der hier ermittelten experimentellen Ergebnisse zur Toxizität, Abbaubarkeit und Bioakkumulation wird im Folgenden die daraus resultierende Einstufung ermittelt. Die akute Daphnientoxizität als sensitivster Endpunkt ( $LC_{50}$  2,4 mg/L) verbunden mit den Daten zur Bioabbaubarkeit (nicht leicht biologisch abbaubar) würde nach Richtlinie EWG 67/548 die Einstufung

„Gefährlich für die Umwelt“, N

R 51 (Giftig für Wasserorganismen)

R 53 (Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

nach sich ziehen (entsprechend der Industriekennzeichnung unter Abschnitt 3.3.2.4).

Dies entspricht nach nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

„Gewässergefährdend, chronische Wirkung der Kategorie 2“

H411: Giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Diese Einstufung hinsichtlich Umweltgefährdung ist in Übereinstimmung mit der Wassergefährdungsklasse 3, wie sie unter Einbeziehung der Humantoxizität durch die Industrie erfolgte (vgl. Selbsteinstufung Abschnitt 3.3.2.5).

Uns ist kein PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.3.4.4 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

In Carlon (2007) wird ein Grundwassergrenzwert aus Italien genannt. Als „Proposed limit for groundwaters“ wird hier für 3-Chlor-o-toluidin 5 µg/L angegeben. Dieser Wert stimmt damit gut mit der hier abgeleiteten PNEC überein. Eine Begründung für diesen Wert ist im genannten Dokument nicht enthalten und konnte auch nicht anderweitig gefunden werden.

Darüber hinaus ist im Dokument „Entwurf - Verordnung zum Schutz der Oberflächengewässer“ vom 29.03.2010 in Anlage 4a für 3-Chlor-o-Toluidin ein UQN-Wert von 10 µg/L ausgewiesen. Eine Begründung dieses Werts liegt nicht vor.

### **3.3.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

#### **3.3.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 4,5 µg/L (Abschnitt 3.3.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 2,4 µg/L (Abschnitt 3.3.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 2,4 µg/L.**

#### **3.3.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 67,13 µg/L als ökotoxikologisch und humantoxikologisch relevant.

### 3.4 1-Naphthylamin (CAS-Nr. 134-32-7)

#### 3.4.1 Zusammenfassung

Die Substanz 1-Naphthylamin wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 47,7 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Humantoxikologisch wird als kritischer Effekt die Hepatotoxizität angesehen. Es wird angenommen, dass 1-Naphthylamin nicht kanzerogen ist. Ausgehend von einer chronischen Tierstudie wurde eine Körperdosis von 14,3 µg/kg x d ermittelt. Bei der Annahme einer 10 %-Auslastung dieser tolerierbaren Körperdosis über den Trinkwasserpfad ergibt sich ein korrespondierender Trinkwasserwert von 50 µg/L. Dieser Wert ist jedoch nur anwendbar, wenn eine Verunreinigung der Substanz mit 2-Naphthylamin ausgeschlossen werden kann.

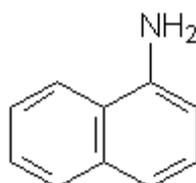
Ökotoxikologisch sind die bestehenden Testergebnisse für Fisch (akut), Alge (akut) sowie der berechnete Wert für Daphnien (akut) heranzuziehen. Darüber hinaus existieren Daten zur Toxizität gegenüber Mikroorganismen (nitrifizierende Bakterien und *Tetrahymena pyriformis*). Mikroorganismen erweisen sich als weniger sensitiv als Algen, Daphnien und Fische. Für die drei trophischen Ebenen liegt die akute aquatische Toxizität von 1-Naphthylamin in der gleichen Größenordnung, gemäß dem berechneten Wert erweisen sich Daphnien als am sensitivsten. Mit einem gemäß ECHA (2008) gewähltem Ausgleichsfaktor von 1000 auf die LC<sub>50</sub> (48 h, berechnet) für Daphnien (1,21 mg/L) ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 1,2 µg/L.

In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 1,2 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle. Für den Fall, dass eine Verunreinigung mit 2-Naphthylamin nicht ausgeschlossen werden kann muss das die humantoxikologische Bewertung überprüft werden. Dies hat eventuell eine veränderte GFS zur Folge.

#### 3.4.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.4.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme 1-Naphthylamin, α-Naphthylamin, 1-Aminonaphthalin
- CAS-Nummer 134-32-7
- Summenformel C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>
- Strukturformel



### 3.4.2.2 Verwendung

Zwischenprodukt bei der Herstellung von Azofarbstoffen, Pharmazeutika, Pflanzenschutzmitteln und Kautschuk-Chemikalien. Der Stoff ist enthalten in Flammschutzmitteln.

Quelle: IFA, 2011

### 3.4.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
48 °C bei 1013 hPa
- Siedepunkt  
301 °C bei 1013 hPa
- Wasserlöslichkeit  
1,7 g/L bei 20°C
- Dampfdruck  
0,4 Pa bei 20° C (berechnet), 133 Pa bei 104 °C
- Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)
- Geruchsschwelle
- Umrechnungsfaktor  
1 ml/m³ = 5,95 mg/m³ bei 1013 mbar/20 Grad C

Quellen: IFA, 2011 und Datenblatt Nr. 822 (siehe 6.2)

### 3.4.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Legaleinstufung

Nach Richtlinie EWG 67/548:

Gefahrensymbol :



Xn: Gesundheitsschädlich



N: Umweltgefährlich

Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken)

R51-53 (Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

Quelle: EC, 2011

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Gefahrensymbol:

Hinweise auf die besonderen Gefahren (H-Sätze) :

H302 (Acute Tox. 4, Gesundheitsschädlich bei Verschlucken)

H411 (Aquatic Chronic 2, Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung)

Quelle : persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011

#### **3.4.2.5 Informationen zu der Wassergefährdungsklasse**

CAS-Nr. 134-32-7 1-Naphthylamin Kennnummer: 822 WGK 2  
Das zugehörige Datenblatt ist angefügt (siehe 6.2).

#### **3.4.2.6 Konzentrationen von 1-Naphthylamin im Grund- und Trinkwasser**

Im vorliegenden Fall wurde 1-Naphthylamin in Konzentrationen von bis zu 47,7 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

#### **3.4.3 Humantoxizität**

Eine ausführliche Darstellung der vorhandenen Studien zu humantoxikologischen Endpunkten finden sich in verschiedenen Bewertungen von 1-Naphthylamin (beispielsweise dem Begründungsdokument der Arbeitsplatzrichtwerte nach TRGS 900 (AGS, 2006) oder der toxikologischen Bewertung der Substanz durch die BG Chemie; BG-Chemie, 1995). Eine Literaturrecherche für den Zeitraum 2011 bis 1995 brachte vereinzelt neuere Daten ans Licht, die, falls hilfreich, aufgeführt werden.

##### **3.4.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

##### **3.4.3.2 Toxikokinetik**

Für einige aromatische Amine wie z.B. 2-Naphthylamin ist der Mechanismus, der zur Entstehung von Blasenkrebs führt, weitgehend geklärt. Verschiedene metabolische Schritte leiten die Bildung des ultimalen Kanzerogens, dem Arylhydroxylamin, ein. Zunächst findet eine N-Oxidation statt, das Arylamin wird zum Arylhydroxylamin. Anschließend folgt die N-Glucuronidierung. Im schwach sauren Milieu des Urins werden aus den aromatischen N-Glucuroniden dann wieder Arylhydroxylamin freigesetzt. Dieses bildet nach Hydrolyse die stark reaktiven Nitrenium Ionen und deren reaktive Folgeprodukte, die wiederum kovalent an verschiedene Makromoleküle der Zellen binden und somit letztlich zur Krebsentstehung führen.

1-Naphthylamin wird gut resorbiert, ungeachtet des Applikationspfades. Anstelle der oben dargestellten kritischen N-Hydroxylierung, welche zum krebserzeugenden n-Hydroxy-1-Naphthylamin führt, zeigen in vitro und in vivo Versuche, dass bei 1-Naphthylamin die Hydroxylierung am aromatischen Ring an Position 2 und 4 überwiegt. Anschließend werden die Intermediate mit Glucuron- oder Schwefelsäure konjugiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin (AGS, 2006; BG-Chemie, 1995).

##### **3.4.3.3 Akute Toxizität**

Die akute Toxizität befindet sich nach oraler oder dermaler Applikation im Bereich von 200-1000 mg/kg KG und liegt damit im Bereich der vorliegenden Einstufung zur akuten Toxizität nach Richtlinie EWG 67/548. Bei hohen Dosierungen traten bei den Tieren Sedation, Tremor, eine verringerte Atemfrequenz und Diarrhoe auf. 1-Naphthylamin ist zudem ein schwacher Methämoglobin (MetHb)-Bildner (AGS, 2006; BG-Chemie, 1995). Nach einmaliger, oraler Substanzapplikation (75 mg/kg in Maiskeimöl) wurden in einer Metabolismusstudie von Azmi et al. (2005) die

Veränderungen im Urin, dem Blut, sowie in der Leber anhand von NMR-Spektroskopie genauer untersucht. Die gefundenen Parameter deuten auf hepatotoxische Effekte hin (siehe auch Abschnitt 3.4.3.5).

#### **3.4.3.4 Reizung, Sensibilisierung**

Die Substanz wird nicht als hautreizend, jedoch als leicht augenreizend beschrieben. Im Meerschweinchentest nach Magnusson und Kligman besitzt die Substanz ein sensibilisierendes Potential (AGS, 2006; BG-Chemie, 1995).

#### **3.4.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation**

##### ➤ dermale Exposition

Im Fokus der einzigen chronischen Studie mit dermaler Applikation der Substanz an liegt die Kanzerogenität der Substanz (vgl. Abschnitt 3.4.3.8). Es wird von keinen weiteren Ereignissen berichtet (AGS, 2006).

##### ➤ inhalative Exposition

Nach chronischer, inhalativer Exposition von Ratten wurden leber- und lungentoxische Effekte gefunden. Man fand Veränderungen von hämatologischen Parametern und teilweise chronisch entzündliche Prozesse (AGS, 2006).

##### ➤ orale Exposition

Nach wiederholter, oraler Applikation von 2 mg 1-Naphthylamin an Mäuse über deren Futter wird von geringgradiger Leberverfettung der Tiere berichtet. Weitere Studien berichten vor allem von, wahrscheinlich adaptiven, Veränderungen in der Aktivität verschiedener Leber- und Serumenzyme (wie z.B. Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase) (BG-Chemie, 1995). In Hunden, denen über 9 Jahre hinweg 15 mg der Substanz pro kg KG und Tag (5 Tage/ Woche) oral verabreicht wurde, fand man als einzige systemische Wirkung die Anreicherung von Lipofuszin in den Hepatozyten der Tiere im Vergleich zu einem historischen Kontrollspiegel von Lipofuszin in gleichaltrigen, nicht exponierten Tieren. Von den Autoren wird dies als Folge einer gesteigerten Hämolyse gewertet. Der LOAEL der Studie liegt somit bei 15 mg/kg x d (Radomski et al., 1980). In keiner der vorliegenden Studien mit wiederholter Applikation von 1-Naphthylamin konnte ein „No effect level“ ermittelt werden.

#### **3.4.3.6 Reproduktionstoxizität**

In Bezug auf fertilitätsmindernde Eigenschaften der Substanz sind bis auf drei verschiedenen Untersuchungen, die Spermien-Anomalien in Mäusen nach intraperitonealer Substanzapplikation untersuchen, keine weiteren Informationen bekannt. Es wurden zwischen 10 und 300 mg/kg x d (insgesamt je 5 Applikationen) verabreicht. Aber nur in einer der Studien wurden vermehrt Spermien-Anomalien gefunden.

Es liegen keine relevanten Informationen zur embryonalen bzw. fetalen Toxizität der Substanz vor. Eine abschließende Bewertung des reproduktionstoxischen Potentials ist demnach nicht möglich (AGS, 2006).

#### **3.4.3.7 Gentoxizität**

In vitro finden sich positive Befunde in Systemen mit metabolischer Aktivierung. In einer neueren Studie mit chinesischen Hamsterlungenzelle findet sich ein positives

Ergebnis zur Induktion von chromosomalen Schäden ohne eine vorherige metabolische Aktivierung der Substanz (CCRIS, 2011). In *Saccharomyces cerevisiae* finden sich weiterhin Hinweise auf eine Genommutation (mitotische Aneuploidie). Insgesamt sind die *in vitro* Befunde jedoch meist nur schwach ausgeprägt, widersprüchlich und auch die *in vivo* Ergebnisse aus der Bäckerhefe liefern kein einheitliches Bild. Insgesamt ist die Mehrzahl der *in vivo* durchgeführten Genotoxizitäts- und Mutagenitätstests negativ (BG-Chemie, 1995). Die Vielzahl der durchgeführten Studien ist ausführlich in den oben genannten Berichten aufgeführt und wird an dieser Stelle nicht weiter dargestellt.

#### **3.4.3.8 Krebserzeugende Wirkung**

Im chronischen Versuchen mit Ratten kam es weder nach inhalativer, dermalen oder intraperitonealer Applikation (siehe auch Abschnitt 3.4.3.5) zu einer erhöhten Inzidenz von Tumoren. In Hamstern und Hunden fanden sich nach oraler Applikation keine kanzerogenen Effekte (IARC, 1987). Wurde anstelle von 1-Naphthylamin N-Hydroxyl-1-Naphthylamin oder 1-Nitrosonaphthalin findet man eine kanzerogene Wirkung (BG-Chemie, 1995).

Weitere Versuche zur Klärung des kanzerogenen Potentials an verschiedenen Spezies sind in der ARW-Begründung als auch dem BG-Chemie Bericht aufgeführt (AGS, 2006; BG-Chemie, 1995). Eine verlässliche Schlussfolgerung für die krebserzeugende Wirkung der Substanz kann auf der vorhandenen Datenbasis jedoch nicht gezogen werden.

Auf Basis der inadäquaten Hinweise aus epidemiologischen Untersuchungen (siehe Abschnitt 3.4.3.9) und Tierversuchen wurde die Substanz 1987 von der Internationalen Agentur für Krebsforschung der Vereinten Nationen („International Agency for Research on Cancer“ (IARC)) nur der Kategorie 3 zugeordnet. Diese Kategorie wird von der Agentur vergeben, wenn keine eindeutige Zuordnung der Substanz bezüglich ihrer krebserzeugenden Wirkung durchgeführt werden kann. Hierunter fallen demnach Substanzen, deren Potential nicht geklärt ist. In einer Datenbank der Universität Berkley („CPDB“, „Carcinogenic Potency Database“) (2011) wird für 1-Naphthylamin auf Basis der Studie von Osanai (1976) ein  $TD_{50}$  Wert  $67,3 \text{ (mg/kg} \times \text{d)}^{-1}$ . Die Basis dieses Wertes ist die Hepatombildungen, die bei 6 der 18 exponierten Mäusen nach 12-monatiger Versuchszeit gefunden wurde. Diese Effekte wurden auch in 2 der 21 Kontrolltiere beschrieben (nach 18 Monaten sogar in 5 von 13 Kontrolltieren; Effekte zitiert aus BG-Chemie, 1995).

#### **3.4.3.9 Erfahrungen beim Menschen**

Alle vorliegenden Berichte über das Vorkommen von Blasentumoren nach meist gewerblicher Exposition gegenüber 1-Naphthylamin sind nicht belastbar. In den verschiedenen Fallstudien wird die Tumorentstehung der Substanz zugeschrieben, jedoch kann in keinem der Fälle eine Verunreinigung von 1-Naphthylamin mit dem nachweislich kanzerogenen 2-Naphthylamin bzw. eine Mischexposition gegenüber anderen krebserzeugenden aromatischen Aminen und weiteren kanzerogenen Substanzen ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, dass im Zeitraum der Beobachtungen 1-Naphthylamin aufgrund der Herstellung mit mindestens 4-10 % 2-Naphthylamin verunreinigt war. Eine Übersicht der verschiedenen Beobachtungen ist in der ARW-Begründung für 1-Naphthylamin (AGS, 2006) bzw. in Bingham et al. (2001 zitiert aus NLM, 2011a) gegeben. Beim Menschen werden als Symptom einer

Intoxikation mit 1-Naphthylamin Dyspnoe, Ataxie, Methämoglobinämie, Hämaturie, Dysurie und eine hämorrhagische Blasenentzündung genannt (NLM, 2011a).

#### **3.4.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration**

Ausgehend von der chronischen Studie an Hunden (3.4.3.5) wird zur Ableitung einer tolerablen Körperdosis für 1-Naphthylamin der LOAEL von 15 mg/kg x d auf Basis hepatotoxischer Effekte herangezogen. Hierbei müssen verschiedene Extrapolationsfaktoren beachtet werden. Zunächst muss ein Faktor von 3 angewandt werden, da anstelle von einem NOAEL ein LOAEL als Ausgangspunkt verwendet wird. Zusätzlich werden ein Intraspeziesfaktor von 1,4 für die Übertragung der Daten vom Hund auf den Menschen, sowie ein Faktor 2,5 für verbleibende Interspeziesunterschiede und ein Intraspeziesfaktor von 10 für die Allgemeinbevölkerung veranschlagt. In der Methodik zur Ableitung von menschlichen Effektschwellenwerten wird innerhalb der EU noch ein Faktor für eine unbefriedigende Datenlage vorgesehen. Die Größenordnung bleibt dabei der Wahl des Anwenders überlassen. Die zur Bewertung herangezogene Studie weist mehrere Mängel auf, die teilweise von den Autoren selbst benannt wurden: die untersuchte Tierzahl ist gering und es wurde keine Kontrollgruppe mitgeführt. Als zusätzlichen Punkt bleibt die Testung nur einer Dosis zu nennen. Insgesamt rechtfertigen diese Argumente einen weiteren Extrapolationsfaktor von 10. Daraus ergibt sich insgesamt ein EF von 420. Wird dieser auf die identifizierte LOAEL angewendet, ergibt sich eine tolerable Körperdosis von 14,3 µg/kg x d. Entsprechend den Vorgaben für Trinkwasserwerte ergibt sich ein humantoxikologisch begründeter Wert von **50 µg/L** für 1-Naphthylamin.

Dieser Wert behält nur Bestand, wenn eine Verunreinigung der Substanz mit 2-Naphthylamin ausgeschlossen werden kann.

#### **3.4.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Die strukturverwandte Substanz 2-Naphthylamin ist ein potentes Harnblasenkanzerogen im Menschen ( $TD_{50} = 39,4$  (mg/kg x d)<sup>-1</sup>, Maus, Lebertumore;  $TD_{50} = 5,74$  (mg/kg x d)<sup>-1</sup>, Rhesus-Affe, Harnblasentumor; Quelle: CPDB für 2-Naphthylamin). Für 1-Naphthylamin wird von der CPDB ebenfalls ein  $TD_{50}$  Wert für Lebertumore bei der Maus ausgewiesen (siehe Abschnitt 3.4.3.8). Diese  $TD_{50}$  wird in der vorliegenden Bewertung jedoch nicht zur Extrapolation herangezogen, da die zugrunde liegende Studie mehrere essentielle Mängel aufweist. Im Wesentlichen kommt es jedoch darauf an, dass eine Angabe zur Substanzreinheit fehlt. Ausgehend von der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Studie eine mögliche Verunreinigung durch die technische Herstellung von 1-Naphthylamin mit dem als typischen Blasenkanzerogen bekannten 2-Naphthylamin nicht ausgeschlossen werden kann, ist diese Studie nicht als valide Bewertungsgrundlage anzuerkennen (BG Chemie, 1995). Zudem kann für 1-Naphthylamin der bekannte Wirkmechanismus verschiedener aromatische Amine nicht unterstellt werden, da die metabolische Umsetzung der Substanz einem anderen Muster folgt und die Bildung eines reaktiven Metaboliten (siehe dazu Abschnitt 3.4.3.2) bei 1-Naphthylamin nicht oder zumindest nur in sehr geringem Maße stattfindet.

Weiterhin findet sich in zwei US amerikanischen Quellen ein Slope factor („oral CSF“) von 1,8 (mg/kg x d)<sup>-1</sup> für 1-Naphthylamin (<http://www.pacode.com/secure/data/025/chapter250/chap250toc.html>) und CalEPA).

Dieser Wert ist jedoch nicht auf 1-Naphthylamin anzuwenden, da der Wert ausgehend von 2-Naphthylamin übertragen wurde. Wie bereits oben erklärt, hängt die kanzerogene Wirkung des 2-Naphthylamins auf dessen metabolischer Umsetzung zum ultimalen Kanzerogen ab. Die Bildung dieses Metaboliten ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung nicht quantitativ auf 1-Naphthylamin zu übertragen. Eine Verwendung dieses SF zur Ableitung eines Trinkwasserwertes verbietet sich daher.

Eine weitere amerikanische Quelle berichtet eine orale Referenzdosis (RfD, definiert gemäß der US EPA) von 20 µg/kg x d (TCEQ, 2010), es findet sich jedoch keine Bewertung zu dieser Festlegung, sodass nicht gesagt werden kann, auf Basis welcher Effekte dieser Wert beruht. Bei einer Ableitung mit den uns vorgegebenen Annahmen ergibt sich mit der RfD ein Trinkwasserwert von 70 µg/l. Dieser Wert liegt im Bereich des Wertes, der im vorliegenden Bericht aufgrund systemischer Effekte abgeleitet wurde.

Ein weiterer Grundwasserwert der EU in Höhe von 20 µg/L wurde gefunden. Es liegt jedoch ebenfalls keine Begründung vor, die eine Einordnung ermöglichen würde (Carlson, 2007).

### **3.4.4 Aquatische Toxizität**

#### **3.4.4.1 Verhalten in der Umwelt**

Rahmendaten zum Verhalten in der Umwelt sind der Hazardous Substances Data Bank (NLM, 2011a) zu entnehmen. 1-Naphthylamin ist nicht leicht biologisch abbaubar: 0 % Abbau (BOD) nach 4 Wochen (MITI, 1992). In der gleichen Arbeit wurde der Biokonzentrationsfaktor mit 27 – 54 bestimmt, eine Bioakkumulation ist daher sehr unwahrscheinlich. In Boden und Sedimenten erfolgt nach zunächst reversibler Adsorption an anorganische und organische Komponenten eine kovalente Reaktion mit Huminsäuren, was zur Immobilität und nur langsamen Abbau führt (NLM, 2011 a).

#### **3.4.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition**

##### **Fische**

Akute Fischstudien nach OECD 203 mit 96 h Expositionszeit liegen nicht vor. Die verlässlichste Studie, methodisch und qualitativ nahe an den OECD-Kriterien, wurde an *Oryzias latipes* im statischen System durchgeführt und der LC<sub>50</sub> (48h) mit 7 mg/L bestimmt (Tonogai et al., 1982). Die Studie wird gestützt durch Daten an *Oncorhynchus mykiss* im semistatischen System, aus denen nach OECD 203 aus der LC<sub>0</sub> und der LC<sub>100</sub> über das geometrische Mittel ein LC<sub>50</sub> von etwa 4,6 mg/L abgeleitet werden kann (Lysak and Marcinek, 1972). Weitere Studien an Fischen liegen vor (ECB, 2000).

Tabelle 3-9 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 1-Naphthylamin auf Fische

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Oryzias latipes	LC <sub>50</sub>	Statisch, akut	48 h	7 mg/L	Tonogai et al., 1982
Oncorhynchus mykiss	LC <sub>0</sub>	Semistatisch, akut	48 h	3 mg/L	Lysak and Marcinek, 1972
Oncorhynchus mykiss	LC <sub>100</sub>	Semistatisch, akut	48 h	6 – 8 mg/L	Lysak and Marcinek, 1972
Daten für weitere Spezies liegen vor					ECB, 2000

### Crustaceen

Nach umfangreicher Recherche auch unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von 1-Naphthylamin hinsichtlich Crustaceen beschreiben. Der einzig vorliegende experimentelle Wert bezieht sich auf Plankton allgemein, das über das Zooplankton auch Crustaceen wie z.B. Daphnien einschließt. Die EC<sub>50</sub> (keine Angabe zur Expositionsdauer) liegt demnach unter 0,23 mg/L (UBA, 2011). Da keine weiteren Quellenangaben gemacht werden, könnte es sich aber um den EC<sub>20</sub>-Wert handeln, der in ECB (2000) für Phytoplankton berichtet wird (0,23 mg/L).

Die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>11</sup>) berechnete akute Effektkonzentration von 1-Naphthylamin für Daphnien, (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009) beträgt 1,21 mg/L (LC<sub>50</sub>, 48h) für die ECOSAR-Klasse „Anilines (Aromatic Amines)“.

Tabelle 3-10 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 1-Naphthylamin auf Crustaceen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Plankton	EC <sub>50</sub>	Keine Angabe	Keine Angabe	< 0,23 mg/L	(UBA, 2011)
Daphnid	LC <sub>50</sub>	Berechnet, akut	48 h	1,21	Mayo-Bean, 2009; Clements, 1996
Keine weiteren Daten					

<sup>11</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

## Pflanzen

Die von Lu et al. (2007) beschriebene Algenstudie an *Scenedesmus obliquus* ist als verlässlich mit Einschränkungen zu werten (Verlässlichkeitskategorie 2). Sie erfüllt in einigen wichtigen Punkten die OECD-Richtlinie 201, da jedoch primär die Entwicklung von QSARs im Vordergrund steht, ist die Dokumentation mangelhaft. Die Expositionszeit beträgt nur 48 h anstelle der nach OECD vorgesehenen 72 h. Eine NOEC wird nicht angegeben. Aus diesen beiden Gründen kann diese Algenstudie nicht als chronische Studie, sondern nur als Akuttest gewertet werden. Die EC<sub>50</sub> (48h, growth rate reduction) beträgt 7,34 mg/L. Andere Studien (Giddings, 1979; 1980) sind nur Kurzzeit-Tests über 4h, die die Photosynthesehemmung messen. Die Größenordnung der so bestimmten Toxizität stützt die Studie von Lu et al., und auch der nach ECOSAR berechnete Wert liegt in ähnlicher Höhe.

Tabelle 3-11 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 1-Naphthylamin auf Pflanzen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Scenedesmus obliquus	EC <sub>50</sub>	Growth rate reduction	48 h	7,34	Lu et al., 2007
Weitere Algenspezies, nicht verlässlich					ECB, 2000 und Giddings, 1979

## Mikroorganismen

Für Kläranlagen, aber auch Ökosysteme besonders relevant sind nitrifizierende Bakterien und Wimpertierchen. Die Konzentration, welche die NH<sub>3</sub>-Oxidation um 45 bzw. 100 % hemmt wird von Richardson (1985) mit 10 bzw. 100 mg/L berichtet.

Das Wachstum von *Tetrahymena pyriformis* wird bei einer Konzentration von etwa 87 mg/L halbmaximal gehemmt: EC<sub>50</sub>(Wachstum, 60h) 69 – 109 mg/L (Schultz, T.W. 1981 in OECD QSAR-Toolbox<sup>12</sup> (OECD, 2010)).

Tabelle 3-12 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 1-Naphthylamin auf Mikroorganismen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Nitrifizierende Bakterien	IC <sub>45</sub> IC <sub>100</sub>	Inhibierung der NH <sub>3</sub> -Oxidation	Keine Angabe	10 mg/L 100 mg/L	(Richardson, 1985)

<sup>12</sup> [http://www.oecd.org/document/54/0,3746,en\\_2649\\_34377\\_42923638\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/54/0,3746,en_2649_34377_42923638_1_1_1_1,00.html)

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Tetrahymena pyriformis	EC <sub>50</sub>	Wachstum, statisch, nominal	60h	86,5 (69 – 109)	Schultz, T.W. 1981 in OECD QSAR-Toolbox <sup>13</sup> (OECD, 2010)
Weitere Daten vorhanden					ECB, 2000

### 3.4.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die langfristige Toxizität von 1-Naphthylamin hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

### 3.4.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub>

#### Ausgleichsfaktoren

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008)

Da für 1-Naphthylamin ausschließlich akute Studien für Fisch, Algen und Mikroorganismen sowie ein berechneter Akutwert für Daphnien vorliegen, wird für die Ableitung eines PNEC<sub>Wasser</sub> ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert angewendet.

Daphnien sind gemäß der ECOSAR-Berechnung für die Klasse „Anilines (Aromatic Amines)“ mit einer LC<sub>50</sub> (48h) von 1,21 mg/L sensitiver als Fische (48h LC<sub>50</sub> 7 mg/L) und Grünalgen (96h EC<sub>50</sub> 7,34 mg/L). Diese drei trophischen Ebenen sind damit auch sensitiver als Mikroorganismen (nitrifizierende Bakterien und Tetrahymena pyriformis).

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte (LC <sub>50</sub> ) beobachtet wurden:	1,21 mg/L
Ausgleichsfaktor:	1000
PNEC <sub>water</sub> :	1,21 µg/L

<sup>13</sup> [http://www.oecd.org/document/54/0,3746,en\\_2649\\_34377\\_42923638\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/54/0,3746,en_2649_34377_42923638_1_1_1_1,00.html)

Auf dieser Basis wird demnach für 1-Naphthylamin eine  $PNEC_{\text{Wasser}}$  (gerundet) von  
**1,2 µg/L**  
abgeleitet.

#### **3.4.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Die auf akuter Toxizität, der Bioabbaubarkeit sowie einem möglichen Bioakkumulationspotential gründende Einstufung (vgl. Abschnitt 3.4.2.4) ist in Übereinstimmung mit den unter Abschnitt 3.4.4.1 und Abschnitt 3.8.4.2 geschilderten Daten zum Verhalten in der Umwelt und zur Toxizität.

Die sich auf dieselben Parameter stützende Einstufung in Wassergefährdungsklassen (WGK) steht in Anbetracht dieser Daten in Übereinstimmung zur gegenwärtigen Einstufung in WGK 2 (vgl. Abschnitt 3.4.2.5).

Uns ist kein PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.4.4.4 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

#### **3.4.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

##### **3.4.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 50 µg/L (Abschnitt 3.4.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 1,2 µg/L (Abschnitt 3.4.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 1,2 µg/L.**

##### **3.4.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 47,7 µg/L als ökotoxikologisch relevant, nicht jedoch als relevant in Bezug auf das Schutzgut Mensch.

### 3.5 Bis(4-chlorphenyl)sulfon (CAS-Nr. 80-07-9)

#### 3.5.1 Zusammenfassung

Die Substanz Bis(4-chlorphenyl)sulfon wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 274,6 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA, 2004; UBA, 2005) abzuleiten.

Im chronischen Tierversuch wurde als kritischer Endpunkt eine zentrilobuläre Hypertrophie hepatischer Zellen identifiziert. Unter Verwendung der Extrapolationsfaktoren ergibt sich aus einem NOAEL von 1,5 mg/kg x d ein DNEL („Derived No Effect Level“) von 15 µg/kg x d. Für die humantoxikologische Bewertung der Substanz folgt bei der Annahme einer 10 %-Auslastung dieser tolerierbaren Körperdosis über den Trinkwasserpfad ein korrespondierender Trinkwasserwert von 52,5 µg/L.

Ökotoxikologisch sind die bestehenden Testergebnisse für Fisch (akut), Alge und Daphnie (chronisch) heranzuziehen. Dabei kann die Algenstudie als chronische Studie gewertet werden. Mit einem gemäß ECHA (2008) gewähltem Ausgleichsfaktor von 50 auf die NOEC des Algentests (0,28 mg/L) ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 6 µg/L.

In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 6 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

#### 3.5.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.5.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme 4,4'-Dichlordiphenylsulfon, p,p'-Dichlordiphenylsulfon, 1,1'Sulfonylbis(4-chlorbenzol)
- CAS-Nummer 80-07-9
- Summenformel  $C_{12}H_8Cl_2O_2S$
- Strukturformel

##### 3.5.2.2 Verwendung

##### 3.5.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
148 °C (ECB, 2005)
- Siedepunkt  
~ 397 °C bei 1013 hPa (ECB, 2005)
- Wasserlöslichkeit  
0,86 mg/L bei 20°C (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011)
- Dampfdruck  
ca. 0.00000108 hPa bei 25° C (OECD, 2008)

➤ Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser ( $\log P_{ow}$ )  
3,6 bei 22°C (OECD, 2008)

➤ Geruchsschwelle

➤ Umrechnungsfaktor

### 3.5.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Herstellereinstufung (keine Legaleinstufung)

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Gefahrensymbol:

Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

R 36 (GHS: Eye Cat. 2; Reizt die Augen)

R 53 (GHS: Aquatic Cron. 4; Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

Quelle: persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011

### 3.5.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse

CAS-Nr. 80-07-9 Bis(4-chlorphenyl)sulfon Kennnummer: 7639 WGK 1 (insgesamt 3 Bewertungspunkte, hierbei handelt es sich um eine Selbsteinstufung der Industrie nach Anhang 3 der VwVwS)

\* R53 : 3 Bewertungspunkte

(UBA, 2005; 2009)

### 3.5.2.6 Konzentrationen von Bis(4-chlorphenyl)sulfon im Grund- und Trinkwasser

Im vorliegenden Fall wurde Bis(4-chlorphenyl)sulfon in Konzentrationen von bis zu 274,6 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

## 3.5.3 Humantoxizität

### 3.5.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter

### 3.5.3.2 Toxikokinetik

In den Artikeln von Parham et al., 2002, Poon et al, 1999 und Mathews et al., 1996 sind Aussagen zum toxikokinetischen Verhalten der Substanz enthalten.

### 3.5.3.3 Akute Toxizität

Letaldosiswerte ( $LD_{50}$ ) der Substanz können aus Datensammlungen wie dem „Registry of Toxic Effects of Chemical Substances“ (RTECS) oder ChemIDplus Lite entnommen werden und sind im OECD Datenblatt (OECD Existing Chemicals SIDS) enthalten (NIOSH, 2011; NLM, 2011b; OECD, 2008).

### 3.5.3.4 Reizung, Sensibilisierung

Die Substanz weder als sensibilisierend und noch als hautreizend einzustufen. Jedoch wird die Substanz laut Registrierungsossier als augenreizend eingestuft (Xi, R36; GHS Eye Cat. 2; persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

### 3.5.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation

➤ dermale Exposition

Es liegen keine Daten zur Toxizität nach dermaler Substanzapplikation vor. Bei einer konservativen Betrachtungsweise wird davon ausgegangen, dass die dermale Resorption ebenso groß ausfällt, wie diejenige nach oraler Applikation einer Substanz (siehe dazu Abschnitt 3.5.3.2).

➤ inhalative Exposition

Es sind keine relevanten Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition vorhanden.

➤ orale Exposition

Als Basisstudie innerhalb des REACH-Registrierungsossiers dient eine chronische Fütterungsstudie, welche 2001 innerhalb des „National Toxicology Programms“ an Mäusen und Ratten durchgeführt wurde. Den Tieren wurden die Substanz dabei in im Futter über einen Zeitraum von zwei Jahren hinweg verabreicht (♂ Ratten: 0, 10, 30 oder 100 ppm; ♀ Ratten und ♂/♀ Mäusen: 0, 30, 100 oder 300 ppm; 7 Tage/Woche). Der beobachtete NOAEL der Studie lag dabei bei einer Dosis von 1,5 mg/kg x d (30 ppm; ♂ Ratte). Der zugrunde gelegte Effekt war eine zentrilobuläre Hyperthrophie von Hepatozyten, die in allen getesteten Tieren ab einer Futterkonzentration von 100 ppm auftrat (NTP, 2001).

### 3.5.3.6 Reproduktionstoxizität

In einer Screeningstudie traten keine Hinweise bezüglich einer reproduktionstoxischen Wirkung der Substanz auf (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

### 3.5.3.7 Gentoxizität

Im Rahmen der Substanzprüfung des NTPs wurden ebenfalls verschiedene in vitro und in vivo Prüfungen bezüglich des gentoxischen Potentials der Substanz durchgeführt. Ein Rückmutationstest an Bakterien und zwei Prüfungen auf Chromosomenaberration an Säugetierzellen lieferten negative Ergebnisse. In einem in vivo Mikrokerntest an Erythrozyten von Mäusen nach intraperitonealer Gabe wurde ein positiver Befund berichtet. Dies deutet auf ein mögliches genotoxisches Potential der Substanz (NTP, 2001).

### 3.5.3.8 Krebserzeugende Wirkung

In einer 2-Jahresstudie an Mäusen und Ratten, jeweils beiderlei Geschlechts, wurden unter den getesteten Bedingungen keinerlei Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung der Substanz gefunden (NTP, 2001).

### 3.5.3.9 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen keine Informationen vor.

### 3.5.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration

Ausgehend von der unter Abschnitt 3.5.3.5 ermittelten Effektdosis (NOAEL) von 1,5 mg/kg x d wird eine tolerable Körperdosis unter Verwendung der standardisierten Bewertungsfaktoren der DNEL Ableitung ermittelt. Die hier anzuwendenden Faktoren sind 4 für Allometrie, 2,5 für verbleibende Interspeziesunterschiede und 10 für die Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung (Intraspeziesfaktor). Daraus folgt ein DNEL („Derived No Effect Level“) von 15 µg/kg x d für systemische Effekte nach chronischer Expositionsdauer (oralen Pfad). Bei Annahme von 70 kg Körpergewicht, einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und einer nur 10 %igen Auslastung des Wertes über das Trinkwasser ergibt sich ein Wert von 52,5 µg/L.

Bei der Ableitung der GFS wurde dabei das positive Ergebnis des in vivo Mikrokerntest an Mäusen nicht berücksichtigt, da dieses Ergebnis durch die ohne genotoxische Effekte verlaufende chronische Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen entkräftet wurde. Dies wird zudem durch die negativen Testergebnisse aus den verschiedenen in vitro Test sowie die negativen Befunde bezüglich eines genotoxischen bzw. kanzerogenen Potentials der angewandten Vorhersagemodelle (QSAR) in der Screeningphase des Projekts (FoBiG, 2010) gestützt.

### 3.5.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen

In der kanadischen Provinz British-Kolumbien wurde von den zuständigen Behörden auf der dort gültigen Rechtsgrundlage ein zulässiger Standard Trinkwasserwert von 180 µg/L genannt (BC Canada, 2010). Dieser Wert ist human-toxikologisch basiert und beinhaltet nicht potentielle Gefahren für die Umwelt, die aus einer Exposition gegenüber Bis(4-chlorphenyl)sulfon resultieren. Die Höhe der hier vorgeschlagenen, humantoxikologisch begründeten Trinkwasserkonzentration wird durch den Wert der kanadischen Behörde, der ebenfalls auf Basis von humantoxikologischen Daten in diesem Bericht abgeleitet wurde, bestätigt (Unterschied: Faktor ca. 3).

In einer früheren Bewertung der Substanz durch FoBiG (2007) wurde der NOAEL der Studie zur Ableitung der tolerablen Körperdosis auf Basis der Entwicklung des Körpergewichtes auf ein Niveau von 0,5 mg/kg x d (10 ppm bei ♂ Ratten) gesetzt (NTP, 2001). Dies scheint in Anbetracht des gefundenen Effekts (bis zu 8 % geringeres KG der Tiere bei 1,5 mg/kg KG im Vergleich zur Kontrolle) akzeptabel. Wir schließen uns jedoch der neuesten Bewertung innerhalb der REACH-Registrierung an. Demnach wurde für die Berechnungen der tolerierbaren Körperdosis der identifizierten NOAEL von 1,5 mg/kg x d verwendet (persönliche Mitteilung der BASF AG, Feb. 2011).

## 3.5.4 Aquatische Toxizität

### 3.5.4.1 Verhalten in der Umwelt

Daten zum Verhalten in der Umwelt sind dem SIAP<sup>14</sup> (2008) sowie der Hazardous Substances Data Bank (NLM, 2011a) zu entnehmen. Wichtigste Charakteristika sind die hydrolytische Stabilität und nicht leichte biologische Abbaubarkeit. Obgleich der

---

<sup>14</sup> SIDS initial assessment profile, [http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS\\_Details.aspx?id=19990506-7293-4340-9F1B-86BFCA53632B](http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS_Details.aspx?id=19990506-7293-4340-9F1B-86BFCA53632B)

gemessene BCF (Bionkonzentrationsfaktor) im Karpfen mit 75 bzw. 82 bestimmt wurde und der über EPI-Suite (Version 3.2) berechnete Wert mit 201 ebenfalls für eine eher moderate Bioakkumulation spricht, wurde Bis(4-chlorophenyl)sulphon in Fischen, Vögeln und Robben der Baltischen See gefunden und es gibt Hinweise auf Biomagnifikation insbesondere bei Lungenatmern (SIAP 2008, Norstrom et al., 2004).

**3.5.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition**

**Fische**

Im OECD SIDS-Dossier von 2008 (OECD, 2008) ist eine semistatische akute Toxizitätsstudie (96h) an Danio rerio als „ohne Einschränkungen verlässlich“ (Verlässlichkeits-Kategorie 1) bewertet worden. Da Bis(4-chlorophenyl)sulphon in Wasser nur sehr gering löslich ist, wurde am Vortag eine Stammlösung von nominal 100 mg/L bereitet, aus der vor Testbeginn ungelöstes Partikulat über Papierfilter beseitigt wurde. Alle 48 h wurde die Testlösung erneuert. Die mittlere gemessene Konzentration betrug 0,98 mg/L, wobei die Konzentration zwischen Tag 0 und 2 unter 15 % und zwischen Tag 2 und Tag 4 auf unter 10 % zurückging. Bei dieser Limit-Konzentration wurden weder Mortalität noch Verhaltensauffälligkeiten beobachtet. Die NOEC beträgt damit 0,98 mg/L gemessen bzw. 100 mg/L nominal.

Weitere Studien an Fischen werden im SIDS-Dossier berichtet, sind jedoch alle als nicht verlässlich (Kategorie 3) bewertet und werden daher nicht für die GFS-Ableitung herangezogen.

Tabelle 3-13 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von Bis(4-chlorophenyl)sulphon auf Fische

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Danio rerio	NOEC	Semistatisch, Limit-Test, akut	96 h	0,98 (mittlerer gemessener Wert) bzw. 100 mg/L nominal	De Groot (2006)
Danio rerio	LC <sub>50</sub>	Semistatisch, Limit-Test, akut	96 h	> 0,98 (mittlerer gemessener Wert) bzw. > 100 mg/L nominal	De Groot (2006)
Daten für weitere Spezies liegen vor, sind jedoch nicht verlässlich (OECD, 2008)					

**Crustaceen**

Zur toxischen Wirkung von Bis(4-chlorophenyl)sulphon bei akuter Exposition liegen keine Daten vor.

Aus der unter Abschnitt 3.5.4.3 geschilderten Studie zur Reproduktionstoxizität an *Daphnia magna* wurde jedoch im OECD SIDS-Dossier (OECD, 2008) eine  $EC_{50}$  (48h) von  $> 0,93$  mg/L (gemessen) bzw.  $> 100$  mg/L (nominal) abgeleitet.

### Pflanzen

Im OECD SIDS-Dossier (OECD, 2008) ist eine Toxizitätsstudie an *Pseudokirchneriella subcapitata* (72 h, Algenwachstumstest gemäß OECD 201) als „ohne Einschränkungen verlässlich“ (Verlässlichkeits-Kategorie 1) bewertet worden. Als Testkonzentrationen wurden 0, 10, 18, 32, 56 und 100 % einer gesättigten Stammlösung eingesetzt, entsprechend mittleren gemessenen Konzentrationen von 0, 0,08, 0,16, 0,28, 0,49 und 0,80 mg/L. Bei der höchsten Bis(4-chlorophenyl)sulphon-Konzentration betrug die Wachstumshemmung bezogen auf die Biomasse 42 %, bezogen auf die Wachstumsrate 12 %.

Tabelle 3-14 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von Bis(4-chlorophenyl)sulphon auf Pflanzen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC (Biomasse und Wachstumsrate)	Statisch	72 h	0,28 (mittlerer gemessener Wert)	De Groot (2003)
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	LOEC (Biomasse)	Statisch	72 h	0,49 (mittlerer gemessener Wert)	De Groot (2003)
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	$EC_{50}$ (Biomasse und Wachstumsrate)	Statisch	72 h	$> 0,80$ (mittlerer gemessener Wert) bzw. $> 100$ nominal	De Groot (2003)

### Mikroorganismen

Zur toxischen Wirkung von Bis(4-chlorophenyl)sulphon auf Mikroorganismen liegen keine Daten vor.

#### 3.5.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Zur toxischen Wirkung von Bis(4-chlorophenyl)sulphon bei langfristiger Exposition liegen Daten zu Crustaceen vor. Die Angaben zu Algen können sowohl als Kurzzeit- wie als Langzeitwerte interpretiert werden.

### Crustaceen

Im OECD SIDS-Dossier (OECD, 2008) ist eine chronische Toxizitätsstudie (21 Tage, Daphnien-Reproduktionstest gemäß OECD 211) an *Daphnia magna* als „ohne Einschränkungen verlässlich“ (Verlässlichkeits-Kategorie 1) bewertet worden. Als Testkonzentrationen wurden 0, 10, 18, 32, 56 und 100 % einer gesättigten Stammlösung eingesetzt, entsprechend mittleren gemessenen Konzentrationen von

0, 0,10, 0,18, 0,32, 0,55 und 0,93 mg/L. Dreimal pro Woche wurden die Testlösungen erneuert. Testparameter war die Reproduktionsrate. Bis zur Konzentration von 0,32 mg/L wurde keine tote Brut beobachtet. Bei 0,55 mg/L wurde bei 2 Weibchen bei Testende tote Brut beobachtet (22 % Hemmung der Reproduktion), bei 0,93 mg/L gab es nur eine sehr kleine Anzahl lebender Nachkommen (98 % Hemmung der Reproduktion). Damit betrug die NOEC (21 d, Reproduktionsrate) 0,32 mg/L (gemessen), die EC<sub>50</sub> (21 d, Reproduktionsrate) 0,61 mg/L (gemessen).

Weitere Studien an Invertebraten liegen nicht vor.

Tabelle 3-15 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von Bis(4-chlorophenyl)sulphon auf Crustaceen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Daphnia magna	NOEC	Semistatisch, chronisch (Reproduktion)	21 d	0,32 mg/L	De Groot (2004)
Daphnia magna	EC <sub>50</sub>	Semistatisch, chronisch (Reproduktion)	21 d	0,61 mg/L	De Groot (2004)

### 3.5.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub>

#### Ausgleichsfaktoren

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008).

Da im vorliegenden Fall Langzeitdaten für Daphnie und Alge vorliegen und sich diese Organismen bezüglich akuter Toxizität (EC bzw. LC<sub>50</sub>) in etwa gleich sensitiv wie der Fisch erwiesen (geringfügig sensitiver als der Fisch aufgrund geringfügig niedrigerer gemessener Limit-Konzentrationen), wird ein Ausgleichsfaktor von 50 auf den niedrigeren Langzeitwert als ausreichend erachtet (ECHA, 2008).

Die Alge Pseudokirchneriella subcapitata erwies sich als geringfügig sensitiver (NOEC 0,28 mg/L) als Daphnia magna (NOEC 0,32 mg/L).

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der keine Effekte mehr beobachtet wurden: 0,28 mg/L

Ausgleichsfaktor: 50

PNEC<sub>water</sub>: 5,6 µg/L

Auf dieser Basis wird demnach für Bis(4-chlorophenyl)sulphon eine  $PNEC_{\text{water}}$  (gerundet) von

**6 µg/L**

abgeleitet.

#### **3.5.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Die auf akuter Toxizität, der Bioabbaubarkeit sowie einem möglichen Bioakkumulationspotential gründende Einstufung (Industrieeinstufung, vgl. Abschnitt 3.5.2.4) ist in Übereinstimmung mit den unter Abschnitt 3.5.4.1 und Abschnitt 3.8.4.2 geschilderten Daten zum Verhalten in der Umwelt und zur Toxizität.

Die sich auf dieselben Parameter stützende Einstufung in Wassergefährdungsklassen (WGK) steht in Anbetracht dieser Daten in Übereinstimmung zur WGK 1, wie sie von der Industrie ermittelt wurde (vgl. Abschnitt 3.5.2.5). Da für die Vergabe der Wassergefährdungsklasse nur die akute Toxizität in Verbindung mit Abbaubarkeit und möglicher Bioakkumulation eingeht, nicht aber die für Bis(4-chlorophenyl)sulphon erhebliche chronische Ökotoxizität (vgl. Abschnitte 3.5.4.3 und 3.5.4.4), erfasst die WGK 1 das tatsächliche Gefährdungspotential von Bis(4-chlorophenyl)sulphon für Ökosysteme nur unzureichend.

Uns ist kein PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.8.4.5 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

#### **3.5.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

##### **3.5.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 52,5 µg/L (Abschnitt 3.5.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 6 µg/L (Abschnitt 3.5.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 6 µg/L.**

##### **3.5.5.2 Diskussion**

Die Substanz ist in den Gutachten zu den Altlastendeponien im Bereich von Muttenz (siehe Altlast Margelacker, Feldreben und Rothausstrasse) bereits aufgeführt und es wurde ein Trinkwasserwert von 17,5 µg/l abgeleitet (FoBiG, 2007). Im vorliegenden Gutachten schließen wir uns der zeitlich neuesten Bewertung der Substanz, welche im Rahmen der Registrierung gemäß REACH durchgeführt wurde, an.

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 274,6 µg/L als ökotoxikologisch und humantoxikologisch relevant.

### 3.6 2-Amino-5-chlorbenzophenon (CAS-Nr. 719-59-5)

#### 3.6.1 Zusammenfassung

Die Substanz wurde 2-Amino-5-chlorbenzophenon wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 61,2 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Auf Grund fehlender humantoxikologischer Daten kann keine tolerierbare Körperdosis abgeleitet werden. Ein gentoxisches oder kanzerogenes Potenzial kann nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Ersatzweise wird deswegen der gesundheitliche Orientierungswert von 0,1 µg/l verwendet.

Für die ökotoxikologische Bewertung lagen experimentelle Daten zur Toxizität gegenüber aquatischen Organismen nicht in ausreichendem Maße vor. Modellierungen für die akute Toxizität gegenüber Algen, Daphnien und Fischen ergeben mit LC<sub>50</sub> (48h) 1,01 mg/L die niedrigste L(E)C<sub>50</sub> für Daphnien. Basierend auf diesem Wert ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 1 µg/L.

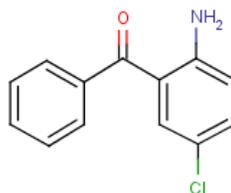
In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 0,1 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

Möglicherweise wurden experimentelle Daten zur Toxizität und Ökotoxizität von Pharmaherstellern ermittelt. Wenn die abgeleitete GFS im Hinblick auf die Ermittlung des Sanierungsbedarfs zu Problemen führt, könnte eine Prüfung solcher unveröffentlichten Daten erfolgen, um die Notwendigkeit dieser sehr niedrigen Geringfügigkeitsschwelle zu überprüfen.

#### 3.6.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.6.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme 2-Amino-5-chlorbenzophenon, 2-Benzoyl-4-chloroanilin
- Im Weiteren verwendete Abkürzung ACP
- CAS-Nummer 719-59-5
- Summenformel C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO
- SMILES-Code c1(C(c2ccccc2)=O)c(ccc(c1)Cl)N
- Strukturformel



### 3.6.2.2 Verwendung

Die Substanz ist ein Ausgangsstoff der pharmazeutischen Produktion verschiedener Vertreter der Klasse der Benzodiazepine (z.B. Alprazolam, Chlordiazepoxid und Diazepam; CHEMICAL LAND21, 2011).

### 3.6.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
99 °C (NLM, 2011b)
- Siedepunkt
- Wasserlöslichkeit
- Dampfdruck
- Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)
- Geruchsschwelle
- Umrechnungsfaktor

### 3.6.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Herstellereinstufung (keine Legaleinstufung)

Nach Richtlinie EWG 67/548:



Gefahrensymbol: Xi: Reizend

Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

R36/37/38 (Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut)

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Gefahrensymbol:

Hinweise auf die besonderen Gefahren (H-Sätze) :

H315 (Verursacht Hautreizungen)

H319 (Verursacht schwere Augenreizung)

H335 (Kann die Atemwege reizen)

(Sigma-Aldrich, 2011b)

Abweichend davon erfordern die Stoffeigenschaften nach EVONIK (2010) keine Einstufung:

- LD<sub>50</sub> (Ratte, oral) 10000 mg/kg
- Keine Hautreizung

- Keine Augenreizung
- Keine Sensibilisierung bekannt
- $EC_{50}$  Daphnia magna (48 h) > 0.21 mg/L, im Bereich der Wasserlöslichkeit unter Testbedingungen nicht toxisch.

### **3.6.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse**

CAS-Nr. 719-59-5 noch nicht eingestuft. Solange keine Selbsteinstufung eines Stoffes vorliegt, muss er gemäß Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe (VAwS) der Bundesländer als WGK 3 angesehen werden.

Abweichend davon nimmt EVONIK (2010) eine Selbsteinstufung in WGK 2 vor. Eine Begründung ist uns nicht bekannt.

### **3.6.2.6 Konzentrationen von 2-Amino-5-chlorbenzophenon im Grund- und Trinkwasser**

Im vorliegenden Fall wurde 2-Amino-5-chlorbenzophenon in Konzentrationen von bis zu 61,2 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

### **3.6.3 Humantoxizität**

Die Suche nach experimentell ermittelten Daten anhand der CAS Nummer in der QSAR Toolbox Version 2.0 blieb ohne Erfolg. Auch umfangreiche Recherchen in PubMed (NLM, 2011c) und weiteren kostenpflichtigen Datenbanken lieferten keine experimentellen Ergebnisse.

#### **3.6.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

Wie oben beschrieben (siehe Abschnitt 3.6.2.2) findet ACP in der pharmazeutischen Industrie Anwendung. Kulkarni et al. (1982) finden zudem leichte antikonvulsive und beruhigende Eigenschaften der Substanz selbst.

#### **3.6.3.2 Toxikokinetik**

Innerhalb der pharmazeutischen Industrie liegen eventuell Daten zu pharmako- bzw. toxikokinetischen Eigenschaften der Substanz vor. Die Substanz ist ein Metabolit verschiedener Vertreter der bereits genannten Benzodiazepine und tritt als Verunreinigung in Präparaten auf (Butterfield et al., 1977; Han et al., 1976).

#### **3.6.3.3 Akute Toxizität**

Nach intraperitonealer Applikation von ACP an Mäuse ergibt sich ein  $LD_{50}$  Wert von 681 mg/kg (NLM, 2011b). Bei oraler Gabe an Ratten wurde eine  $LD_{50}$  von 10000 mg/kg identifiziert (keine weiteren Angaben zur Applikation; EVONIK, 2010).

#### **3.6.3.4 Reizung, Sensibilisierung**

Es liegen keine experimentellen Daten bezüglich dieser Endpunkte vor. Ausgehend von der Herstellereinstufung muss jedoch von einem allgemein reizenden Potential der Substanz ausgegangen werden.

### **3.6.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation**

➤ dermale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ inhalative Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ orale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.6.3.6 Reproduktionstoxizität**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.6.3.7 Gentoxizität**

Es liegen keine experimentellen Informationen vor.

Ausgehend von der Struktur (SMILES-Code, siehe Abschnitt 3.6.2.1) der Substanz wurde deren genotoxisches Potential beurteilt (ausführliche Ergebnisbeschreibung siehe Abschnitt 3.6.3.8).

### **3.6.3.8 Krebserzeugende Wirkung**

Es liegen keine tierexperimentellen Ergebnisse oder epidemiologischen Informationen zu ACP vor.

Durch Strukturbetrachtungen wurden Aussagen zu genotoxischen bzw. kanzerogenen Eigenschaften der Substanz generiert. Innerhalb von 2-Amino-5-chlorbenzophenon wurde der SA 28 (für genotoxische Kanzerogene) und der SA 34 (Positiv im in vivo MNT) identifiziert („SA\_28: primary aromatic amine, hydroxyl amine and its derived esters“; „SA\_34: hacceptor-path3-hacceptor“). Des Weiteren wurde durch die Identifikation des SA 28 die Anwendung der QSAR-Modelle 6 und 8 ausgelöst (siehe 2.2.2). Die hier erzielten Ergebnisse besagen, dass die Substanz im bakteriellen Rückmutationstest nach AMES kein mutagenes Potential aufweist (QSAR 6), dass jedoch ein kanzerogenes Potential der Substanz nicht hinreichend auszuschließen ist (QSAR 8).

### **3.6.3.9 Erfahrungen beim Menschen**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.6.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration**

Aufgrund des Fehlens valider experimenteller Daten kann keine Ableitung einer tolerablen Körperdosis durchgeführt werden. Laut dem Konzept des LAWA zur Ableitung von GFS muss auf einen gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) ausgewichen werden. Dieser liegt bei 0,1 µg/l.

### **3.6.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Die Substanz wurde bisher nicht von den Behörden eingestuft, jedoch besitzt ACP laut den Herstellerangaben ein haut- und augenreizendes Potential und auch eine Atemwegsreizung wird nicht ausgeschlossen. Trotz umfangreichen Recherchen konnten bis auf einen LD<sub>50</sub> Wert keine experimentell ermittelten Daten identifiziert werden. In diesem Fall muss für die Ableitung der GFS auf den GOW

zurückgegriffen werden. Von diesem Wert kann aufgrund der potentiellen Gefahr der Substanz, als genotoxisches Kanzerogen wirksam zu sein, zunächst nicht abgewichen werden. Die Verwendung in der pharmazeutischen Industrie deutet darauf hin, dass eventuell nicht frei verfügbare Information zur Substanz vorhanden sein könnte, anhand derer eine differenziertere humantoxikologische Geringfügigkeitsschwelle abgeleitet werden könnte bzw. (in einem ersten Schritt) auf das TTC-Konzept zurückgegriffen werden könnte.

### 3.6.4 Aquatische Toxizität

#### 3.6.4.1 Verhalten in der Umwelt

Nach umfangreicher Recherche liegen keine Daten zum Verhalten in der Umwelt vor.

#### 3.6.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (über STN Karlsruhe) liegen (mit Ausnahme der akuten Toxizität für *Daphnia magna*) keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von 2-Amino-5-chlorbenzophenon hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben. Einziger experimenteller Wert ist die akute Toxizität an Daphnien, die dem Sicherheitsdatenblatt der Firma EVONIK (2010) zu entnehmen ist.

Im Folgenden sind die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>15</sup>) berechneten Werte für die akuten Effektkonzentration von 2-Amino-5-chlorbenzophenon für Fische, Daphnien und Grünalgen aufgeführt (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009).

#### Fische

Die über die ECOSAR Class Anilines (Aromatic Amines) berechnete Effektkonzentration für Fische beträgt (LC<sub>50</sub>, 96h) 4,43 mg/L.

#### Crustaceen

Die über die ECOSAR Class Anilines (Aromatic Amines) berechnete Effektkonzentration für Daphnien beträgt (LC<sub>50</sub>, 48h) 1,01 mg/L. Die dort modellierte Wasserlöslichkeit beträgt 21,14 mg/L.

Der von EVONIK (2010) berichtete EC<sub>50</sub> (48 h, statisch) wird mit > 0,21 mg/L angegeben, mit der Zusatzinformation „Im Bereich der Wasserlöslichkeit war 2-Amino-5-chlorbenzophenon nicht toxisch.“

Gleichzeitig wird unter der Rubrik „Wasserlöslichkeit“ „praktisch unlöslich“ angegeben.

Der Test wurde nach Richtlinie 92/69/EWG Teil C.2 durchgeführt.

Die im Test eingesetzte Nominalkonzentration wird nicht genannt und die tatsächliche Wasserlöslichkeit könnte bei 0,21 mg/L liegen. Da keine weiteren Informationen vorliegen (eine nicht beobachtete akute Toxizität im Bereich der Wasserlöslichkeit schließt eine chronische Toxizität in diesem Konzentrationsbereich nicht aus), wären Daten zur chronischen Daphnientoxizität bei der Sättigungs-

---

<sup>15</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

konzentration erforderlich. Eine Ableitung eines PNEC ist auf Basis von Akutdaten nur möglich, wenn auch Effekte beobachtet wurden (E(L)C<sub>50</sub>-Werte). Die Konzentration 0,21 mg/L würde aber einer EC<sub>0</sub> entsprechen und die Anwendung eines Ausgleichsfaktors 1000, wie er für EC<sub>50</sub>-Werte vorgesehen ist, wäre damit sehr konservativ. Aus diesen Gründen wird der in der gleichen Größenordnung liegende, über ECOSAR berechnete LC<sub>50</sub>-Wert von 1,01 mg/L als Basis für die PNEC-Ableitung herangezogen.

### **Pflanzen**

Die über die ECOSAR Class Anilines (Aromatic Amines) berechnete Effekt-Konzentration für Grünalgen beträgt (EC<sub>50</sub>,96h) 7,54 mg/L.

### **Mikroorganismen**

Es liegen keine Daten vor.

#### **3.6.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition**

Nach umfangreicher Recherche auch in kostenpflichtigen Datenbanken (CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER - STN-Recherche) liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von 2-Amino-5-chlorbenzophenon bei langfristiger Exposition hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

#### **3.6.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub>**

##### **Ausgleichsfaktoren**

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008).

Da für 2-Amino-5-chlorbenzophenon ausschließlich Akutwerte für Daphnie, Alge (berechnet) und Fisch (berechnet) vorliegen, wird für die Ableitung eines PNEC<sub>Wasser</sub> ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert angewendet. Daphnien erwiesen sich nach EVONIK (2010) mit einer EC<sub>50</sub> (48h) von > 0,21 mg/L und einem mit ECOSAR berechneten LC<sub>50</sub> (48h) von 1,01 mg/L sensitiver als Fische (96h LC<sub>50</sub> 4,43 mg/L) und Grünalgen (96h EC<sub>50</sub> 7,54 mg/L).

Unter Heranziehung des nach ECOSAR berechneten LC<sub>50</sub>-Wertes von 1,01 mg/L für Daphnien als Basis für die PNEC-Ableitung ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte (LC <sub>50</sub> ) beobachtet wurden:	1,01 mg/L
Ausgleichsfaktor:	1000
PNEC <sub>water</sub> :	1,01 µg/L

Auf dieser Basis wird demnach für 2-Amino-5-chlorbenzophenon eine PNEC<sub>Wasser</sub> (gerundet) von

1 µg/L

abgeleitet.

### **3.6.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

2-Amino-5-chlorbenzophenon ist bislang in Hinsicht auf die Umwelt nicht eingestuft und dafür notwendige experimentelle Ergebnisse zur Toxizität, Abbaubarkeit und Bioakkumulation fehlen. Die modellierte akute Daphnientoxizität als sensitivster Endpunkt ( $LC_{50}$  1,01 mg/L, gestützt durch eine experimentelle  $EC_0$  von 0,21 mg/L) verbunden mit modellierten Ergebnissen zur Bioabbaubarkeit (nicht leicht biologisch abbaubar nach BLOWIN 4.1 der EPI Suite, US EPA)<sup>16</sup> würden nach Richtlinie EWG 67/548 zur Einstufung

„Gefährlich für die Umwelt“, N

R 50 (Sehr giftig für Wasserorganismen)

R 53 (Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

führen.

Dies entspricht nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

„Gewässergefährdend, chronische Wirkung der Kategorie 1“

H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Die entscheidende  $LC_{50}$  Daphnie von 1,01 mg/L liegt allerdings genau am Schwellenwert für diese Einstufung ( $(L(E)C_{50} \leq 1$  mg/L).

Diese Einstufung hinsichtlich Umweltgefährdung wäre mit einer Wassergefährdungsklasse 2 verbunden, entsprechend der IndustrieEinstufung durch EVONIK (2010, vgl. Abschnitt 3.6.2.5).

Uns ist kein PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.6.4.4 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

Möglicherweise wurden experimentelle Daten zur Ökotoxizität von Pharmaherstellern ermittelt. Soweit gewünscht, könnte eine Prüfung dieser Daten erfolgen, um die Notwendigkeit dieser niedrigen modellierten PNEC einordnen zu können.

Für eine experimentelle Absicherung, wäre zumindest ein chronischer Daphnientest (Reproduktionstest, 21 Tage) erforderlich, da im Bereich der Wasserlöslichkeit keine Effekte zu beobachten waren (EVONIK, 2010).

### **3.6.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

#### **3.6.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 0,1 µg/L (Abschnitt 3.6.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 1 µg/L (Abschnitt 3.6.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine Geringfügigkeitsschwelle von 0,1 µg/L.

---

<sup>16</sup> <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

### **3.6.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 61,2 µg/L als ökotoxikologisch und humantoxikologisch relevant.

### 3.7 2-Ethoxyphenol (CAS-Nr. 94-71-3)

#### 3.7.1 Zusammenfassung

Die Substanz 2-Ethoxyphenol wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 1040 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Im vorliegenden Fall wurde für die Bestimmung des Trinkwasserwertes mit humantoxikologischem Hintergrund auf das Konzept der toxikologischen Warnschwelle (TCC) zurückgegriffen. Die Zuordnung von 2-Ethoxyphenol zur Cramer Klasse III entspricht einer Konzentration von 45 µg/L. Unter Annahme einer zulässigen Auslastung über das Trinkwasser von 10 % ergibt sich für das Trinkwasser ein Wert von 4,5 µg/L.

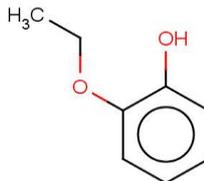
Für die ökotoxikologische Bewertung lagen nur vereinzelte und nicht ausreichend valide experimentelle Daten zur Toxizität gegenüber aquatischen Organismen vor. Modellierungen für die akute Toxizität gegenüber Algen, Daphnien und Fischen ergeben mit LC<sub>50</sub> (48 h) 9,0 mg/L die niedrigste L(E)C<sub>50</sub> für Daphnien. Basierend auf diesem Wert ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 9 µg/L.

In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 4,5 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

#### 3.7.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.7.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme 2-Ethoxyphenol, Guaethol, Guethol, o-Ethoxyphenol
- Im Weiteren verwendete Abkürzung 2-EP
- CAS-Nummer 94-71-3
- Summenformel C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>
- Strukturformel



### 3.7.2.2 Verwendung

2-EP wird von der Industrie hauptsächlich als Ausgangsstoffe („Intermediate“) für Arzneimittel und Aromastoffe<sup>17</sup> verwendet (Fahlbusch et al., 2005).

### 3.7.2.3 Physikochemische Eigenschaften

➤ Schmelzpunkt  
29 °C

➤ Siedepunkt  
217 °C

➤ Wasserlöslichkeit  
3130 mg/L bei 25°C

➤ Dampfdruck  
9,12 Pa bei 25° C (berechnet von EPIsuite<sup>18</sup>)

➤ Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)  
1,68

➤ Geruchsschwelle

➤ Umrechnungsfaktor  
Quelle: (NLM, 2011b)

### 3.7.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Herstellereinstufung (keine Legaleinstufung)

Nach Richtlinie EWG 67/548:



Gefahrensymbol: Xn: Gesundheitsschädlich

Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken)

R37/38 (Reizt die Atmungsorgane und die Haut)

R41 (Gefahr ernster Augenschäden)

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Gefahrensymbol:

<sup>17</sup>

[http://www.borregaardsynthesis.com/eway/default.aspx?pid=241&trg=LeftPage\\_8269&MainPage\\_8242=8269:0:&6100=8271:4&LeftPage\\_8269=3004:24385::0:8271:27:::0:0](http://www.borregaardsynthesis.com/eway/default.aspx?pid=241&trg=LeftPage_8269&MainPage_8242=8269:0:&6100=8271:4&LeftPage_8269=3004:24385::0:8271:27:::0:0)

<sup>18</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Hinweise auf die besonderen Gefahren (H-Sätze) :

H302 (Gesundheitsschädlich bei Verschlucken)

H315 (Verursacht Hautreizungen)

H318 (Verursacht schwere Augenschäden)

H335 (Kann die Atemwege reizen)

Quelle: Sigma-Aldrich, 2010

Ein anderer Hersteller berichtet folgende, etwas abweichende Einstufung, ebenfalls nach Richtlinie EWG 67/548:



Gefahrensymbol:  Xi: Reizend

Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) :

R36/37/38 (Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut)

Quelle: Convachem, 2010

### **3.7.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse**

CAS-Nr. 94-71-3 noch nicht eingestuft. Solange keine Selbsteinstufung eines Stoffes vorliegt, muss er gemäß Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe (VAwS) der Bundesländer als WGK 3 angesehen werden.

### **3.7.2.6 Konzentrationen von 2-Ethoxyphenol im Grund- und Trinkwasser**

Im vorliegenden Fall wurde 2-EP in Konzentrationen von bis zu 1040 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

### **3.7.3 Humantoxizität**

Die Suche nach experimentell ermittelten Daten anhand der CAS-Nummer in der QSAR Toolbox Version 2.0 blieb ohne Erfolg. Und auch eine umfangreiche Literaturrecherche in PubMed (NLM, 2011c), sowie in kostenpflichtigen Datenbanken lieferte keine experimentellen Daten für 2-Ethoxyphenol.

#### **3.7.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

Es liegen keine Informationen vor.

#### **3.7.3.2 Toxikokinetik**

Es liegen keine Informationen vor.

#### **3.7.3.3 Akute Toxizität**

Es liegen keine Informationen vor.

In einem der Datenblätter wird jedoch der Gefahrenhinweis R22 verwendet. Nach der Richtlinie EWG 67/548 liegt diesem Hinweis ein LD<sub>50</sub> Wert im Bereich von 200 bis 2000 mg/kg in einer untersuchten Spezies zugrunde.

#### **3.7.3.4 Reizung, Sensibilisierung**

Es liegen keine experimentellen Daten vor. In verschiedenen Datenblättern wird jedoch auf die potentielle Gefahr, dass die Substanz haut-, atemwegs- und vor allem augenreizend wirken kann, hingewiesen (Convachem, 2010; Sigma-Aldrich, 2010).

#### **3.7.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation**

➤ dermale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ inhalative Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ orale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

#### **3.7.3.6 Reproduktionstoxizität**

Es liegen keine Informationen vor.

#### **3.7.3.7 Gentoxizität**

Es liegen keine experimentellen Informationen vor.

Ausgehend von der Struktur (SMILES-Code, siehe Abschnitt 3.7.2.1) der Substanz wurde deren genotoxisches Potential beurteilt. Mit Hilfe eines SAR-Modells wurde ein Strukturhinweise auf ein positives Ergebnis im in vivo Mikrokerntest in Nagern gefunden („SA\_34: hacceptor-path3-hacceptor“; siehe (Benigni et al., 2009)). Dieses Ergebnis weist auf die potentielle Gefahr von strukturellen Chromosomenveränderungen (klastogene Aktivität), induziert durch 2-EP, hin.

#### **3.7.3.8 Krebserzeugende Wirkung**

In einer weiteren SAR-Modellierung wurden keine Strukturmerkmale, die auf genotoxische oder nicht-genotoxische Kanzerogenität der Substanz hinweisen, gefunden (Benigni et al., 2008).

#### **3.7.3.9 Erfahrungen beim Menschen**

Es liegen keine Informationen vor.

#### **3.7.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration**

Die fehlende toxikologisch bewertbare Datenbasis für 2-Ethoxyphenol macht prinzipiell das Zurückgreifen auf den gesundheitlichen Orientierungswert (GOW = 0,1 µg/L) nötig. Im vorliegenden Fall ist jedoch der aus SAR-Modellierungen gewonnene Verdacht auf Klastogenität durch die nachgewiesene Verwendung der Substanz in Aromastoffen und Arzneimitteln unwahrscheinlich. Es ist zu unterstellen, dass die dortigen regulatorischen Anforderungen entsprechende Risiken ausräumen. Der Trinkwasserwert für 2-EP wird deshalb ausgehend vom TTC-Konzept bestimmt. Die Substanz wird dabei der Cramer Klasse III zugeordnet und diese entspricht einer

Konzentration von 45 µg/L. Bei einer zulässigen 10 %igen Auslastung dieses Wertes über das Trinkwasser wird ein Wert von 4,5 µg/L für 2-Ethoxyphenol ausgewiesen.

### 3.7.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Die Substanz ist bislang nicht behördlich eingestuft, es bestehen jedoch leicht differierende Herstellereinstufungen (siehe Abschnitt 3.7.2.4). Aufgeführt wird ein reizendes bzw. gesundheitsschädliches Potential der Substanz. Es konnten weiterhin keine Trinkwasserwerte anderer Institutionen ermittelt werden. Gemäß dem Vorgehen der LAWA müsste der Vorsorgewert von 0,1 µg/L als Trinkwasserwert herangezogen werden. In einer SAR-Modellierung wurde ein Strukturhinweis auf klastogene Aktivität identifiziert. Bei einem anderen SAR-Modell wurde jedoch kein weiterer Hinweis auf ein genotoxisches bzw. kanzerogenes Potential der Substanz gefunden. Demnach kann vom GOW von 0,01 µg/l für „stark genotoxische Stoffe“ Abstand genommen werden. In einer Gesamtanalyse aller verfügbaren Information zur Substanz wird eine krebserzeugenden Wirkung, ausgehend von der potentiellen Klastogenität (siehe Abschnitt 3.9.1.3.7), nicht erwartet, da es sich bei der Substanz um einen Ausgangsstoff in der Lebensmittel – und Arzneimittelherstellung handelt. Wie oben erwähnt, ist davon auszugehen, dass innerhalb der regulatorischen Anforderungen in anderem Kontext Informationen vorliegen, die dies stützen.

## 3.7.4 Aquatische Toxizität

### 3.7.4.1 Verhalten in der Umwelt

Munshi et al. (2009) zufolge wird 2-Ethoxyphenol in Fischen und Muscheln gefunden. Von 8 untersuchten Fischarten (Virginia coast) konnte es in 6 Arten nachgewiesen werden (2,2 – 2,35 mg/kg Nassgewicht), von 5 untersuchten Muscheln trat es in 3 Arten auf (2,12 – 4,21 mg/kg Nassgewicht). Die Autoren diskutieren dies zusammen mit anderen Alkylphenolen unter dem Gesichtspunkt der für bestimmte Alkylphenole beobachteten endokrinen Disruption. In dieser Hinsicht liegen uns für 2-Ethoxyphenol jedoch keine Daten vor.

Weitere Daten zum Verhalten in der Umwelt konnten nicht gefunden werden.

### 3.7.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition

#### Fische

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (jeweils über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von 2-Ethoxyphenol hinsichtlich Fischen beschreiben.

Die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>19</sup>) berechnete akute Effektkonzentration von 2-Ethoxyphenol für Fische (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009) beträgt 27,49 mg/L (LC<sub>50</sub>, berechnet, 96h) für die ECOSAR-Klasse „Phenols“.

---

<sup>19</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

## Crustaceen

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (jeweils über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von 2-Ethoxyphenol hinsichtlich Crustaceen oder anderen Invertebraten beschreiben.

Die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>19</sup>) berechnete akute Effektkonzentration von 2-Ethoxyphenol für Daphnien (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009) beträgt 9,04 mg/L (LC<sub>50</sub>, berechnet, 48h) für die ECOSAR-Klasse „Phenols“.

## Pflanzen

Auch nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (jeweils über STN Karlsruhe) sind nur Ergebnisse aus Screening-Studien (meist zur QSAR-Validierung) vorliegend. Ein 6-Stunden-Assay zur Bestimmung der Wachstumsinhibierung von Chlorella vulgaris liefert einen EC<sub>50</sub> (6 h) von 219 mg/L (Jaworska and Schultz, 1991). Ob sich dieser Wert auf die Wachstumsrate oder die Biomasse bezieht, bleibt unklar.

Tabelle 3-16 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 2-Ethoxyphenol auf Pflanzen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Chlorella vulgaris	EC <sub>50</sub>	Wachstumsinhibierung, unklar ob Wachstumsrate oder Biomasse	6 h	219,0	Jaworska and Schultz, 1991
Grünalgen, berechnet	EC <sub>50</sub>	Berechnet	96 h	42,25	Mayo-Bean et al., 2009; Clements, 1996
Weitere Daten zu Kurzzeit-Assay verfügbar					Netzeva et al., 2004

Die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>19</sup>) berechnete Effektkonzentration von 2-Ethoxyphenol für Grünalgen (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009) beträgt 42,25 mg/L (EC<sub>50</sub>, berechnet, 96h) für die ECOSAR-Klasse „Phenols“. Da der an Chlorella bestimmte Wert aufgrund der kurzen Expositionszeit (72 h nach OECD 201) nicht verlässlich ist, wird der niedrigere berechnete Wert für die PNEC-Ableitung herangezogen.

## Mikroorganismen

Das Wachstum von Tetrahymena pyriformis wird bei einer Konzentration von etwa 309 mg/L 2-Ethoxyphenol (Cronin et al., 2002; Worgan et al., 2003) halbmaximal gehemmt (40 h Expositionsdauer).

Tabelle 3-17 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von 2-Ethoxyphenol auf Mikroorganismen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Tetrahymena pyriformis	IGC <sub>50</sub>	Wachstumshemmung, spektrophotometrische Detektion	40 h (8-9 Zellzyklen)	302,3 - 316,5	Cronin et al., 2002; Worgan et al., 2003
Keine weiteren Daten					

**3.7.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition**

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (jeweils über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die langfristige Toxizität von 2-Ethoxyphenol hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

**3.7.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub>**

**Ausgleichsfaktoren**

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008).

Für 2-Ethoxyphenol liegen experimentelle Werte nur für Algen und Mikroorganismen (Ciliat Tetrahymena pyriformis) vor. Aufgrund der Unsicherheit des experimentellen Wertes für Algen (kurze Expositionszeit) wird auf die (niedrigere) berechnete EC<sub>50</sub> (42,3 mg/L) zurückgegriffen. Mikroorganismen (EC<sub>50</sub> 309 mg/L) sind im Vergleich zu den berechneten Akutwerten für Fisch (LC<sub>50</sub> 27,5 mg/L), Alge und Daphnie (LC<sub>50</sub> 9,0 mg/L) weniger sensibel. Da somit ausschließlich akute berechnete Toxizitätsdaten zu Fisch, Algen und Daphnie vorliegen, wird für die Ableitung eines PNEC<sub>Wasser</sub> ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert (Daphnie) angewendet.

Es ergibt sich:

- Konzentration, bei der noch Effekte (LC<sub>50</sub>) beobachtet wurden: 9,0 mg/L
- Ausgleichsfaktor: 1000
- PNEC<sub>water</sub>: 9,0 µg/L

Auf dieser Basis wird demnach für 2-Ethoxyphenol eine PNEC<sub>Wasser</sub> von

**9,0 µg/L**

abgeleitet.

### 3.7.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen

2-Ethoxyphenol ist bislang in Hinsicht auf die Umwelt nicht eingestuft (vgl. aber Herstellereinstufung unter Abschnitt 3.7.2.4) und dafür notwendige experimentelle Ergebnisse zur Ökotoxizität, Abbaubarkeit und Bioakkumulation fehlen. Die modellierte akute Daphnientoxizität als sensitivster Endpunkt (LC<sub>50</sub> 9,0 mg/L) verbunden mit modellierten Ergebnissen zur Bioabbaubarkeit (leicht biologisch abbaubar nach BIOWIN 4.1 der EPI Suite, US EPA)<sup>20</sup> würden nach Richtlinie EWG 67/548 maximal zur Einstufung

R 52 (schädlich für Wasserorganismen)

führen.

Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 würde aufgrund der raschen Bioabbaubarkeit keine Einstufung erfolgen.

Diese Einstufung hinsichtlich Umweltgefährdung wäre mit einer Wassergefährdungsklasse 1 verbunden.

Uns ist kein PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.7.4.4 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

### 3.7.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle

#### 3.7.5.1 Aggregierte Bewertung

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 4,5 µg/L (Abschnitt 3.7.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 9 µg/L (Abschnitt 3.7.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 4,5 µg/L.**

#### 3.7.5.2 Diskussion

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 1040 µg/L als ökotoxikologisch und humantoxikologisch relevant.

---

<sup>20</sup> <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

### 3.8 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol (TTPCM; CAS-Nr. 17682-70-1)

#### 3.8.1 Zusammenfassung

Die Substanz 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol (TTPCM) wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 2912 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Für eine differenzierte humantoxikologische Bewertung fehlen Daten. In SAR-Modellen wurde ein klastogenes Potential der Substanz ermittelt. Aufgrund der fehlenden Daten und der unzureichenden Hinweise zur Entkräftung des genotoxischen Potentials muss für die Substanz gemäß LAWA in diesem Fall der gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) von 0,1 µg/L als Trinkwasserwert ausgewiesen werden. Es liegen Hinweise vor, die den Verdacht auf ein genotoxisches Potential der Substanz durch Erfahrungen aus der Praxis entkräften könnten. Falls diese anwendbar sind, kann gemäß dem TTC-Konzept potentiell ein Wert von 4,5 µg/L ausgewiesen werden.

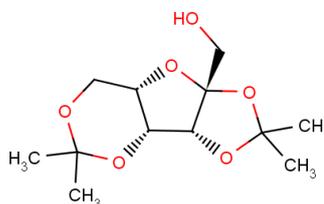
Für die ökotoxikologische Bewertung lagen keinerlei experimentelle Daten zur Toxizität gegenüber aquatischen Organismen vor. Modellierungen für die akute Toxizität gegenüber Algen, Daphnien und Fischen ergeben mit EC<sub>50</sub> (96h) 33,03 mg/L die niedrigste L(E)C<sub>50</sub> für Grünalgen. Basierend auf diesem Wert ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 33 µg/L.

In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 0,1 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

#### 3.8.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.8.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol; alpha-L-Sorbofuranose, 2,3:4,6-bis-o-(1-methylethylidene)-
- Im Weiteren verwendete Abkürzung TTPCM
- CAS-Nummer 17682-70-1
- SMILES O1[C@@]2([C@@H]([C@@H]3OC(C)(C)OC[C@@H]3O2)OC1(C)C)CO
- Summenformel
- Strukturformel



### **3.8.2.2 Verwendung**

Die Substanz fällt innerhalb der Reichstein-Synthese, einem Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure aus D-Glukose, als Zwischenprodukt an. Innerhalb der Zuckerchemie dienen die Isopropylidengruppen (aus OH-Gruppe und Aceton) seit fast 100 Jahren als Schutzgruppe (persönliche Mitteilung der BASF, 2011).

### **3.8.2.3 Physikochemische Eigenschaften**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Legaleinstufung**

Keine Legal- oder Selbsteinstufung der Industrie vorhanden.

### **3.8.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse**

Keine Information vorhanden.

Laut Vorgaben des Umweltbundesamtes muss eine Substanz solange keine Selbsteinstufung vorliegt, gemäß Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe (VAwS) der Bundesländer als WGK 3 angesehen werden.

### **3.8.2.6 Konzentrationen von TTPCM im Grund- und Trinkwasser**

Im vorliegenden Fall wurde 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxacyclopenta[a]inden-8a-yl methanol in Konzentrationen von bis zu 2912 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

## **3.8.3 Humantoxizität**

Die Suche nach experimentell ermittelten Daten anhand der CAS Nummer in der QSAR Toolbox Version 2.0 blieb ohne Erfolg. Eine intensive Literaturrecherche in PubMed (NLM, 2011c) und weiteren, kostenpflichtigen Datenbanken lieferte ebenfalls keine experimentellen Daten.

### **3.8.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.2 Toxikokinetik**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.3 Akute Toxizität**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.4 Reizung, Sensibilisierung**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation**

➤ dermale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ inhalative Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ orale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.6 Reproduktionstoxizität**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.7 Gentoxizität**

Es liegen keine experimentellen Informationen vor.

Ausgehend von der Struktur (SMILES-Code, siehe Abschnitt 3.8.2.1) der Substanz wurde deren genotoxisches Potential beurteilt. Es wurden zwei Strukturhinweise für ein positives Resultat im in vivo Mikrokernstest identifiziert („SA\_34: hacceptor-path3-hacceptor“; „SA\_35: Oxolane“ z.B. CAS-Nr. 320-97-2).

### **3.8.3.8 Krebserzeugende Wirkung**

Es liegen keine tierexperimentellen Ergebnisse oder epidemiologischen Informationen zu TTPCM vor.

Durch Strukturbetrachtungen wurden Aussagen zu kanzerogenen Eigenschaften der Substanz generiert. In der Substanz TTPCM wurde keines der in der „Benigni-Bossa rulebase“ enthaltenen Strukturmerkmale für genotoxische oder nicht-genotoxische Kanzerogenität identifiziert. Die positiven Ergebnisse im SAR-Modell für den in vivo MNT, deuten auf eine klastogene Aktivität der Substanz hin (siehe Abschnitt 3.8.3.7). Dies weist darauf hin, dass – unter Einbezug der Güte des Modells (siehe Abschnitt 2.2.2) – ein krebserzeugendes Potential der Substanz nicht mit hinreichender Sicherheit auszuschließen ist.

### **3.8.3.9 Erfahrungen beim Menschen**

Es liegen keine Informationen vor.

### **3.8.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration**

Zur Substanz liegen nicht genügend humantoxikologisch belastbare Daten vor, um eine tolerable Körperdosis zu ermitteln. In diesem Fall sieht die LAWA vor, den gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) als vorsorglichen Trinkwasserwert einzusetzen. Dieser Wert liegt bei 0,1 µg/L.

### **3.8.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen**

Es liegt keine behördliche oder industrielle Einstufung von TTPCM vor und zu den humantoxikologischen Eigenschaften sind keine experimentellen Daten bekannt. Anhand verschiedener SAR-Modelle wurde eine klastogene Aktivität der Substanz identifiziert. Ein anderes umfassendes SAR-Modell bezüglich krebserzeugender Wirkung fand jedoch keine weiteren Strukturhinweise auf eine genotoxische oder nicht-genotoxische Kanzerogenität von TTPCM. Die mangelhafte Datenlage macht es nötig auf den, gemäß der LAWA vorgesehenen, GOW von 0,1 µg/L zurückgegriffen. Von diesem Wert kann aufgrund des Hinweises auf die klastogene Aktivität der Substanz zunächst nicht abgewichen werden. Praxiserfahrungen aus der chemischen Industrie stützen den im SAR Modell genannten Verdacht nicht

(interne Kommunikation BASF, 2011), liefern aber auch keine verlässlichen Daten zu besserer Bewertung der Substanz. Falls es, durch weitere Daten oder Übertragung von anderen Substanzen möglich wäre, diesen Verdacht zu entkräften, ist ein Ausweichen auf das TTC-Konzept denkbar. In diesem Fall würde sich für die Substanz ein Trinkwasserwert bei 10 %iger Auslastung von 4,5 µg/L ergeben. Im Rahmen der bisherigen Bearbeitung konnte jedoch keine Substanz ermittelt werden, deren Daten potentiell auf TTPCM übertragbar sind. Eine intensive Bearbeitung dieser Fragestellung könnte eventuell zu einer substanzspezifisch begründeten humantoxikologischen Geringfügigkeitsschwelle führen.

### **3.8.4 Aquatische Toxizität**

#### **3.8.4.1 Verhalten in der Umwelt**

TTPCM wurde im angrenzenden Grundwasserleiter von Altlasten in hohen Konzentrationen (1,4 – 2,6 mg/L) gefunden und stammt unter anderem aus der Vitamin-C-Produktion. Abbaustudien im Membranbelebungsreaktor wiesen zunächst nur sehr geringfügige Abbauraten auf (5 %), innerhalb von 51 Tagen stieg die Abbaurate aber auf 50 %. Dagegen erwies sich TTPCM im Wesentlichen resistent gegen Ozonierung (Matosic et al., 2008). Dies weist auf eine relative Persistenz von TTPCM in der Umwelt und auf eine nicht leichte Abbaubarkeit von TTPCM hin.

Weitere Daten liegen nicht vor.

#### **3.8.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition**

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von TTPCM hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

Im Folgenden sind die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>21</sup>) berechneten Werte für die akuten Effektkonzentration von TTPCM für Fische, Daphnien und Grünalgen aufgeführt (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009).

##### **Fische**

Die über die ECOSAR Klasse „Neutral Organics“ berechnete Effekt-Konzentration für Fische beträgt (LC<sub>50</sub>, 96h) = 101,45 mg/L.

##### **Crustaceen**

Die über die ECOSAR Klasse „Neutral Organics“ berechnete Effekt-Konzentration für Daphnien beträgt (LC<sub>50</sub>, 48h) = 60,13 mg/L.

##### **Pflanzen**

Die über die ECOSAR Klasse „Neutral Organics“ berechnete Effekt-Konzentration für Grünalgen beträgt (EC<sub>50</sub>, 96 h) = 33,03 mg/L.

##### **Mikroorganismen**

Es liegen keine Daten vor.

---

<sup>21</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

### 3.8.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (über STN Karlsruhe) liegen keine experimentellen Daten vor, die die langfristige Toxizität von TTPCM hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

### 3.8.4.4 Ableitung einer $PNEC_{\text{Wasser}}$

#### Ausgleichsfaktoren

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer  $PNEC_{\text{Wasser}}$  richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest ( $EC_{50}$ ) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008).

Da für TTPCM ausschließlich berechnete Akutwerte für Daphnie, Alge und Fisch vorliegen, wird für die Ableitung eines  $PNEC_{\text{Wasser}}$  ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert angewendet. Grünalgen erwiesen sich gemäß der ECOSAR-Berechnung für die Klasse „Neutral Organics“ mit einer  $EC_{50}$  (96 h) von 33,03 mg/L sensitiver als Fische (96h  $LC_{50}$  101,45 mg/L) und Daphnien (48 h  $LC_{50}$  60,13 mg/L).

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte ( $LC_{50}$ ) beobachtet wurden:	33,03 mg/L
Ausgleichsfaktor:	1000
$PNEC_{\text{Wasser}}$ :	33,03 $\mu\text{g/L}$

Auf dieser Basis wird demnach für TTPCM eine  $PNEC_{\text{Wasser}}$  (gerundet) von  
33  $\mu\text{g/L}$

abgeleitet.

### 3.8.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen

2-Amino-5-chlorbenzophenon ist bislang nicht eingestuft und dafür notwendige experimentelle Ergebnisse zur Toxizität, Abbaubarkeit und Bioakkumulation fehlen. Die modellierte Grünalgtoxizität als sensitivster Endpunkt ( $EC_{50}$  33,03 mg/L) verbunden mit modellierten Ergebnissen zur Bioabbaubarkeit (nicht leicht biologisch abbaubar nach BIOWIN 4.1 der EPI Suite, US EPA)<sup>22</sup> sowie Bioreaktor-Versuchen, die für eine nicht leichte Abbaubarkeit sprechen (Matosic et al., 2008), würden nach Richtlinie EWG 67/548 zur Einstufung

„Gefährlich für die Umwelt“,

R 52 (Schädlich für Wasserorganismen)

R 53 (Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)

<sup>22</sup> <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

führen.

Dies entspricht nach nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

„Gewässergefährdend, chronische Wirkung der Kategorie 3“

H412: Schädlich für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Diese Einstufung hinsichtlich Umweltgefährdung wäre mit einer Wassergefährdungsklasse 1 (vier Punkte) verbunden.

Uns ist keine PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.8.4.4 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

### **3.8.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

#### **3.8.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 0,1 µg/L (Abschnitt 3.8.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 33 µg/L (Abschnitt 3.8.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 0,1 µg/L.**

#### **3.8.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 2912 µg/L als ökotoxikologisch relevant und auch als relevant in Bezug auf das Schutzgut Mensch.

## 3.9 Pyrazolderivate

### 3.9.1 Propyphenazon (CAS-Nr. 479-92-5)

#### 3.9.1.1 Zusammenfassung

Die Substanz Propyphenazon wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 228,9 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) abzuleiten.

Humantoxikologisch wird die beobachtete Embryotoxizität als kritischer Endpunkt betrachtet. Davon ausgehen wird eine tolerable Körperdosis von 35 µg/kg x d errechnet. Bei der Annahme einer 10 %-Auslastung dieser tolerierbaren Körperdosis über den Trinkwasserpfad ergibt sich ein korrespondierender Trinkwasserwert von 122,5 µg/L.

Für die ökotoxikologische Bewertung lagen keinerlei valide experimentelle Daten zur Toxizität gegenüber aquatischen Organismen vor. Modellierungen für die akute Toxizität gegenüber Algen, Daphnien und Fischen ergeben mit EC<sub>50</sub> (96h) 0,49 mg/L die niedrigste L(E)C<sub>50</sub> für Algen. Basierend auf diesem Wert ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 0,5 µg/L.

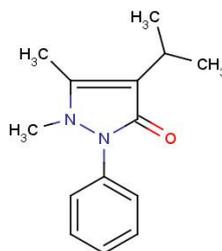
In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 0,5 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

Möglicherweise wurden experimentelle Daten zur Ökotoxizität von Pharmaherstellern ermittelt. Sofern auf dem Hintergrund des zu ermittelnden Sanierungsbedarfs gewünscht, könnte eine Prüfung dieser Daten erfolgen, um die Notwendigkeit dieser sehr niedrigen Geringfügigkeitsschwelle zu bestätigen. Auch die Durchführung eines Algentests sollte erwogen werden, falls eine fundierter begründete (und eventuell höhere) Geringfügigkeitsschwelle ermittelt werden soll.

#### 3.9.1.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.9.1.2.1 Stoffidentifikation

- |                     |  |
|---------------------|--|
| ➤ Name und Synonyme | Isopropylphenazon, Isopropylantipyryn            |
| ➤ CAS-Nummer        | 479-92-5   |
| ➤ Summenformel      | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O |
| ➤ Strukturformel    |  |



Quelle: Caelo, 2010 und MarvinSketch,  
<http://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>

#### 3.9.1.2.2 Verwendung

Die Substanz ist pharmakologisch wirksam. Und wird als antipyretisches Analgetikum eingesetzt (Hemmstoff der Cyclooxygenase, inhibiert somit die Prostaglandinsynthese; Karow und Lang-Roth, 2007). Weitere Verwendungen von verschiedenen Pyrazolderivaten finden sich in Heise und Hintzmann (2000).

#### 3.9.1.2.3 Physikochemische Eigenschaften

- Schmelzpunkt  
112 °C
  - Siedepunkt
  - Wasserlöslichkeit  
52 g/L bei 15°C und pH 5,8-7
  - Dampfdruck
  - Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow)  
1,94
  - Geruchsschwelle
  - Umrechnungsfaktor
- Quelle: Caelo, 2010 und NLM, 2011b

3.9.1.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Herstellereinstufung (keine Legaleinstufung)  
Nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:



Gefahrensymbol :

Hinweise auf die besonderen Gefahren (H-Sätze) :

H302 (Gesundheitsschädlich bei Verschlucken)

Quelle: Caelo, 2010

#### 3.9.1.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse

CAS-Nr. 479-92-5 noch nicht eingestuft. Solange keine Selbsteinstufung eines Stoffes vorliegt, muss er gemäß Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe (VAwS) der Bundesländer als WGK 3 angesehen werden.

Die vom Auftraggeber gelieferte Wassergefährdungsklasse (WGK 1) stimmt nicht mit der Information des Umweltbundesamtes vom 7.1.2011 überein, jedoch enthält ein SDS zur Substanz (Caelo, 2010) ebenfalls einen Hinweis auf die WGK 1. Diese scheint, ausgehend von der getroffenen Selbsteinstufung zur akuten Toxizität und dem damit verbundenen R-Satz, gemäß den Kriterien des Einstufungsleitfadens für

die WGK des Umweltbundesamtes (2005) gerechtfertigt (R22 = 1 Bewertungspunkt, die WGK 1 wird bei 1 bis 4 Bewertungspunkten vergeben).

#### 3.9.1.2.6 Konzentrationen von Propyphenazon im Grund- und Trinkwasser

Im vorliegenden Fall wurde Propyphenazon in Konzentrationen von bis zu 228,9 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

#### 3.9.1.3 Humantoxizität

Die Substanz muss aufgrund Ihrer pharmazeutischen Verwendung bezüglich Ihrer humantoxikologischen Eigenschaften genau untersucht worden sein. Es sind jedoch nur wenige Informationen veröffentlicht.

##### 3.9.1.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die Substanz ist, wie bereits unter Abschnitt 3.9.1.2.2 erläutert, ein Pharmakon und zeigt die charakteristischen Eigenschaften seiner Wirkstoffgruppe, den Cyclooxygenasehemmern. Diese sind in Karow und Lang-Roth (2007) zusammengefasst.

##### 3.9.1.3.2 Toxikokinetik

Die Substanz ist pharmakologisch wirksam und innerhalb der pharmazeutischen Industrie liegen Daten zu pharmako- bzw. toxikokinetischen Eigenschaften der Substanz vor. Diese sind beispielsweise von Volz und Kellner (1980) und Brogden, (1986) veröffentlicht.

##### 3.9.1.3.3 Akute Toxizität

Für Propyphenazon ist in Burdan (2001a) eine LD<sub>50</sub> von 1414 mg/kg berichtet. Letalitätsdosen anderer Spezies sind in von Mühlendahl et al. (1978) und dem Eintrag zu der Substanz auf (NIOSH, 2011; NLM, 2011b) ersichtlich.

##### 3.9.1.3.4 Reizung, Sensibilisierung

Ausgehend von der Verwendung der Substanz als Pharmakon wird erwartet, dass Propyphenazon weder stark reizende, noch sensibilisierende Eigenschaften besitzt. Eine Studie deutet jedoch auf ein sensibilisierendes Potential der Substanz in empfindlichen Personen und ein damit einhergehendes Risiko durch eine IgE-vermittelte Anaphylaxie hin (Himly et al., 2003).

##### 3.9.1.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation

###### ➤ dermale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

###### ➤ inhalative Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

###### ➤ orale Exposition

Die Verabreichung von insgesamt 7,7 g Propyphenazon an einen Hund an 10 aufeinanderfolgenden Tagen verlief symptomlos (von Mühlendahl et al., 1978).

Maßgeblich durch die ersatzweise Verwendung von Propyphenazon anstelle des Aminophenazons (potentielles Kanzerogen durch Nitrosaminbildung; Eisenbrand et al, 1979) wurden in den 80er Jahren verschiedene lebertoxikologische Unter-

suchungen durchgeführt. Dabei wurden weiblichen Wistar-Ratten für 4, 8 oder 12 Wochen täglich über eine Schlundsonde mit 340 mg Propyphenazone pro kg KG (i.e. 1,5 mmol/kg) behandelt. Die Substanz wurde in 2 %iger Ethoxoselösung verabreicht. In den histopathologischen Untersuchungen fand man eine zeitabhängige Vergrößerung der Hepatozyten, Leberzellverfettung und reaktiv-entzündliche Veränderungen. Die beschriebenen Effekte waren für Propyphenazon wesentlich geringer ausgeprägt als bei den anderen Pyrazolderivaten des Versuchs. Auch das Lösemittel (Ethoxose) allein löst die reaktiv-entzündlichen Veränderungen aus, allerdings in etwas geringerem Ausmaß als das Prüfsubstanz-Lösemittelgemisch. Die Leberverfettung ist jedoch nach Lösemittelgabe allein stärker ausgeprägt als in Verbindung mit der zu prüfenden Substanz (Buntrock et al., 1986). Die Ergebnisse zur Messung verschiedener biochemischer Parameter wurde bereits früher veröffentlicht (Bien et al., 1981). Die Propyphenazonbehandlung verlief ohne Einfluss auf die Körpergewichtsentwicklung der Tiere und die Spiegel verschiedener plasmatischer Enzyme blieben im Bereich der Kontrolltiere. Die Autoren berichten jedoch von erhöhter metabolischer Aktivität. Insgesamt waren die Lebergewichte nach 8 und 12 Wochen signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrolltieren. In den Veröffentlichungen wird kein NOAEL ausgewiesen.

#### 3.9.1.3.6 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Daten zu Eigenschaften der Substanz, die die Fertilität beeinflussen vor.

Die embryotoxischen bzw. teratogenen Eigenschaften von Propyphenazon wurden intensiv von einer polnischen Arbeitsgruppe untersucht. Die Verabreichung der Substanz erfolgt jeweils oral (Gavage) in unterschiedlichen Dosen (zwischen 2,1 und 350 mg/kg x d) an Gestationstag 8-14 an weibliche Wistar-Ratten. Man fand adaptive Veränderungen der fötalen Leber ab 35 mg/kg x d (Burdan et al., 2001). In einem Versuch, bei dem bis zu 210 mg/kg x d Propyphenazon verabreicht wurde, konnte keine Beeinflussung der Skelett- oder Gelenkentwicklung festgestellt werden (Burdan, 2001b; 2002). In einer weiteren Studie wird jedoch von einer signifikanten Hemmung des Längenwachstums bei Dosen von 35 bzw. 350 mg/kg x d berichtet. Man fand jedoch keine Zunahme an missgebildeten Föten, ausgehend von dieser Studie liegt der NOAEL für embryotoxische Effekte bei 3,5 mg/kg x d (Burdan, 2001a).

Die Substanz wurde von Momma und Kollegen (1984) neben 33 anderen nicht-opioid Analgetika (hauptsächlich NSRs (nichtsteroidale Antirheumatika)) auf Ihre Fähigkeit zur transplazentaren Passage und die Auswirkung auf den fötalen Ductus arteriosus Botalli hin untersucht. Prostaglandine halten den Ductus Botalli im Fötus geöffnet, bei Verabreichung von Prostaglandinsynthesehemmern kann es zu einem frühzeitigen Verschluss kommen. Propyphenazon wurde weiblichen Wistar-Ratten an Trächtigkeitstag 21 durch orale Gavage in Dosen von 10, 100 oder 1000 mg/kg verabreicht. Vier Stunden nach der Applikation wurden die Muttertiere getötet und die Föten untersucht. Die untersuchten Substanzen wurden ihrer Wirkstärke nach geordnet und Propyphenazon wurde dabei als Substanz mit geringer Fähigkeit zum Verschluss des Ductus Botalli gewertet. Für die Substanz ergab sich wie bei der Mehrzahl der untersuchten NSRs eine Dosisabhängigkeit des Effekts.

### 3.9.1.3.7 Gentoxizität

Im bakteriellen Rückmutationstest, durchgeführt von Kuboyama und Fujii (1992), findet sich weder ohne noch mit metabolischem Aktivierungssystem (auf Basis von Leberpräparationen verschiedener Spezies) ein mutagenes Potential der Substanz in den Salmonella typhimurium Stämmen TA 98 und TA100 (CCRIS, 2011). Aus einem SAR-Modell zur Vorhersage der Reaktivität von Substanzen im in vivo Mikrokerntest bei Nagern (Benigni et al., 2009) findet sich ein Strukturhinweis auf ein positives Resultat des genannten Tests (SA\_34: hacceptor-path3-hacceptor“). Dementsprechend steht die Substanz unter Verdacht, eine klastogene Aktivität zu besitzen.

### 3.9.1.3.8 Krebserzeugende Wirkung

Es liegen keine Informationen zu diesem Endpunkt vor. In einer SAR-Modellierung wurden keine Strukturmerkmale identifiziert, welche auf genotoxische oder nicht-genotoxische Kanzerogenität der Substanz hinweisen (Benigni et al., 2008). Von einer krebserzeugenden Wirkung, ausgehend von der potentiellen Klastogenität (siehe Abschnitt 3.9.1.3.7), wird in diesem Fall nicht ausgegangen, da es sich bei der Substanz um ein in der Schmerztherapie eingesetztes Mittel der Wahl handelt.

### 3.9.1.3.9 Erfahrungen beim Menschen

Im einem Sicherheitsdatenblatt wurde als toxikologischer Hinweis folgende systemische Wirkungen nach oraler Aufnahme berichtet: Dermatitis, Übelkeit, Erbrechen, Koma, Krämpfe (Caelo, 2010). Bei Einwirkung der Chemikalie über längere Zeit kommt es zu Blutbildveränderungen (Caelo, 2010). Eine Fallstudie berichtet von einer Neutropenie (Ghizzi et al., 1991). In weiteren Fallstudien zu beobachteten Nebenwirkungen nach Medikamentengabe wird hauptsächlich von Hautausschlägen berichtet (Brogden, 1986; Himly et al., 2003). Neuerdings wird das Kounis Syndrom („allergic coronary spasm“) in Verbindung mit Propyphenazon gebracht (Akyel et al., 2010; Patane et al., 2009). Eine Übersicht der wichtigen durch Cyclooxygenase-Hemmung induzierten (Neben-) Wirkungen im Menschen findet sich in Karrow und Lang-Roth (2007).

### 3.9.1.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration

Die Ableitung einer tolerablen Körperdosis erfolgt auf Basis der beschriebenen embryotoxischen Effekte in einer Oralstudie mit Mehrfachapplikation (NOAEL = 3,5 mg/kg x d; siehe Abschnitt 3.9.1.3.6). Als Interspeziesfaktor zwischen Mensch und Ratte wird ein Faktor von 4 verwendet, für verbleibende Unsicherheit bei dieser Übertragung zusätzlich ein Faktor von 2,5 und ein Extrapolationsfaktor für die Allgemeinbevölkerung von 10. Insgesamt ergibt sich ein Assessmentfaktor (AF) von 100. Dementsprechend liegt die tolerable Körperdosis bei 35 µg/kg x d. Für die daraus abzuleitende GFS ergibt sich ein Wert von **122,5 µg/L**.

### 3.9.1.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Es existiert keine Einstufung für Propyphenazon von behördlicher Seite aus, jedoch wird laut Hersteller eine Kennzeichnung mit H302 vorgeschlagen. Dies beruht auf einer Vergabe der Kategorie 4 für akut toxische Substanzen (bei LD<sub>50</sub> zwischen 300 und 2000 mg/kg) und stimmt somit mit der berichteten mittleren Letalitätsdosis überein (siehe Abschnitt 3.9.1.3.3). Für die Substanz selbst sind keine Trinkwasserwerte oder Empfehlungen einer tolerablen Körperdosis ermittelt worden.

Der hier vorgeschlagene humantoxikologisch begründete Wert leitet sich auf Basis embryotoxischer Eigenschaften der Substanz ab, obwohl eine subchronische Studie zur Toxizität nach wiederholter oraler Exposition vorliegt. Diese Studie entspricht jedoch in ihrer Untersuchungstiefe und Dokumentation nicht den Anforderungen einer soliden Datenbasis zur Ableitung eines humantoxikologisch basierten Trinkwasserwertes. Zudem ist die verwendete Embryotoxizität im vorliegenden Fall der sensitivere Endpunkt. Die pharmazeutische Verwendung der Substanz als antipyretisches Analgetikum, entkräftet den Strukturverdacht auf eine klastogene und somit eventuell krebserzeugende Wirkung der Substanz. Die Substanz ist, ebenso wie PMHPO (siehe Abschnitt 3.9.2), ein Pyrazolderivat. Falls sich für PMHPO relevante Daten zur Bewertung finden, muss die Anwendbarkeit auf Propyphenazon überprüft werden.

### 3.9.1.4 Aquatische Toxizität

#### 3.9.1.4.1 Verhalten in der Umwelt

Propyphenazon wurde in aquatischen Ökosystemen (Ginebreda et al., 2010; Gros et al., 2010; Hanisch et al., 2004; Sanderson et al., 2003) sowie Altlasten (Matosic et al., 2008) gefunden. Die durchschnittliche Reduktion durch die Abwasserbehandlung liegt bei 44 % (Gros et al., 2010). Im Membranbelebungsreaktor wurde nur ein geringfügiger Bioabbau (16 %) beobachtet (Matosic et al., 2008). Es liegen keine weiteren Daten vor.

#### 3.9.1.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche unter Einbeziehung der Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER (über STN Karlsruhe) liegen keine validen experimentellen Daten vor, die die Toxizität von Propyphenazon hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

Sämtliche in verschiedenen Publikationen berichteten bzw. verwendeten Daten zur aquatischen Toxizität von Propyphenazon gehen entweder auf berechnete Daten (Sanderson et al., 2003) oder auf Informationen aus Sicherheitsdatenblättern (Fischtoxizität und Bakterien) zurück (Caelo, 2010; Fagron, 2006).

Daher wird die aquatische Toxizität für alle drei trophischen Ebenen nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>23</sup>) berechnet (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009). Dafür wird jeweils die ECOSAR-Klasse Amide gewählt.

### Fische

Es liegen Sicherheitsdatenblätter der Firmen Caelo (2010) und Fagron (2006) vor. Die jeweils für Zebrabärblinge berichteten Effektkonzentrationen liegen zwischen 220 und 500 mg/L.

Die mit ECOSAR berechnete akute Effektkonzentration von Propyphenazon für Fische beträgt 27,16 mg/L (LC<sub>50</sub>, 96h). Aufgrund der fehlenden Dokumentation der in den Sicherheitsdatenblättern berichteten Daten wird für die PNEC-Ableitung der (niedrigere) berechnete Wert herangezogen.

---

<sup>23</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Tabelle 3-18 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von Propyphenazon auf Fische

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Zebrabärbling	LC <sub>50</sub>		48	331,7	Fagron, 2006
Zebrabärbling	LC <sub>50</sub>		96	220 - 500	Fagron, 2006
Zebrabärbling	LC <sub>50</sub>		Keine Angabe	> 500	Caelo, 2010
Fisch	LC <sub>50</sub>	Berechnet, Klasse Amide	96 h	27,16	Mayo-Bean, 2009; Clements, 1996

### Crustaceen

Es sind keine experimentellen Daten verfügbar.

Die mit ECOSAR berechnete akute Effektkonzentration von Propyphenazon für Daphnien beträgt 15,56 mg/L (LC<sub>50</sub>, 48h, Klasse Amide).

### Pflanzen

Es sind keine experimentellen Daten verfügbar.

Die mit ECOSAR berechnete akute Effektkonzentration von Propyphenazon für Grünalgen beträgt 0,49 mg/L (EC<sub>50</sub>, 96h, Klasse Amide).

### Mikroorganismen

Die ETOX-Datenbank des Umweltbundesamtes<sup>24</sup> enthält einen EC<sub>50</sub>-Wert für Pseudomonas putida (keine weiteren Angaben) von >1000 mg/L (Wiegel et al., 2003).

Es liegen Sicherheitsdatenblätter der Firmen Caelo (2010) und Fagron (2006) vor. Die berichteten Effektkonzentrationen (EC<sub>50</sub> bzw. EC<sub>0</sub>) liegen bei > 1000 bzw. 2000 mg/L. Damit besteht für Propyphenazon sehr wahrscheinlich keine Toxizität gegenüber Bakterien.

Tabelle 3-19 Toxizitätsdaten zur adversen Wirkung von Propyphenazon auf Mikroorganismen

Spezies	Kennzahl	Typ	Dauer	Konzentration (mg/L)	Literatur
Pseudomonas putida	EC <sub>50</sub>		Keine Angabe	>1000	Wiegel et al., 2003

<sup>24</sup> <http://webetox.uba.de/webETOX/index.do?language=de&language=en>

Pseudomonas putida	EC <sub>50</sub>		Keine Angabe	>1000	Fagron, 2006
Bakterien (Belebtschlamm)	EC <sub>0</sub>		Keine Angabe	2000	Caelo, 2010

3.9.1.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Zur toxischen Wirkung von Propyphenazon bei langfristiger Exposition liegen keine Daten vor.

3.9.1.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub>

**Ausgleichsfaktoren**

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008)

Für Propyphenazon liegen ausschließlich akute Daten zu Fischen vor, die aber nicht verlässlich sind. Daher werden berechnete Akutdaten nicht nur für Alge und Daphnie, sondern auch für Fisch herangezogen. Für die Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> wird der für Akutdaten übliche Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert angewendet. Grünalgen erwiesen sich gemäß der ECOSAR-Berechnung für die Klasse Amide mit einer EC<sub>50</sub> (96h) von 0,49 mg/L als sensitiver als Fische (96h LC<sub>50</sub> 27,16 mg/L) und Daphnien (48 h LC<sub>50</sub> 15,56 mg/L).

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte (EC <sub>50</sub> ) beobachtet wurden:	0,49 mg/L
Ausgleichsfaktor:	1000
PNEC <sub>water</sub> :	0,49 µg/L

Auf dieser Basis wird demnach für Propyphenazon eine PNEC<sub>Wasser</sub> (gerundet) von **0,5 µg/L**

abgeleitet.

3.9.1.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Propyphenazon ist bislang in Hinblick auf die Umwelt nicht eingestuft (vgl. IndustrieEinstufung unter Abschnitt 3.9.1.2.4) und dafür notwendige experimentelle Ergebnisse zur Toxizität, Abbaubarkeit und Bioakkumulation fehlen. Die modellierte akute Algentoxizität als sensitivster Endpunkt (EC<sub>50</sub> 0,49 mg/L) verbunden mit modellierten Ergebnissen zur Bioabbaubarkeit (nicht leicht biologisch abbaubar nach

BIOWIN 4.1 der EPI Suite, US EPA)<sup>25</sup> würden nach Richtlinie EWG 67/548 zur Einstufung

„Gefährlich für die Umwelt“, N

R 50 (Sehr giftig für Wasserorganismen)

R 53 (Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)  
führen.

Dies entspricht nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

„Gewässergefährdend, chronische Wirkung der Kategorie 1“

H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Diese Einstufung hinsichtlich Umweltgefährdung wäre mit einer Wassergefährdungsklasse 2 verbunden (momentan Selbsteinstufung Industrie WGK 1, vgl. Abschnitt 3.9.1.2.5)

Uns ist keine PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.8.4.5 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

Möglicherweise wurden experimentelle Daten zur Ökotoxizität von Pharmaherstellern ermittelt. Soweit vorhanden und möglich, sollte eine Prüfung dieser Daten erfolgen, um die Notwendigkeit dieser sehr niedrigen PNEC zu verifizieren. Falls derartige Daten nicht verfügbar sind, könnte auch eine Neutestung des nach der ECOSAR-Berechnung sensitivsten Organismus, der Grünalge, erwogen werden (berechneter LC<sub>50</sub> Daphnie als nächst sensitivster Organismus liegt ca. 31-fach höher).

### **3.9.1.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle**

#### **3.9.1.5.1 Aggregierte Bewertung**

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 122,5 µg/L (Abschnitt 3.9.1.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 0,5 µg/L (Abschnitt 3.9.1.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 0,5 µg/L.**

#### **3.9.1.5.2 Diskussion**

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 228,9 µg/L als ökotoxikologisch relevant und auch als relevant in Bezug auf das Schutzgut Mensch.

---

<sup>25</sup> <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

### 3.9.2 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one (PMHPO; CAS-Nr. nicht verfügbar)

#### 3.9.2.1 Zusammenfassung

Die Substanz 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one (PMHPO) wurde im Grundwasser in Konzentrationen bis zu 70,7 µg/L vorgefunden. Zur Abschätzung der human- und ökotoxikologischen Bedeutung der Grund- und Trinkwasserbelastung war deshalb eine Geringfügigkeitsschwelle nach einem Leitfaden der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA, 2004; UBA, 2005) abzuleiten.

Humantoxikologisch kann aufgrund fehlender Daten keine tolerierbare Körperdosis abgeleitet werden. Aus SAR/QSAR-Modellierungen geht jedoch ein Verdacht auf klastogene und mutagene Aktivität der Substanz hervor. Im vorliegenden Fall muss auf den gesundheitlichen Orientierungswert von 0,1 µg/L ausgewichen werden.

Für die ökotoxikologische Bewertung lagen keine experimentellen Daten zur Toxizität gegenüber aquatischen Organismen vor. Modellierungen für die akute Toxizität gegenüber Algen, Daphnien und Fischen ergeben mit LC<sub>50</sub> (48h) 0,98 mg/L die niedrigste L(E)C<sub>50</sub> für Daphnien. Basierend auf diesem Wert ergibt sich somit eine ökotoxikologisch begründete Geringfügigkeitsschwelle von 1 µg/L.

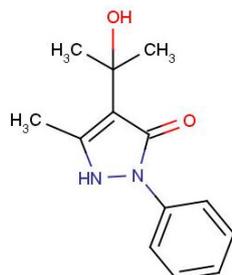
In der Zusammenschau von humantoxikologischen und ökotoxikologischen Daten ergeben sich 0,1 µg/L als Geringfügigkeitsschwelle.

Möglicherweise wurden experimentelle Daten zur Toxizität und Ökotoxizität von Pharmaherstellern ermittelt. Soweit mit Hinblick auf den Sanierungsbedarf die hier ermittelte Geringfügigkeitsschwelle überprüft werden soll, könnte eine Auswertung dieser unveröffentlichten Daten erwogen werden.

#### 3.9.2.2 Stoffidentifikation und physiko-chemische Eigenschaften

##### 3.9.2.2.1 Stoffidentifikation

- Name und Synonyme 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one; 4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one
- Im Weiteren verwendete Abkürzung PMHPO
- CAS-Nummer nicht vorhanden
- SMILES CC1=C(C(=O)N(N1)C=CC=CC=C1)C(C)(C)O
- Summenformel C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- Strukturformel



Quelle: MarvinSketch, <http://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>

#### 3.9.2.2.2 Verwendung

Die Substanz ist ein Pyrazolderivat. Verschiedene andere Pyrazolderivate werden in der pharmazeutischen Industrie als antipyretische Analgetika verwendet (siehe auch Abschnitt 3.9.1, Propyphenazon).

#### 3.9.2.2.3 Physikochemische Eigenschaften

Es liegen keine Informationen vor.

#### 3.9.2.2.4 Einstufung und Kennzeichnung nach Legaleinstufung

Keine Legal- oder Selbsteinstufung der Industrie vorhanden.

#### 3.9.2.2.5 Information zu der Wassergefährdungsklasse

Keine Information vorhanden.

Laut Vorgaben des Umweltbundesamtes muss eine Substanz solange keine Selbsteinstufung vorliegt, gemäß Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe (VAwS) der Bundesländer als WGK 3 angesehen werden.

#### 3.9.2.2.6 Konzentrationen von PMHPO im Grund- und Trinkwasser

Im vorliegenden Fall wurde PMHPO in Konzentrationen von bis zu 70,7 µg/L im Grundwasser vorgefunden (Substanzliste Stand 20101119).

### **3.9.2.3 Humantoxizität**

Die Suche nach experimentell ermittelten Daten anhand des SMILES-Codes in der QSAR Toolbox Version 2.0 blieb ohne Erfolg. Eine intensive Literaturrecherche anhand Namen und Synonym legte keine Daten offen.

#### 3.9.2.3.1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Es liegen keine Informationen vor.

#### 3.9.2.3.2 Toxikokinetik

Es liegen keine Informationen vor.

#### 3.9.2.3.3 Akute Toxizität

Es liegen keine Informationen vor.

#### 3.9.2.3.4 Reizung, Sensibilisierung

Es liegen keine Informationen vor.

#### 3.9.2.3.5 Toxizität bei wiederholter Applikation

##### ➤ dermale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ inhalative Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

➤ orale Exposition

Es liegen keine Informationen vor.

### 3.9.2.3.6 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Informationen vor.

### 3.9.2.3.7 Gentoxizität

Es liegen keine experimentellen Informationen vor.

Ausgehend von der Struktur (SMILES-Code, siehe Abschnitt 3.9.2.2.1) der Substanz wurde deren genotoxisches Potential beurteilt. Dabei wurde ein Strukturhinweis, welcher speziell für die Vorhersage von Reaktionen im in vivo Mikrokerntest in Nagern entwickelt wurde (siehe Abschnitt 2.2.2; (Benigni et al., 2009)), identifiziert („SA\_34: hacceptor-path3-hacceptor“). Die Substanz beinhaltet laut Vorhersage die Fähigkeit zur Induktion klastogener Effekte. Weitere Ergebnisse bezüglich des genotoxischen Potentials der Substanz finden sich ausführlich in Abschnitt 3.9.2.3.8.

### 3.9.2.3.8 Krebserzeugende Wirkung

Es liegen keine tierexperimentellen Ergebnisse oder epidemiologischen Informationen zu PMHPO vor.

Durch Strukturbetrachtungen wurden Aussagen zu den genotoxischen bzw. kanzerogenen Eigenschaften der Substanz generiert (siehe 2.2.2 (Benigni et al., 2008)). Neben dem Hinweis auf eine klastogene Aktivität der Substanz (siehe Abschnitt 3.9.2.3.7) findet sich innerhalb der Substanz ein weiterer Strukturhinweis für genotoxische Kanzerogene („SA\_10:  $\alpha$ ,  $\beta$  unsaturated carbonyls“). Trotz der Identifikation des SA 10, der normalerweise die Anwendung des QSAR-Modells 13 („Mutagene Aktivität in *S. typhimurium* ohne metabolisches Aktivierungssystem“) auslöst, wird die quantitative Betrachtung nicht durchgeführt, da die vorliegende Substanz nicht im Anwendungsbereich („applicability domain“) des QSAR-Modells liegt (es werden nur homocyclische Substanzen betrachtet). Ausgehend von den ermittelten SAs steht die Substanz in Verdacht klastogen zu wirken und potentiell krebserzeugend zu sein.

### 3.9.2.3.9 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen keine Informationen vor.

### 3.9.2.3.10 Tolerable Körperdosis und entsprechende Trinkwasserkonzentration

Für PMHPO ist die humantoxikologische Datenbasis nicht gegeben, dementsprechend muss laut dem geltenden Konzept des LAWA zur Ableitung von GFS auf einen gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) ausgewichen werden. Dieser liegt bei 0,1  $\mu\text{g/l}$ .

### 3.9.2.3.11 Diskussion, Werte anderer Institutionen

Die Substanz ist nicht eingestuft und es wurden keine Trinkwasserwerte anderer Institutionen gefunden. Es liegen keine experimentellen Daten vor, auf deren Basis eine humantoxikologisch begründete tolerierbare Körperdosis abgeleitet werden

könnte. Dementsprechend muss für die Ableitung der GFS auf den GOW zurückgegriffen werden. Da es sich bei den Daten jedoch nicht um experimentelle Ergebnisse handelt, sondern zunächst nur um Strukturhinweise, die auf ein klastogenes und mutagenes Potential der Substanz hindeuten, kann von dem Gebrauch des GOW für „stark genotoxische Stoffe“ abgesehen werden. Ausgehend von der chemischen Struktur der Substanz (Pyrazolderivat) kann – wie auch bei Propyphenazon (siehe Abschnitt 3.9.1) – erwartet werden, dass innerhalb der pharmazeutischen Industrie nicht frei verfügbare Informationen zur Substanz vorhanden sein könnten. Bei Verfügbarkeit dieser Information könnte eventuell eine humantoxikologisch basierte Geringfügigkeitsschwelle abgeleitet werden bzw. bei experimentellen Daten, die den Verdacht auf ein genotoxisches Potential entkräften, zumindest auf das TTC-Konzept ausgewichen werden. Als weiterführende Bearbeitungsschritte wäre zudem die Übertragung experimenteller Daten anderer strukturverwandter Substanzen, beispielsweise für Phenazon (Strukturähnlichkeit von ca. 70 %, CAS-Nr. 60-80-0), denkbar. Hier liegt ein  $TD_{50}$ -Wert für kanzerogene Effekte vor, auf dessen Basis eventuell eine GFS abgeleitet werden kann. Auch die Daten welche zu Propyphenazon vorliegen (siehe Abschnitt 3.9.1), könnten eventuell herangezogen werden. Die strukturelle Übereinstimmung der zu bewertende Substanz mit Propyphenazon liegt bei 77 %. Die Übertragbarkeit der Daten bedarf allerdings einer intensiven Prüfung, die im Rahmen dieses Projekts nicht durchgeführt werden konnte.

### 3.9.2.4 Aquatische Toxizität

#### 3.9.2.4.1 Verhalten in der Umwelt

Nach umfangreicher Recherche liegen keine Daten zum Verhalten in der Umwelt vor.

#### 3.9.2.4.2 Toxizität bei kurzzeitiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von PMHPO hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben. Aufgrund der fehlenden CAS-Nr. war eine Recherche in den Datenbanken CA, BIOSIS, POLLUAB und WATER über STN Karlsruhe nicht möglich.

Im Folgenden sind die nach einem akzeptierten Modell (ECOSAR-Software, v. 1.0, U.S. EPA<sup>26</sup>) berechneten Werte für die akuten Effektkonzentration von PMHPO für Fische, Daphnien und Grünalgen aufgeführt (Clements, 1996; Mayo-Bean et al., 2009).

#### Fische

Die über die ECOSAR Class Vinyl/Allyl Alcohols berechnete Effekt-Konzentration für Fische beträgt ( $LC_{50}$ , 96h) 7,68 mg/L.

#### Crustaceen

Die über die ECOSAR Class Vinyl/Allyl Alcohols berechnete Effekt-Konzentration für Daphnien beträgt ( $LC_{50}$ , 48h) 0,98 mg/L.

---

<sup>26</sup> Bestandteil der EPI Suite 4.0 (U.S. EPA), online: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

## Pflanzen

Die über die ECOSAR Class Vinyl/Allyl Alcohols berechnete Effekt-Konzentration für Grünalgen beträgt (EC<sub>50</sub>, 96h) 318,41 mg/L.

## Mikroorganismen

Es liegen keine Daten vor.

### 3.9.2.4.3 Toxizität bei langfristiger Exposition

Nach umfangreicher Recherche liegen keine experimentellen Daten vor, die die Toxizität von PMHPO bei langfristiger Exposition hinsichtlich aquatischer Organismen beschreiben.

### 3.9.2.4.4 Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub>

#### Ausgleichsfaktoren

Die Ausgleichsfaktoren zur Ableitung einer PNEC<sub>Wasser</sub> richten sich nach Art der vorliegenden Studien (akut oder chronisch) und danach, ob die vorhandenen chronischen Studien für jene trophischen Ebenen (repräsentiert durch Fisch, Daphnie und Alge) durchgeführt wurden, die sich in Kurzzeittests als die sensitivsten erwiesen hatten. Eine Algenstudie (72 h oder länger) kann dabei sowohl als Akuttest (EC<sub>50</sub>) als auch dann als Langzeitstudie (NOEC) betrachtet werden, wenn zusätzlich Langzeitdaten für Spezies einer anderen trophischen Ebene vorliegen (ECHA, 2008).

Da für PMHPO ausschließlich berechnete Akutwerte für Daphnie, Alge und Fisch vorliegen, wird für die Ableitung eines PNEC<sub>Wasser</sub> ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten Akutwert angewendet. Daphnien erwiesen sich gemäß der ECOSAR-Berechnung für die Klasse „Vinyl/Allyl Alcohols“ mit einer LC<sub>50</sub> (48h) von 0,98 mg/L als sensitiver als Fische (96h LC<sub>50</sub> 7,68 mg/L) und Grünalgen (96h EC<sub>50</sub> 318,41 mg/L).

Es ergibt sich:

Konzentration, bei der noch Effekte (LC <sub>50</sub> ) beobachtet wurden:	0,98 mg/L
Ausgleichsfaktor:	1000
PNEC <sub>water</sub> :	0,98 µg/L

Auf dieser Basis wird demnach für das Pyrazolderivat (PMHPO) eine PNEC<sub>Wasser</sub> (gerundet) von

**1 µg/L**

abgeleitet.

### 3.9.2.4.5 Diskussion, Werte anderer Institutionen

PMHPO ist bislang nicht eingestuft und dafür notwendige experimentelle Ergebnisse zur Toxizität, Abbaubarkeit und Bioakkumulation fehlen. Die modellierte akute Daphnientoxizität als sensitivster Endpunkt (LC<sub>50</sub> 0,93 mg/L) verbunden mit modellierten Ergebnissen zur Bioabbaubarkeit (nicht leicht biologisch abbaubar nach

BIOWIN 4.1 der EPI Suite, US EPA)<sup>27</sup> würden nach Richtlinie EWG 67/548 zur Einstufung

„Gefährlich für die Umwelt“, N

R 50 (Sehr giftig für Wasserorganismen)

R 53 (Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben)  
führen.

Dies entspricht nach nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

„Gewässergefährdend, chronische Wirkung der Kategorie 1“

H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Die entscheidende LC<sub>50</sub> Daphnie von 0,98 mg/L liegt allerdings nah am Schwellenwert für diese Einstufung (L(E)C<sub>50</sub> ≤ 1 mg/L).

Diese Einstufung hinsichtlich Umweltgefährdung wäre mit einer Wassergefährdungsklasse 2 verbunden.

Uns ist kein PNEC anderer Institutionen bekannt, mit dem der unter Abschnitt 3.8.4.5 abgeleitete Wert verglichen werden könnte.

Möglicherweise wurden experimentelle Daten zur Ökotoxizität von Pharmaherstellern ermittelt. Soweit vorhanden und möglich, sollte eine Prüfung dieser Daten erfolgen, um die Notwendigkeit dieser sehr niedrigen PNEC zu verifizieren. Falls derartige Daten nicht verfügbar sind, könnte auch eine Neutestung des sensitivsten Organismus, der Daphnie, erwogen werden (berechneter LC<sub>50</sub> Fisch als nächst sensitivster Organismus liegt ca. 7-fach höher).

### 3.9.2.5 Ableitung einer Geringfügigkeitsschwelle

#### 3.9.2.5.1 Aggregierte Bewertung

Bei einem auf Basis der Humantoxizität abgeleiteten Trinkwasserwert von 0,1 µg/L (Abschnitt 3.9.2.3.10) und einem auf Basis der Ökotoxizität ermittelten Wert von 1 µg/L (Abschnitt 3.9.2.4.4), ist der niedrigere der beiden Werte zu verwenden. Es ergibt sich eine

**Geringfügigkeitsschwelle von 0,1 µg/L.**

#### 3.9.2.5.2 Diskussion

Bei der Bewertung dieser Substanz muss aufgrund mangelhafter Datenlage auf modellierte Werte in der Ökotoxikologie zurückgegriffen werden. Die empfindlichste Spezies sind dabei Daphnien, welche zu einem PNEC für Wasser von 1 µg/L führen.

Humantoxikologisch sind ebenfalls keine Daten vorhanden. Es besteht jedoch ein Strukturverdacht auf ein genotoxisches Potential aus SAR/QSAR-Modellen. Für die humantoxikologische Bewertung muss somit der gesundheitliche Orientierungswert (GOW) der LAWA von 0,1 µg/L herangezogen werden. Dieser Wert soll laut Umweltbundesamt „den gesundheitlichen Kriterien für vorsorgliche Maßnahmen zum Schutz der menschlichen Gesundheit vor teil- oder nichtbewertbaren Stoffen im

---

<sup>27</sup> <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Trinkwasser“ genügen (UBA, 2003). Im vorliegenden Fall ist es nicht angebracht, auf die unterste Bewertungsstufe von 0,01 µg/L auszuweichen, da die Substanz nicht als „stark genotoxisch“ zu bewerten ist (siehe dazu auch Dieter, 2003) und der Verdacht auf ein genotoxisches Potential nur auf Strukturhinweisen aus regel-basierten SAR Expertensystemen beruht. Die ökotoxikologische Betrachtung liefert eine Maximalkonzentration derselben Größenordnung und rechtfertigt somit die konservative Bewertung auf Hintergrund fehlender humantoxikologischer Daten.

Generell kann darauf hingewiesen werden, dass in einem weiteren Bearbeitungsschritt die Suche nach experimentell ermittelten Daten zu weiteren strukturverwandten Substanzen ausgeweitet werden könnte um einen human – oder ökotoxikologischen Referenzwert abzuleiten, der nicht auf modellierten Daten beruht oder als Vorsorgewert dient.

Auf dem Hintergrund der hier vorgestellten Ableitung erweist sich die vorgefundene Maximalkonzentration von 70,7 µg/L als relevant sowohl in Bezug auf das Schutzgut Mensch als auch Umwelt.

## 4 Diskussion

In nachfolgender Tabelle finden sich die bewerteten Stoffe, mit den jeweils vorgefundenen Maximalkonzentrationen, sowie den human- und ökotoxikologisch begründeten Trinkwasserwerten. In der Kommentarspalte findet sich die Basis für die Berechnung der dargestellten Werte sowie ein Verweis darauf, unter welchen Bedingungen und mit welchem möglichen Ergebnis vom ausgewiesenen Wert abgewichen werden könnte. Jeweils die konservativere Bewertung aus Human- und Ökotoxizität muss gemäß der LAWA (2004) als Geringfügigkeitsschwelle angegeben werden. In vier Fällen waren dabei die humantoxikologischen Effekte strenger zu bewerten, als die für die Umwelt ermittelten Gefahren. Dementsprechend fiel bei sechs Stoffen die ökotoxikologische Bewertung konservativer aus als die Gefährdung für den Menschen.

Aus humantoxikologischer Sicht kann sich durch weitere Information, welche von der Industrie zu ermitteln wäre, eine abweichende Bewertung für die Stoffe:

- 2-Amino-5-chlorbenzophenon
- 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol
- 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one
- Propyphenazon

ergeben (genauere Hinweise bezogen auf den jeweiligen Stoff, finden sich in den entsprechenden Substanzkapiteln). Dies sind drei der vier Fälle, in denen die Humantoxikologie ausschlaggebend für die Ausweisung der Geringfügigkeitsschwelle war.

Auf Basis weiterer Information bzw. experimentell ermittelten Daten, könnte die ökotoxikologische Bewertung ggf. für die Stoffe:

- 1-Naphthylamin
- 2-Amino-5-chlorbenzophenon
- Propyphenazon
- 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one

überprüft werden. In zwei Fällen war dabei die umweltrelevante Bewertung maßgeblich für die Ausweisung der GFS. Im Fall von 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol und 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one müsste allerdings zunächst eine Auswertung der Daten im Bereich der Humantoxikologie für eine Erhöhung der ausgewiesenen Schwelle sorgen, damit die ökotoxikologische Betrachtung bei der Identifikation der GFS ins Gewicht fiele.

Bei der derzeitigen Bewertung zeigt sich für alle Substanzen, dass die vorgefundenen Maximalkonzentrationen höher sind als die Geringfügigkeitsschwelle.

Substanz	CAS-Nr.	Max. Konz. [µg/L]	Toxikologische Bewertung [µg/L]	Kommentar	Ökotoxikologische Bewertung [µg/L]	Kommentar
Anilin	62-53-3	1519,3	1,6	Kanzerogenität (T25) (nicht kanzerogene Effekte → 47 - 175 µg/L)	1,5	NOEC (Daphnia magna, 21d) 15 µg/L
N-Methylanilin	100-61-8	13,8	30	Subakute system. Tox.; MetHb-Bildung	1,5	LC <sub>50</sub> (Danio rerio FET-Test, 96h) 76 µg/L
3-Chloro-Toluidin	87-60-5	67,13	4,5	TTC	2,4	EC <sub>50</sub> (Daphnia magna, 48h) 2,4 mg/L
1-Naphthylamin	134-32-7	47,7	50	Chron. system. Tox; Hepatotoxizität	1,2	LC <sub>50</sub> (Daphnids, 48h, berechnet) 1,2 mg/L; potentiell ↑ 7 µg/L
Bis (4-chlorphenyl) sulfon	80-07-9	274,6	52,5	Chron. sytem. Tox.; Hepatozytenhypertrophie	6	NOEC (Alge, 72h, Wachstumsrate) 0,28 mg/L
2-Amino-5-Chlorbenzophenon	719-59-5	61,2	0,1	GOW (2 SA & QSAR 8 positiv); Pharmainfo → TTC 4,5 µg/L	1	LC <sub>50</sub> (Daphnids, 48h, berechnet) 1,01 mg/L
2-Ethoxyphenol	94-71-3	1040	4,5	TTC	9	LC <sub>50</sub> (Daphnids, 48h, berechnet) 9,0 mg/L
TTPCM	17682-70-1	2912	0,1	GOW (2 SA in vivo MNT); Praxis Zuckerchemie → TTC 4,5 µg/L	33	EC <sub>50</sub> (Grünalge, 96h, berechnet) 33,03 mg/L
Propyphenazon	479-92-5	228,9	122,5	Embryotoxizität	0,5	EC <sub>50</sub> (Grünalge, 96h, berechnet) 0,49 mg/L; potentiell ↑ 15 µg/L
PMHPO	nv	70,7	0,1	GOW (2 SA); Pharmainfo → TTC 4,5 µg/L; Übertragung Phenazon (Kanz.) → 14,5 µg/L	1	LC <sub>50</sub> (Daphnids, 48h, berechnet) 0,98 mg/L; potentiell ↑ 7µg/L

---

Max. Konz.: Maximal gemessene Konzentration in der Altlast; TTPCM: 2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol; PMHPO: 1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one; nv: nicht verfügbar; T25: Exzessrisiko eines Kanzerogens (25%-Inzidenz); TTC: Konzept der Toxikologischen Warnschwelle; „Threshold of Toxicological Concern“; Chron. system. Tox.: Chronische systemische Toxizität; GOW: gesundheitlicher Orientierungswert; MNT: Mikronucleus Test; Kanz.: Kanzerogenität; NOEC: No observed effect concentration; LC<sub>50</sub>: mittlere letale Konzentration; EC<sub>50</sub>: mittlere Effektkonzentration

## 5 Glossar

ACP	2-Amino-5-chlorbenzophenon (CAS-Nr. 719-59-5)
AF	Assessmentfaktor
CPDB	Carcinogenic Potency Database
DNEL	„Derived No Effect Level“
EF	Extrapolationsfaktor
2-EP	2-Ethoxyphenol
EU	European Union
GFS	Geringfügigkeitsschwelle
GOW	gesundheitlicher Orientierungswert der LAWA
IARC	International Agency for Research on Cancer
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
LAWA	Länderarbeitsgemeinschaft Wasser
MethHb	Methämoglobin
MoE	Margin of Exposure
NMA	N-Methylanilin
PMHPO	1-phenyl-3-methyl-4-hydroxy-(prop-2-yl)-2,5-dihydropyrazole-5-one (CAS-Nr. nicht verfügbar)
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship: Es wird versucht eine Beziehung zwischen einer pharmakologischen, chemischen, biologischen oder physikalischen Eigenschaft eines Moleküls und dessen chemischer Struktur herzustellen.
RAR	Risk assessment report
SAR	Structure Activity Relationship: Prinzip siehe QSAR
SDS	“Safety Data Sheet” (Sicherheitsdatenblatt)
SF	Slope factor
T25	Exzessrisiko eines Kanzerogens (25%-Inzidenz)
TTC	Konzept der Toxikologischen Warnschwelle; „Threshold of Toxicological Concern“ (Barlow, 2005)
TTPCM	2,2,5,5-Tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl methanol (CAS-Nr. 17682-70-1)
UQN	Umweltqualitätsnorm
VAWs	Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe der Bundesländer

## 6 Anhang

### 6.1 Datenblatt Nr. 20 der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (Anilin)

Datenblatt Nr. 20

Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe  
Obmann: ChD Dr. W. Amann, Bayer. Landesamt für Wasserwirtschaft

**BEWERTUNG WASSERGEFÄHRDENDER STOFFE**

Datum: 27.6.1989

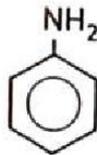
**Stoffname:** Anilin

**Einstufung veranlaßt von:** F+E Trénel/KÜhn

#### 1. Identität des Stoffes

- a) IUPAC-Bezeichnung: Aminobenzol  
b) Sonstige chem.  
Bezeichnung: Phenylamin, Aminobenzene  
Handelsnamen:  
Hersteller: Bayer

**Formel:**



- c) CAS-Nummer: 62-53-3  
d) Angaben über Reinheit etc.: lt. Herstellerangabe 99,5% [4]

#### 2. Physikalisch-chemische Eigenschaften

- a) Aggregatzustand: flüssig  
b) Dichte: 1,022 [4]  
c) Wasserlöslichkeit: 34 g/l [1,133]  
d) Siedepunkt/Schmelzpunkt: 184°C / -6°C [133]  
e) Verteilungskoeffizient Wasser/n-Octanol: lg POW 0,9/0,98 [133]  
f) kinematische Viskosität: 43 mm<sup>2</sup>/s (20°C) berechnet nach [4]  
g) Dampfdruck: 40 Pa bei 20°C [420]  
h) Sonstiges:

#### 3. Testergebnisse

- a) **Akute orale Säugetiertoxizität**  
Ratte: LD<sub>50</sub> 440 mg/kg [159]; LD<sub>50</sub> 750 mg/kg [1]  
Sonstige Warmblüter: Maus LD<sub>50</sub> 440 mg/kg [159]  
Hund LD<sub>50</sub> 195 mg/kg [159]
- b) **Akute Fischtoxizität** **Testorganismus:**  
LC<sub>50</sub> 61 - 65 mg/l [1] Goldorfe  
LC<sub>0</sub> 49 ± 18 mg/l [420] Goldorfe  
LC<sub>50</sub>(96h) 20-41 mg/l [420] Regenbogenforelle
- c) **Akute Bakterientoxizität** **Testorganismus:**  
tox. Grenzkonz. 130 mg/l Pseudomonas putida [1]  
EC<sub>10</sub> 250 mg/l Hemmung der O<sub>2</sub>-Konsumption Robra [1]  
kein Effekt bei 1 g/l E.coli [133]
- d) **Biologische Abbaubarkeit** **Testverfahren:**  
Abau durch Aerobacter bei Ausgangskonz. von 500 mg/l bei 30°C:  
100 % Ringöffnung nach 54 h [420]  
93% DOC-Abbau [420] OECD-Screening-Test  
90-100% Abbau in Oberflächenwasser [420]  
Zersetzung durch Bodenmikroflora in 4 d [420]

**4. Weitere Untersuchungsergebnisse**

**a) Akute Toxizität gegenüber anderen Wasserorganismen**

Algen: Scenedesmus: toxisch 10 mg/l [133]  
           Scenedesmus quadr. 8,3 mg/l [1]  
           Micocystis aerug. 20 mg/l [133]  
 Daphnien: D.magna: toxisch 0,4 mg/l [133]  
           EC<sub>50</sub> 0,5 mg/l [420] Daphnia magna  
 Sonstige: Tetrahymena pyrifer. LC<sub>100</sub> (24h) 2 g/l [133]  
           Entosiphon sulcatum: tox. Grenzkonz. 24 mg/l [133]  
           Uronema parduczi: 91 mg/l [133]

**b) Sonstige toxische Wirkungen**

Cancerogenität: kanzerogenverdächtig [3] MAK III B [508]  
 Mutagenität: nicht mutagen [420]  
 Sonstiges: Methämoglobinbildung [4], Hautresorption [4,375]  
 Resorption durch die Haut in flüssigem und gasförmigem Zustand;  
 Dermatitis, starke Augenreizung [420]

**c) Bioakkumulierbarkeit**

BCF Goldorfe (3d): < 10 [420]

**d) Metabolismus**

**e) Abiotische Abbaubarkeit (Photolyse, Hydrolyse, Oxidation mit Luftsauerstoff)**

Photooxidativer Abbau: 19,3% nach 5 h natürl. Sonnenlicht (Juli) in verdünnter wäßriger Lösung [420]

**f) Eliminations- und Verteilungsmechanismen**

Volatilität aus wäßriger Lsg.: t<sub>1/2</sub>(1m,25°C) = 52 d (ber.) [420]  
 K<sub>OC</sub> = 4 (berechnet aus P<sub>OW</sub>) [420]

**g) Organoleptische Eigenschaften**

Geruchsschwellenkonzentration nach [1] 22 mg/l

**5. Sonstiges**

**a) Klassifizierung der Wassergefährdung**

- Selbsteinschätzung durch Veranlasser
- DDR
- Schweiz
- EG
- IMO
- Sonstige

**b) Sonstige Klassifizierungen**

- MAK-Wert 2 ppm H; IIIB
- Sonstige

**c) Verwendungsbereiche des Stoffes**

Chemischer Grundstoff für Farben, Sulfonamide, Hydrochinone

**6. Bewertung**

**a) Tabelle mit Bewertungszahlen**

Säuget.	Fisch	Bakt.	Alge	Daphnie	Biol.Abbau	Sonstige Kriterien	WGZ	WGK
3	4,2	3,9	5,1	6,4	0	-	3,7	2

**b) Gründe: Malus wegen Toxizität gegenüber Algen und Daphnien, kanzerogenverdächtig**

Anilinhydrochlorid [298]: Entsprechend Anilin WGK 2

## 6.2 Datenblatt Nr. 822 der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (1-Naphthylamin)

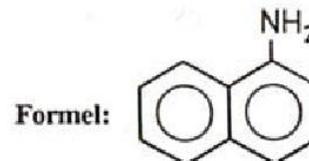
Datenblatt-Nr.: 822

Entwurf: 08.10.91

Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe  
Obmann: Dir.u.Prof.Dr. J.Hahn, BGA

### BEWERTUNG WASSERGEFÄHRDENDER STOFFE

Stoffname: 1-Naphthylamin



#### 1. Identität des Stoffes

- a) IUPAC-Bezeichnung: 1-Aminonaphthalene  
 b) Sonstige chem. Bezeichnung:  $\alpha$ -Naphthylamin, 1 Naphthaleneamin  
 Handelsnamen z.B.:  
 Hersteller z.B.: Bayer AG  
 c) CAS-Nr.: 134-32-7 EINECS-Nr.: 205-138-7 UBA-Nr.:  
 d) Angaben über Reinheit etc.: >99%; enthält weniger als 10 mg/kg  $\beta$ -Naphthylamin [16]

#### 2. Physikalisch-chemische Eigenschaften

- a) Aggregatzustand: fest  
 b) Dichte: 1,15 [1]  
 c) Wasserlöslichkeit: 1,7 g/l bei 20°C [1]  
 d) Schmelzpunkt/Siedepunkt: 48°C/301°C bei 1013 hPa [1]  
 e) Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser:  $\log P_{ow}$ : 2,1 (berechnet) [1] 2,25 [3] 2,07 [4]  
 f) Viskosität:  
 g) Dampfdruck: 0,4 Pa bei 20°C (berechnet), 133 Pa bei 104°C [1]  
 h) Sonstiges:

#### 3. Obligatorische Untersuchungsergebnisse

- a) Akute orale Säugetiertoxizität  
 Ratte: LD<sub>50</sub> (oral): 680 mg/kg; 779 mg/kg [1] LD<sub>50</sub> (dermal): 447 mg/kg; >200 <1000 mg/kg [1]  
 Sonstige Warmblüter:
- b) Akute Fischtoxizität  
 LC<sub>50</sub> (24h): 15 mg/l, (48h): 7 mg/l [5]  
 LC<sub>0</sub> (48h): 10 mg/l [1]  
 LC<sub>0</sub> (48h): 3 mg/l, LC<sub>100</sub> (24h): 6-8 mg/l [2]
- c) Bakterientoxizität  
 EC<sub>0</sub> : 100 mg/l [1]
- d) Biologische Abbaubarkeit  
 nicht abbaubar [1]  
 abbaubar (>80%, BSB<sub>20</sub> / CSB<sub>th</sub>) [1]  
 0% Abbau (20d) [6]

**Testorganismus:**  
 Orizias latipes  
 Leuciscus idus  
 Oncorhynchus mykiss

**Testorganismus:**  
 Pseudomonas fluorescens

**Testverfahren:**  
 BSB (CB-Test)  
 BSB (CB-Test u. Adaptation)  
 Einsatzkonzentration: 200 mg/l  
 CSB, Inokulum: 20 Tage  
 adaptierter Belebtschlamm, Menge  
 100 mg/l Trockensubstanz;  
 Meßparameter : CSB  
 Respirometer, Stoffkonzentration  
 20 mg/l, im gleichen  
 Mengenverhältnis mit  
 Rückfuhrschlamm vermischt,  
 Analytik mit GLC oder  
 kolorimetrisch

<sup>4</sup> 82% Primärabbau (6h) [14]

Datenblatt-Nr.: 822

Hemmung der Nitrifikation:  
bei 15 mg/l 50% Hemmung  
(bei 50 und 100 mg/l 81% Hemmung) [15]

NH<sub>3</sub>-N Konzentration: 200 mg/l;  
angeimpft mit Suspension nitrifizierender Bakterien; Messung der Nitratbildung gegenüber der Kontrolle nach 1 und 2 h.

#### 4. Weitere Untersuchungsergebnisse

##### a) Daten zur Toxizität

###### Daphnien:

**Algen:** Hemmung der Photosynthese bei *Selenastrum capricornutum* in gesättigter und verdünnter Schadstofflösung (ohne begleitende Konzentrationsbestimmung) [7]

% Sättigung	% Kohlenstofffixierung (Kontrolle=100%)
0,01	119
0,1	98
1	63
10	16
100	3 (entspricht ca. 1.7 g/l)

**Cancerogenität:** 1-Naphthylamin verursacht Blasenkrebs beim Menschen [8,9,10]. Der Stoff ist allerdings häufig mit dem hochkanzerogene 2-Naphthylamin verunreinigt [10]. Im Tierversuch keine eindeutigen Ergebnisse [1]

**Mutagenität:** 1-Naphthylamin wirkt mutagen; bei exogener metabolischer Aktivierung ergeben sich indirekte Hinweise auf DNA-Reparatur bei Bakterien und Pilzen. In zwei verschiedenen Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* wirkte 1-Naphthylamin nicht mutagen. In Säugerzellkulturen induzierte 1-Naphthylamin mit metabolischer Aktivierung Mutationen an 3 verschiedenen Loci: Schwester-Chromatid-Austausch, Chromosomen-Aberrationen, DNA-Reparatur; Test auf Zelltransformation (Junghamster-Leber) jedoch negativ. In 4 verschiedenen Studien induzierte der Stoff keine Micronuclei in Knochenmarkszellen von Mäusen *in vitro* und rief in 2 weiteren Studien keine Spermienanomalien hervor. Ergebnisse von Tests auf Schwester-Chromatid-Austausch an Mäusen zweideutig [9a]

Maus, männlich, i.p.:10, 20, 25, 40, 50, 60, 80 bzw. 100 mg/kg KGW/Tag an 5 Tagen; alle Dosisgruppen; 5 Wochen nach Gabe der letzten Dosis keine Spermienanomalien nachweisbar [11]

**Teratogenität:**

**Sonstige:**

##### b) Bioakkumulierbarkeit

"low accumulative" (MITI-Liste)

##### c) Metabolismus

1- und 2-Naphthylamin werden hydroxiliert, jedoch scheint die Oxidation zu Nitrosonaphthalin nur beim 2-Naphthylamin stattzufinden, während 1-Naphthylamin stabiler gegenüber dieser N-Oxidation ist [13]

##### d) Abiotische Abbaubarkeit (z.B. Photolyse, Hydrolyse, Oxidation mit Luftsauerstoff)

Photooxidation: 0,292-2,92 h (geschätzte Halbwertszeit in Luft) [12]

##### e) Mobilität insbesondere in Boden und Grundwasser

##### f) Physikalisch-chemische Eliminierbarkeit

##### g) Organoleptische Eigenschaften

**5. Sonstiges****a) Klassifizierung der Wassergefährdung**

- Selbsteinschätzung durch Veranlasser VCI-Selbsteinstufungsliste: WGK 2
- Schweiz -
- EG -
- IMO 0 3 1 0 XX
- Störfallverordnung -
- Sonstige

**b) Sonstige Klassifizierungen**

- MAK
- Trinkwasserverordnung -
- Sonstige GefStoffV: Xn

**c) Verwendungsbereiche des Stoffes**

- Zwischenprodukt für Agrochemikalien, Farbstoffe, Pigmente, etc. [16]
- Konservierungsmittel für Leim, Holz, Leder, usw. [17]

**6. Bewertungsvorschlag****a) Tabelle mit Bewertungszahlen**

Säuget.	Fisch	Bakt.	WGZ	Biol. Abbau	Daphnie	Alge	Sonst. Krit.	WGK
3	4,8-5,2	<4	3,9-4,1	{0}		(3,8)	{0}	2

**b) Gründe:**

- Kanzerogenität fraglich

**7. Literatur:**

- [1] Grunddatensatz für Altstoffe über 1000 jato der Bayer AG
- [2] A. Lysak and J. Marcinek (1972); Roczn. Nauk Roln. Ser. H. Rybactivo 94 (3); 53-63 nach Aquire-Datenbank, Abfrage vom 19.9.1991
- [3] BUA (Hrsg.) (1986): Umweltrelevante alte Stoffe: Auswahlkriterien und Stoffliste, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, S. 83 nach Chemis-Datenbank des bga.
- [4] J.T. Chou, P.C. Jurs ; J. Chem. Inf. Comput. Sci., Vol 19(3), S. 172-178 (1979) nach Chemis Datenbank des bga, Abfrage Juli 1991
- [5] Y. Tonogai, S. Ogawa, Y. Ito and M. Iwaida ; J. Toxicol. Sci. 7(3), 193-203 (1982) nach Aquire-Abfrage vom 19.9.1991
- [6] P. Pitter; Water Research 10, 231-235 (1976)
- [7] J.M. Giddings; Bull. Environm. Contam. Toxicol. 23, 360-364 (1979)
- [8] Ann. Roy. Coll. Surg. Eng. 39(4), 213-235 (1966) nach HSDB-Datenbank bei DIMDI, Abfrage Oktober 1991
- [9] WHO (Hrsg.): IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risk of chemicals to man. Band 4, 93; Genf (1974) nach HSDB-Datenbank bei DIMDI, Abfrage Okt. 91
- [9a] wie 9, aber Suppl. 4, 164
- [10] N.J. Sax: Cancer Causing Chemicals; Van Nostrand Reinhold Com., New York (1981)
- [11] Topham, Mutation Research 74, 379-384 (1980) nach: [1]
- [12] P.H. Howard et al. (Eds.): Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Chelsea/Michigan (1991)
- [13] W.B. Deichmann, J.K. Radomski; J. Natl. Cancer Inst. 43 (1), 263-269 (1969) nach: HSDB-Datenbank bei DIMDI, Abfrage Oktober 1991
- [14] R. Baird, L. Camona, R.L. Jenkins; Journal WPCF 7, 1609-1615 (1977)
- [15] M. Hockenbury, L. Grady; Journal WPCF 5, 768-777 (1977)
- [16] Datenblatt der Bayer AG als Grundlage der Selbsteinstufung
- [17] CHEMIS-Datenbank des bga

## 7 Literatur

- Abe, T.; Saito, H.; Niikura, Y.; Shigeoka, T.; Nakano, Y. (2001)  
Embryonic development assay with *Daphnia magna*: application to toxicity of aniline derivatives  
*Chemosphere*, 45, 487-495
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2006)  
ARW-Begründung für 1-Naphthylamin (Stand November 1993)  
[http://www.baua.de/clin\\_135/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html;jsessionid=6C8E427683DFCD50A6D7D88D8064927E](http://www.baua.de/clin_135/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html;jsessionid=6C8E427683DFCD50A6D7D88D8064927E)
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008)  
Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz  
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden
- Akyel, A.; Alsancak, Y.; Yayla, C.; Sahinarslan, A.; Ozdemir, M. (2010)  
Acute inferior myocardial infarction with low atrial rhythm due to propyphenazone: Kounis syndrome  
*International Journal of Cardiology*, ahead of print,
- Azmi, J.; Griffin, J.L.; Shore, R.F.; Holmes, E.; Nicholson, J.K. (2005)  
Chemometric analysis of biofluids following toxicant induced hepatotoxicity: a metabonomic approach to distinguish the effects of 1-naphthylisothiocyanate from its products  
*Xenobiotica*, 35, 839-852
- Barlow, S. (2005)  
Threshold of Toxicological Concern (TTC). A Tool for Assessing Substances of Unknown Toxicity Present at Low Levels in the Diet. ILSil Europe Concise Monograph Series  
ILSI Europe Brussels Belgium
- BC Canada (2010)  
Environmental Management Act. Contaminated Sites Regulation [includes amendments up to B.C. Reg. 286/2010, October 4, 2010]  
online: [http://www.bclaws.ca/EPLibraries/bclaws\\_new/document/ID/freeside/375\\_96\\_12](http://www.bclaws.ca/EPLibraries/bclaws_new/document/ID/freeside/375_96_12),  
Abfragedatum Febr. 2011
- Benigni, R.; Bossa, C.; Jeliaskova, N.; Netzeva, T.; Worth, A. (2008)  
The Benigni/Bossa Rulebase for Mutagenicity and Carcinogenicity - a Module of Toxtree. JRC Scientific and Technical Reports. EUR 23241 EN  
European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Luxembourg
- Benigni, R.; Bossa, C.; Tcheremenskaia, O.; Worth, A. (2009)  
Development of structural alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents. JRC Scientific and Technical Reports. EUR 23844 EN  
European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Luxembourg
- BG-Chemie, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (1995)  
Toxikologische Bewertung  $\alpha$ -Naphthylamin (Nr. 180)  
BG Chemie Heidelberg
- Bhunja, F.; Saha, N.C.; Kaviraj, A. (2003)  
Effects of aniline - an aromatic amine to some freshwater organisms  
*Ecotoxicology*, 12, 397-404
- Bien, E.; Skorka, G.; Buntrock, P. (1981)

Lebertoxikologische Untersuchungen von Pyrazolonderivaten an Ratten. 2. Mitteilung: Unteruschung von Propyphenazon und Phenazon  
*Pharmazie*, 36, 556-559

Bingham, E.; Cohrssen, B.; Powell, C.H. (2001)  
Patty's Toxicology. Volumes 1-9  
5th ed., John Wiley & Sons. New York

Brogden, R.N. (1986)  
Pyrazolone derivatives  
*Drugs*, 32, Suppl, 4, 60-70

BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (1991)  
Chlortoluidine, BUA-Stoffbericht 55  
VCH Verlag Weinheim

BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (2002)  
Ergänzungsberichte VIII. BUA-Stoffbericht 237  
S. Hirzel Verlag Stuttgart

BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (2007)  
Ergänzungsberichte XIII. BUA-Stoffbericht 268  
S. Hirzel Verlag Stuttgart

Buntrock, P.; Bien, E.; Neubauer, J. (1986)  
Histological studies into rat liver following long-term application of aminophenazone, phenazone, and propyphenazone  
*Experimental Pathology*, 29, 227-233

Burdan, F. (2001a)  
In utero propyphenazone exposure affects an increase of the activity of the cathepsin B, D and L  
*Congenital Anomalies*, 41, 273

Burdan, F. (2001b)  
Skeleton changes in different cartilage and bone staining in fetuses exposed to propyphenazone  
*Teratology*, 63, 263

Burdan, F. (2002)  
Formation of the knee joint after prenatal propyphenazone (isopropylantipyrine) administration  
*Cells Tissues Organs*, 171, 145-151

Burdan, F.; Blicharski, T.; Klepacz, R.; Sek, A. (2001)  
In-utero propyphenazone exposure affects an increase of the activity of the fetal liver lysosomal cathepsin B, D and L  
*Teratology*, 63, 264

Butterfield, A.G.; Matsui, F.F.; Smith, S.J.; Sears, R.W. (1977)  
High performance liquid chromatographic determination of chlordiazepoxide and major related impurities in pharmaceuticals  
*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 684-687

Caelo (2010)  
Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) 1907/2006 (REACH) Isopropylphenazon plv., überarbeitet am 01.03.2010  
Online: [www.caelo.de/getfile.html?type=sdb&num=2278](http://www.caelo.de/getfile.html?type=sdb&num=2278), Stand Februar 2011

Carlou, C. (2007)  
Derivation Methods of Soil Screening Values in Europe. A Review and Evaluation of National Procedures towards Harmonization. EUR 22805-EN  
European Commission, Joint Research Centre, Ispra

[http://eusoils.jrc.ec.europa.eu/esdb\\_archive/eusoils\\_docs/other/EUR22805.pdf](http://eusoils.jrc.ec.europa.eu/esdb_archive/eusoils_docs/other/EUR22805.pdf)

CCRIS (2011)

Chemical Carcinogenesis Research Information System

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+479-92-5>, Abfragedatum Febr. 2011

CHEMICAL LAND21 (2011)

2-AMINO-5-CHLOROBENZOPHENONE

<http://www.chemicaland21.com/lifescience/phar/2-AMINO-5-CHLOROBENZOPHENONE.htm>

CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1982)

104-Week Chronic Toxicity Study in Rats. Aniline Hydrochloride. Final Report

Hazleton Laboratories America Inc., Project No. 2010-101, Virginia, USA, zitiert nach ECB, 2004

Clements, R.G. (1996)

Estimating Toxicity of Industrial Chemicals to Aquatic Organisms using Structure-Activity Relationships

U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington, DC

Convachem (2010)

Information and Specification of Chemicals from China. Sicherheitsdatenblatt zu 2-Ethoxyphenol

<http://www.convachem.com/search.php>

CPDB, Carcinogenic Potency Database (2011)

verfügbar über ChemIDplus Lite (NLM 2011)

Druckdatum: Febr. 2011

Cronin, M.T.D.; Aptula, A.O.; Duffy, J.C.; Netzeva, T.I.; Rowe, P.H.; Valkova, I.V.; Schultz, T.W. (2002) Comparative assessment of methods to develop QSARs for the prediction of the toxicity of phenols to *Tetrahymena pyriformis*

*Chemosphere*, 49, 1201-1221

De Groot, W.A. (2003)

The toxicity of bis(4-chlorophenyl) sulfone to the alga *Selenastrum Capricornutum*. Solvay

Pharmaceuticals Int. Doc. No. 7810/0032/2003, zitiert nach OECD SIDS, 2008

De Groot, W.A. (2004)

The chronic toxicity of bis(4-chlorophenyl) sulfone to *Daphnia magna*. Solvay Pharmaceuticals Int.

Doc. No. 7811/0005/2004, zitiert nach OECD SIDS, 2008

De Groot, W.A. (2006)

The acute toxicity of DCDPS (4,4'-dichlorodiphenyl sulfone) to zebra fish (*Brachydanio rerio*). Solvay

Pharmaceuticals Int. Doc. No. 7811/0046/2006, zitiert nach OECD SIDS, 2008

Dieter, H.H. (2003)

Kommentar zur Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht

*Bundesgesundheitsblatt*, 46, 245-248

Dom, N.; Knapen, D.; Benoot, D.; Nobels, I.; Blust, R. (2010)

Aquatic multi-species acute toxicity of (chlorinated) anilines: experimental versus predicted data

*Chemosphere*, 81, 177-186

EC, European Commission (2003)

Technical Guidance Document in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk

Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk

Assessment for Existing Substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the

Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market

Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, Ispra, Italy

EC, European Commission (2006)  
Integrated Pollution Prevention and Control, Reference Document on Economics and Cross-Media Effects, page 98.

Online: <http://eippcb.jrc.es/reference/ecm.html>, Druckdatum Februar 2011

EC, European Commission (2011a)  
European Chemical Substances Information System (ESIS)  
online: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>

EC, E.C. (2011b)  
Toxtree  
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools/index.php?c=TOXTREE>

ECB, European Chemicals Bureau (2000)  
IUCLID Dataset for 1-naphthylamine  
Online: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>, Druckdatum 27.01.2011

ECB, European Chemicals Bureau (2004)  
European Union Risk Assessment Report: Aniline. 1st Priority List, Vol. 50  
EUR 21092 EN. European Commission. Joint Research Centre

ECB, European Chemicals Bureau (2005)  
IUCLID Dataset for bis(4-chlorophenyl) sulphone  
Online: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>, Druckdatum Febr. 2011

ECHA, European Chemical Agency (2008)  
Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10:  
Characterisation of dose [concentration]-response for environment  
<http://guidance.echa.europa.eu/>

ECHA, European Chemical Agency (2010)  
Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8:  
Characterisation of dose [concentration]-response for human health  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf?vers=16\\_12\\_10](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf?vers=16_12_10)

Eisenbrand, G.; Spiegelhalder, B.; Kann, J.; Klein, R.; Preussmann, R. (1979)  
Carcinogenic N-nitrosodimethylamine as a contamination in drugs containing 4-dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (amidopyrine, aminophenazone)  
*Arzneimittel-Forschung*, 29, 867-869

EPA, Environmental Protection Agency (2011)  
Integrated Risk Information System (IRIS)  
online: <http://www.epa.gov/IRIS/>; Druckdatum: Febr. 2011

EVONIK (2010)  
Sicherheitdatenblatt (EC 1907/2006) 2-Amino-5-chlorbenzophenon (ACB)  
Version 2.5 / DE, Überarbeitet am 23.11.2010, Druckdatum 01.02.2011.  
Auf Anfrage FoBiG GmbH bei EVONIK Industries

Fagron (2006)  
Sicherheitsdatenblatt gemäß 2001/58/EWG, Vers.-Nr.: 2 (Propyphenazon), Erstellungsdatum: 09.01.2006  
Online: [http://www.fagron.de/catalogue\\_items/1/download\\_file?file=sd159580\\_-\\_Propyphenazon\\_D\\_.pdf&in=printable\\_assets%2Fstore%2Fdocuments%2Fsd%2F15%2F95%2F80%2F](http://www.fagron.de/catalogue_items/1/download_file?file=sd159580_-_Propyphenazon_D_.pdf&in=printable_assets%2Fstore%2Fdocuments%2Fsd%2F15%2F95%2F80%2F), Stand Februar 2011

Fahlbusch, K.G.; Hammerschmidt, F.J.; Panten, J.; Pickenhagen, W.; Schatkowski, D.; Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H. (2005)

Flavors and Fragrances

In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH Verlag, Weinheim,

FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (2007)

Ergänzendes Kurzgutachten: Altlasten Mutterz - Toxikologische Beurteilungswerte für Naphthalin, Naphthalinsulfonate und Dichlordiphenylsulfon

Freiburg

FoBiG, F.-u.B.G.G. (2010)

Gutachten vom Dezember „Auswahl prioritärer altlastenrelevanter Substanzen über ein Screening-Verfahren für die Kessler-Grube in Grenzach-Whylen“, sowie dessen tabellarische Darstellung in „Substanzliste\_bearbeitet durch FoBiG.xls“

Geiger, D.L.; Brooke, L.T.; Call, D.J. (1990)

Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5  
Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, WI

Ghizzi, A.; de Caro, L.; Bensi, L.; Berti, P. (1991)

[In vitro activity of folic acid on the proliferation dynamics of human bone marrow CFU-GM in propyphenazone-induced granulocytopenia]

*Bollettino - Societa Italiana Biologia Sperimentale*, 67, 553-560

Giddings, J.M. (1979)

Acute toxicity to *Selenastrum capricornutum* of aromatic compounds from coal conversion

*Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 23, 360-364

Giddings, J.M. (1980)

Four-Hour Algal Bioassay for Assessing the Toxicity of Coal-Derived Materials

Govt. Report Announce. Index Issue 18, U.S. NTIS Conf. 800223-2, zitiert nach ECB, 2000

Ginebreda, A.; Munoz, I.; de Alda, M.L.; Brix, R.; Lopez-Doval, J.; Barcelo, D. (2010)

Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain)

*Environ Int*, 36, 153-162

Greim, H. (1996)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 23. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2001)

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

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2007)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 42. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Gros, M.; Petrovic, M.; Ginebreda, A.; Barcelo, D. (2010)

Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes

*Environment International*, 36, 15-26

Groth, G.; Schreeb, K.; Herdt, V.; Freundt, K.J. (1993)

Toxicity studies in fertilized zebrafish eggs treated with N-methylamine, N,N-dimethylamine, 2-aminoethanol, isopropylamine, aniline, N-methylaniline, N,N-dimethylaniline, quinone, chloroacetaldehyde, or cyclohexanol  
*Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 50, 878-882

Han, W.W.; Yakatan, G.J.; Maness, D.D. (1976)  
Kinetics and mechanisms of hydrolysis of 1, 4-benzodiazepines I: chlordiazepoxide and demoxepam  
*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65, 1198-1204

Hanisch, B.; Abbas, B.; Kratz, W.; Schüürmann, G. (2004)  
Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem  
*Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung*, 16, 223-238

Heise, H.; Hintzmann, M. (2000)  
Pyrazolone Derivatives  
In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1-9

Himly, M.; Jahn-Schmid, B.; Pittertschatscher, K.; Bohle, B.; Grubmayr, K.; Ferreira, F.; Ebner, H.; Ebner, C. (2003)  
IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111, 882-888

IARC, International Agency for Research on Cancer (1987)  
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Update of IARC Monographs Vol. 1 to 42  
WHO World Health Organization Geneva

ICSC, International Chemical Safety Cards (2011)  
<http://biade.itrust.de/icscde/lpext.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0>

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2011)  
GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung  
Online: <http://biade.itrust.de>, Druckdatum 07.01.2011

Jahnel, J.; Neamtu, M.; Abbt-Braun, G.; Haak, D.; Goradalla, B. (2004)  
Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietsspezifische Stoffe.  
Länderfinanzierungsprogramm Wasser und Boden 2003 (LAWA-Projekt-Nr. O 10.03), betreut und geprüft durch den Expertenkreis „Stoffe“ der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA-EK „Stoffe“) und das Umweltbundesamt

Jaworska, J.S.; Schultz, T.W. (1991)  
Comparative toxicity and structure-activity in *Chlorella* and *Tetrahymena*: monosubstituted phenols  
*Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 47, 57-62

Jenkins, F.P.; Robinson, J.A.; Gellatly, J.B.M.; Salmond, G.W.A. (1972)  
The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat  
*Food and Cosmetics Toxicology*, 10, 671-679

Karow, T.; Lang-Roth, R. (2007)  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
15. Aufl. Thomas Karow, Pulheim

Kuboyama, N.; Fujii, A. (1992)  
Mutagenicity of analgesics, their derivatives, and anti-inflammatory drugs with S-9 mix of several animal species  
*Journal of Nihon University School of Dentistry*, 34, 183-195

Kühn, R.; Pattard, M.; Pernak, K.D.; Winter, A. (1988)

Schadstoffwirkungen von Umweltchemikalien im Daphnien-Reproduktions-Test als Grundlage für die Bewertung der Umweltgefährlichkeit in aquatischen Systemen  
Institut für Wasser- Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes Berlin i.A. des Umweltbundesamtes

Kulkarni, Y.D.; Sharma, V.L.; Dua, P.R.; Shanker, G. (1982)  
Substituted benzophenones as possible anticonvulsants and tranquilizers  
*Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44, 1-4

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](http://www.lawa.de/documents/GFS-Bericht-DE_a8c.pdf)  
Düsseldorf

Lu, G.H.; Wang, C.; Tang, Z.Y.; Guo, X.L. (2007)  
Quantitative structure-activity relationships for predicting the joint toxicity of substituted anilines and phenols to algae  
*Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 78, 97-101

Lysak, A.; Marcinek, J. (1972)  
Multiple toxic effect of simultaneous action of some chemical substances on fish  
*Roczniki Nauk Rolniczych Ser. H Rybactwo*, 94, 53-63

Maas-Diepeveen, J.L.; van Leeuwen, C.J. (1986)  
Aquatic toxicity of aromatic nitro compounds and anilines to several freshwater species  
Ministerie van Verkeer en Waterstaat (VenW), The Netherlands

Mathews, J.M.; Black, S.L.; Matthews, H.B. (1996)  
p,p'-Dichlorodiphenyl sulfone metabolism and disposition in rats  
*Drug Metabolism and Disposition*, 24, 579-587

Matosic, M.; Terzic, S.; Korajlija Jakopovic, H.; Mijatovic, I.; Ahel, M. (2008)  
Treatment of a landfill leachate containing compounds of pharmaceutical origin  
*Water Sci Technol*, 58, 597-602

Mayo-Bean, K.; Nabholz, J.V.; Meylan, W.M.; Howard, P.H. (2009)  
User's Guide for the ECOSAR Class Program, MS-Windows Version 1.00  
U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington, DC  
and Syracuse Research Corp., Environmental Science Center, Syracuse, NY 13210  
Online: <http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/ecosarusersguide.pdf>, Stand Januar 2011

Mellert, W.; Deckardt, K.; Gembardt, C.; Zwirner-Baier, I.; Jäckh, R.; van Ravenzwaay, B. (2004)  
Aniline: early indicators of toxicity in male rats and their relevance to spleen carcinogenicity  
*Human and Experimental Toxicology*, 23, 379-389

MHLW Japan (2005a)  
N-Methylaniline. In Vitro Chromosomal Aberration Test of N-Methylaniline on Cultured Chinese Hamster Cells (in Japanese with tables in English)

MHLW Japan (2005b)  
N-Methylaniline. Reverse Mutation Test of N-Methylaniline on Bacteria (in Japanese with tables in English)

MHLW Japan (2005c)  
N-Methylaniline. Single Dose Oral Toxicity Test of N-Methylaniline in Rats (in Japanese with tables in English)

MHLW Japan (2005d)

N-Methylaniline. Summarized data from the studies (in English)

[http://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/file/file100-61-8.html](http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file100-61-8.html)

MHLW Japan (2005e)

N-Methylaniline. Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of N-Methylaniline in Rats (in Japanese with tables in English)

Miller, E.C.; Miller, J.A. (1981)

Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules  
*Cancer*, 47, 2327-2345

Miller, J.A.; Miller, E.C. (1977)

Ultimate chemical carcinogens as reactive mutagenic electrophiles

In: Hiatt, H.H.; Watson, J.D.; Winsten, J.A., *Origins of Human Cancer*, Cold Spring Harbor Laboratory, 605-628

MITI, Ministry of International Trade and Industry (1992)

Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals based on the CSCL Japan  
Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center

Momma, K.; Hagiwara, H.; Konishi, T. (1984)

Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs

*Prostaglandins*, 28, 527-536

Munshi, A.B.; Boardman, G.; Ansari, F.; Filck, G.; Smiley, J.; Lane, R.B. (2009)

Determination of 4-nonylphenol, 2-ethoxy phenol, 4-octyl phenol and other alkylphenols in fish and shellfish by GC-MS

*Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 31, 89-96

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2011)

Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)

<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/>

NLM, National Library of Medicine (2011a)

Hazardous Substances Data Bank (HSDB)

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

NLM, U.S. National Library of Medicine (2011b)

ChemIDplus Lite <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>

NLM, U.S. National Library of Medicine (2011c)

PubMed online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>

Norstrom, K.; Olsson, A.; Olsson, M.; Bergman, A. (2004)

Bis(4-chlorophenyl) sulfone (BCPS) in Swedish marine and fresh water wildlife-a screening study

*Environ Int*, 30, 667-674

NTP, National Toxicology Program (2001)

Toxicology and Carcinogenesis Studies of *p,p'*-Dichlorodiphenyl Sulfone in F344/N Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Feed Studies). TR 501

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

NTP, National Toxicology Program (2011)

Database Search

<http://ntp->

[apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&study\\_no=A84599&cas\\_no=87-60-5&endpointlist=SA](http://apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&study_no=A84599&cas_no=87-60-5&endpointlist=SA)

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2008)

OECD Existing Chemicals Database (Sulfone, bis(p-chlorophenyl))

Online: [http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS\\_Details.aspx?id=19990506-7293-4340-9F1B-86BFCA53632B](http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS_Details.aspx?id=19990506-7293-4340-9F1B-86BFCA53632B), Stand Februar 2011

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2010)

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories.

Online: <http://www.oecd.org/dataoecd/58/56/46210452.pdf> (as of October 2010)

Osanai, H. (1976)

An experimental study on hepatoma caused by aromatic amines

*Jpn. J. Sci. Labour*, 52, 179-201, zitiert nach BG-Chemie, 1995 und CPDB, 2011

Parham, F.M.; Matthews, H.B.; Portier, C.J. (2002)

A physiologically based pharmacokinetic model of *p,p'*-dichlorodiphenylsulfone

*Toxicology and Applied Pharmacology*, 181, 153-163

Patane, S.; Marte, F.; Di Bella, G.; Chiofalo, S.; Curro, A.; Coglitore, S. (2009)

Acute myocardial infarction and Kounis syndrome

*International Journal of Cardiology*, 134, e45-46

Poon, R.; Lecavalier, P.; Chu, I.; Yagminas, A.; Nadeau, B.; Bergman, A.; Larsson, C. (1999)

Effects of bis(4-chlorophenyl) sulfone on rats following 28-day dietary exposure

*Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 57, 185-198

Radomski, J.L.; Deichmann, W.B.; Altman, N.H.; Radomski, T. (1980)

Failure of pure 1-naphthylamine to induce bladder tumors in dogs

*Cancer Research*, 40, 3537-3539

Richardson, M. (1985)

Nitrification Inhibition in the Treatment of Sewage

Royal Society of Chemistry, Science and Behavior Books

Sanderson, H.; Johnson, D.J.; Wilson, C.J.; Brain, R.A.; Solomon, K.R. (2003)

Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening

*Toxicology Letters*, 144, 383-395

Schultz, T.W. (1997)

Tetrahymena pyriformis population growth impairment endpoint - A surrogate for fish lethality

*Toxicology Mechanisms and Methods*, 7, 289-309

Schultz, T.W. (1999)

Structure-toxicity relationships for benzenes evaluated with Tetrahymena pyriformis

*Chemical Research in Toxicology*, 12, 1262-1267

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2010)

Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for aniline.

SCOEL/SUM/153. August 2010

European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion

<http://ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?type=0&policyArea=82&subCategory=153&country=0&year=0&advSearchKey=recommendation&mode=advancedSubmit&langId=en>

Sigma-Aldrich (2010)

2-Ethoxy-phenol. Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Version 4.0

Überarbeitet am 20.12.2010. Druckdatum 11.02.2011

[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?N4=250910|ALDRICH&N5=SEARCH\\_CONCAT\\_PNO|BRAND\\_KEY&F=SPEC](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?N4=250910|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC)

Sigma-Aldrich (2011a)

3-Chloro-2-methylaniline

[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?N4=101621|ALDRICH&N5=SEARCH\\_CONCAT\\_PNO|BRAND\\_KEY&F=SPEC](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?N4=101621|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC)

Sigma-Aldrich (2011b)

Datenblatt zu 2-Amino-5-chlorbenzophenon

[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?N4=A45564|ALDRICH&N5=SEARCH\\_CONCAT\\_PNO|BRAND\\_KEY&F=SPEC](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?N4=A45564|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC)

Substanzliste Stand 20101119

Vom Auftraggeber übermittelte Substanzliste namens "2092160 FoBiG Stand 20101119\_Anfrage\_\_.xlsx"

TCEQ, Texas Commission on Environmental Quality (2010)

Summary of Updates to the Tables Accompanying the Texas Risk Reduction Program (TRRP)

[http://www.tceq.state.tx.us/assets/public/remediation/trrp/trrptoxchph\\_033110.xls](http://www.tceq.state.tx.us/assets/public/remediation/trrp/trrptoxchph_033110.xls)

Tonogai, Y.; Ogawa, S.; Ito, Y.; Iwaida, M. (1982)

Actual survey on TLM (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes

*Journal of Toxicological Sciences*, 7, 193-203

Tonogai, Y.; Ogawa, S.; Ito, Y.; Iwaida, M. (1983)

Studies of the syncopic effect of aniline derivatives on fish. I. The problem concerning the determination of median lethal concentration in fish

*Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health*, 29, 280-285

Treon, J.F.; Deichmann, W.B.; Sigmon, H.E.; Wright, H.; Witherup, S.O.; Heyroth, F.F.; Kitzmiller, K.V.; Keenan, C. (1949)

The toxic properties of xylidine and monomethylaniline. I. The comparative toxicity of xylidine and monomethylaniline when administered orally or intravenously to animals or applied upon their skin

*Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 31, 1-20

Treon, J.F.; Sigmon, H.E.; Wright, H.; Heyroth, F.F.; Kitzmiller, K.V. (1950)

The toxic properties of xylidine and monomethylaniline. II. The comparative toxicity of xylidine (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) and monomethylaniline (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N[H]CH<sub>3</sub>) inhaled as vapor in air by animals

*Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 1, 506-524

Tribal Council, of the St. Regis Mohawk Tribe (2010)

Water Quality Standards for the St. Regis Mohawk Tribe Under the Authority of the Clean Water Act §303(c) August 3, 2010

Water Resources Program of the St. Regis Mohawk Tribe, Environment Division

[http://water.epa.gov/scitech/swguidance/waterquality/standards/wqslibrary/upload/stregis\\_wqs.pdf](http://water.epa.gov/scitech/swguidance/waterquality/standards/wqslibrary/upload/stregis_wqs.pdf)

UBA, Umweltbundesamt (2003)

Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht

*Bundesgesundheitsblatt*, 46, 249-251

UBA, Umweltbundesamt (2005)

Verwaltungsvorschrift wassergefährdender Stoffe (VwVwS)

<http://www.umweltbundesamt.de/wgs/vwvws.htm>

UBA, Umweltbundesamt (2009)

Rigoletto; Katalog wassergefährdender Stoffe

<http://webriigoletto.uba.de/rigoletto/public/welcome.do>

UBA, Umweltbundesamt (2011)

ETOX: Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele

Online: <http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>, Druckdatum 27.01.2011

Volz, M.; Kellner, H.M. (1980)

Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone)  
*British Journal of Clinical Pharmacology*, 10, Suppl. 2, 299S-308S

von der Ohe, P.C.; Kühne, R.; Ebert, R.U.; Altenburger, R.; Liess, M.; Schüürmann, G. (2005)  
Structural alerts - a new classification model to discriminate excess toxicity from narcotic effect levels of organic compounds in the acute daphnid assay  
*Chemical Research in Toxicology*, 18, 536-555

von Mühlendahl, K.E.; Kahn, D.; Krienke, E.G. (1978)

Propyphenazon. Daten zur Toxizität  
*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 103, 1490-1491

Wiegel, S.; Harms, H.; Stachel, B.; al., e. (2003)

Arzneistoffe in Elbe und Saale. VII, 123 und Anhang

In ETOX-DB (Umweltbundesamt) – online:

<http://webetox.uba.de/webETOX/index.do?language=de&language=en>, Stand Februar 2011

Worgan, A.D.P.; Dearden, J.C.; Edwards, R.; Netzeva, T.I.; Cronin, M.T.D. (2003)

Evaluation of a novel short-term algal toxicity assay by the development of QSARs and inter-species relationships for narcotic chemicals

*QSAR & Combinatorial Science*, 22, 204-209