

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Kühlschmierstoffe

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):537-548]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb3268778ksd0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb3268778ksd0063>

Manuskript abgeschlossen: 18 Dez 2015

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]-propanehydrazide

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1*}, MAK Commission^{2*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb3268778ksd0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]-propanehydrazide [32687-78-8] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. The substance has a low toxicity after repeated oral administration to rats. It is not irritating to skin or eyes. The oral absorption is not known, but is assumed to be significantly less than 100% due to the high molecular mass; however, a MAK value could not be calculated from the oral studies. Therefore, the substance is assigned to Section II b of the List of MAK and BAT Values. No developmental toxicity was observed up to the highest dose of 3000 mg/kg body weight and day in rats. The substance is not genotoxic in vitro or in vivo. Carcinogenicity studies are not available. There are no clinical results on contact sensitization in humans and the substance is not sensitizing in two sensitization test in guinea pigs. Skin absorption was calculated to be so low that it will not contribute significantly to the systemic toxicity.

Keywords

2',3-Bis[[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionyl]]propionohydrazid; 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid; 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propane hydrazide; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; Kühlschmierstoff

Author Information

¹Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

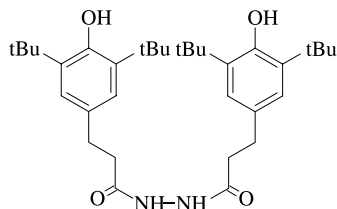
²Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Synonyma	2',3-Bis[[3-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propionyl]]propionohydrazid
Chemische Bezeichnung	3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid
CAS-Nr.	32687-78-8
Formel	$C_{34}H_{52}N_2O_4$



Molmasse	553 g/mol
----------	-----------

Schmelzpunkt bei 1013 hPa	224 – 229°C (ECHA 2015)
Siedepunkt	> 280°C (ECHA 2015)
Dampfdruck bei 20°C	$1,3 \times 10^{-12}$ hPa (ECHA 2015)
log K _{ow} bei 23°C	4,8 (exp.; ECHA 2015)
Löslichkeit bei 20°C	< 0,05 mg/l Wasser (ECHA 2015)
Stabilität	k. A.
Herstellung	k. A.
Reinheit	99,1–100%; „commercial grade“ (ECHA 2015)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Antioxidans und Metalldeaktivator (Mayzo 2015), in Klebstoffen für Lebensmittelverpackungen (FDA 2015), in Schmierstoffen und Beschichtungen (Mayzo 2015)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2015) und unveröffentlichten Firmenstudien.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Aufgrund der hohen Molmasse und der schlechten Wasserlöslichkeit ist von einer geringen Resorption auszugehen. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid ist nach einmaliger inhalativer Exposition gegen 110 mg/m³ oder oraler Gabe bis 5000 mg/kg KG kaum toxisch. Nach 90-tägiger Gabe mit dem Futter tritt bei männlichen Ratten ab 123 mg/kg KG und Tag in der Leber eine erhöhte Inzidenz der Infiltration von Entzündungszellen in minimaler Ausprägung auf. Die Substanz wirkt nicht hautreizend und nicht augenreizend an Kaninchen sowie nicht hautsensibilisierend beim Menschen und am Meerschweinchen. In Studien zur reproduktionstoxischen oder entwicklungstoxischen Wirkung nach oraler Gabe treten keine Effekte auf. Eine genotoxische Wirkung im Salmonella-Mutagenitätstest und im In-vivo-Mikronukleustest zeigt sich nicht. Zur kanzerogenen Wirkung liegen keine Studien vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten vor. Aufgrund der hohen Molmasse und der schlechten Wasserlöslichkeit ist von einer geringen Resorption auszugehen.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Flüsse von 4,6; 0,1 bzw. 0,12 ng/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche entspricht dies Aufnahmemengen von 0,009; 0,0002 bzw. 0,00024 mg.

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur zur allergenen Wirkung und zur Reizwirkung Daten vor.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei dem unten beschriebenen Repeated Insult Patch Test (RIPT) wurde keine Reizwirkung beobachtet (FDA 1987).

Allergene Wirkung

Zur hautsensibilisierenden Wirkung von 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid liegen keine klinischen Befunde vor.

In einer vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführten Studie wurden in einem RIPT 50 Freiwillige mit zwei Chargen von unverdünntem 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid behandelt. Die Testsubstanz und das die Kontaktstelle abdeckende Pflaster waren angefeuchtet. Das Testmaterial wurde drei Wochen lang montags, mittwochs und donnerstags auf die Kontaktstelle aufgetragen und mit einem Pflaster 24 Stunden lang okklusiv abgedeckt. Danach wurde das Pflaster entfernt und die Reizwirkung beurteilt. Nach der neunten Induktionsbehandlung erfolgte eine Erholungsphase von 15 Tagen und daran anschließend die 24-stündige Auslösebehandlung auf einer anderen Kontaktstelle. Bei den 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation vorgenommenen Ablesungen fanden sich keine positiven Reaktionen (Ciba-Geigy Corporation 1975).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studie wurden je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten in getrennten Käfigen gegen nach Erhitzen des Testmaterials entstandenen Dampf und Rauch Ganzkörper-exponiert. Die mitt-

lere Partikelkonzentration im Atembereich der exponierten Tiere betrug 110 mg/m³. Todesfälle sowie Effekte auf Verhalten und Körpergewichtsentwicklung traten nicht auf. Bei 50% der exponierten Tiere zeigte sich eine mäßige Hyperämie in den Lungen (k. w. A.) (FDA 1987).

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Studie mit je fünf männlichen und weiblichen Tif:RAIf-Ratten erhielten die Tiere einmalig 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid per Schlundsonde in Dosierungen von 4000, 5000, 6000 oder 7000 mg/kg KG. Die Testsubstanz war in Polyethylenglykol PEG400 suspendiert. Kein Tier starb. Dyspnoe, Exophthalmus, struppiges Fell, Diarrhoe und gekrümmte Haltung traten bei den Tieren aller Dosisgruppen, Sedierung bei den Tieren der drei höheren Dosisgruppen auf. Alle Wirkungen waren innerhalb der 14-tägigen Beobachtungszeit reversibel. Die makroskopischen Untersuchungen zeigten keinen auffälligen Befund. Die LD₅₀ ist somit größer als 7000 mg/kg KG (Ciba-Geigy 1980 a).

In einer vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studie wurde 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid als Suspension in Maiskeimöl per Schlundsonde an COBS-Ratten verabreicht. Dabei erhielten je zwei männliche Ratten 900 oder 3038 mg/kg KG sowie je zwei männliche und weibliche Tiere 4556 mg/kg KG. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Mortalität trat nicht auf, die makroskopische Untersuchung erbrachte keine pathologischen Befunde. Es resultiert eine LD₅₀ von größer als 4556 mg/kg KG (FDA 1987).

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 401 durchgeführten Studie wurde die Testsubstanz je fünf männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern pro Dosisgruppe per Schlundsonde verabreicht. Die Dosierungen betrugen 2500 oder 5000 mg 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid/kg KG. Je ein männliches und weibliches Tier der höheren Dosisgruppe starben vier Tage nach der Applikation. Sedierung, Dyspnoe, Exophthalmus, struppiges Fell und gekrümmte Haltung wurden bei den Tieren beider Dosisgruppen beobachtet und waren innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen reversibel. Die makroskopischen Untersuchungen zeigten keine behandlungsbedingten Effekte. Der LD₅₀-Wert ist somit größer als 5000 mg/kg KG (Ciba-Geigy 1983 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Fütterungsstudie erhielten je zehn männliche und weibliche Tif:RAIf-Ratten (SPF) 28 Tage lang 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid (Reinheit 100%) in Konzentrationen von 0, 1000, 3000 oder 10000 mg/kg Futter. Dies entsprach 99,8; 299 oder 1013 mg/kg KG und Tag für die männlichen und 97,8; 295 oder 936 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere. Ophthalmoskopische, hämatologische, klinisch-chemische und histopathologische Untersuchungen sowie Urinanalyse und Verhaltensbeobachtungen wurden nicht vorgenommen. Mortalität trat nicht auf, klinische Symptome und Anzeichen einer systemischen oder lokalen Toxizität wurden nicht beobachtet. Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch waren nicht beeinflusst. Die nach Tötung der Tiere durchgeführten makroskopischen Untersuchungen zeigten keinen Effekt der Testsubstanz. Der NOAEL für die männlichen Tiere wurde mit 1013 mg/kg KG und Tag, der für die weiblichen Tiere mit 936 mg/kg KG und Tag, den jeweils höchsten Dosierungen, angegeben (Ciba-Geigy 1983 d).

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 408 durchgeführten Studie erhielten je zehn männliche und weibliche Ratten (Stamm Tif:RAIf) (SPF) 90 Tage lang 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid in Konzentrationen von 0, 400, 2000 oder 10000 mg/kg Futter. Dies entsprach 25, 123 oder 624 mg/kg KG und Tag für die männlichen und 27, 127 oder 667 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere. Die Reinheit der Testsubstanz betrug 100%. Eine Urinanalyse und Untersuchungen zum Verhalten der Tiere wurden nicht durchgeführt. Zeichen klinischer Toxizität traten nicht auf. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den mit 624 mg/kg KG und Tag behandelten männlichen Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht signifikant um weniger als 10% vermindert. Keine Effekte zeigten sich bei Futteraufnahme, Wasserverbrauch, ophthalmoskopischen Untersuchungen und Hörtests. Bei den männlichen Tieren der Hochdosisgruppe waren die absoluten und relativen Lebergewichte statistisch signifikant verringert, ebenso das absolute Testesgewicht. Verringert war das relative Lebergewicht ebenfalls bei den männlichen mit 123 mg/kg KG und Tag behandelten Tieren, während es bei den männlichen Tieren der niedrigsten Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht war. Bei den weiblichen Tieren war bei der niedrigsten Dosis das relative Nierengewicht und in der niedrigen sowie mittleren Dosisgruppe das relative Herzgewicht signifikant erniedrigt. Ab 123 mg/kg KG und Tag trat in der Leber der männlichen Tiere eine erhöhte Inzidenz der Infiltration von Entzündungszellen in minimaler Ausprägung auf (bei 123 mg/kg KG und Tag: 18/20; bei 624 mg/kg KG und Tag: 20/20). Abgesehen davon wurden keine behandlungsbedingten makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen beobachtet. Basierend auf der Zellinfiltration der Leber hauptsächlich bei den männlichen Tieren wurde für die männlichen und weiblichen Tiere ein NOAEL von 25 bzw. 27 mg/kg KG und Tag festgelegt (Ciba-Geigy 1984).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer nach Richtlinien der US EPA (United States Environmental Protection Agency) durchgeführten Studie wurden bei je drei weiblichen und männlichen Neuseeländer-Kaninchen je 0,5 g der in Propylenglykol/physiologischer Kochsalzlösung (70:30) gelösten Testsubstanz (50%ig) okklusiv 24 Stunden lang auf die rasierte intakte wie auch skarifizierte Haut appliziert. Die Reinheit der Substanz war nicht angegeben. Die Nachbeobachtungszeit betrug sieben Tage. Die Beurteilung der Effekte erfolgte nach Draize. Bei der intakten Haut wurden weder Erytheme noch Ödeme beobachtet, bei skarifizierter Haut geringe dermale Reaktionen, die innerhalb von sieben Tagen reversibel waren. Die Substanz wurde als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2015).

In einer vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studie mit sechs Neuseeländer-Kaninchen wurde der primäre Reizwert mit 0,6 berechnet. Die Substanz wurde als leicht hautreizend bewertet (FDA 1987).

5.3.2 Auge

In einer in Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Studie wurden sechs Neuseeländer-Kaninchen eingesetzt. Nach Einbringen von 0,1 g 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]-propanhydrazid (Reinheit nicht angegeben) in den Bindehautsack eines Auges wurde die Testsubstanz bei drei Tieren nach 30 Sekunden mit Wasser ausgewaschen. Das andere unbehandelte Auge diente als Kontrolle. Die Beurteilung wurde nach Draize durchgeführt. Bei den Tieren, deren Augen ausgewaschen worden waren, zeigten sich keine auffälligen Befunde. Bei den anderen drei Tieren ergab sich bei einem Tier nach 24 Stunden für eine leichte Rötung der Bindehaut ein Wert von 1 (24 Stunden) und für Ausfluss ein Wert von 2 (nach 24 Stunden) und 1 (nach 48 Stunden). Der maximale Reizwert sowohl für die Rötung als auch für den Ausfluss betrug 3. Die Rötung war innerhalb von 48 Stunden, der Ausfluss innerhalb von 72 Stunden reversibel. Die Substanz wurde als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2015).

Himalaya-Kaninchen wurde 0,1 g 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid (Reinheit und Lösemittel nicht angegeben) in den Bindehautsack eines Auges eingebracht. Bei drei Tieren wurde die Substanz nach 30 Sekunden mit Wasser ausgewaschen. Das andere Auge diente als Kontrolle. Die Beurteilung wurde von 24 Stunden bis sieben Tage nach Applikation durchgeführt. Effekte wurden nicht beobachtet. Die Substanz wurde als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2015).

In einer vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studie mit sechs Kaninchen zeigten sich an Iris und Bindehaut Effekte, die innerhalb von 72 Stunden reversibel waren (k. w. A.). Keine Effekte traten an der Hornhaut auf (FDA 1987).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 wurde mit je zehn männlichen und weiblichen Pirbright-White-Meerschweinchen mit 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid (Reinheit: „commercial grade“) durchgeführt. In einem Vortest war das Reizpotenzial und die maximale nicht irritative Konzentration des Testmaterials in Vaseline bestimmt worden. Hierbei führten eine 10%ige und eine 30%ige Zubereitung der Substanz zu keinen erythematösen Reaktionen. Eine positive Kontrolle wurde bei dem Maximierungstest nicht mitgeführt, da der Stamm alle sechs Monate mittels p-Phenylendiamin oder Kaliumdichromat hinsichtlich Sensibilisierung getestet wurde. Die intradermale Induktionsbehandlung erfolgte mit einer 1%igen Zubereitung der Substanz in Sesamöl und die topische Induktionsbehandlung mit einer 30%igen Zubereitung in Vaseline. Bei der Auslösebehandlung mit einer 10%igen Zubereitung in Vaseline zeigte keines der 20 Tiere nach 24 und 48 Stunden eine Hautreaktion (ECHA 2015).

Eine Untersuchung mit dem Optimierungstest nach Maurer und intradermaler Induktionsbehandlung mit einer 0,1%igen Zubereitung von reinem 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid in Sesamöl lieferte bei den jeweils zehn weiblichen bzw. männlichen Pirbright-White-Meerschweinchen ebenfalls ein negatives Ergebnis. Nach intradermaler Auslösebehandlung mit der gleichen Zubereitung zeigten 16 von 20 behandelten Tieren eine Reaktion, die deutlicher ausgeprägt war als das Mittel der während der Induktionsbehandlung registrierten Reaktionen. Auch bei 16 von 20 Kontrolltieren traten Reaktionen auf das Vehikel auf, die ausgeprägter waren als das Mittel der während der Induktionsphase auf das Vehikel registrierten Reaktionen. Bei den mit der Testsubstanz vorbehandelten Tieren waren die Reaktionen aber im Mittel deutlicher (mittleres Reaktionsvolumen 216 µl) als das Mittel der Reaktionen bei den Kontrolltieren (mittleres Reaktionsvolumen 126 µl). Keine Reaktionen ergaben sich nach topischer Auslösebehandlung mit einer 30%igen Substanzzubereitung in Vaseline (ECHA 2015).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Studien zur Fertilität liegen nicht vor.

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 408 durchgeführten Studie (siehe Abschnitt 5.2.2) ergab die makroskopische und die histopathologische Untersuchung der Gonaden keine behandlungsbedingten Veränderungen. Der NOAEL für Effekte auf die

Reproduktionsorgane lag damit bei den jeweils höchsten Dosen von 667 mg/kg KG und Tag für die weiblichen und von 624 mg/kg KG und Tag für die männlichen Tiere (Ciba-Geigy 1984).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten Studie wurde 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]-propanhydrazid in einer Reinheit von 100% und suspendiert in Wasser/Polyethylenglykol (1:1) je 24 weiblichen RAlf-Ratten pro Gruppe in Dosierungen von 0, 500, 1500 oder 3000 mg/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag per Schlundsonde verabreicht. Zuvor war eine Dosisfindungsstudie mit 15 trächtigen Tieren durchgeführt worden. Maternale Toxizität trat in der Vorstudie bei der Dosis von 3000 mg/kg KG und Tag nicht auf. In der Hauptstudie starb ein Tier der Hochdosisgruppe am 7. Tag nach der Behandlung, wahrscheinlich durch einen Intubationsfehler. Nach Tötung der Tiere am 21. Trächtigkeitstag wurden Ovarien und Uterus untersucht. Die Behandlung hatte auf die Anzahl der Implantationen, die Anzahl der embryonalen oder fetalen Todesfälle (Resorptionen), die Anzahl der lebenden Feten, das Geschlechterverhältnis und das durchschnittliche Fetengewicht keinen Effekt zur Folge. Bei einem Tier der niedrigsten Dosisgruppe traten fusionierte Placentae (k.w.A.), embryonale Resorptionen an den Implantationsstellen und ein nur gering entwickelter männlicher Embryo auf. Bei der makroskopischen Untersuchung zeigte sich bei einem Fetus der niedrigsten Dosisgruppe ein Nabelbruch (Omphalocele), der nicht als behandlungsbedingt gesehen wurde. Bei der Bewertung des Skeletts wurden sowohl bei den Feten behandelter Tiere als auch bei denjenigen der Kontrolltiere eine unregelmäßige Ossifikation des Sternums gefunden, außerdem eine breite Knochennaht am Schädel eines Feten der Hochdosisgruppe. Bei den Feten der Hochdosisgruppe wurde eine im Vergleich zu den Kontrollen geringfügige Verzögerung bei der Ossifikation der Nuklei der Zehenglieder an den Hinterpfoten verzeichnet. Diesem Befund wird keine toxikologische Bedeutung beigemessen. Die Substanz zeigte bis zu einer Dosierung von 3000 mg/kg KG keine embryotoxische und keine teratogene Wirkung. Maternaltoxizität wurde bis zur höchsten Dosis nicht beobachtet (Ciba-Geigy 1983 b). Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität war die höchste Dosis von 3000 mg/kg KG und Tag.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In einem bakteriellen Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems an den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 ergab sich für 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid keine mutagene Wirkung. Eingesetzt wurden die Konzentrationen 0, 25, 75, 225, 675 bzw. 2025 µg/Platte. Positivkontrollen und eine Lösemittelkontrolle

(DMSO) wurden mitgeführt. Der Stoff präzipitierte ab 675 µg/Platte. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an. Zur Zytotoxizität sind keine Daten angegeben (Ciba-Geigy 1980 b).

5.6.2 In vivo

An je drei männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern pro Gruppe wurde ein Test auf Kernanomalien durchgeführt, der weitestgehend dem Mikronukleustest nach OECD-Prüfrichtlinie 474 mit nur 1000 ausgewerteten polychromatischen Erythrozyten (PCE) entspricht. Es wurden Dosierungen von 1250, 2500 oder 5000 mg 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid/kg KG pro Tag an zwei aufeinander folgenden Tagen per Schlundsonde an die Tiere verabreicht. Zur Dosiswahl wurde auf eine Studie hingewiesen, die bei weiblichen und männlichen Hamstern einen oralen LD₅₀-Wert von weniger als 5000 mg/kg KG ergeben hatte (siehe Abschnitt 5.1.2). Die Kontrolltiere erhielten das Vehikel Erdnussöl. Als Positivkontrolle wurde Cyclophosphamid eingesetzt. Die Präparation der Knochenmarkzellen erfolgte 24 Stunden nach der letzten Applikation. Ausgewertet wurden je 1000 PCE von je drei männlichen und weiblichen Tieren der Positiv-Kontrollgruppe, der Negativ-Kontrollgruppe und der mit den verschiedenen Dosierungen behandelten Tieren. Die Auswertung erbrachte keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung (Ciba-Geigy 1983 c).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6 Bewertung

3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid ist systemisch nur wenig toxisch, was sich in der Leber männlicher Ratten nach 90-tägiger Fütterungsgabe in einer Zunahme der Infiltration von Entzündungszellen in minimaler Ausprägung zeigt. Die Reizwirkung am Auge ist allenfalls gering.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Daten am Menschen und zur Grenzwertableitung geeignete Inhalationsstudien liegen nicht vor.

Nach 90-tägiger Gabe mit dem Futter führt die Substanz in der Leber männlicher Ratten zu einer Zunahme der Infiltration von Entzündungszellen in minimaler Ausprägung. Da die orale Resorption unbekannt und wegen der hohen Molmasse sehr wahrscheinlich deutlich kleiner als 100% ist, kann mit dem NOAEL der oralen Studie kein MAK-Wert abgeleitet werden. Es erfolgt eine Zuordnung zu Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Bei Einhaltung des technikbasierten Grenzwertes von 10 mg Kühlschmierstoff/m³ ist nicht mit einer Gesundheitsgefährdung an Kühlschmierstoffarbeitsplätzen zu

rechnen, da der Stoff nach wiederholter oraler Applikation eine geringe systemische Toxizität zeigt und nicht reizend wirkt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität werden keine entwicklungstoxischen und maternaltoxischen Wirkungen von 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid bis zur höchsten Dosis von 3000 mg/kg KG und Tag nach Schlundsondengabe bei Ratten beobachtet. Da kein MAK-Wert aufgestellt werden kann, entfällt auch die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Keimzellmutagene Wirkung. In einem bakteriellen Mutagenitätstest sowie in einem Mikronukleustest an Ratten erweist sich die Substanz als nicht genotoxisch. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid wird nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegt keine Kanzerogenitätsstudie vor. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid ist weder genotoxisch noch zeigen sich in den Studien mit wiederholter oraler Gabe kritische Zielorgane, so dass keine Veranlassung besteht, die Substanz in eine Kategorie für Kanzerogene einzustufen.

Hautresorption. Es liegen keine Studien zur Hautresorption vor. Die systemische Toxizität ist gering, möglicherweise ist dies auch auf eine, bedingt durch die hohe Molmasse, schlechte Resorption zurückzuführen. Ähnliches ist auch für die dermale Resorption anzunehmen. Für den Menschen lässt sich aus Modellrechnungen (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von maximal 0,009 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen. Diese Menge ist so gering, dass die dermale Exposition nicht zur systemischen Toxizität beiträgt und 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid beim Menschen liegen keine klinischen Befunde vor, aber ein negativer Repeated Insult Patch Test. Zwei experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen liefern ein negatives Ergebnis. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-N'-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyl]propanhydrazid wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Ciba-Geigy Corporation (1975) Human repeated insult patch test with seven experimental samples. Industrial Biotech Laboratories, Northbrook, Illinois, USA, Project No. 636-06407, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley New York, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1980 a) Report on acute oral LD50 in the rat of TK 10617. Ciba-Geigy Ltd. Plastics and Additives Division, Ciba-Geigy Ltd Exp. Toxicology Sisseln GU 2.1, Project No. 800245, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1980 b) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. Ciba-Geigy Ltd, Ciba-Geigy Ltd. Protection of Health and Environment Toxicology GU 2.3, experiment no. 80/0237, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1983 a) Report TK 10617. Acute oral LD50 in the Chinese hamster. Ciba-Geigy Ltd. GU 2 Toxicology, Project No. 110901, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1983 b) Report on Irganox MD 1024 (TK 10 617) teratology study in rats. Ciba-Geigy Ltd., Plastics and Additives Division, Basel, Schweiz, Ciba-Geigy Ltd. GU 2.1 Reproductive Toxicology, WST 452, Sisseln, Schweiz, test no. 82 1059, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1983 c) Nucleus anomaly test in somatic interphase of Chinese hamster. Ciba-Geigy Ltd., Plastics and Additives Division, Basel, Schweiz, Ciba-Geigy Ltd. GU 2.3 Experimental Pathology, Basel, Schweiz, project no. 821617, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1983 d) Final report TK10617 28-days palatability study in rats. Ciba-Geigy Ltd., Plastics and Additives Division, Basel, Schweiz, Ciba-Geigy Ltd. GU2 Toxicology, Basel, Schweiz, project no. 821055, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1984) Final report TK10617 3 month toxicity study in rats. Ciba-Geigy Ltd., Plastics and Additives Division, Basel, Schweiz, Ciba-Geigy Ltd. GU2 Toxicology, Basel, Schweiz, project no. 821056, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 2',3-bis[[3-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propionyl]]propionohydrazide (CAS Number 32687-78-8), joint submission, first publication 03.04.2013, last modification 13.03.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- FDA (Food and Drug Administration) (1987) Toxicology data and other information pertaining to the safety of Tinuvin 326 as an indirect food additive. NTIS/OTS 0000572-0, EPA/OTS Doc ID FYI-OTS-0887-0572, NTIS, Alexandria, VA, USA
- FDA (2015) Code of federal regulations, Title 21, Section 175.105, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=175.105>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Mayzo (2015) Product data sheet BNX MD-1024, Antioxidant and metal deactivator 20. October 2015 <http://www.mayzo.com/wp-content/uploads/2015/10/PDS-BNX-MD-1024-Oct-2015.pdf>
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 18.12.2015