

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Diphenylamin, octyliert (Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktionsprodukte mit 2,4,4-Trimethylpenten)

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: Diphenylamin, octyliert; Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktionsprodukte mit 2,4,4-Trimethylpenten; Leber; Toxizität; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Kühlschmierstoffe

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Diphenylamin, octyliert (Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktionsprodukte mit 2,4,4-Trimethylpenten). MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):549-561]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb6841146ksd0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6841146ksd0063>

Manuskript abgeschlossen: 24 Feb 2016

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.

Octylated diphenylamine / benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene, unspecified

[Diphenylamin, octyliert (Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktionsprodukte mit 2,4,4-Tri- methylpenten)]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb6841146ksd0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated octylated diphenylamine [68411-46-1] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Available unpublished study reports and publications are described in detail. The critical effect of octylated diphenylamine is hepatotoxicity after repeated gavage administration to rats. Octylated diphenylamine is a UVCB-substance, a substance of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials. A representative composition is not known. Thus, a MAK value could not be derived and the substance is classified in Section II b of the List of MAK and BAT Values. The substance is not genotoxic. Carcinogenicity studies and data on the potential of contact sensitization in humans are not available. The substance is not a contact sensitizer in guinea pigs. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

Diphenylamin, octyliert; Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktionsprodukte mit 2,4,4-Trimethylpenten; Benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene; Wirkungsmechanismus; 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

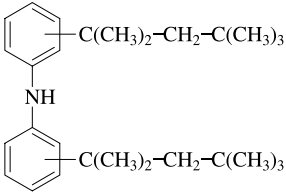
Author Information

¹ Vorsitzende 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

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

Diphenylamin, octyliert (Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktionsprodukte mit 2,4,4-Trimethylpenten)

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
Synonyma	k. A.
Chemische Bezeichnung	Benzolamin, N-Phenyl-, Reaktions- produkte mit 2,4,4-Trimethylpenten
CAS-Nr.	68411-46-1
Formel	 $C_{20-36}H_{27-59}N$ (für ein bis drei Substituenten)
Molmasse	281–506 g/mol
Schmelzpunkt	–31°C (ECHA 2016)
Siedepunkt	362°C (ber. für geringstes Molekular- gewicht, k. A. zum Druck; US EPA 2009) > 300°C bei 989 hPa (ECHA 2016)

Dichte bei 20°C	0,969 g/cm ³ (ECHA 2016)
Dampfdruck bei 20°C	0,000015 hPa (ECHA 2016)
log K _{OW}	> 6 (exp.; US EPA 2009) 7,05 (ber.; für geringstes Molekulargewicht; US EPA 2009)
Löslichkeit bei 20°C	2 mg/l Wasser (ECHA 2016)
pKa-Wert	1,25–1,43 (ber.; US EPA 2009)
Stabilität	stabil bei hohen Temperaturen (k. w. A.; ACC RAPA Panel 2003)
Herstellung	Alkylierung von Diphenylamin mit 2,4,4-Trimethylpenten (ACC RAPA Panel 2003)
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	butylierte Diphenylamine, u. a. 4-tert-Butyldiphenylamin (ECHA 2016)
Verwendung	Dichtungen von Verschlüssen, Antioxidans/Stabilisator für Polymere, Schmierstoffe mit Nahrungsmittelkontakt (ACC RAPA Panel 2003)

Die CAS-Nummer 68411-46-1 bezieht sich auf ein Gemisch, dessen qualitative oder quantitative Zusammensetzung unbekannt oder variabel ist (UVCB: Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Octyliertes Diphenylamin ist bei einmaliger dermalen und oraler Gabe wenig toxisch.

Bei Kaninchen hat sich octyliertes Diphenylamin als leicht reizend an Haut und Augen gezeigt.

Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine klinischen Befunde und lediglich negative oder nicht Kennzeichnungs-relevante Ergebnisse (weniger als 30% der Tiere mit positiver Reaktion) aus experimentellen Untersuchungen am Tier mit und ohne Verwendung von Adjuvans vor.

Zielorgan bei Ratten ist nach Schlundsondengabe die Leber. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur Untersuchung der Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität kommt es ab 75 mg octylierten Diphenylamins/kg KG und Tag zu hepatozellulärer Hypertrophie sowie bei den männlichen Tieren zu erhöhten absoluten und relativen Lebergewichten und bei den weiblichen Tieren zu

periportalen und midzonalen Vakuolisierungen und gesteigerter Aktivität der alkalischen Phosphatase. Bei 225 mg octylierten Diphenylamin/kg KG und Tag ist die durchschnittliche Anzahl der Nachkommen pro Wurf erniedrigt und die postnatale Mortalität der Nachkommen erhöht.

An den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 hat sich octyliertes Diphenylamin als nicht mutagen erwiesen.

Untersuchungen zu Toxikokinetik, Metabolismus, inhalativer Aufnahme und Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Bei Wistar-Ratten aus der 28-tägigen Schlundsondenstudie (s. Abschnitt 5.2.2), die Dosierungen von 125 und 300 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag erhielten, nachdem sie in der Nacht vorher fasteten, wurde eine analytische Untersuchung des Metabolitenprofils (Metabolom), d. h. von 297 endogenen Plasmakomponenten, durchgeführt. Die Ergebnisse deuten auf Dysregulierungen des Leber-Metabolismus hin. So waren Harnstoff- und Aminosäurekonzentrationen erniedrigt, was einen reduzierten Proteinmetabolismus anzeigt. Zusätzlich waren Kreatin-, Kreatinin- und Phosphokreatinkonzentrationen erniedrigt sowie Citrullin-, Harnsäure-, Ornithin- und Phosphatkonzentrationen (anorganische und organische Phosphate) erhöht, was ein Indiz für eine Funktionsstörung der Nieren oder eine Veränderung des Harnstoffzyklus ist. Bei allen exponierten Ratten traten erhöhte Konzentrationen von komplexen Lipiden und deren Abbauprodukten auf, was auf einen veränderten Lipidmetabolismus hindeutet. Höhere Konzentrationen von komplexen Lipiden wie Phosphatidylcholin, die vor allem bei 300 mg/kg KG und Tag auftraten, könnten auf einen verstärkten Abbau von Zellmembranen zurückzuführen sein. Eine Korrelationsanalyse des gesamten Metabolitenprofils mit den Profilen der Referenzsubstanzen und denen aus der MetaMap®-Tox-Datenbank ergab keinen eindeutigen Hinweis auf einen bestimmten toxischen Wirkungsmechanismus. Das Profil stimmte am besten mit dem von nonyliertem Diphenylamin überein (BASF SE 2014 a; ECHA 2016).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine speziellen Untersuchungen vor.

Aus den Toxizitätsstudien zur wiederholten oralen Gabe ergaben sich systemische Effekte, so dass anzunehmen ist, dass wenigstens einige der Komponenten des UVCB-Stoffs aufgenommen werden. Der Anteil von Aufnahme und Ausscheidung ist abhängig von Grad und Typ der Alkylierung, da dies die Löslichkeit beeinflusst (ECHA 2016). Es fehlen jedoch experimentelle Untersuchungen.

Die Berechnung der Hautresorption mit mathematischen Modellen ist nicht möglich, da der $\log K_{ow} > 6$ beträgt und damit außerhalb des Gültigkeitsbereichs dieser Modelle liegt.

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine speziellen Untersuchungen vor.

In Abhängigkeit von der Lokalisierung und der damit möglichen sterischen Hinderung wäre eine oxidative Metabolisierung an der sekundären Aminogruppe möglich. Auch eine Ringhydroxylierung und eine Seitenkettenhydroxylierung könnten stattfinden (ECHA 2016). Dies wurde jedoch nicht experimentell untersucht.

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

An je fünf männlichen und weiblichen Tif:RAIf-Ratten wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 401 ein oraler LD_{50} -Wert von über 5000 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG ermittelt. Bei den Tieren traten Sedierung, Dyspnoe, Exophthalmus, gesträubtes Fell und gekrümmte Körperhaltung auf. Bei der Nekropsie wurden keine Auffälligkeiten festgestellt (Ciba-Geigy 1982; ECHA 2016).

5.1.3 Dermale Aufnahme

An je drei männlichen und weiblichen Albino-Ratten wurde in einer Studie ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 402 ein dermalen LD_{50} -Wert von mehr als 2000 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG ermittelt. Die Tiere zeigten Piloarreaktion, abnormale Körperhaltung und Dyspnoe. Auffälligkeiten bei der Nekropsie ergaben sich nicht (Ciba-Geigy 1988; ECHA 2016).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität**5.2.1 Inhalative Aufnahme**

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Eine Studie mit oraler Gabe von octyliertem Diphenylamin an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (kombinierte Studie zur Untersuchung der Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität) sowie die 28-Tage-Dosisfindungsstudie sind in Tabelle 1 aufgeführt (s. a. Abschnitt 5.5). Eine ausführliche Darstellung der absoluten und relativen Lebergewichte sowie der histopathologischen Untersuchungsergebnisse von Leber, Schilddrüse und Niere ist in Tabelle 2 zu finden.

In der 28-tägigen Dosisfindungsstudie mit Schlundsondengabe an Wistar-Ratten wurden ab der niedrigsten Dosis von 125 mg/kg KG und Tag erhöhte absolute und relative Lebergewichte sowie histopathologische Veränderungen dieses Organs festgestellt (BASF SE 2013; ECHA 2016).

In der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Wistar-Ratten traten ab 75 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag, gegeben per Schlundsonde, Effekte an der Leber auf, deren Inzidenz und Schweregrad mit steigender Dosis zunahmen. So kam es ab dieser Dosis zu hepatozellulärer Hypertrophie bei den männlichen und weiblichen Tieren und zu periportal und midzonalen Vakuolisierungen bei den weiblichen Tieren. Bei den männlichen Tieren wurden die letztgenannten Veränderungen bei 225 mg/kg KG und Tag beobachtet. Relative und absolute Lebergewichte waren ab 75 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren um mindestens 20% erhöht. Als weiterer Ausdruck einer lebertoxischen Wirkung war die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei den weiblichen Tieren ab 75 mg/kg KG und Tag erhöht. Bei den weiblichen Tieren traten ab 25 mg/kg KG und Tag erniedrigte Gesamt-Thyroxin- (T4)-Konzentrationen ohne Dosisabhängigkeit und ohne histologisches Korrelat in der Schilddrüse auf. Daher wurden die erniedrigten T4-Konzentrationen als toxikologisch nicht relevant angesehen. Die männlichen Tiere wiesen ab 25 mg/kg KG und Tag in der Schilddrüse follikuläre Zellhypertrophien in leichter Ausprägung auf. Inzidenz und Schweregrad dieser histologischen Veränderung waren nicht dosisabhängig und lagen im Bereich der Hintergrundwerte. Damit wurden sie ebenfalls als nicht advers angesehen (BASF SE 2014 b; ECHA 2016). Als NOAEL für Lebertoxizität ergab sich 25 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG und Tag.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

Tab. 1 Studien zur Wirkung von octyliertem Diphenylamin nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar (Crl: Wi(Han)), 5 ♂	Dosisfindungsstudie, 28 Tage, 0, 125, 300 mg/kg KG u. Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, in Maiskeimöl, Reinheit: 100%	kein NOAEL; ab 125 mg/kg KG: Plasma: ALP ↑, Gesamtbilirubin ↓, Leber: abs. Gew. ↑ (125 mg/kg KG: 23%; 300 mg/kg KG: 29%), rel. Gew. ↑ (17%, 22%), minimale bis leichte hepatozelluläre Hypertrophie (Schweregrad dosisabhängig ↑), minimale Einzelzellnekrosen, lymphoide Zellinfiltrate (Schweregrad dosisabhängig ↑); 300 mg/kg KG: Plasma: RBC, Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert ↓, keine substanzbedingte Mortalität	BASF SE 2013; ECHA 2016
Ratte, Wistar (Crl: Wi(Han)), 10 ♂ u. 10 ♀	OECD-Prüfrichtlinie 422, ♂: 28 Tage, ♀: 39–45 Tage, 0, 25, 75, 225 mg/kg KG u. Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, in Maiskeimöl, Reinheit: 100%, 5 ♂ u. 5 ♀ für FOB, lo- komotorische Aktivität, klinische Pathologie, Organgewichte, Histo- pathologie	25 mg/kg KG: NOAEL Lebertoxizität; ab 25 mg/kg KG: ♂: Schilddrüse: follikuläre Zellhypertrophie (leichte Ausprägung, keine Dosisabhängigkeit, im Bereich der Hintergrundwerte, nicht advers); ♀: Plasma: Gesamt-T4 ↓ (ohne Dosisabhängigkeit, Schilddrüse unauffällig, nicht toxikologisch relevant); ab 75 mg/kg KG: Plasma: Gesamtbilirubin ↑, Albumin ↓, Gallensäuren ↓, Leber: hepatozelluläre Hypertrophie; ♂: Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (mindestens 20%); ♀: Plasma: ALP ↑, Gesamtprotein ↓, Leber: periportale/midzonale Vakuolisierungen; 225 mg/kg KG: Plasma: anorganisches Phosphat ↓, Leber: akzentuierte lobuläre Muster, Entfärbung; ♂: Plasma: ALP ↑, Glucose ↑, Gesamt-T4 ↓; Leber: Vergrößerung, periportale/midzonale Vakuolisierungen; Niere: rel. Gew. ↑ (10%); ♀: Plasma: Cholesterin ↑, Niere: Akkumulation von braunem Pigment in minimaler Ausprägung, nicht-advers; keine substanzbedingte Mortalität, 1 ♀ Muttertier aufgrund von verlängertem Geburtsvorgang getötet; keine auffälligen Befunde bei: klinischem Erscheinungsbild, Hämatologie, FOB, KG, Futterverbrauch	BASF SE 2014 b; ECHA 2016

ALP: alkalische Phosphatase; RBC: Erythrozytenzahl; FOB: „Functional Observation Battery“; T4: Thyroxin

Tab. 2 Organgewichte der Leber und Inzidenzen histologischer Befunde am Versuchsende der Studie mit octyliertem Diphenylamin nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten (BASF SE 2014 b)

Organ Befunde	Kontrolle	25 mg/kg KG u. Tag	75 mg/kg KG u. Tag	125 mg/kg KG u. Tag
Leber, Gewicht	♂: 10	♂: 10	♂: 10	♂: 10
Anzahl untersuchter Tiere	♀: 5	♀: 5	♀: 5	♀: 5
abs.		♂: +19,1% ♀: + 3,9%	♂: +22,5% ♀: +17,1%	♂: +48,9% ♀: + 5,1%
rel.		♂: +19,7% ♀: -0,3%	♂: +23,9% ♀: +16,7%	♂: +53,8% ♀: +11,3%
Leber, Histologie	♂: 5	♂: 5	♂: 6	♂: 8
Anzahl untersuchter Tiere	♀: 5	♀: 5	♀: 5	♀: 5
hepatozelluläre Hypertrophie				
minimal	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 6 ♀: 1	♂: 2 ♀: 2
leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 6 ♀: 4
Vakuolisierungen Zone 1/2				
minimal	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 2	♂: 3 ♀: 3
leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 5 ♀: 1
mäßig	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 2
Schilddrüse, Histologie	♂: 5	♂: 5	♂: 5	♂: 5
Anzahl untersuchter Tiere	♀: 5	♀: 0	♀: 0	♀: 5
Hypertrophie der follikulären Zellen				
minimal	♂: 1 ♀: 2	♂: 2 ♀: 0	♂: 2 ♀: 0	♂: 5 ♀: 1
leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 2 ♀: 0	♂: 3 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0
Niere, Histologie	♂: 5	♂: 1	♂: 0	♂: 5
Anzahl untersuchter Tiere	♀: 5	♀: 5	♀: 5	♀: 5
Akkumulation von braunem Pigment				
minimal	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 3

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde an drei männlichen Neuseeländer-Kaninchen jeweils 0,5 ml unverdünntes octyliertes Diphenylamin vier Stunden lang semiokklusiv auf die geschorene Rückenhaut aufgetragen. Nach Ablesungen nach einer Stunde sowie nach 24, 48 und 72 Stunden und sieben Tagen ergab sich ein primärer Reizwert von 2,83 bei einem Maximalwert von 8,0. Am Ende der Beobachtungszeit von sieben Tagen hatten sich alle Ödeme zurückgebildet, es verblieben bei zwei Tieren klar abgegrenzte Erytheme. Die Substanz wurde als leicht hautreizend bewertet (Ciba-Geigy 1983 a; ECHA 2016).

5.3.2 Auge

Drei männlichen Weißen-Neuseeländer-Kaninchen wurde in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 jeweils 0,1 ml unverdünntes octyliertes Diphenylamin in den Bindehautsack eines Auges gegeben. Die Ablesungen nach einer Stunde und nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach sieben Tagen führten zu mittleren Reizwerten von 0 für Cornea (Maximum: 4), 0 für Iris (Maximum: 2), 0 bis 2 für Konjunktiven (Maximum: 3) und 0 bis 1 für Chemosis (Maximum: 4). Bis auf eine leichte hyperämische Wirkung an den Konjunktiven eines Tieres waren alle Veränderungen innerhalb von sieben Tagen vollständig reversibel. Die Substanz wurde als leicht augenreizend bewertet (Ciba-Geigy 1983 b; ECHA 2016).

5.4 Allergene Wirkung

Octyliertes Diphenylamin führte in einem Maximierungstest zu einem negativen Ergebnis. Die intradermale und die topische Induktionsbehandlung erfolgten mit einer 5%igen Zubereitung in Baumwollsaamenöl bzw. mit der unverdünnten Substanz nach vorangehender Behandlung mit einer 10%igen Zubereitung von Natriumdodecylsulfat in Vaseline. Bei der Auslösebehandlung mit dem unverdünnten Gemisch zeigte keines der 20 Meerschweinchen bei den Ablesungen nach 24 und 48 Stunden eine Reaktion (Ciba Geigy 1994 f; ECHA 2016). Auch vier weitere Produktchargen lieferten nach dem Testprotokoll das gleiche Ergebnis (Ciba Geigy 1994 e, g, h, j).

Hingegen fanden sich in Untersuchungen mit zwei anderen Produktchargen nach dem gleichen Protokoll nicht Kennzeichnungs-relevante Ergebnisse (weniger als 30% der Tiere mit positiver Reaktion) mit positiven Reaktionen bei jeweils 3 von 20 Tieren (Ciba Geigy 1994 c, i). In einem weiteren, analog durchgeführten Maximierungstest zeigte eines von 20 Tieren eine Reaktion bei der ersten, aber keines der Tiere bei der zweiten Ablesung (Ciba Geigy 1994 d; ECHA 2016).

Keines der zehn Meerschweinchen reagierte in einem Maximierungstest positiv, in dem 5%ige Zubereitungen des Gemisches in Paraffinöl für die intradermale und die topische Induktionsbehandlung (nach vorangehender Behandlung mit 10%igem Natriumdodecylsulfat in Vaseline) sowie für die Auslösebehandlung verwendet wurden (Ciba Geigy 1986).

Negative Ergebnisse in Maximierungstests mit zwei „Destillaten“ (k.w.A.; Ciba Geigy 1994 a, b) werden für die Bewertung ebenso wenig herangezogen wie positive Befunde mit einem Wirkstoffgemisch, das 2% octyliertes Diphenylamin enthielt (k.w.A.; Ciba Geigy 1992) und mit einer nach einem älteren Produktionsverfahren hergestellten Produktcharge (k.w.A.; Ciba Geigy 1984).

Ein Bühler-Test mit Applikationen von jeweils 0,4 ml des unverdünnten Gemisches führte ebenfalls bei keinem der 20 behandelten Meerschweinchen zu einer Reaktion (Ciba Geigy 1994 k; ECHA 2016).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der Studie an Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (s. Abschnitt 5.2.2) traten bis zur höchsten Dosis von 225 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag keine Effekte auf die Fertilität oder die Reproduktionsorgane auf. Ab 75 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag kam es bei männlichen und weiblichen Tieren zu Effekten in der Leber. Ein Muttertier wurde aufgrund eines verlängerten Geburtsvorganges getötet. Der NOAEL für Fertilität lag bei 225 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag, der NOAEL für Parentaltoxizität betrug 25 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG und Tag und der NOAEL für Fetotoxizität 75 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG und Tag aufgrund der erhöhten postnatalen Mortalität (s. Abschnitt 5.5.2) (BASF SE 2014 b; ECHA 2016).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Es liegen keine pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien mit einer vollständigen Untersuchung der Feten auf viszerale und skelettale Missbildungen vor.

In der Studie an Wistar-Ratten nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 (s. Abschnitt 5.2.2) war bei 225 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag die durchschnittliche Anzahl der Nachkommen pro Wurf erniedrigt (7,9; Kontrolle: 10,9). Ein Muttertier hatte nur vier Nachkommen. Falls dieses Muttertier mit den vier Nachkommen in der statistischen Auswertung unberücksichtigt blieb, ergab sich ein mittlerer Wert von 8,4 Nachkommen pro Wurf. Zudem war bei 225 mg/kg KG und Tag die postnatale Mortalität der Nachkommen mit acht verstorbenen Nachkommen aus drei Würfen erhöht; bei der Kontrolle Null. Daher kann ein substanzbedingter Effekt nicht ausgeschlossen werden. Weitere fetotoxische Effekte wie Körpergewichtserniedrigung oder klinische Anzeichen bzw. substanzbedingte Befunde bei der makroskopischen Untersuchung und der Nekropsie wurden nicht beobachtet. Der NOAEL für Fetotoxizität lag bei 75 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität betrug 25 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG und Tag (BASF SE 2014 b; ECHA 2016).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In bakteriellen Genmutationstests ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 471 an den *Salmonella*-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 erwies sich octyliertes Diphenylamin (Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen. Ohne bzw. mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wurden die Konzentrationen 0; 7,81; 15,6; 31,3; 62,5; 125; 250; 500 und 1000 µg/ml bzw. 0; 1,95; 3,91; 7,81; 15,6; 31,3; 62,5; 125 und 250 µg/ml eingesetzt. Da es zur Präzipitation der Testsubstanz kam, wurden die Tests wiederholt. Die Konzentrationen für die Untersuchungen ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems betrugen 0; 19,5; 39,1; 78,1; 156; 313; 625; 1250 und 2500 µg/ml. Im Wiederholungsexperiment mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wurden die Konzentrationen 0; 7,81; 15,6; 31,3; 62,5; 125; 250; 500 und 1000 µg/ml verwendet. Es kam wiederum bei allen Konzentrationen zur Präzipitation der Testsubstanz, wobei die Präzipitate ab 500 µg/ml bei Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems das bakterielle Wachstum überdeckten. Die Untersuchung am Stamm TA1537 wurde wiederholt, da die Positivkontrollen 9-Aminoacridin bzw. Benzo(a)-pyren (ohne bzw. mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems) im ersten Versuch nicht das erwartete Ergebnis erbrachten (Ciba-Geigy 1989; ECHA 2016).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Der kritische Effekt ist die Lebertoxizität bei Wistar-Ratten nach wiederholter Schlundsondengabe.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Reaktionsprodukte des Diphenylamins mit 2,4,4-Trimethylpenten (octyliertes Diphenylamin) bestehen aus einem Gemisch von Diphenylaminen mit unterschiedlichem Typ und Ausmaß der Substitution der Phenylgruppen. Es gibt keine repräsentative Zusammensetzung. Solche Reaktionsprodukte werden zu den UVCB-Stoffen (Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials) gezählt, da die Zusammensetzung quantitativ nicht exakt bestimmt werden kann. Da in den Reaktionsprodukten keine genau charakterisierten Substanzen vorhanden sind und zudem die Zusammensetzung nicht definiert ist, kann für ein solches Gemisch kein MAK-Wert abgeleitet

werden. Octyliertes Diphenylamin wird daher dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet, und eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien mit einer vollständigen Untersuchung der Feten auf viszerale und skelettale Missbildungen vor. In der Studie an Wistar-Ratten nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 war die postnatale Mortalität der Nachkommen bei 225 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag erhöht. Der NOEL für Fetotoxizität lag bei 75 mg octyliertem Diphenylamin/kg KG und Tag und der NOEL für Maternaltoxizität betrug 25 mg octyliertes Diphenylamin/kg KG und Tag (BASF SE 2014 b; ECHA 2016). Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor. An den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 erwies sich octyliertes Diphenylamin als nicht mutagen (Ciba-Geigy 1989; ECHA 2016). Die Substanz wird nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe bzw. Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Die akute dermale Toxizität ist gering, zur Aufnahme über die Haut liegen keine Studien vor und die Berechnung der Hautresorption mit mathematischen Modellen ist nicht möglich. Deshalb wird das Gemisch nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine klinischen Befunde und lediglich negative oder nicht Kennzeichnungs-relevante Ergebnisse (weniger als 30% der Tiere mit positiver Reaktion) aus experimentellen Untersuchungen am Tier mit und ohne Verwendung von Adjuvans vor. Octyliertes Diphenylamin wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- ACC RAPA (American Chemistry Council Rubber and Plastic Additives) Panel (2003) Substituted Diphenylamines Category Justification and Testing Rationale, American Chemistry Council, Washington DC, NE, USA
- BASF SE (2013) Benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene – repeated-dose 28-day toxicity study in Wistar rats – range-finding study – administration by gavage. BASF SE, Ludwigshafen, Projektnummer: 30C0227/13S019, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2014 a) Benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene – metabolome analysis conducted for a screening study in Wistar rats administration by gavage for 29 days. BASF SE, Ludwigshafen und metanomic GmbH, Berlin, Projektnummer: 99C0227/13C105, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2014 b) Combined 28-day repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene in rats by oral gavage. WIL Research Europe B.V., DD's-Hertogenbosch, Niederlande, Projektnummer: 504867 und 504869, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1982) Report – Acute oral LD₅₀ in the rat. Ciba-Geigy Sisseln, Stein, Schweiz, Projektnummer: 821521, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht

- Ciba-Geigy (1983 a) Report – Acute skin irritation study in the rabbit. Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, Projektnummer: 821523, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1983 b) Report – Acute eye irritation/corrosion study in the rabbit. Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, Projektnummer: 821522, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1984) Report on skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs, Ciba-Geigy Limited, Projektnummer: 840672, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1986) Final Report – Modified maximization test, Ciba-Geigy Limited, Projektnummer: 861164, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1988) Summary Report – Exploratory acute dermal toxicity in the rat. Ciba-Geigy Sisseln, Stein, Schweiz, Projektnummer: 884247, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1989) Salmonella COBAS bact pilot test (Test for mutagenic effects on bacteria). Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, Projektnummer: 884248, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1992) Skin sensitisation test in the Guinea pig maximisation test, Ciba-Geigy Limited, Projektnummer: 914118, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 a) Contact Hypersensitivity in albino Guinea pigs maximization test, RCC Group, Projektnummer: 366276, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 b) Contact Hypersensitivity in albino Guinea pigs maximization test, RCC Group, Projektnummer: 366287, Ciba-Geigy, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 c) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1105-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 d) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1104-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 e) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1112-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 f) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1111-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 g) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1109-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 h) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1108-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 i) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1106-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 j) Guinea pig maximization test for topically applied test materials, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1113-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Geigy (1994 k) Modified Buehler dermal sensitization study in Guinea pigs, Stillmeadow Inc., Projektnummer: 1103-94, Ciba-Geigy Corp., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene (CAS Number 68411-46-1), joint submission, first publication 20.12.2010, last modification 09.01.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2009) Screening-level Hazard Characterization, Substituted Diphenylamines Category. US EPA, Washington, DC, USA