

# Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl)dithiophosphorato-S,S']dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdän

## MAK-Begründung

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *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*

<sup>2</sup> *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

Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl)-dithiophosphorato-S,S']-dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdän;  
Thyreotropin; Niere;  
Toxizität; Genotoxizität;  
Reproduktionstoxizität;  
Sensibilisierung

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated bis[O,O-bis(2-ethylhexyl) dithiophosphorato-S,S']dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdenum [68958-92-9; 72030-25-2] considering all toxicological end points. A study described in the ECHA registration dossier that was carried out according to OECD Test Guideline 422 found increased kidney weights in male rats and elevated levels of thyroid-stimulating hormone in female rats at 100 mg/kg body weight and day. As the percentage change in kidney weights was not specified and the study was not made available to the Commission, a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived and bis[O,O-bis(2-ethylhexyl) dithiophosphorato-S,S']dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdenum has been assigned to Section IIb of the List of MAK and BAT Values. Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl) dithiophosphorato-S,S']-dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdenum was not found to be genotoxic in vitro; neither in vivo genotoxicity data nor carcinogenicity studies are available. There is no clear evidence of a contact sensitizing potential and no data for sensitization of the respiratory tract. Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl) dithiophosphorato-S,S']dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdenum is not expected to be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts.

### Citation Note:

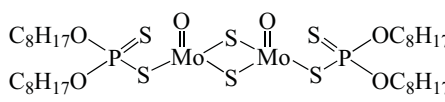
Hartwig A, MAK Commission.  
Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl)-dithiophosphorato-S,S']-dioxodi- $\mu$ -thioxodimolybdän.  
MAK-Begründung. MAK  
Collect Occup Health Saf. 2022  
Mrz;7(1):Doc001.  
[https://doi.org/10.34865/mb6895892kskd7\\_1or](https://doi.org/10.34865/mb6895892kskd7_1or)

Manuskript abgeschlossen:  
11 Mrz 2021

Publikationsdatum:  
31 Mrz 2022

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



<b>MAK-Wert</b>	<b>nicht festgelegt, vgl. Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste</b>
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	Molybdän, bis[O,O-bis(2-ethylhexyl)phosphorodithioato-κS,κS']dioxodi-μ-thioxodi-, (Mo-Mo)
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Bis(2-ethylhexoxy)-sulfanyliden-sulfido-λ <sup>5</sup> -phosphan;molybdän
CAS-Nr.	68958-92-9 72030-25-2
Formel	 <p style="text-align: center;">C<sub>32</sub>H<sub>68</sub>Mo<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>6</sub></p>
Molmasse	995,12 g/mol (ECHA 2020)
Schmelzpunkt	k. A.; flüssig bei 20 °C (ECHA 2020)
Siedepunkt bei 1013 hPa	k. A. (ECHA 2020)
Dichte bei 20 °C	1,25 oder 1,28 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2020)
Dampfdruck	< 0,000015 hPa (20 °C); < 0,00004 hPa (25 °C) (ECHA 2020)
log K <sub>ow</sub> bei 20 °C	≥ 8,7 (ECHA 2020)
Löslichkeit	≤ 250 ng/l Wasser (ECHA 2020)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≅ 41,29 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≅ 0,0242 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Hydrolysestabilität	Hydrolyse wegen geringer Wasserlöslichkeit nicht zu bestimmen (ECHA 2020)
Stabilität	Zersetzung ab 200 °C (ECHA 2020)
Herstellung	k. A.
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Zusatz in (Kühl-)Schmierstoffen (ECHA 2020)
Einsatzkonzentration	In nichtwassermischbaren Kühlschmierstoffen 1–2,5 % (ECHA 2020; Houghton 2016)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2020). Die Angabe für die Verwendung/Herstellung von Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl)dithiophosphorato-S,S']dioxodi-μ-thioxodimolybdän (BDDT) im europäischen Wirtschaftsraum beträgt 10–100 Tonnen pro Jahr (ECHA 2020).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die physikochemischen Eigenschaften weisen auf eine geringe inhalative, orale und dermale Aufnahme von BDDT hin.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 für subchronische Toxizität und einem Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität treten ab 100 mg/kg KG und Tag bei männlichen Ratten erhöhte Nierengewichte und bei weiblichen Ratten erhöhte Werte an Thyreotropin auf.

Aus den In-vitro-Studien ergeben sich keine Hinweise, dass BDDT reizend an humaner Haut wirkt. Hinweise auf eine irritative Wirkung im BCOP (bovine cornea opacity and permeability)-Test an Rindercornea wurden im EpiOcular Eye Irritation Test nicht bestätigt.

Ein Local Lymph Node Assay zeigt ein fragliches, allenfalls grenzwertig positives Ergebnis zur hautsensibilisierenden Wirkung. Klinische Befunde zur kontakt- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

Fertilitätsschädigende oder perinataltoxische Effekte werden bis zur höchsten Dosis von 400 mg BDDT/kg KG und Tag nicht festgestellt.

BDDT ist in vitro in Bakterien und Säugerzellen nicht aneugen, klastogen oder mutagen. Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es liegen keine Studien zur Resorption, Verteilung und Ausscheidung von BDDT vor.

Nach wiederholter oraler Gabe an Ratten (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)) traten substanzbedingte Effekte auf, was einen Hinweis darauf gibt, dass der Stoff in gelöster Form aufgenommen werden kann.

Die inhalative Exposition gegen BDDT wird durch den niedrigen Dampfdruck ( $\leq 4 \times 10^{-5}$  hPa) limitiert, kann jedoch in Form von Aerosolen erfolgen, wie sie beim Einsatz als Kühlschmierstoffkomponente auftreten können. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit wird eine Löslichkeit in dem die Atemwege überziehenden Mukus nicht angenommen. Eine Resorption über das Epithel des Atemtraktes ist außerdem durch die hohe Molmasse von BDDT eingeschränkt.

Zur dermalen Aufnahme liegen keine Daten vor. Eine Abschätzung der Aufnahme über die Haut ist auch mit Modellen (Fiserova-Bergerova et al. 1990; Tibaldi et al. 2014) nicht möglich, da der  $\log K_{OW} > 6$  ist (ECHA 2020) und damit außerhalb des Gültigkeitsbereichs der Modelle liegt. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und hohen Molmasse ist eine relevante Aufnahme von BDDT über die Haut jedoch nicht zu vermuten.

### 3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 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

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 423 wurden weibliche Crlg:Wistar-Ratten (n = 3) einmalig mittels Gavage mit 2000 mg BDDT/kg KG behandelt und anschließend 14 Tage nachbeobachtet. Es traten gekrümmte Körperhaltung, unkoordinierte Bewegungen und Piloarrektion am 1. und 2. Tag auf, jedoch keine Mortalität. Ebenfalls wurde kein Effekt auf das Körpergewicht festgestellt. Die makroskopische Untersuchung nach 14 Tagen zeigte keine auffälligen Befunde (ECHA 2020).

#### 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 Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur kombinierten Erfassung der subchronischen Toxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität erhielten je zehn weibliche und männliche Crlg:Wistar-Ratten pro Dosis und Geschlecht mittels Schlundsonde BDDT (keine Angabe zur Reinheit) in Maiskeimöl. Männliche Ratten wurden 29 Tage lang, weibliche Ratten, welche Nachkommen gebären, für 51–62 Tage täglich mit 0, 25, 100 oder 400 mg BDDT/kg KG behandelt. Zusätzliche Tiere, welche nicht verpaart wurden, wurden mit 400 mg BDDT/kg KG und Tag behandelt (männliche Tiere 29 Tage, weibliche 55 Tage) und anschließend 28–29 Tage nachbeobachtet.

Da diese Studie nicht im Original bezogen werden konnte, werden die im Registrierungsdossier beschriebenen Befunde wiedergegeben.

Alle weiblichen und männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe (400 mg/kg KG und Tag) hatten helle und weiche Faeces ab dem 4. Behandlungstag. Bei den männlichen Tieren trat dies bis zum 7. Tag nach Beendigung der Exposition auf. Bei weiblichen Tieren persistierten weiche Faeces bis etwa eine Woche vor Behandlungsende und die helle Verfärbung der Faeces bis zum Behandlungsende; während der Nachbeobachtungszeit traten keine abnormen Faeces bei den weiblichen Tieren auf. Gekrümmte Haltung wurde bei allen Tieren der Hochdosisgruppe ab dem 10. Behandlungstag beobachtet, bei den männlichen Tieren bis zum 3. Tag nach Behandlungsende, bei den meisten weiblichen Tieren bis etwa eine Woche vor Behandlungsende (4/9 Tieren zeigten gekrümmte Haltung bis zum Ende der Behandlung). Piloarrektion wurde bei allen Tieren der Hochdosisgruppe vom 10. bis 16. Behandlungstag beobachtet und zusätzlich bei einem weiblichen Tier am 17. Behandlungstag. Die absoluten und relativen Lebergewichte (k. A. zur prozentualen

Veränderung) waren bei beiden Geschlechtern bei 400 mg/kg KG und Tag erhöht. Bei den männlichen Tieren waren ab 100 mg/kg KG und Tag die absoluten und relativen Nierengewichte erhöht, bei den weiblichen Tieren der 400-mg/kg-Gruppe nur das absolute Nierengewicht. In der Hochdosisgruppe trat zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie bei den männlichen Tieren mit minimalem Ausmaß, bei weiblichen mit minimal bis geringfügigem Ausmaß auf und korrelierte mit erhöhtem Lebergewicht. Follikuläre Zellhypertrophie der Schilddrüse trat bei den weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe mit erhöhter Inzidenz und bis zu einem geringfügigen Schweregrad auf. Alle zuvor genannten Befunde an den Organen waren in der Nachbeobachtungszeit reversibel. Bei Behandlungsende wurden in der 400-mg/kg-Gruppe statistisch signifikant erhöhte Werte der Alaninaminotransferase (ALT) und Gallensäuren sowie statistisch signifikant verringerte Werte von Alkalischer Phosphatase (ALP), Bilirubin (bei männlichen Tieren auch bei 100 mg/kg KG und Tag) und Kalium beobachtet, welche jedoch nicht bis zum Ende der Erholungsphase persistierten. Nur bei den weiblichen Tieren waren die Cholesterin-Werte statistisch signifikant verringert und Harnstoff-Werte signifikant erhöht, was auch nach der Erholungsphase nicht vollständig reversibel war. Im Vergleich mit historischen Kontrollen lagen die Werte für ALT und Harnstoff leicht über dem 95. Perzentil, die Werte für Bilirubin lagen weit unter den historischen Kontrollwerten. Die Mittelwerte für ALP, Gallensäuren, Cholesterin und Kalium lagen im Bereich der historischen Kontrollwerte. Bei weiblichen Tieren waren Serumspiegel für Thyreotropin (TSH) bei 100 und 400 mg/kg KG und Tag auf das 1,94-Fache bzw. 1,74-Fache teilweise nicht statistisch signifikant erhöht (k.w.A.), lagen aber im Bereich der historischen Kontrollen. Thyroxin (T4) war unverändert. Hörvermögen, Pupillenreflex und statischer Aufrichtreflex waren normal bei allen untersuchten Tieren. Die Griffstärken der vorderen und hinteren Extremitäten waren in der Hochdosisgruppe um 13–20 % reduziert verglichen mit den Kontrolltieren, allerdings im Bereich der historischen Kontrollen. Die Autoren sehen den NOAEL bei 100 mg/kg KG und Tag (ECHA 2020). Jedoch traten ab dieser Dosis bei den männlichen Tieren erhöhte Nierengewichte sowie bei weiblichen Tieren erhöhte Werte an TSH auf.

Die Effekte auf die Nieren und den TSH-Gehalt werden von der Kommission als potentiell kritisch betrachtet. Da die Studie nicht im Original vorliegt und detaillierte, prozentuale Angaben zu den Nieren-Veränderungen und Angaben zur Statistik bei den TSH-Werten nicht vorliegen, können die Effekte nicht abschließend beurteilt werden.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 431 wurde rekonstruierte humane Epidermis (nicht transformierte menschliche Keratinozyten) mit 50 µl unverdünntem BDDT für drei Minuten oder eine Stunde (je n = 2) behandelt. Die Viabilität lag im Vergleich zur Kontrolle nach 3-minütiger Behandlung bei 93 %, nach einer Stunde bei 92 % und die Substanz zeigte somit kein irritatives Potential in diesem Test. Die Positivkontrolle 8 N Kaliumhydroxid-Lösung zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2020).

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 439 wurde rekonstruierte humane Epidermis für 15 ± 0,5 Minuten mit 25 µl unverdünntem BDDT behandelt und 42 Stunden lang ohne Substanz nachinkubiert. Durch die Behandlung verminderte sich die Viabilität auf 89 % im Vergleich zu unbehandeltem Gewebe. Die Tests gaben somit keinen Hinweis auf ein irritierendes Potential der Substanz. Die Positivkontrolle 5%ige Natriumdodecylsulfat-Lösung zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2020).

**Fazit:** BDDT zeigte in In-vitro-Tests zur Prüfung einer hautreizenden Wirkung kein irritatives Potential.

### 5.3.2 Auge

Im BCOP-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 437 wurde die Cornea von drei Rindern mit 750 µl unverdünntem BDDT für 10 ± 1 Minuten behandelt und anschließend für 120 ± 10 Minuten nachinkubiert. Der In-vitro-Reizwert IVIS betrug 5,3. Bei einem IVIS-Wert von ≤ 3 gilt ein Stoff als nicht augenreizend oder -schädigend und es erfolgt laut global harmonisiertem Einstufungssystem (GHS) keine Einstufung, bei ≥ 55 gilt ein Stoff als ätzend oder stark reizend und es erfolgt

die Einstufung als augenschädigend (UN-GHS-Kategorie 1). Der Wert für die Hornhauttrübung betrug 2,2 und für die Durchlässigkeit 0,206. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an. Demnach führt BDDT zu Effekten an der Hornhaut des Auges, jedoch nicht zu irreversiblen Augenschäden (ECHA 2020).

In einem Test mit rekonstruiertem humanem Cornea-ähnlichem Epithel (EpiOcular Eye Irritation Test) nach OECD-Prüfrichtlinie 492 zeigte BDDT keine irritative Wirkung. Die Behandlung des Gewebes (n=2) erfolgte für 30 ± 2 Minuten mit 50 µl unverdünntem BDDT mit einer Nachinkubationszeit von 120 ± 15 Minuten und bedingte eine Gewebeviabilität von 110 % der Kontrolle. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an. Abweichungen zur OECD-Prüfrichtlinie wurden für diesen Test bezüglich der Vorbehandlungs- und Nachbehandlungszeit angegeben (k. w. A.), welche nach Angabe der Autoren die Aussagekraft der Studie nicht beeinflussen (ECHA 2020).

**Fazit:** BDDT führte in einem In-vitro-Test zur Prüfung einer augenreizenden Wirkung an Rindercornea zu keinem eindeutigen Ergebnis. Ein weiterer Test zeigte kein irritatives Potential an humanem Cornea-ähnlichem Epithel. BDDT wurde deshalb abschließend als nicht irritativ am Auge bewertet (ECHA 2020).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung von BDDT wurde in einem Local Lymph Node Assay an weiblichen CBA/J-Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie 429 untersucht. Die Stimulationsindices waren 1,8; 2,2 und 3,0 für die eingesetzten Konzentrationen von 25 %, 50 % und 100 % (w/v) in Aceton/Olivenöl (4:1) (ECHA 2020). Aufgrund der großen Streuung der Vergleichswerte in der Vehikel-Kontrollgruppe ist das Ergebnis des Tests jedoch fraglich.

BDDT sollte weiterhin in vitro im KeratinoSens-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 442D untersucht werden. Laut der Autoren war es jedoch nicht möglich, die Testsubstanz in einem für den KeratinoSens-Test kompatiblen Lösemittel zu lösen (k. w. A.) (ECHA 2020).

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

In einer kombinierten Studie für subchronische Toxizität und einem Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe [Abschnitt 5.2.2](#) und [5.5.2](#)) wurden bei Ratten bis zur höchsten Dosis von 400 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf den Östrus-Zyklus, die Spermien oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet (ECHA 2020). Der NOAEL für Effekte auf die Fertilität liegt damit bei 400 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der kombinierten Studie für subchronische Toxizität und einem Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe [Abschnitt 5.2.2](#) und [5.5.1](#)) wurden bis zur höchsten Dosis keine Effekte auf Überleben und Körpergewicht der Jungtiere bis zum 4. Postnataltag festgestellt. Die Ergebnisse und NOAEL zur subchronischen Toxizität der Elterntiere sind im [Abschnitt 5.2.2](#) beschrieben. Die Körpergewichtsentwicklung der dosierten Muttertiere unterschied sich nicht von derjenigen der Kontrolltiere. Der NOAEL für perinatale Toxizität liegt bei 400 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (ECHA 2020). Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 beinhaltet keine vollständige Untersuchung der Teratogenität.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Die In-vitro-Daten zur Genotoxizität von BDDT sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

BDDT war negativ im Mutagenitätstest mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und E. coli WP2 uvrA im Konzentrationsbereich von 5,4–1600 µg/Platte, jeweils mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung. Zytotoxizität wurde nicht erreicht, jedoch wurde bis zur Präzipitation getestet, die ab 512 µg/Platte auftrat (ECHA 2020).

Im Mikronukleustest mit humanen Lymphozyten (Angaben zu Geschlecht und Anzahl der Spender fehlen) nach OECD-Prüfrichtlinie 487 wurde BDDT bis 125 µg/ml bzw. 250 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems untersucht und war negativ. Die Behandlung mit BDDT erfolgte für drei Stunden mit und ohne oder 24 Stunden ohne Zusatz metabolischer Aktivierung (ECHA 2020).

Bis zu präzipitierenden oder zytotoxischen Konzentrationen wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Mutationsrate im TK<sup>+/−</sup>-Test in L5178Y-Mauslymphomzellen durch Zugabe von BDDT induziert, weder in An- noch Abwesenheit von metabolischer Aktivierung (ECHA 2020). Es wurde in diesem Test nicht zwischen kleinen und großen Kolonien unterschieden.

Zusammengefasst zeigt BDDT weder in Bakterien noch in Säugerzellen in vitro eine aneugene, klastogene oder mutagene Wirkung.

**Tab. 1** In-vitro-Studien zur Genotoxizität von BDDT (ECHA 2020)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	
					−m. A.	+m. A.
Genmutation	E. coli WP2 uvrA	0; 5,4; 17; 52; 164; 512; 1600 µg/Platte	–	nicht zytotoxisch; Präzipitation ≥ 512 µg/Platte	–	–
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	≤ 1600 µg/Platte	–	nicht zytotoxisch; Präzipitation ≥ 512 µg/Platte	–	–
MN	humane Lymphozyten	3 h Inkubation: ±m. A.: 0, 31, 63, 125 µg/ml; 24 h Inkubation: −m. A.: 0; 7,8; 16; 31; 63; 125; 250 µg/ml	–	nicht zytotoxisch; Präzipitation ≥ 125 µg/ml	–	–
TK <sup>+/−</sup> -Test	kultivierte murine Lymphoblasten (L5178Y)	3 h Inkubation: −m. A.: 0; 0,3; 0,6; 1,3; 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 20; 25 µg/ml; +m. A.: 0; 0,3; 0,6; 1,3; 2,5; 7,5; 15; 30; 62,5 µg/ml; 24 h Inkubation: −m. A.: 0; 0,16; 0,31; 0,63; 1,25; 2,5; 5; 10; 20 µg/ml	–	−m. A.: 3 h: zytotoxisch ≥ 15 µg/ml; 24 h: Präzipitation ≥ 20 µg/ml; +m. A.: 3 h: Präzipitation ≥ 62,5 µg/ml	–	–

m. A.: metabolische Aktivierung; MN: Mikronuklei; TK: Thymidin-Kinase

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.



## 6 Bewertung

Nach oraler Gabe an Ratten treten bei männlichen Tieren erhöhte Nierengewichte und bei weiblichen Tieren erhöhte TSH-Werte auf.

**MAK Wert und Spitzenbegrenzung.** Es liegen keine Untersuchungen mit inhalativer Exposition vor. In vitro wirkt BDDT weder haut- noch augenreizend. In einer nicht im Original vorliegenden Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 sind als sensitivste Endpunkte bei einer Dosis von 100 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren erhöhtes Nierengewicht und bei weiblichen Tieren erhöhte TSH-Werte beschrieben (ECHA 2020). Angaben zur prozentualen Veränderung des Nierengewichts und detaillierte Daten zur TSH-Erhöhung fehlen. Da die Studie nicht im Original vorliegt, kann aus dieser Untersuchung kein MAK-Wert abgeleitet werden und der Stoff wird dem Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Aus der kombinierten Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 lässt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 400 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, ableiten. Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 beinhaltet keine vollständige Untersuchung der Teratogenität. Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Krebserzeugende Wirkung und keimzellmutagene Wirkung.** Genotoxizitätstests mit *Salmonella typhimurium* und Mauslymphomzellen verliefen negativ. Ein Mikronukleustest an menschlichen Lymphozyten ergab kein klastogenes oder aneugenes Potential für BDDT. In-vivo-Daten zur genotoxischen oder kanzerogenen Wirkung liegen zu dem Stoff nicht vor. Es erfolgt daher weder eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene noch für Kanzerogene.

**Hautresorption.** Hierzu liegen keine Daten vor. Aufgrund des  $\log K_{OW}$  von  $> 8,7$  ist auch die Anwendung der Modelle zur Berechnung der Hautresorption nicht möglich (Abschnitt 3.1). Die geringe Wasserlöslichkeit und hohe Molmasse von ca. 1000 g/mol sprechen gegen eine relevante Aufnahme über die Haut. Daher wird der Stoff nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde beim Menschen und nur ein Local Lymph Node Assay mit fraglichem und allenfalls grenzwertig positivem Ergebnis vor. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht vorhanden. BDDT wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Bis[O,O-bis(2-ethylhexyl) dithiophosphorato-S,S']dioxodi-μ-thioxodimolybdenum (CAS Number 68958-92-9 or 72030-25-2). Registration dossier. Joint submission, first publication 18 Mar 2019, last modification 13 Mar 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/27857/1/1>, abgerufen am 13 Mrz 2020
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Houghton (2016) GARIA 2609 M-16. Sicherheitsdatenblatt. Dortmund: Houghton Deutschland GmbH. [https://shop.maagtechnic.ch/hlr-system/maagtechnic/datasheets/shell/garia%202609%20m-16%20msds\\_d%20v1%20clp.pdf](https://shop.maagtechnic.ch/hlr-system/maagtechnic/datasheets/shell/garia%202609%20m-16%20msds_d%20v1%20clp.pdf), abgerufen am 06 Jul 2020
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>