

# 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol)

## 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](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

### Keywords

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol); Schilddrüse; Allgemeiner Staubgrenzwert, einatembare Fraktion; Genotoxizität; Kanzerogenität; Reproduktionstoxizität; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Spitzenbegrenzung

Citation Note:  
Hartwig A, MAK Commission.  
2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol). MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Mrz;7(1):Doc003.  
[https://doi.org/10.34865/mb9066kskd7\\_1or](https://doi.org/10.34865/mb9066kskd7_1or)

Manuskript abgeschlossen:  
24 Feb 2021

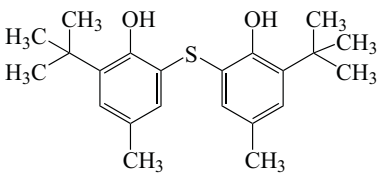
Publikationsdatum:  
31 Mrz 2022

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



## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 2,2'-thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) [90-66-4] considering all toxicological end points. 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) is neither irritating to the human skin in vitro nor irritating to the eyes of rabbits. In a gavage study carried out according to OECD Test Guideline 422, the incidence and severity (minimal to slight) of follicular hypertrophy in the thyroid glands of male rats were increased at 150 mg/kg body weight and day and above. Additionally slight changes in the colloid were observed at 500 mg/kg body weight and day. The Commission determined a NOAEL of 50 mg/kg body weight and day for this study. This dose has been scaled to a concentration of 10 mg/m<sup>3</sup> I (inhalable fraction), a level of exposure protective against systemic effects. As 2,2'-thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) is used diluted in metal-working fluids, the technically based limit value of 10 mg/m<sup>3</sup> prevents toxicity if the dissolved solid is inhaled during this application. To prevent the induction of unspecific effects in the respiratory tract by the poorly soluble substance (< 8 µg/l water), the maximum concentration at the workplace (MAK value) has been set at the level of the general dust limit value of 4 mg/m<sup>3</sup> I. Peak limitation is regulated in accordance with Section Vf) and g) of the List of MAK and BAT Values. A study carried out according to OECD Test Guideline 422 does not include a complete investigation of teratogenicity. Therefore, 2,2'-thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) has been assigned to Pregnancy Risk Group D. The substance is not genotoxic in vitro and there are no in vivo data. No carcinogenicity study has been performed. Skin contact is expected to make a relatively minor contribution to systemic toxicity. The available data show no evidence of sensitization.

<b>MAK-Wert (2021)</b>	<b>4 mg/m<sup>3</sup> E</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2021)</b>	<b>vgl. Abschnitt Vf) und g) der MAK- und BAT-Werte-Liste</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2021)</b>	<b>Gruppe D</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Synonyma</b>	Bis(5-methyl-3-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)monosulfid 6,6'-Di-tert-butyl-2,2'-thiodi-p-kresol 2,2'-Dihydroxy-3,3'-di-tert-butyl-5,5'-dimethyldiphenylsulfid 2,2'-Thiobis(6-tert-butyl-p-kresol) 2,2'-Thiobis(6-(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol)
<b>Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)</b>	2-tert-Butyl-6-(3-tert-butyl-2-hydroxy-5-methylphenyl)sulfanyl-4-methylphenol
<b>CAS-Nr.</b>	90-66-4
<b>Formel</b>	
	<chem>C22H30O2S</chem>
<b>Molmasse</b>	358,5 g/mol
<b>Schmelzpunkt</b>	82,7–83,9 °C (ECHA 2019)
<b>Siedepunkt bei 970 hPa</b>	305 °C (ECHA 2019)
<b>Dichte bei 20 °C</b>	1,135 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2019)
<b>Dampfdruck bei 20 °C</b>	0,00000609 hPa (ECHA 2019)
<b>log K<sub>ow</sub></b>	> 6,5 bei 25 °C (ECHA 2019)
<b>Löslichkeit</b>	< 8 µg/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2019)
<b>Hydrolysestabilität</b>	k. A.
<b>Stabilität</b>	k. A.
<b>Herstellung</b>	k. A.
<b>Reinheit</b>	99,8 % (ECHA 2019)
<b>Verunreinigungen</b>	k. A.
<b>Verwendung</b>	Antioxidans und Hitzestabilisator (Special Chem 2020)

Einsatzverbote	k. A.
Einsatzkonzentration	in Hydraulikflüssigkeiten und Schmierstoffen: 0,2%; in Kühlschmierstoffen: k. A. (Hartwig und MAK Commission 2018)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2019).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften lassen vermuten, dass 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) weder inhalativ noch oral oder dermal gut aufgenommen wird.

Eine kombinierte Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe mit einem Screening-Test zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 führt nur bei männlichen Ratten zu Effekten. Ab 150 mg/kg KG und Tag treten in der Schilddrüse ein Anstieg von Inzidenz und Schweregrad (minimal bis leicht) einer folliculären Hypertrophie sowie bei 500 mg/kg KG und Tag Veränderungen des Kolloid (minimal bis leicht) auf. Fertilitätsschädigende oder perinataltoxische Effekte werden bis zur höchsten Dosis nicht beobachtet.

In einem Mutagenitätstest an verschiedenen Salmonella-typhimurium-Stämmen, einem TK<sup>+/−</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen und einem Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen, alle drei nach OECD-Prüfrichtlinien durchgeführt, war 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) nicht genotoxisch. Es liegen keine Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder zur kanzerogenen Wirkung vor.

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) wirkt weder hautreizend an humaner Haut in vitro noch augenreizend beim Kaninchen. Es liegen keine klinischen Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) vor. In einem Local Lymph Node Assay wurde bis zu einer Konzentration von 50 % kein sensibilisierendes Potential festgestellt.

## 2 Wirkungsmechanismus

Zur Wirkung auf die Schilddrüse liegen keine mechanistischen Daten vor.

Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit ist für eine etwaige A-Fraktion der staubförmigen Substanz eine Akkumulation in der Lunge zu vermuten, die bei einer Überladung zu kanzerogenen Effekten an der Lunge führen kann. Informationen zum aerodynamischen Durchmesser eines Handelsprodukts zeigen jedoch, dass es nicht in alveolengängiger Form vorliegt (ECHA 2019). Es ist unbekannt, ob mit der Substanz auch Produkte mit anderen aerodynamischen Durchmessern produziert werden.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Der sehr geringe Dampfdruck ( $6,09 \times 10^{-6}$  hPa bei 20 °C) und der hohe Siedepunkt ( $\geq 305$  °C) lassen keine Exposition der Atemwege gegen die dampfförmige Substanz vermuten. Die Angaben zu einem staubförmigen Handelsprodukt zeigen, dass dieses die Thorakalebene aufgrund des großen aerodynamischen Durchmessers (90 % < 480  $\mu\text{m}$ ; 50 % < 184  $\mu\text{m}$ ; 10 % < 47  $\mu\text{m}$ ) (ECHA 2019) nicht erreicht. Ob die Substanz auch in lungengängigen Durchmessern hergestellt wird oder werden kann, ist unklar.

In der Studie mit wiederholter oraler Gabe an Ratten (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)) traten mit der in Propylenglykol gelösten Substanz bei 150 mg/kg KG und Tag Schilddrüseneffekte auf. Dies weist auf eine orale Aufnahme von gelöstem 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) in unbekannter Menge hin.

Zur dermalen Aufnahme gibt es keine experimentellen Daten. Eine Abschätzung der Aufnahme über die Haut ist auch mit Modellen (Fiserova-Bergerova et al. 1990; Tibaldi et al. 2014) nicht möglich, da der  $\log K_{OW}$  in einer nach OECD-Prüfrichtlinie 117 durchgeführten Studie > 6 ist (ECHA 2019) und damit außerhalb des Gültigkeitsbereichs der Modelle liegt. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit ist eine relevante Aufnahme von 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) über die Haut jedoch nicht zu vermuten.

### 3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung zur akuten Toxizität aus dem Jahr 2017 nach OECD-Prüfrichtlinie 423 wirkte 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) in einer Dosis von 2000 mg/kg KG an sechs weiblichen Wistar-Ratten nicht letal. Es traten keine behandlungsbedingten klinischen Symptome oder makroskopischen Befunde auf. Das Körpergewicht war innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen ebenfalls unbeeinflusst (ECHA 2019).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

An fünf männlichen und fünf weiblichen Wistar-Ratten wurde im Jahr 2017 mit 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) ein Limit-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 402 durchgeführt. Die 24-stündige semi-okklusive Exposition von angeteigtem Testmaterial wirkte in einer Dosis von 2000 mg/kg KG nicht letal. Es traten keine behandlungsbedingten klinischen Symptome oder makroskopischen Befunde auf. Das Körpergewicht war in der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen ebenfalls unbeeinflusst. Eine lokale Reizwirkung trat nicht auf (ECHA 2019).

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer kombinierten Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe und einem Screening-Test zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurde 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) täglich via Gavage an jeweils zehn männliche bzw. weibliche Wistar-Ratten verabreicht. Die Dosierungen betragen 0, 50, 150 oder 500 mg/kg KG und Tag, gelöst in Propylenglykol. In einer Dosisfindungsstudie trat bei der höchsten Dosierung von 500 mg/kg KG und Tag bei allen drei weiblichen Tieren (keine männlichen Tiere getestet) gesträubtes Fell auf, bei zwei Tieren stagnierte die Körpergewichtszunahme, bei einem nahm sie um 4 % ab. Zudem war die Futteraufnahme reduziert. In der Hauptstudie wurden die männlichen und weiblichen Tiere nach 14 Tagen Expositionszeit 14 Tage lang verpaart und währenddessen weiter exponiert. Für die männlichen Tiere endete die Expositionszeit nach 31 Tagen, für die weiblichen nach dem 13. Postnataltag der Nachkommen, was 50 bis 56 Tagen Expositionszeit entsprach. Es traten weder Mortalität noch behandlungsbedingte klinische Symptome auf. Die Futteraufnahme, Körpergewichte und Körpergewichtszunahme waren von der Behandlung unbeeinflusst. Hämatologie, klinische Chemie und Serum-T4-Spiegel waren ohne substanzbedingten Befund. Ebenfalls ohne behandlungsbedingte Effekte waren die neurologischen Untersuchungen. Die Organgewichte der behandelten Tiere unterschieden sich nicht von denen der Kontrolltiere. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund. Die in [Tabelle 1](#) aufgeführten Schilddrüsenbefunde der männlichen Tiere zeigten einen Anstieg in Inzidenz und Schweregrad (minimal bis leicht) an follikulärer Hypertrophie ab 150 mg/kg KG und Tag sowie minimale bis leichte Veränderungen des Kolloids bei 500 mg/kg KG und Tag (Charles River Laboratories Den Bosch B.V. 2017).

**Tab. 1** Schilddrüsenbefunde bei männlichen Ratten nach 31 Tagen oraler Exposition gegen 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Charles River Laboratories Den Bosch B.V. 2017)

	Dosis (mg/kg KG)			
	0	50	150	500
Anzahl untersuchter Tiere	5	5	5	5
follikuläre Hypertrophie				
minimal	1	1	3	1
leicht	0	0	1	4
Veränderungen des Kolloids				
minimal	0	0	0	1
leicht	0	0	0	3

Nach Angaben der Autoren beträgt der parentale NOAEL 150 mg/kg KG und Tag basierend auf den histopathologischen Befunden in der Schilddrüse der männlichen Tiere bei 500 mg/kg KG und Tag (Charles River Laboratories Den Bosch B.V. 2017). Die beobachteten Schilddrüsenhypertrophien in dieser Ausprägung sind häufig zunächst adaptiv und reversibel. Schilddrüsenhypertrophien können Vorläufer von Schilddrüsenhyperplasien sein. Aus epidemiologischen Untersuchungen weiß man, dass mit dem Auftreten von Schilddrüsenhyperplasien, die über längere Zeit bestehen, auch das Risiko des Auftretens von Schilddrüsenkarzinomen steigt. Eine Relevanz für den Menschen ist nicht auszuschließen. Daher sieht die Kommission den NOEL bei 50 mg/kg KG und Tag, da bei 150 mg/kg KG und Tag die Dosis-Wirkungs-Kurve der Veränderungen an der Schilddrüse beginnt, wenn auch der Effekt bei 150 mg/kg KG und Tag alleine nicht advers ist.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einem bereits in [Abschnitt 5.1.3](#) beschriebenen Limit-Test aus dem Jahr 2017 nach OECD-Prüfrichtlinie 402 führte die 24-stündige semiokklusive Behandlung mit angeteigtem 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) bei fünf männlichen und fünf weiblichen Wistar-Ratten zu keiner lokalen Reizwirkung auf der rasierten Rückenhaut (ECHA 2019).

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) wurde in einem In-vitro-Test mit rekonstruierter humaner Epidermis nach OECD-Prüfrichtlinie 431 auf seine Ätzwirkung untersucht. Das EpiSkin<sup>TM</sup>(SM)-Testsystem zeigt die Reiz- bzw. Ätzwirkung einer Substanz über die Bestimmung der zytotoxischen Wirkung im MTT-Test (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid-Test) an. Wenn die relative Zell-Viabilität (Lebensfähigkeit) nach vier Stunden Inkubation unter 35 % der Negativkontrolle liegt, wird die Substanz als ätzend bewertet. Die Behandlung der Zellen mit 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) führte zu einer Zell-Viabilität von 87,4 % der Negativkontrolle, somit wurde die Substanz als nicht ätzend bewertet. Die mitlaufende Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2019).

In einem weiteren In-vitro-Test mit rekonstruierter humaner Epidermis im EpiSkin<sup>TM</sup>(SM)-Testsystem wurde 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) nach OECD-Prüfrichtlinie 439 auf seine Reizwirkung untersucht. Die Haut wurde 15 Minuten lang gegen die Testsubstanz exponiert, danach gewaschen und weitere 42 Stunden ohne Testsubstanz gehalten. Wenn die relative Zell-Viabilität im MTT-Test unter 50 % der Negativkontrolle liegt, wird die Substanz als reizend bewertet. Die Behandlung der Zellen mit 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) führte zu einer Zell-Viabilität von 76,5 % der Negativkontrolle, somit wurde die Substanz als nicht hautreizend bewertet. Die mitlaufende Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2019).

### 5.3.2 Auge

In einer Untersuchung auf Augenreizung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 an drei Weißen Neuseeländer-Kaninchen war 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) nicht reizend. Nach Instillation von 0,1 g Testsubstanz in jeweils ein Kaninchenauge wurde nach einer Stunde eine Spülung der Augen durchgeführt, da sich die feste Substanz noch im Auge befand. Zu diesem Zeitpunkt waren eine leichte Rötung der Konjunktiven, Schwellung der Bindehaut und Tränenfluss zu beobachten. Nach 24, 48 und 72 Stunden traten keine Befunde mehr auf (ECHA 2019).

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) wurde am isolierten Hühnerauge nach OECD-Prüfrichtlinie 438 auf seine Augenreizwirkung untersucht. Hierzu wurden 30 mg 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) auf das Auge appliziert und nach zehn Sekunden abgewaschen. Die Testsubstanz zeigte keine Reizwirkung. Die mitlaufenden Positiv- und Negativkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2019).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay an weiblichen CBA/Ca-Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie 429 wurde 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) in drei Konzentrationen zwischen 10 und 50 % (maximale Löslichkeit) in Aceton/Olivenöl (4:1 v/v) getestet, wobei sich Stimulationsindices von 1,1; 1,1 und 1,2 ergaben (ECHA 2019). Damit ist das Ergebnis als negativ zu bewerten.

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) wurde im Direct Peptide Reactivity Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 442C geprüft. Die Testung ergab keine Hinweise auf eine Reaktivität (ECHA 2019), jedoch ist das negative Testergebnis mit einer Unsicherheit behaftet, da nicht alle Validitätskriterien erfüllt waren (Präzipitatbildung).

Ferner wurde mit 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) ein weiterer In-vitro-Test, der Keratino-Sens-Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 442D, durchgeführt. Für die Substanz wurde ein negatives Testergebnis erhalten



(ECHA 2019). Das negative Ergebnis ist allerdings mit Unsicherheit behaftet, da mit einer Konzentration von 250 µM bereits keine stabile Dispersion hergestellt werden konnte. Das Protokoll der OECD-Prüfrichtlinie fordert als Validierungskriterium eine stabile Dispersion bis zu einer Konzentration von < 1000 µM.

#### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.5 Reproduktionstoxizität

#### 5.5.1 Fertilität

In einer im [Abschnitt 5.2.2](#) beschriebenen kombinierten Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 traten bei den weiblichen Ratten bis zur höchsten Dosis von 500 mg/kg KG und Tag keine adversen Effekte auf. Männliche Tiere hatten ab 150 mg/kg KG und Tag marginale, bei 500 mg/kg KG und Tag minimale bis leichte folliculäre Schilddrüsenhypertrophien und bei 500 mg/kg KG und Tag Veränderungen des Kolloids. Bis zur höchsten Dosis wurden keine substanzbedingten Effekte auf die Reproduktionsparameter festgestellt. Untersucht wurden Verpaarung, Fertilität, Trächtigkeitsindex, Zeit bis zur Paarung, Zahl der Implantationen, Östrus-Zyklus, Spermien-Profil, histopathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane. Ebenso zeigten sich keine substanzbedingten Effekte auf die Trächtigkeitsrate. Damit ergibt sich ein NOAEL für Effekte auf die Fertilität von 500 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (Charles River Laboratories Den Bosch B.V. 2017; ECHA 2019).

#### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Entwicklungstoxizitätsstudien liegen nicht vor.

In der bereits beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 traten bis zur höchsten Dosis von 500 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf Dauer der Trächtigkeit, Geburt, Geschlechterverhältnis der Nachkommen, frühe postnatale Entwicklung, Körpergewichte der Nachkommen, anogenitale Abstände, Ausbildung der Areolen und T4-Konzentrationen, sowie keine Befunde bei der makroskopischen Untersuchung der Schilddrüsen bei den Nachkommen auf (Charles River Laboratories Den Bosch B.V. 2017; ECHA 2019). Daher ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 500 mg/kg KG und Tag.

Da in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 bei den Nachkommen nur eine externe, keine skelettale und viszerale Untersuchung erfolgt, ist die Untersuchung der Teratogenität nicht vollständig abgedeckt.

### 5.6 Genotoxizität

#### 5.6.1 In vitro

In einem Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und E. coli WP2 uvrA wirkte 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8%) in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht genotoxisch. Es wurden Konzentrationen bis 5000 µg/Platte getestet, wobei keine Zytotoxizität auftrat, aber Präzipitat-Bildung bei der höchsten Konzentration (ECHA 2019).

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8%) war im Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht klastogen. Im ersten Ansatz wurden V79-Zellen des Chinesischen Hamsters drei Stunden lang gegen Konzentrationen bis zu 250 µg/ml ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems und bis zu 500 µg/ml mit metabolischem Aktivierungssystem exponiert und die Zellen nach weiteren 20 Stunden analysiert. Ab 83,33 ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems bzw. 166,67 µg/ml in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems fand Präzipitatbildung statt, ab 27,78 µg/ml deutliche Zytotoxizität (63%). Da versehentlich zu wenig Zellen ausgesät worden waren, wurde ein zweiter Testansatz

verworfen und ein dritter durchgeführt. In diesem Ansatz wurden die V79-Zellen drei Stunden lang gegen Konzentrationen bis zu 10 µg/ml ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems und bis zu 500 µg/ml in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems exponiert und die Zellen nach weiteren 20 Stunden analysiert. Auch hier traten, ähnlich wie im ersten Ansatz, Präzipitatbildung und deutliche Zytotoxizität ab 6 µg/ml (65 %) ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems auf. In keinem der Ansätze kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg an Zellen mit chromosomalen Aberrationen (ECHA 2019).

Im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen nach OECD-Prüfrichtlinie 490 wurde 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) in Aceton als nicht genotoxisch bewertet. Es wurde bis zur Zytotoxizität bzw. Löslichkeitsgrenze getestet. Die Expositionszeit der Zellen betrug drei Stunden in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems mit Konzentrationen von bis zu 2000 µg/ml und in einem weiteren Ansatz 24 Stunden ohne metabolisches Aktivierungssystem mit Konzentrationen bis 70 µg/ml. Positive Befunde wurden fast ausschließlich bei stark zytotoxischen Konzentrationen mit einem relativen Gesamtwachstum (RTG) von < 10 % beobachtet. Nur in einem von zwei Ansätzen war bei einem RTG von 18 % die Mutationshäufigkeit nach dreistündiger Inkubation ohne Zugabe des metabolischen Aktivierungssystems nur bei 62,5 µg/ml zwar statistisch signifikant, ohne jedoch den Wert für einen biologisch relevanten Anstieg der Mutationshäufigkeiten zu übersteigen. Im zweiten Versuchsansatz mit den gleichen Bedingungen kam es zu keinem Anstieg der Mutationshäufigkeiten. Insgesamt wurde dieser Test deshalb als negativ bewertet (ECHA 2019).

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind follikuläre Hypertrophie und leichte Veränderungen des Kolloids der Schilddrüse bei männlichen Ratten nach wiederholter oraler Gabe. Es liegen keine Angaben zur Wirkung beim Menschen vor.

**MAK-Wert.** 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) wirkt weder hautreizend an humaner Haut in vitro noch augenreizend beim Kaninchen.

In einer kombinierten Studie zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe und einem Screening-Test zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 weisen die Schilddrüsen der männlichen Ratten einen Anstieg von Inzidenz und Schweregrad (minimal bis leicht) an follikulärer Hypertrophie ab 150 mg/kg KG und Tag sowie leichte Veränderungen des Kolloids bei 500 mg/kg KG und Tag auf. Die Kommission sieht den NOEL der Studie bei 50 mg/kg KG und Tag (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)).

Zur oralen Resorption liegen keine quantitativen Angaben vor. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOEL von 50 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur 5-tägigen Arbeitswoche (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen. Die orale und inhalative Resorption wird in diesem Fall nicht in die Rechnung einbezogen, da aufgrund der Schwerlöslichkeit des Stoffes die E-Fraktion, die im oberen Respirationstrakt deponiert wird, abgeschluckt wird und damit die Resorption nach inhalativer Exposition der nach oraler Exposition entspricht. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 122,5 mg/m<sup>3</sup>. Da dieser Wert von einem NOEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2), und eine mögliche Zunahme der Effekte mit der Zeit (1:6) einzuberechnen



ist, würde eine Konzentration von 10,2 mg/m<sup>3</sup> und mit dem Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 10 mg/m<sup>3</sup> für die einatembare Fraktion resultieren.

2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) ist ein Feststoff. Die Wasserlöslichkeit ist < 8 µg/l bei 20 °C. Um auch vor einer unspezifischen Wirkung des schlecht löslichen Stoffs im Respirationstrakt zu schützen, wird der MAK-Wert für 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) in Höhe des Allgemeinen Staubgrenzwertes von 4 mg/m<sup>3</sup> für die E-Fraktion (Greim 1997) festgesetzt. Dieser Wert schützt auch vor einer möglichen systemischen Wirkung, da aus der oralen Gabe des gelösten Stoffes an Ratten ein MAK-Wert von 10 mg/m<sup>3</sup> resultieren würde.

Im (Kühl-)Schmierstoff liegt der Stoff gelöst vor, und hier könnten Aerosole gebildet werden. Da für Kühlschmierstoffe der technisch basierte Grenzwert von 10 mg/m<sup>3</sup> einzuhalten ist, der Stoff zudem in der Anwendung verdünnt vorliegt, ist eine systemische Toxizität bei Aufnahme des gelösten Feststoffs in der Kühlschmierstoffanwendung nicht zu erwarten.

**Spitzenbegrenzung.** Die Spitzenbegrenzung erfolgt nach Abschnitt Vf) und g) der MAK- und BAT-Werte-Liste.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Entwicklungstoxizitätsstudien liegen nicht vor.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Gavage-Gabe an Wistar-Han-Ratten traten bis zur höchsten Dosis von 500 mg/kg KG und Tag keine substanzbedingten Effekte auf die Nachkommen oder die Trächtigkeitsparameter auf, weswegen dies der NOAEL für perinatale Toxizität ist (Charles River Laboratories Den Bosch B.V. 2017; ECHA 2019).

Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 beinhaltet keine vollständige Untersuchung der Teratogenität. Daher wird 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** In einem Mutagenitätstest an verschiedenen Salmonella typhimurium-Stämmen, einem TK<sup>+</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen und einem Chromosomenaberrationstest mit V79-Zellen, die alle drei nach OECD-Prüfrichtlinien durchgeführt wurden, war 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) (Reinheit 99,8 %) nicht genotoxisch. Es liegen keine Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder zur kanzerogenen Wirkung vor. Auf Basis dieser Daten wird 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) nicht in eine Kategorie für Kanzerogene oder Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Es liegen keine experimentellen Studien zur Aufnahme über die Haut vor. Die dermale LD<sub>50</sub> ist höher als 2000 mg/kg KG. Eine Abschätzung der Aufnahme über die Haut ist mit den Modellen nicht möglich, da der log K<sub>OW</sub> > 6 ist. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit ist keine systemisch relevante Aufnahme von 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) über die Haut zu vermuten. Daher wird der Stoff nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen keine klinischen Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) vor. In einem Local Lymph Node Assay wurde bis zu einer Konzentration von 50 % kein sensibilisierendes Potential festgestellt. 2,2'-Thiobis(4-methyl-6-tert-butylphenol) wird daher nicht mit „Sh“ markiert. Daten zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen fehlen, so dass ebenfalls keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

## 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

- Charles River Laboratories Den Bosch B.V. (2017) Combined 28-day repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of LOWINOX®TBP-6 in rats by oral gavage including preliminary dose-range finding study. Laboratory report No. 513606, 01 Sep 2017, 's-Hertogenbosch: Charles River Laboratories, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) 6,6'-Di-tert-butyl-2,2'-thiodi-p-cresol (CAS Number 90-66-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 16 May 2018, last modification 03 Apr 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/24643/1/1>, abgerufen am 13 Jan 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>
- Greim H, Hrsg (1997) Allgemeiner Staubgrenzwert. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 25. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0230stwd0025>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(3): 1417–1471. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0215khsd0065>
- Special Chem (2020) Irganox® 1081, Technical Datasheet, supplied by BASF. <https://polymer-additives.specialchem.com/product/a-basf-irganox-1081>, abgerufen am 16 Apr 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>