

N-Tosyl-6-aminocapronsäure

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

N-Tosyl-6-aminocapronsäure;
Toxizität; Komplexbildner;
Entwicklungstoxizität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated *N*-tosyl-6-aminocaproic acid (6-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]hexanoic acid) [78521-39-8] considering all toxicological end points. The substance is a complexing agent. As the influence of the complexing effect and the acid effect on the respiratory tract is not known and inhalation studies are not available, a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived. The NOAEL for developmental effects in rats after oral administration was 100 mg/kg body weight and day. In a gavage study in rats that was carried out according to OECD Test Guideline 422, pup mortality was increased and pup body weights were decreased up to postnatal day 4 at 1600 mg/kg body weight and day. The substance is not genotoxic in bacteria or mammalian cells. Carcinogenicity studies are not available. There is no evidence of a contact sensitizing potential. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

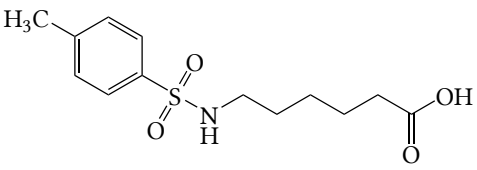
Hartwig A, MAK Commission. N-Tosyl-6-aminocapronsäure. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc008. https://doi.org/10.34865/mb7852139kskd8_1or

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
30 Mrz 2023

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



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	6-[[[(4-Methylphenyl)sulfonyl]amino]hexansäure p-Toluolsulfonyl-ε-aminocapronsäure Tosylaminohexansäure
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	6-[(4-Methylphenyl)sulfonylamino]hexansäure
CAS-Nr.	78521-39-8
Formel	
	$C_{13}H_{19}NO_4S$
Molmasse	285,36 g/mol
Schmelzpunkt	112 °C (ECHA 2021)
Siedepunkt	Zersetzung der Substanz bei Temperaturen über 230 °C (ECHA 2021)
Dampfdruck	$3,98 \times 10^{-9}$ hPa bei 20 °C; $9,11 \times 10^{-9}$ hPa bei 25 °C (exp.) (ECHA 2021)
log K_{OW}	1,96 bei 20 °C (exp.) (ECHA 2021)
Löslichkeit	317 mg/l Wasser bei 25 °C (ECHA 2021)
pKs-Wert	4,44 bei 20 °C (ECHA 2021)
pH-Wert	5,07 (1 g suspendiert in 100 ml Wasser mit pH 6–6,5) (ECHA 2021)
Hydrolysestabilität	k. A.
Stabilität	k. A.
Herstellung	Umsetzung von 6-Aminohexansäure mit Tosylchlorid in einem alkalischen (pH-Wert 11,3 bis 11,7) Wasser/1,4-Dioxan-Gemisch und Ansäuern (Benacerraf und Levine 1962); Umsetzung von Tosylchlorid (gelöst in Tetrahydrofuran) mit 6-Aminohexansäure (gelöst in 1 M Natronlauge) bei pH 9 bis 11 (Avlidis et al. 1988)
Reinheit	kommerzielles Produkt enthält 25 % Wasser
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	als Triethanolaminsalz als Korrosionsinhibitor in Kühlschmierstoffen und Schmierstoffen (Metall-Chemie GmbH & Co. KG 1999)
Einsatzkonzentration	0,2 bis 2,5 % (Metall-Chemie GmbH & Co. KG 1999)

N-Tosyl-6-aminocaprinsäure ist in der Liste der „Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen“ geführt (Hartwig und MAK Commission 2018). Es handelt sich um ein Aminocarbonsäurederivat, das ein Komplexbildner ist.

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2021).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

In einer kombinierten Studie zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität und Toxizität mit wiederholter Verabreichung nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten mit Schlundsondengabe führt N-Tosyl-6-aminocaprinsäure bei der höchsten Dosis von 1600 mg/kg KG und Tag zu einer verringerten Körpergewichtszunahme bei männlichen Tieren sowie zu erhöhter Mortalität und erniedrigten Körpergewichten der Nachkommen am 4. Postnataltag. Die weiblichen Tiere zeigen keine Auffälligkeiten.

Der Stoff wirkt nicht reizend an Haut und Auge von Kaninchen.

Eine allergene Wirkung ist für N-Tosyl-6-aminocaprinsäure nicht belegt.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe treten ab 400 mg/kg KG und Tag bei den Feten verzögerte Ossifikation von Schädelknochen, Metacarpalen und Phalangen sowie ein erniedrigter Prozentsatz männlicher Tiere pro Wurf bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf.

Die vorliegenden Studien geben keine Hinweise darauf, dass N-Tosyl-6-aminocaprinsäure mutagen in Bakterien bzw. Säugerzellen oder klastogen in Säugerzellen wirkt. Studien zur In-vivo-Genotoxizität sowie Inhalations- und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Im Registrierungsdossier wird nur sehr kurz eine Toxikokinetikstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 417 berichtet. Je vier männlichen und weiblichen Wistar-Ratten wurde einmalig 800 oder 1600 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG per Gavage mit Wasser als Vehikel verabreicht. Die Serumkonzentrationen von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure erreichten drei Stunden nach der Verabreichung ihr Maximum und fielen innerhalb von 24 Stunden zurück auf die Bestimmungsgrenze. Da nur Proben von Urin und Faeces genommen und Metaboliten nicht untersucht wurden, ist eine Massenbilanz nicht möglich. Aufgrund der Probenahmebedingungen kann eine Kreuzkontamination nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Konzentrationen von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure in den Faeces waren relativ niedrig. Eine relevante Menge wurde mit dem Urin als unveränderte Substanz ausgeschieden. Die höchsten Konzentrationen in Faeces und Urin wurden sechs und zwölf Stunden nach der Verabreichung festgestellt, und bis 168 Stunden nach Verabreichung konnten noch Spuren von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure nachgewiesen werden. Die Autoren folgerten, dass N-Tosyl-6-aminocaprinsäure nach oraler Gabe leicht aufgenommen wird. Die Metaboliten wurden in der Studie nicht bestimmt (k. w. A.; ECHA 2021). Da der Metabolismus unbekannt ist, keine radioaktiv markierte Substanz verwendet wurde und die Metaboliten nicht untersucht wurden, ist die Höhe der oralen Resorption unklar.

Angaben zur Hautpenetration von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure liegen nicht vor. Die mathematischen Modelle von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und IH SkinPerm (Tibaldi et al. 2014) berechnen unter der Annahme einer gesättigten

wässrigen Lösung, eines $\log K_{OW}$ von 1,96 und einer Molmasse von 235,86 g/mol Fluxe von 3,07 bzw. 0,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 6,15 bzw. 0,51 mg entsprechen.

In Kühlschmierstoff-Zubereitungen wird N-Tosyl-6-aminocaprinsäure als Triethanolaminsalz in einer Maximalkonzentration von 2,5 % (25 g/l) eingesetzt (Hartwig und MAK Commission 2018). Für eine 25-g/l-Lösung berechnet sich für N-Tosyl-6-aminocaprinsäure eine dermale Aufnahme von 485 mg bzw. 40 mg. Da in diesen Zubereitungen die Säure (pKs-Wert: 4,44) vorwiegend dissoziiert vorliegt, überschätzt diese Vorgehensweise die dermale Aufnahme allerdings deutlich.

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 einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 425 an je fünf weiblichen Wistar-Ratten wurde während vier Stunden eine Gesamtdosis von 2000 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG (Reinheit: 99,24 %) per Gavage in je zwei Fraktionen verabreicht (Vehikel: Wasser). Es wurden keine Anzeichen systemischer Toxizität beobachtet; auch die Nekropsie ergab keine auffälligen Befunde. Der orale LD_{50} -Wert beträgt mehr als 2000 mg/kg KG (ECHA 2021).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 402 wurden jeweils fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten 24 Stunden lang okklusiv gegen 2000 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG (Reinheit: 99,24 %) als Paste in Wasser auf der rasierten Rückenhaut exponiert. Es traten weder Todesfälle noch Reizungen an der Applikationsstelle auf. Auch innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit und bei der Nekropsie wurden keine Auffälligkeiten festgestellt. Der dermale LD_{50} -Wert liegt damit über 2000 mg/kg KG (ECHA 2021).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Für N-Tosyl-6-aminocaprinsäure wird im Registrierungsdossier eine kombinierte Studie zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität und Toxizität mit wiederholter oraler Verabreichung nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 berichtet. Dazu wurde N-Tosyl-6-aminocaprinsäure (Reinheit: 99,24 %) je zwölf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten in Dosierun-

gen von 0, 100, 400 oder 1600 mg/kg KG und Tag per Gavage (Vehikel: Wasser) an sieben Tagen pro Woche verabreicht. Die männlichen Tiere wurden insgesamt 54 Tage, zwei Wochen vor der Verpaarung, während der zweiwöchigen Verpaarungszeit und bis einschließlich 26 Tage danach behandelt. Die Exposition der weiblichen Tiere erfolgte insgesamt sieben Wochen, zwei Wochen vor der Verpaarung, während Verpaarung und Trächtigkeit sowie bis zum 3. Tag nach der Geburt. Die Untersuchung der weiblichen Tiere erfolgte am 4. Tag nach der Geburt. In der höchsten Dosisgruppe und in der Kontrollgruppe wurde jeweils zusätzlich eine Satellitengruppe von je fünf Tieren pro Geschlecht mitgeführt. Bei männlichen Ratten war eine dosisabhängig verminderte Körpergewichtszunahme festzustellen, die bei 1600 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant war, jedoch nicht mehr als 10 % betrug. Dieser Effekt trat auch in der Satellitengruppe auf, jedoch nicht bei weiblichen Tieren. Die Futtermittelaufnahme der behandelten Tiere war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert. Nach den Angaben im Registrierungsdossier ist eine Beeinflussung des Körpergewichts durch eine Parasiteninfektion möglich. Denkbar ist auch ein osmotischer Effekt von nicht-resorbierter Testsubstanz im Darm. Die untersuchten Organe bzw. Gewebe wiesen keine auffälligen histologischen Befunde auf. Todesfälle oder adverse klinische Befunde traten nicht auf. Organengewichte sowie hämatologische und klinisch-chemische Parameter der behandelten Tiere wiesen einige statistisch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf, standen jedoch nicht im Bezug zu Dosierungen, wurden nicht durch Ergebnisse aus den Satellitengruppen bestätigt oder waren von geringer biologischer Relevanz. Die Schlussfolgerung im Registrierungsdossier ist, dass N-Tosyl-6-aminocaprinsäure bei der höchsten Dosis von 1600 mg/kg KG und Tag die Körpergewichtszunahme männlicher Ratten verringert. Es wurde ein NOAEL für systemische Toxizität von 400 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG und Tag abgeleitet (siehe auch [Abschnitt 5.5.1](#) und [5.5.2](#)) (ECHA 2021). Im Registrierungsdossier sind verschiedene Angaben zum verabreichten Volumen vorhanden. Der OECD-Prüfrichtlinie 422 zufolge werden weibliche Tiere mindestens bis zum 13. Tag nach der Geburt behandelt. Eine Angabe, warum die Tiere in der Studie bereits am 4. Postnataltag getötet und untersucht wurden, fehlt. Ein möglicher Parasitenbefall ist nicht plausibel, da die Futtermittelaufnahme nicht reduziert war und damit den vermeintlich fehlenden Appetit nicht bestätigt. Zudem zeigten weibliche Tiere keinen Effekt auf die Körpergewichtszunahme. Ein osmotischer Effekt ist auch nicht wahrscheinlich, da die Tiere keinen Durchfall aufwiesen.

Die Originalstudie liegt nicht vor, die kritischen Punkte sind daher nicht überprüfbar. Der NOAEL für systemische Toxizität von 400 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG und Tag wird aus dem Registrierungsdossier übernommen.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

N-Tosyl-6-aminocaprinsäure (k. A. zur Reinheit) wurde in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 auf die rasierte Rückenhaut von drei Neuseeländer-Kaninchen (zwei männliche und ein weibliches Tier) semiokklusiv aufgetragen. Dazu wurden jeweils drei Gaze-Pflaster mit 0,5 g unveränderter Testsubstanz auf den Rücken aufgebracht und unterschiedlich lange exponiert. Beim ersten Tier betragen die Expositionszeiten drei Minuten, eine Stunde bzw. vier Stunden. Da beim ersten Tier keine substanzbedingten Effekte auftraten, wurden die beiden weiteren Tiere jeweils vier Stunden lang exponiert. Die Tiere wurden eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden nach der Entfernung der Pflaster untersucht. Es wurden keine Anzeichen von Rötungen, Schwellungen oder anderer Symptome beobachtet. Die Werte für Ödeme und Erytheme lagen für alle Zeitpunkte bei 0. Die Substanz wurde als nicht reizend an der Kaninchenhaut bewertet (ECHA 2021). Die Testsubstanz wurde nicht angeteigt, wie es in der OECD-Prüfrichtlinie 404 für Feststoffe oder Pulver empfohlen ist.

5.3.2 Auge

In einer Studie nach der Prüfrichtlinie EPA OPPTS 870.2400 wurde ein kommerzielles Produkt, das ca. 75 % N-Tosyl-6-aminocaprinsäure und ca. 25 % Wasser enthält (laut Beschreibung ein weißes Pulver), am Auge von Neuseelän-

der-Kaninchen (zwei männliche und ein weibliches Tier) untersucht. Dazu wurden 0,1 cm³ der Testsubstanz (91 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure) in den Bindehautsack jeweils eines Auges der Kaninchen eingebracht. Nach einer Stunde sowie nach 24, 48 und 72 Stunden wurden keine Opazität der Cornea und keine Iritis beobachtet. Nach 24 Stunden wurde eine Reizwirkung an den Konjunktiven bei allen drei Tieren festgestellt (1 × Grad 0, 1 × Grad 1, 1 × Grad 2 von maximal 3), die sich innerhalb von 72 Stunden wieder zurückentwickelte. Der Reizwert nach 72 Stunden lag bei 0. Damit wurde die Testsubstanz sowie deren wasserfreie Form als nicht reizend am Kaninchenauge angesehen (ECHA 2021).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest wurde in Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 406 an fünf männlichen und fünf weiblichen Pirbright-Hartley-Meerschweinchen mit einem Handelsprodukt bestehend aus 75 % Reinsubstanz und 25 % Wasser durchgeführt. Die intrakutane Induktion erfolgte mit einer 5%igen wässrigen Lösung, die topische Induktion mit einer 5%igen Formulierung in Vaseline. Keines der Tiere zeigte 24 und 48 Stunden nach der Auslösung mit einer 50%igen Formulierung in Vaseline eine positive Reaktion (ECHA 2021). Die eingesetzten Konzentrationen für die topische Induktion und Provokation sind bei diesem Test nicht prüfrichtlinienkonform, und es ist nicht nachvollziehbar, warum für die Provokation eine höhere Konzentration gewählt wurde als für die Induktion.

Es liegt ein negativer Bühlerstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an 20 männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen vor. Die topische Induktion sowie die Provokation erfolgten mit einer 75%igen Formulierung der Substanz (k. A. zur Reinheit) in Alembicol D (vorwiegend Triglyceride der C8- und C10-Fettsäuren von Kokosnussöl). Bei dieser höchstmöglichen Konzentration für die Herstellung einer Formulierung wurde im Vortest keine Irritation beobachtet. Es traten 24 und 48 Stunden nach der Provokation keine Reaktionen auf (Huntingdon Life Sciences Ltd 1999).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe auch [Abschnitt 5.2.2](#) und [5.5.2](#)) hatte die Gabe von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure keine Effekte auf Östruszyklus sowie auf Histologie und Gewichte von Hoden und Nebenhoden zur Folge. Zudem wurden keine Änderungen der Parameter für Verpaarung und Fertilität festgestellt. Es wurde ein NOAEL für Effekte auf die Fertilität von 1600 mg/kg KG und Tag, die höchste Dosis, abgeleitet (ECHA 2021).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Im Registrierungsdossier wird auch eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 erwähnt. In dieser Studie wurden je 24 bis 25 Sprague-Dawley-Ratten gegen 0, 100, 400 oder 1600 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG und Tag vom 5. bis zum 19. Gestationstag per Schlundsonde (k. A. zur Reinheit; Vehikel: destilliertes Wasser) exponiert. Ab 400 mg/kg KG und Tag wiesen die Muttertiere eine geringere Körpergewichtszunahme und ein erniedrigtes Gewicht des graviden Uterus auf (k. A. zur statistischen Signifikanz). Das verringerte Gewicht des graviden Uterus korrelierte mit der leicht erniedrigten mittleren Anzahl der Feten pro Uterus und den erhöhten Präimplantationsverlusten. Zudem kam es bei den Muttertieren ab 400 mg/kg KG und Tag zu dosisabhängig statistisch signifikant geringeren Triiodthyroninwerten (bei den beiden Dosisgruppen: 7,3 bzw. 7,9 %) und bei 1600 mg/kg KG und Tag zu statistisch signifikant erniedrigten Thyroxinwerten (5,6 %). In der Schilddrüse von zwei Muttertieren wurden bei 1600 mg/kg KG und Tag vereinzelt leichte Degenerationen des folliculären Epithels beobachtet, die mit der Abnahme der Schilddrüsenhormone korrelierten. Zudem

zeigte ein weibliches Tier eine leichtgradige C-Zell-Hyperplasie in der Schilddrüse. Der Wert für Thyreoidea-stimulierendes Hormon sowie das absolute und relative Schilddrüsengewicht blieben durch die Behandlung unverändert. Die Feten wiesen ab 400 mg/kg KG und Tag verzögerte Ossifikation von Schädelknochen, Metacarpalen und Phalangen auf. Bei 1600 mg/kg KG und Tag trat bei einem Fetus eine Sternumspalte auf, was bei den historischen Kontrolltieren nicht beobachtet wurde. Des Weiteren war ab 400 mg/kg KG und Tag der Prozentsatz männlicher Tiere pro Wurf im Vergleich zur Kontrolle nicht statistisch signifikant erniedrigt (400 mg/kg KG und Tag: 45,3%; 1600 mg/kg KG und Tag: 44,4%), jedoch niedriger als bei den historischen Kontrollen (54,1%). Bei 1600 mg/kg KG und Tag war zudem bei den weiblichen Feten das Körpergewicht statistisch signifikant erniedrigt und der anogenitale Abstand statistisch signifikant erhöht, bei den männlichen Feten traten Effekte auf Körpergewicht oder anogenitalen Abstand auf. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität liegt bei 100 mg/kg KG und Tag (ECHA 2021). Der von den Autoren diskutierte Zusammenhang zwischen einer Störung der maternalen Schilddrüsenhomöostase und den verzögerten Ossifikationen bei den Feten ist ohne Vorliegen der Originalstudie nicht überprüfbar.

In der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe auch [Abschnitt 5.2.2](#) und [5.5.1](#)) wurden am Tag der Geburt keine Auffälligkeiten bei der äußeren Untersuchung der Jungtiere und deren Körpergewicht festgestellt. Am 4. Postnataltag hingegen war bei der höchsten Dosis von 1600 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl toter Nachkommen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten. Zudem waren geringe, aber statistisch signifikante Unterschiede beim Körpergewicht zwischen der Kontrollgruppe und den 400- und 1600-mg/kg-Gruppen zu verzeichnen. Die Autopsie der Nachkommen, einschließlich der bis dahin gestorbenen Nachkommen, ergab keine Auffälligkeiten. Bei den Muttertieren trat bei der höchsten Dosis von 1600 mg N-Tosyl-6-aminocaprinsäure/kg KG und Tag, bei der das Überleben der Nachkommen bis zum 4. Postnataltag erniedrigt war, keine Toxizität auf. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 1600 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (ECHA 2021). Es ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 400 mg/kg KG und Tag. Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 beinhaltet keine vollständige Untersuchung der Teratogenität.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In einem Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA97, TA98, TA100, TA102 und TA1535 führte N-Tosyl-6-aminocaprinsäure (Reinheit: 99,24%; Vehikel: Dimethylsulfoxid) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte im Vortest nicht vermehrt zu Mutationen. Die Untersuchungen im Haupttest wurden sowohl mittels Platteninkorporation bis zu einer Konzentration von 1000 µg/Platte als auch mittels Präinkubation bis zu einer Konzentration von 500 µg/Platte vorgenommen. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet. In einem zweiten Salmonella-Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 führte die Inkubation mit 75%iger N-Tosyl-6-aminocaprinsäure in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte in den Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu keinem Anstieg von Mutationen. Getestet wurde mit der Platteninkorporations- und in einem zweiten Experiment mit der Präinkubationsmethode. Im Stamm TA1537 wurde nach Präinkubation bei 5000 µg/Platte mit und ohne Zugabe des metabolischen Aktivierungssystems Zytotoxizität beobachtet (ECHA 2021). Im Registrierungsdossier sind keine Einzeldaten der mutagenen und zytotoxischen Endpunkte aufgeführt.

In einem Mikronukleustest nach OECD-Prüfrichtlinie 487 erwies sich N-Tosyl-6-aminocaprinsäure (Reinheit: 95,57%; Vehikel: Dimethylsulfoxid) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in Konzentrationen von bis zu 875 µg/ml als nicht klastogen. Bei Konzentrationen bis 1750 µg/ml trat keine Zytotoxizität auf (ECHA 2021). Aus dem Registrierungsdossier ist nicht ersichtlich, in welchem Zellsystem der Test durchgeführt wurde. Es werden sowohl die TK6-Zelllinie als auch humane periphere Blutlymphozyten genannt. Eine Angabe zu Anzahl und Geschlecht der Blutlymphozytendonoren fehlt. Laut OECD-Prüfrichtlinie 487 wird für primäre humane Blutlymphozyten der Einsatz von Cytochalasin B empfohlen, was ebenfalls nicht erwähnt wird. Ebenfalls wäre die Inkubationsdauer von 24 Stunden zu kurz. Da keine Einzeldaten dargestellt sind, ist das Ergebnis nicht überprüfbar.

N-Tosyl-6-aminocaprinsäure (Reinheit: 99,24 %; Vehikel: Dimethylsulfoxid) hatte in einem HPRT-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 476 an V79-Zellen mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/ml keine mutagenen Effekte zur Folge. Die Plattierungseffizienz war bei der höchsten getesteten Konzentration von 5000 µg/ml in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems um mehr als 80 %, in Anwesenheit um mehr als 100 % reduziert (k. w. A.) (ECHA 2021). Im Registrierungsdossier sind keine Einzeldaten der mutagenen und zytotoxischen Endpunkte aufgeführt.

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6.3 Fazit

Die vorliegenden Studien geben keine Hinweise darauf, dass N-Tosyl-6-aminocaprinsäure mutagen in Bakterien bzw. Säugerzellen oder klastogen in Säugerzellen wirkt.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Die empfindlichsten Endpunkte nach oraler Gabe von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure sind die verringerte Körpergewichtszunahme bei männlichen Ratten sowie die erhöhte Mortalität und die erniedrigten Körpergewichte bei den Nachkommen am 4. Postnataltag. Informationen zu Effekten beim Menschen liegen nicht vor.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Inhalationsstudien liegen nicht vor. Der Stoff wirkt nicht reizend an Haut und Auge von Kaninchen. Der Stoff ist mit einer Wasserlöslichkeit von 0,3 g/l (ECHA 2021) weder leicht- noch besonders schwerlöslich.

Im Registrierungsdossier wird für N-Tosyl-6-aminocaprinsäure ein kombinierter Screening-Test auf Reproduktionstoxizität und Toxizität mit wiederholter Verabreichung an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten mit Schlundsondengabe berichtet. Die Originalstudie liegt nicht vor. Bei der höchsten Dosis von 1600 mg/kg KG und Tag führt der Stoff zu einer verringerten Körpergewichtszunahme männlicher Ratten. Der NOAEL beträgt 400 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 980 mg/m³. Mit der Übertragung der Daten aus dem Tierversuch (1:2) und der Extrapolation auf eine chronische Exposition (1:4, da Studiendauer zwischen subakut und subchronisch) resultiert eine Luftkonzentration von 122,5 mg/m³, woraus ein MAK-Wert von 100 mg/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet werden könnte.

Ein MAK-Wert von 100 mg/m³ würde zwar vor systemischen Effekten schützen, es ist aber unklar, ob es bei dieser relativ hohen Konzentration von N-Tosyl-6-aminocaprinsäure zu einer Akkumulation mit Effekten an den Atemwegen kommt. Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss Komplexbildung und Säurewirkung der Substanz nach Inhalation haben. Solange keine Inhalationsstudie vorliegt, kann kein MAK-Wert abgeleitet werden und der Stoff wird daher dem Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

Bei der Anwendung in Kühlschmierstoffen ist bei der Einsatzkonzentration von 2,5 % und bei Einhaltung des Technik-basierten Grenzwertes von 10 mg/m³ keine gesundheitliche Gefährdung anzunehmen, da die maximale Konzentration nur 0,25 mg/m³ beträgt und es zu keiner Akkumulation kommt, da der Stoff nicht unlöslich ist.

Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. Im Registrierungsdossier wird eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe vom 5. bis zum 19. Gestationstag berichtet. Die Originalstudie liegt nicht vor. Ab 400 mg/kg KG und Tag treten bei den Feten verzögerte Ossifikationen verschiedener Knochen und ein erniedrigter Prozentsatz männlicher Tiere pro Wurf auf. Ab dieser Dosis kommt es auch zu Maternaltoxizität in Form von geringerer Körpergewichtszunahme, erniedrigtem Gewicht des graviden Uterus sowie Hinweisen auf eine Störung der Schilddrüsenhomöostase. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität liegt bei 100 mg/kg KG und Tag (ECHA 2021). In der bereits erwähnten Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 hat N-Tosyl-6-aminocaprinsäure bei der höchsten Dosis von 1600 mg/kg KG und Tag am 4. Postnataltag eine erhöhte Anzahl toter Nachkommen sowie statistisch signifikant erniedrigte Körpergewichte im Vergleich zur Kontrollgruppe zur Folge. Bei dieser Dosis ist es nicht zu maternaltoxischen Effekten gekommen (ECHA 2021). Es ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 400 mg/kg KG und Tag. 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 und keimzellmutagene Wirkung. Die vorliegenden Studien geben keine Hinweise darauf, dass N-Tosyl-6-aminocaprinsäure in vitro genotoxisch wirkt. Studien zur Genotoxizität in vivo liegen nicht vor. Ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung aufgrund der Struktur ergibt sich nicht. Eine Einstufung in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe oder Keimzellmutagene wird daher nicht vorgenommen.

Hautresorption. Zur Bewertung der berechneten dermalen Aufnahmemengen kann ein NOAEL von 400 mg/kg KG und Tag herangezogen werden, der nach einer achtwöchigen täglichen oralen Gabe an Ratten ermittelt wurde. Aus der NAEC von 122,5 mg/m³ lässt sich unter Annahme eines Atemvolumens von 10 m³ in acht Stunden und einer 100%igen inhalativen Resorption für den Menschen eine systemisch tolerable Menge von 1225 mg ableiten. Die berechnete maximale Aufnahme des Stoffs aus einer gesättigten wässrigen Lösung über die Haut unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition, 2000 cm² Hautoberfläche) von 6,5 mg liegt bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. N-Tosyl-6-aminocaprinsäure wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine Befunde am Menschen, sowie keine positiven tierexperimentellen Daten vor. Es erfolgt daher keine Markierung mit „Sh“. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor, daher erfolgt keine Markierung mit „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- Avlidis VH, Chan ED, Pennington L, McParland M, Whitehead M, Coutts IGC (1988) Synthesis of aliphatic amines related to monodansylcadaverine via the oxidative rearrangement of aliphatic amides with phenyl iodosyl bis(trifluoroacetate). *Synth Commun* 18(14): 1615–1624. <https://doi.org/10.1080/00397918808081322>
- Benacerraf B, Levine BB (1962) Immunological specificity of delayed and immediate hypersensitivity reactions. *J Exp Med* 115(5): 1023–1036. <https://doi.org/10.1084/jem.115.5.1023>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021) 6-[[4-Methylphenyl]sulphonyl]amino]hexanoic acid (CAS Number 78521-39-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 25 Jun 2013, last modification 22 Jul 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5536>, abgerufen am 21 Mrz 2022
- 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>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(3): 1417–1471. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0215khsd0065>
- Huntingdon Life Sciences Ltd (1999) Skin sensitization to the guinea-pig (Buehler methode – 3 inductions). Report No. LBL 036/992932/SS, 05 Jul 1999, Cambridgeshire: Huntingdon Life Sciences Ltd, unveröffentlicht
- Metall-Chemie GmbH & Co. KG (1999) Product description ASC Plus®. Hamburg: Metall-Chemie GmbH & Co. KG. https://www.mc-chemie.com/fileadmin/user_upload/mc-chemie/pdf/ASC-Plus-TDS.pdf, abgerufen am 03 Mrz 2021
- 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>