

VERGLEICH DER THEORETISCHEN AUFNAHME MIT KRITERIEN DER H-VERGABE FÜR SIEBEN STOFFE

erstellt im Auftrag von:
Arbeitskreis Epoxidharzinhaltstoffe (AK EIS)



Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Klarstraße 63 • 79106 Freiburg

Bearbeitung:
Franziska Richter
Dr. Karin Heine

Freiburg, 17. Oktober 2025

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	3
2	Methodik.....	5
2.1	Dermale Aufnahme	5
2.2	Toxikologischer Referenzwert.....	6
2.3	Verhältnisbildung	7
3	Stoffspezifische Bewertung	8
3.1.1	1,4-Butandiol-diglycidylether (BDDGE), CAS-Nr. 2425-79-8	9
3.1.2	1,6-Bis(2,3 epoxypropoxy)hexan, CAS-Nr. 933999-84-9	10
3.1.3	C12/C14-Monoglycidylether, CAS-Nr. 68609-97-2	12
3.1.4	Reaktionsmasse von 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2,2-bis ((2,3-Epoxypropoxy)methyl)butan und 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2-((2,3-Epoxypropoxy)methyl)-2-hydroxymethylbutan, EC-Nr. 701-135-4	13
4	Diskussion und Zusammenfassung	16
4.1	Dermale Aufnahme	16
4.2	Toxikologischer Referenzwert.....	16
4.3	Zusammenfassung.....	17
5	Literatur.....	18
Anhang 1 – Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte		20

1 HINTERGRUND

Im Zuge der aktuellen Änderungen der Gefahrstoffverordnung (§ 10a GefStoffV) wurde die Pflicht zur Führung eines Expositionsverzeichnisses ausgeweitet: neben krebserzeugenden und keimzellmutagenen Stoffen der Kategorie 1A und 1B müssen nun auch reproduktionstoxische Stoffe dieser Kategorien dokumentiert werden, sofern sich aus der Exposition eine Gefährdung der Gesundheit ergibt (BMJV, 2024)¹. Diese Neuerung setzt die Änderungsrichtline EU 2022/431 (EU, 2022)² um.

Sieben Reaktivverdünnner wurden auf Basis von kürzlich identifizierten Effekten auf die Fortpflanzung gemäß der europäischen Einstufungs- und Kennzeichnungsverordnung (CLP-VO; EG, 2008) als reproduktionstoxisch Kategorie 1B (Repr. 1B) eingestuft:

Tabelle 1: Stoffe mit einer Neubewertung Repr. 1B

Stoffname	Abkürzung	CAS-Nr.	EG-Nr.	Einstufungen
1,4-Butandiol-diglycidylether	BDDGE	2425-79-8	219-371-7	H360F , H302, H312, H332, H318, H315, H317, H412
1,6-Bis(2,3 epoxypropoxy)hexan	REACH-HDDGE	933999-84-9	618-939-5	H360F , H315, H317, H319, H412
1,6-Hexandiol-diglycidylether*	HDDGE	16096-31-4	240-260-4	H360F , H315, H319, H317, H412
C12/C14-Monoglycidylether	C12/C14-GE	68609-97-2	271-846-8	H360F , H315, H317
Reaktionsmasse von 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2,2-bis ((2,3-Epoxypropoxy)methyl)butan und 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2-((2,3-Epoxypropoxy)methyl)-2-hydroxymethylbutan	REACH- TMP-TGE-Polymer	-	701-135-4	H360F , H314, H317, H318, H341, H411
Trimethylolpropane, (chloromethyl)oxirane polymer **	TMP-TGE-Polymer	30499-70-8	608-489-8	H360F , H314, H317, H318, H341, H411
1,1,1-Tris(glycidyloxy-methyl)propane **	TMP-TGE	3454-29-3	222-384-0	H360F , H314, H317, H318, H341, H411

* Aktualisierung der Einstufung in Zusammenhang mit Substanz EG-Nr. 618-939-5

** Aktualisierung der Einstufung in Zusammenhang mit Substanz EG-Nr. 701-135-4

Da es sich um reproduktionstoxische Stoffe handelt, ist eine Aufnahme in das Expositionsverzeichnis verpflichtend, wenn aus der Gefährdungsbeurteilung nach TRGS 400 hervorgeht, dass eine gefährdende inhalative oder dermale Exposition besteht.

¹ einschließlich aller Änderungen und Berichtigungen bis zum 31.08.2025

² einschließlich aller Änderungen und Berichtigungen bis zum 31.08.2025

Durch Messungen der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU) wurde belegt, dass eine relevante inhalative Exposition gegenüber den oben genannten Reaktivverdünnern bei Verwendung von Expoxidharzen nicht stattfindet.³

Die TRGS 410 (§4, Absatz 2) präzisiert für den dermalen Pfad: „*Beschäftigte sind auch dann in das Verzeichnis aufzunehmen wenn diese Tätigkeiten mit hautresorptiven ... Gefahrstoffen ... ausüben, wenn nach der Gefährdungsbeurteilung gemäß TRGS 401 “Gefährdung durch Hautkontakt – Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen“ eine Gefährdung durch Hautkontakt besteht; dies ist beispielsweise der Fall, wenn das Tragen von Chemikalienschutzhandschuhen als erforderliche Schutzmaßnahme festgelegt wurde.*“ (AGS, 2022)

Da es sich bei den Reaktivverdünnern um hautsensibilisierende Stoffe handelt, welche im Gemisch mit den ebenfalls hautsensibilisierenden Epoxidharzen verwendet werden, wird das Tragen von Handschuhen immer verpflichtend vorgesehen und kann nicht als Kriterium zum Ausschluss einer systemischen Gefährdungssituation herangezogen werden.

Im Auftrag des Arbeitskreis „Epoxidharz-Inhaltsstoffe (AK EIS) soll in diesem Zusammenhang für die in Tabelle 1 genannten Substanzen eine Abschätzung der möglichen dermalen Aufnahme (Bewertung der Hautresorption) und der sich daraus ergebenden Gesundheitsgefährdung erfolgen.

³<https://bauportal.bgbau.de/bauportal-12025/branchenuebergreifend/neue-kennzeichnung-expoxidharzen-gesundheitsgefahr>

2**METHODIK**

Die Grundlage dieser Bewertung bilden die „*Kriterien für die Vergabe der „H“-Markierung*“ der Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (MAK-Kommission) nach der die Gefahr eines Stoffes durch Hautresorption aufgenommen zu werden bewertet wird. Eine Substanz wird dabei mit „H“ markiert, wenn die geschätzte aufgenommene Stoffmenge über die Haut 25 % der Kenngröße der systemischen Toxizität (z. B. NOAEL → systemisch tolerable Stoffmenge) erreicht oder überschreitet (Hartwig und MAK Commission, 2014).

2.1 Dermale Aufnahme

Zur Herleitung der **geschätzten aufgenommenen Stoffmenge nach dermaler Exposition** wurden im vorliegenden Gutachten zunächst die REACH-Registrierungsdossiers der Stoffe nach geeigneten Studiendaten durchsucht (ECHA, 2025; ECHA Dissemination, 2024).

Falls keine experimentellen toxikokinetischen Daten vorlagen, erfolgte die Berechnung der dermalen Penetrationsrate (Flux in mg/cm²/h) für eine gesättigte, wässrige Lösung mit nicht hautreizender Konzentration anhand dreier etablierter mathematischer Modelle aus den physikalisch-chemischen Daten: log K_{ow}, Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit (Korinth et al., 2012). Dazu wurden zunächst für die bereits in vergangenen Forschungsprojekten bearbeiteten Stoffe die relevanten physikalisch-chemischen Daten den entsprechenden Abschlussberichten entnommen (Heine et al., 2012; 2016). Für weitere Substanzen wurden, wenn verfügbar, entsprechende Informationen aus den REACH-Registrierungsdossiers verwendet. Falls diese nicht vorlagen, wurden Daten aus den Datenbanken US EPA CompTox Dashboard⁴, sowie PubChem (NLM, 2025) herangezogen.

Die drei mathematischen Modelle, die für die Berechnung anhand physikalisch-chemischen Daten herangezogen wurden, lauten wie folgt:

- Fiserova-Bergerova et al. (1990):

$$\text{Flux} = \frac{C_{\text{sat}}}{15} \times (0.038 + 0.153 \times P) \times e^{-0.016 \times MW}$$

- Guy und Potts (1993):

$$\text{Flux} = 0.0018 \times P^{0.71} \times \exp(-0.014 \times MW) \times C_{\text{sat}}$$

- Wilschut et al. (1995):

$$\text{Flux} = \frac{I}{\frac{I}{Kp_{sc} + \frac{0.0001519}{\sqrt{MW}}} + \frac{I}{\frac{2.5}{\sqrt{MW}}}} \times C_{\text{sat}}$$

$$\text{Log}Kp_{sc} = -1.326 + 0.6097 \times \text{Log}P - 0.1786 \times MW^{0.5}$$

C_{sat} ist die Sättigungskonzentration (Löslichkeit) in Wasser. P (K_{ow}) ist der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient. LogP (= LogK_{ow}) ist der dezimale Logarithmus des Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten. E und exp sind die Basis des natürlichen Logarithmus (2,718). MW ist das Molekulargewicht (Korinth et al., 2012).

⁴ <https://comptox.epa.gov/dashboard/>; letzte Aktualisierung vom 29. Oktober 2024

Um Unsicherheiten der Modelle zu begegnen, wurden alle drei Modelle angewandt und der höchste berechnete Flux-Wert konservativ für die weitere Bewertung herangezogen (Hartwig und MAK Commission, 2014; Korinth et al., 2012).

Die geschätzte aufgenommene Stoffmenge wurde anhand der von MAK-definierten Expositionsbedingungen, einstündige Exposition beider Hände und Unterarme, berechnet. Der jeweilige Flux wurde entsprechend mit der Hautfläche von 2000 cm² und 1 h Expositionszeit multipliziert.

2.2 Toxikologischer Referenzwert

Für die Bewertung der gesundheitlichen Relevanz dieser Aufnahmemenge müssen geeignete toxikologische Referenzwerte gefunden werden. Dafür wurden Studien mit wiederholter Substanzapplikation ausgewertet. Wiederum erfolgte eine Recherche in den REACH-Registrierungsdossiers (ECHA, 2025). Zusätzlich wurde die GESTIS-Stoffdatenbank durchsucht (IFA, 2025). Für eine Studie zum C12/C14-GE (CAS-Nr. 68609-97-2) wurde ein Auszug aus dem REACH-Registrierungsdossier für die Bewertung durch FoBiG zur Verfügung gestellt, da diese nicht öffentlich verfügbar war. Für die Ableitung wurden substanzspezifische, standardisierte 90-Tages-Studien, bevorzugt. Letztlich wurde zur quantitativen Bewertung jedoch diejenige valide Studie mit wiederholter Applikation an adulten Tieren herangezogen, die in der niedrigsten tolerablen Stoffmenge resultierte.

Studien gemäß OECD-Richtlinie 414 wurden wegen des Testdesign nur qualitativ berücksichtigt (Beschränkung auf trächtige Tiere, kurze Expositionsdauer, Fokus der Untersuchung liegt auf Entwicklungstoxischen Effekten in den Nachkommen).

Die Berechnung der tolerablen Stoffmengen folgte den Leitlinien der MAK-Kommission und den üblichen Standardfaktoren für die Allometrie zur Übertragung von Tierdaten auf den Menschen (DFG, 2025; Hartwig und MAK Commission, 2014). Zur Umrechnung oraler Tierdaten wurde dabei folgende Gleichung eingesetzt:

Inhalative Konzentration =

$$\frac{\text{orale Dosis (mg/kg KG und Tag)} \times \text{orale Resorption Tier (\%)} \times 70 \text{ kg KG}}{\text{speziesspezifischer Korrekturwert} \times \text{inhalative Resorption Mensch (\%)} \times (10 \text{ m}^3 \text{ pro Tag})}$$

Wie von der MAK-Kommission vorgegeben, wurde grundsätzlich von einer 100 %igen oralen Resorption im Tiermodell ausgegangen, sofern keine spezifischen Daten vorlagen. Wenn abweichende Angaben etwa aus dem Registrierungsdossier vorhanden waren, wurden diese verwendet, da sie in einer konservativeren Abschätzung der toxikologisch tolerablen Werte resultierte. Die MAK-Kommission fordert zudem die Anpassung einer kontinuierlichen Exposition aus dem Tierversuch im Vergleich zur intermittierenden Exposition am Arbeitsplatz (5-Tage Woche). Außerdem wird in der Regel ein allgemeiner Faktor 2 angewandt, wenn die Ableitung des Wertes auf Basis eines Tierversuchs stattfindet.

Darüber hinaus wurde gemäß ECHA-Leitlinie zur Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.8 ein Zeitextrapolationsfaktor angewandt bzw. falls notwendig ein Faktor von 3 zur Ableitung auf Basis eines LOAELs (ECHA, 2012). Die Details aller Ableitungen finden sich in der Tabelle in Anhang 1 – Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte.

2.3 Verhältnisbildung

Im letzten Schritt wird die maximale dermale Aufnahmemenge mit der niedrigsten abgeleiteten systemisch tolerablen Stoffmenge verglichen. Überschreitet die dermal aufgenommene Menge die Marke von 25 % des toxikologisch tolerablen Wertes, sind die Vergabekriterien der „H“-Markierung (hautresorptiv) erfüllt. Dies weist entsprechend auf eine Gefährdung bei Hautkontakt hin.

3**STOFFSPEZIFISCHE BEWERTUNG**

Im Rahmen der Bewertung wurden insgesamt sieben epoxidhaltige Reaktivverdünnner untersucht (siehe Tabelle 1).

Die Bewertung von 1,6-Bis(2,3 epoxypropoxy)hexan (REACH-HDDGE, CAS-Nr. 933999-84-9) gilt ebenfalls für 1,6-Hexandiol-diglycidylether (HDDGE, CAS-Nr. 16096-31-4).

Die Bewertung von „Reaktionsmasse von 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2,2-bis ((2,3-Epoxypropoxy)methyl)butan und 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2-((2,3-Epoxypropoxy)methyl)-2-hydroxymethylbutan“ (REACHG-TMP-TGE-Polymer, EG-Nr. 701-135-4) beinhaltet auch die Substanzen Trimethylolpropane, (chloromethyl)oxirane polymer (TMP-TGE-Polymer, CAS-Nr. 30499-70-8) und 1,1,1-Tris(glycidyloxymethyl)propane (TMP-TGE, CAS-Nr. 3454-29-3).

Insgesamt werden somit nur vier Einzelbewertungen durchgeführt und dokumentiert.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der ermittelten Flux-Werte. Die zur weiteren Bewertung verwendeten Werte sind fett hervorgehoben. Es wird zudem aufgeführt, ob es sich bei den physikalisch-chemischen Eingangsdaten, die zur Berechnung der Flux-Werte verwendet wurde, um experimentell ermittelte Werte oder Werte aus In-silico-Modellen handelt.

Nur für HDDGE (CAS-Nr. 16096-31-4) liegt eine experimentelle Studie zur dermalen Aufnahme vor, aus der ein Flux berechnet werden konnte. Für alle weiteren Substanzen wurden die Flux-Werte mithilfe der mathematischen Modelle berechnet.

Ein Vergleich der mittels mathematischer Modelle berechneten Flux-Werte zeigt, dass die Ergebnisse der drei mathematischen Modelle teilweise deutlich voneinander abweichen. Bei den vorliegenden Daten liefert das Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) durchgängig die höchsten numerischen Werte. Dies wurde auch von Korinth et al. (2012) beobachtet. Korinth et al. (2012) berichten, dass dieses Modell sowohl bei hydrophilen als auch lipophilen Substanzen die größten Abweichungen der mathematisch vorhergesagten Werte gegenüber experimentell bestimmten Werten aufweist, wobei der Flux häufig überschätzt wird. Im Gegensatz dazu kommt es beim Modell von Guy und Potts (1993) unter Umständen eher zu einer Unterschätzung des Flux.

Am Beispiel von REACH-HDDGE zeigt sich, dass sowohl das Guy-and Potts-Modell, als auch das Modell von Wilschut et al. (1995) den experimentell bestimmten Flux deutlich unterschätzen. Der nach Fiserova-Bergerova berechnete Wert übersteigt den experimentellen Wert mindestens dreifach. Der strukturell sehr ähnliche BDDGE erreicht in der Berechnung nach Fiserova-Bergerova einen Flux-Wert, der im Bereich des experimentell ermittelten Wertes von REACH-HDDGE liegt und scheint demnach plausibel.

Mit diesem Wissen wurde für alle Substanzen, zu denen kein experimenteller Flux-Wert vorliegt, für die Expositionsabschätzung der höchste Flux-Wert ermittelt mit dem Fiserova-Bergerova-Modell verwendet. Diese Vorgehensweise stellt sicher, dass die Bewertung unter konservativen Annahmen erfolgt. Werden selbst auf dieser Basis nicht die Kriterien der „H“-Markierung erreicht, ist davon auszugehen, dass unter experimentellen Bedingungen ebenfalls keine toxikologisch relevante, systemische Aufnahme zu erwarten ist.

Die aus den Flux resultierenden dermalen Aufnahmemengen, sowie die gegenübergestellten abgeleiteten systemisch tolerablen Mengen sind in Tabelle 3 darstellt.

Tabelle 2: Übersicht der experimentellen und modellbasierten Flux-Werte

Stoffname - Abkürzung	Flux – exp. (mg/cm ² * h)	Berechneter Flux (mg/cm ² * h)			Qualität der physikalisch-chemischen Eingangsdaten
		Fiserova-Bergerova (1990)	Guy and Potts (1993)	Wilschut (1995)	
BDDGE	-	0,018	0,0038	0,0058	experimentell
REACH-HDDGE	0,015	0,051	0,0072	0,0079	experimentell*
HDDGE					
C12/C14-GE	-	0,00061	0,000014	0,0000069	experimentell
REACH-TMP-TGE-Polymer	-	a) 0,00070 b) 0,031	a) 0,00015 b) 0,00647	a) 0,00022 b) 0,00899	a) experimentell b) In-silico Modell: WS nicht valide!
TMP-TGE-Polymer					
TMP-TGE					

Exp.: experimentell; PC: physikalisch-chemisch; WS: Wasserlöslichkeit

* PC-Daten aus In-silico Modellen liefern ähnliche Ergebnisse

3.1.1 1,4-Butandiol-diglycidylether (BDDGE), CAS-Nr. 2425-79-8

Dermale Aufnahme

Der Flux von 1,4-Butandiol-diglycidylether wurde auf Basis folgender experimentell ermittelter Substanzeigenschaften (ECHA, 2025) berechnet:

- ein Molekulargewicht von 202,5 g/mol,
- ein log Kow-Wert von -0,27 und
- eine Wasserlöslichkeit (WS) von 55,6 g/l.

Der höchste errechnete Flux wurde mit dem Modell nach Fiserova-Bergerova erzielt. Mit diesem Flux von 0,018 mg/cm² * h errechnet sich mit dem bekannten Expositionsszenario eine geschätzte maximale Aufnahmemenge von 35 mg.

Toxikologischer Referenzwert

Für die Substanz liegen mehrere Studien mit wiederholter oraler Exposition vor:

- 28-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 407,
- Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screeningtest gemäß OECD-Richtlinie 421 und
- eine Entwicklungstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie 414 (Exposition von GD 6 bis 9, nur qualitativ)).

In der Studie gemäß OECD-Richtlinie 407 erhielten Ratten BDDGE in Dosen von 0, 25, 200 oder 400 mg/kg KG x d per Schlundsonde über 28 Tage. In der höchsten Dosisgruppe zeigte sich die systemische Toxizität in verminderten Körpergewichten, veränderten Blutparametern (erhöhte Entzündungswerte), veränderten klinisch-chemischen Parametern und erhöhten Lebergewichten. Der NOAEL liegt bei 200 mg/kg KG x d (ECHA, 2025).

In der Screeningstudie gemäß OECD 421 wurde Ratten BDDGE in Dosen von 0, 50, 200 oder 500 mg/kg KG x d per Schlundsonde verabreicht. Die Substanzgabe erfolgte dabei 14 Tage vor der Verpaarung, während der Verpaarung und Trächtigkeit bis zum 13. Tag nach der Geburt (Männchen: 43 Tagen; Weibchen: 40 - 60 Tage). Relevante systemische Effekte wurden in der Hochdosisgruppe beobachtet: eine verringerte Futteraufnahme, eine Reduktion des

absoluten Körpergewichts sowie eine Gewichtszunahme vor und während der Trächtigkeit sowie der Laktationsperiode. Beobachtet Effekte auf die Nachkommen in dieser Dosisgruppe⁵ lagen innerhalb der historischen Kontrollen und traten bei systemischer Toxizität bei den Elterntieren auf. Auswirkungen auf die Fortpflanzung und Fruchtbarkeit wurden in der Studie nicht beobachtet. Der NOAEL der Studie lag bei 200 mg/kg KG x d (ECHA, 2025).

Bewertung

In der Tabelle in Anhang 1 finden sich die Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte, d.h. Identifikation des POD pro Studie, Anpassung der Expositionsbedingungen der Studie im Vergleich zum Arbeitsplatz, alle angewandten Faktoren und Umrechnung in eine absolute tolerable Stoffmenge (Anhang 1 – Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte).

Die 28-d Studie liefert den niedrigsten stoffspezifischen toxikologischen Referenzwert. In den stoffspezifischen Studien wurden jedoch keine reproduktionstoxischen Effekte beobachtet. Die Substanz BDDGE wurde auf Basis der Datenübertragung der Studien von HDDGE ebenfalls als Reproduktionstoxisch Kategorie 1B eingestuft (Endpunkt: Fertilität). Aus diesem Grund wird für die finale Bewertung der systemischen Toxizität von BDDGE der niedrigste toxikologische Referenzwert von HDDGE, welcher die kritischen Effekte auf die männliche Fertilität abdeckt, angewandt (siehe Details in Abschnitt 3.1.2). Der toxikologische Referenzwert liegt bei 20,4 mg/m³ und resultiert in einer absoluten akzeptablen Menge von 204 mg bei einem Atemvolumen von 10 m³ pro Schicht.

Anhand des substanzspezifisch berechneten Flux-Wertes liegt die geschätzte dermale Aufnahme von BDDGE bei 35 mg.

Die maximal über den dermalen Pfad aufgenommene Menge schöpft die toxikologisch akzeptable Menge somit zu 17,2 % aus (Zusammenfassung siehe Tabelle 3).

3.1.2 1,6-Bis(2,3 epoxypropoxy)hexan, CAS-Nr. 933999-84-9

Diese Bewertung gilt ebenfalls für 1,6-Hexandiol-diglycidylether (HDDGE, CAS-Nr. 16096-31-4).

Dermale Aufnahme

Für 1,6-Bis(2,3 epoxypropoxy)hexan liegt eine *In-Vitro* Studie zur dermalen Penetration vor, in der 24 Stunden lang 636 mM der Substanz auf die Haut von Ratten, Mäusen und Menschen aufgetragen wurde. In der Studie wurde eine Permeabilitätskonstante (K_p) für Menschen von $136 \pm 28 \cdot 10^{-6}$ cm/h ermittelt (ECHA, 2025).

Daraus ergibt sich ein Flux-Wert von 0,015 mg/cm² * h. Mit diesem errechnet unter Annahme des bekannten Expositionsszenario eine geschätzte maximale Aufnahmemenge von 30,14 mg.

Toxikologischer Referenzwert

Für die Substanz liegen mehrere Studien mit wiederholter oraler Exposition vor:

- 90-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 408,

⁵ Veränderung durchschnittliche Gewicht des gesamten Wurfes, veränderte Organgewichte, geringere Anzahl an Implantationen und erhöhte Anzahl an Implantationsverlusten, geringe mittlere Wurfgröße, geringe mittlere lebensfähige Wurfgröße

- Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie 422,
- Erweiterte Ein-Generationen-Studie gemäß OECD-Richtlinie 443 und
- zwei Entwicklungstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie 414 (Ratten (GD3-19) und Kaninchen (GD 6 bis 28), nur qualitativ).

Zudem liegt eine 28-d Studie mit inhalativer Exposition vor. Diese Studie wird nicht weiter betrachtet, da nur lokale Effekte im Atemtrakt identifiziert wurden (NOAEL = 16 mg/m³, die Wirksschwelle für systemische Effekte liegt höher).

In der Studie gemäß OECD-Richtlinie 422 erhielten Ratten über eine Schlundsonde 0, 50, 200 oder 500 mg HDDGE/kg KG x d (Männchen ca. 28 Tagen, Weibchen mind. 39 Tage bis max. 53 d). In der Hochdosisgruppen waren reduzierte Futteraufnahme und Körpergewicht, sowie Veränderungen an klinisch-chemischen und hämatologischen Parametern (reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen und Lymphozyten bei den Weibchen) zu beobachten. Leber und Nieren wiesen erhöhte Organgewichte auf, während das Herzgewicht reduziert war. Der NOAEL für systemische Toxizität liegt bei 200 mg/kg KG x d (ECHA, 2025).

In der 90-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 408 wurde Ratten HDDGE in Dosen von 0, 30, 100 oder 300 mg/kg KG x d per Schlundsonde verabreicht. Die leichte Reduktion des absoluten Körpergewichts und Gewichtszunahme bei Männchen in der höchsten Dosisgruppe wurden als nicht advers bewertet. Die beobachteten Veränderungen in den hämatologischen Parametern wurden als biologische Variationen bewertet, da sie größtenteils im Bereich der historischen Kontrollen lagen und keine Korrelation mit histopathologischen Befunden existierte. Die erhöhten Leber- und Nierengewichte, die nur an der Leber mit histopathologischen Veränderungen (zentrilobuläre Hepatozyten-Hypertrophie) korrelierten, wurden als eine adaptive Antwort auf die Testsubstanzgabe angesehen. Als NOAEL für systemische Effekte wurde 300 mg/kg KG x d abgeleitet (ECHA, 2025).

In der Studie gemäß OECD-Richtlinie 443 wurde Ratten für circa 18 Wochen⁶ 0, 10, 55 oder 300 mg HDDGE/kg KG x d per Schlundsonde verabreicht. Die F1-Generation wurde im Anschluss mit denselben Dosierungen je nach Kohorte für mindestens 8 bis hin zu 21 Wochen weiterbehandelt. Bis zur höchsten getesteten Dosis traten keine entwicklungstoxischen Effekte auf. In der Hochdosisgruppe wurde für die F0- und F1-Generation eine Verringerung in Bewegungsparametern der Spermien (u. a. Motilität) und eine reduzierte Einnistungsrate beobachtet. Der Fertilitätsindex war für die F0-Generation in der höchsten Dosisgruppe reduziert. In den F1- und F2-Generationen wurden keine Auswirkungen auf die Überlebensrate, Wachstum und Aussehen der Nachkommen beobachtet. Bei 300 mg/kg KG x d lagen erhöhte Leber- und Nierengewichte ohne histopathologische Korrelation vor. Der NOAEL auf Basis der reproductionstoxischen Effekte liegt bei 55 mg/kg KG x d (ECHA, 2025).

Bewertung

In der Tabelle in Anhang 1 finden sich die Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte für die Substanz (Anhang 1 – Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte).

Obwohl die OCED 433 Studie den niedrigsten NOAEL aus einer Tierstudie liefert, liegt nach Anwendung aller notwendigen Faktoren der Referenzwert abgeleitet aus der OECD 422 Studie tiefer und wird somit für die Bewertung herangezogen. Dieser Wert deckt ebenfalls die in der

⁶ 10 Wochen vor und weiterhin während Verpaarung, Trächtigkeit und bis zum 28. Tag der Laktation

OCED 443 beobachteten reproduktionstoxischen Effekte (männliche Fertilität) mit ab. Der toxikologische Referenzwert liegt bei 20,4 mg/m³ und resultiert in einer absoluten akzeptablen Menge von 204 mg bei einem Atemvolumen von 10 m³ pro Schicht.

Anhand des substanzspezifisch berechneten Flux-Wertes liegt die geschätzte dermale Aufnahme von BDDGE bei 30,14 mg.

Die maximal über den dermalen Pfad aufgenommene Menge schöpft die toxikologisch akzeptable Menge somit zu 14,8 % aus (Zusammenfassung siehe Tabelle 3).

3.1.3 C12/C14-Monoglycidylether, CAS-Nr. 68609-97-2

Dermale Aufnahme

Für den C12/C14-Monoglycidylether wurden die folgenden physikalisch-chemischen Eigenschaften experimentell ermittelt (ECHA, 2025):

- ein log Kow-Wert von 3,77 und
- eine Wasserlöslichkeit (WS) von 0,00049 g/l.

Das Molekulargewicht, der als UVCB registrierten Substanz ist nicht eindeutig definiert. Es liegt im Bereich zwischen 242 und 270 g/mol. Für die Berechnung des Flux-Wertes wurde das niedrigste Molekulargewicht herangezogen, da in diesem Fall von einer höheren dermalen Aufnahme ausgegangen wird.

Der höchste errechnete Flux wurde mit dem Modell nach Fiserova-Bergerova erzielt. Mit diesem Flux von 0,00061 mg/cm² * h errechnet sich mit dem bekannten Expositionsszenario eine geschätzte maximale Aufnahmemenge von 1,2 mg.

Toxikologischer Referenzwert

Für die Substanz liegen mehrere Studien mit wiederholter oraler Exposition vor:

- 90-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 408,
- Erweiterte Ein-Generationen-Studie gemäß OECD-Richtlinie 443 (vertraulich) und
- zwei Entwicklungstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie 414 (Ratten (GD 6-15) und Kaninchen (GD 6 bis 28), nur qualitativ).

Zudem liegt eine Entwicklungstoxizitätsstudie in Ratten mit dermaler Verabreichung vor. Diese Studie wird nicht weiter betrachtet, da bei den angewandten Dosierungen von 50, 100 und 200 mg/kg Kg x d nur eine dosisabhängige lokale Hautreizung beobachtete werden konnte (NOAEL für Reizwirkung liegt bei 10 mg/kg KG x d; NOAEL für systemische Effekte = 200 mg/kg KG x d (ECHA, 2025)).

In der 90-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 408 wurde Ratten über eine Schlundsonde 0, 100, 300 oder 750 mg/kg KG x d verabreicht. Bereits ab der niedrigsten Dosis wurden eine reizende Wirkung im Gastrointestinaltrakt gefunden. Als systemische Effekte traten degenerative Veränderung (Vakuolisierung) im Pankreas bei Männchen bereits ab der mittleren Dosisgruppe und in Weibchen in der höchsten Dosis auf. Der NOAEL der Studie liegt entsprechend bei 100 mg/kg KG x d (ECHA Dissemination, 2024).

Vom REACH-Registranten der Substanz wurde FoBiG die IUCLID-Zusammenfassung aus der aktuell öffentlich nicht einsehbaren Studie gemäß OECD-Richtlinie 443 zur Verfügung gestellt.

Die F0-Ratten erhielten gemäß dem üblichen Studiendesign nach ECHA für circa 18 Wochen⁷ Dosen von 0, 10, 40 oder 150 mg/kg KG x d über eine Schlundsonde verabreicht. Die Nachkommen der Kohorten aus der F1-Generation wurden ab der Entwöhnung ebenso behandelt. Es wurde keine allgemeine systemische Toxizität gefunden und auch keine entwicklungstoxischen Effekte auf die Nachkommen identifiziert. Lediglich die Fruchtbarkeit war beeinträchtigt: Der Fruchtbarkeitsindex und die Empfängnisrate in der F1-Generation waren bei 40 bzw. 150 mg/kg KG x d statistisch signifikant und biologisch relevant verringert. Die untersuchten Spermienparameter blieben allerdings unverändert und auch keine anderen Effekte auf die sexuelle Funktion und Fruchtbarkeit wurden gefunden. Der NOAEL der Studie auf Basis der beobachteten Effekte liegt bei 10 mg/kg KG x d (persönliche Kommunikation Oktober 2025).

Bewertung

In der Tabelle in Anhang 1 finden sich die Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte für die Substanz (Anhang 1 – Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte).

Die OCED 433 Studie besitzt den niedrigsten NOAEL und liefert nach Anwendung aller notwendigen Faktoren ebenso den niedrigsten toxikologische Referenzwert. Der Wert liegt bei 6,1 mg/m³ und resultiert in einer absoluten akzeptablen Menge von 61,3 mg bei einem Atemvolumen von 10 m³ pro Schicht.

Anhand des substanzspezifisch berechneten Flux-Wertes liegt die geschätzte dermale Aufnahme von C12/C14-GE bei 1,2 mg.

Die maximal über den dermalen Pfad aufgenommene Menge schöpft die toxikologisch akzeptable Menge somit zu knapp 2 % aus (Zusammenfassung siehe Tabelle 3).

3.1.4 Reaktionsmasse von 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2,2-bis ((2,3-Epoxypropoxy)methyl)butan und 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2-((2,3-Epoxypropoxy)methyl)-2-hydroxymethylbutan, EC-Nr. 701-135-4

Die Bewertung beinhaltet auch die Substanzen Trimethylolpropane, (chloromethyl)oxirane polymer (TMP-TGE-Polymer, CAS-Nr. 30499-70-8) und 1,1,1-Tris(glycidyloxymethyl)propane (TMP-TGE, CAS-Nr. 3454-29-3).

Dermale Aufnahme

Für die Reaktionsmasse (EC-Nr. 701-135-4) liegen folgende experimentell ermittelten Substanzeigenschaften aus dem Registrierungsdossier vor (ECHA, 2025):

- ein Molekulargewicht von 302,4 g/mol,
- ein log Kow-Wert von 0,467 und
- eine Wasserlöslichkeit (WS) von 2,73 g/l.

Daraus wurde der Flux-Wert berechnet, wobei der höchste Flux mit dem Modell nach Fiserova-Bergerova erzielt wurde. Mit diesem Flux von 0,0007 mg/cm² * h errechnet sich mit dem bekannten Expositionsszenario eine geschätzte maximale Aufnahmemenge von 1,4 mg.

⁷ 10 Wochen vor und weiterhin während Verpaarung, Trächtigkeit und bis zum 28. Tag der Laktation

Toxikologischer Referenzwert

Für die Substanz liegen mehrere Studien mit wiederholter oraler Exposition vor:

- 90-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 408,
- Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie 422,
- Eine Follow-up Studie zur OECD 422 mit nur einer Dosisgruppe (im vorliegenden Gutachten nicht weiter relevant) und
- eine Entwicklungstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie 414 (Ratten (GD5-19), nur qualitativ).

In der 90-d-Studie gemäß OECD-Richtlinie 408 wurde Ratten 0, 30, 90, 270 mg/kg KG x d oral über eine Schlundsonde verabreicht. Ausgenommen leichte Effekte auf absolute Körpergewichte und Körpergewichtszunahme in der höchsten Dosisgruppe, wurden keine systemischen Effekte beobachtet⁸. Der NOAEL liegt bei 270 mg/kg KG x d (ECHA, 2025).

In der Studie gemäß OECD-Richtlinie 422 erhielten Ratten über eine Schlundsonde 0, 30, 100 oder 300 mg/kg KG x d (Männchen 43 oder 44 d, Weibchen bis max. 56 d). Es fanden sich keine ausgeprägten generellen systemischen Effekte. In der niedrigen und mittleren Dosisgruppen wurden keine Effekte auf die sexuelle Funktion und die Fruchtbarkeit gefunden, auch bei den Nachkommen wurden keine Entwicklungstoxischen Defizite identifiziert. Nach der Verpaarung der Tiere aus der Hochdosisgruppe wurde keine Trächtigkeit erreicht. Der NOAEL der Studie liegt bei 100 mg/kg KG x d⁹ (ECHA, 2025).

Bewertung

In der Tabelle in Anhang 1 finden sich die Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte für die Substanz (Anhang 1 – Details zur Ableitung der toxikologischen Referenzwerte).

Die OCED 422 Studie besitzt den niedrigsten NOAEL und liefert nach Anwendung aller notwendigen Faktoren ebenso den niedrigsten toxikologische Referenzwert. Der Wert liegt bei 122,5 mg/m³ und resultiert in einer absoluten akzeptablen Menge von 1225 mg bei einem Atemvolumen von 10 m³ pro Schicht.

Anhand des substanzspezifisch berechneten Flux-Wertes liegt die geschätzte dermale Aufnahme für die Substanz bei 1,4 mg.

Die maximal über den dermalen Pfad aufgenommene Menge schöpft die toxikologisch akzeptable Menge somit nur zu 0,11 % aus (Zusammenfassung siehe Tabelle 3).

⁸ Anmerkung: es wurden keine Spermienuntersuchungen durchgeführt

⁹ Anmerkung: obwohl im Methodenteil darauf verwiesen wird, dass Untersuchungen von Spermienparametern eingeplant sind, wurde im Ergebnisteil dieser Parameter als „not examined“ vermerkt, entsprechende Ergebnisse fehlen.

Tabelle 3: Vergleich von Aufnahmemengen mit tolerablen toxikologischen Schwellenwerten

Stoffname - Abkürzung	CAS-Nr.	EG-Nr.	Flux [mg/cm² * h]	Geschätzte derm. Aufnahme (2000 cm²/1 h) [mg]	NOAEL systemisch [mg/kg KG x d]	Tox. Referenz- wert [mg/m³]	Absolute tolerable Menge [mg]	Vergleich von Aufnahme mit tolerabler Menge [%]
BDDGE	2425-79-8	219-371-7	0,0175	35,0	RAx HDDGE	20,4	204	17,2
REACH-HDDGE	933999-84-9	618-939-5	0,015	30,14	200 (OECD 422)	20,4	204	14,8
HDDGE	16096-31-4	240-260-4						
C12/C14-GE	68609-97-2	271-846-8	0,00061	1,22	10 (OECD 443)	6,1	61	1,98
REACH- TMP-TGE-Polymer		701-135-4	0,00070	1,40	100 (OCED 422)	122,5	1225	0,11
TMP-TGE-Polymer	30499-70-8	608-489-8						
TMP-TGE	3454-29-3	222-384-0						

4.1 Dermale Aufnahme

Nur für eine Substanz (HDDGE) liegt ein experimentell ermittelter Flux-Wert vor, dieser Wert wurde für die Berechnung der maximal dermal aufgenommenen Stoffmenge herangezogen. Alle anderen Flux-Werte wurden anhand von mathematischen Modellen berechnet, dies birgt eine gewisse Unsicherheit (siehe Diskussion in Kapitel 2.1). Die Berechnungen werden durch die physikalisch-chemischen Eingangsparameter beeinflusst. Diese können entweder experimentell oder durch computergestützte Modelle (In-silico) bestimmt sein. In-silico generierte Werte bergen eine höhere Unsicherheit und wurden bei den vorliegenden Substanzbewertungen nur unterstützend herangezogen.

Es wurde beobachtet, dass diese Werte durchaus mit den berechneten Werten mittels experimenteller Eingangsdaten vergleichbar sind. Nur in einem Fall wurde deutlich, dass eine stark abweichende In-silico-Vorhersage für die Wasserlöslichkeit des TMP-TGE-Poymers (> 25-fach des experimentell ermittelten Wertes), die Berechnung der Flux-Werte unnötig konservativ beeinflusst. Dieser Wert wurde für die weitere Betrachtung ausgeschlossen.

Durch den Vergleich des experimentell ermittelten Flux-Wertes für HDDGE und des mit experimentellen Eingangsdaten berechneten Flux-Wertes für BDDGE, konnte wie bereits erwähnt die Plausibilität des Modells von Fiserova-Bergova für diese Substanzgruppe belegt werden. Die Werte dieser strukturell eng verwandten Substanzen liegen im gleichen Bereich (siehe auch die allgemeine Einführung in Abschnitt 3).

4.2 Toxikologischer Referenzwert

Als kritischer Effekt wurde in vielen Studien bei Exposition von männlichen und weiblichen Tieren noch vor der Verpaarung das Ausbleiben der Nachkommen berichtet. Nicht in allen Fällen konnte der Effekt auf die Beeinträchtigung der Spermienparameter zurückgeführt werden, da teilweise die Untersuchung dieser Parameter fehlte. Experimentell nachgewiesen wurden Effekte auf die Spermien für REACH- TMP-TGE-Polymer, und REACH-HDDGE.

Die quantitativen Ableitungen beschränkten sich auf Studien mit oraler wiederholter Applikation. Im Fall von Reproduktionstoxizitätsstudien wurden bei Exposition während eines kompletten Spermienzyklus der Ratte und/oder bei Vorliegen schwerwiegender Effekte auf die männliche Fertilität kein Zeitextrapolationsfaktor angewandt (trifft auf die Studien nach OECD-Richtlinie 443 und Studie zu TMP-TGE gemäß OECD-Richtlinie 422 zu). Dies ist gerechtfertigt, da sich das Ausbleiben der Nachkommen ausgelöst durch eine Reduktion der Spermien nicht mit der Zeit zunimmt.

In den Entwicklungstoxizitätsstudien (OECD 414 Studien) bzw. in Reproduktionstoxizitätsstudien, in denen die Nachkommen ebenfalls untersucht wurden (OECD 421, 422, 443) wurden keine adversen Effekte auf die Nachkommen identifiziert. In wenigen Fällen wurden leicht reduzierte Fetengewichte berichtet (nicht advers), diese sind allerdings nur bei ebenfalls maternaler Toxizität zu beobachten.

4.3 Zusammenfassung

Für keinen der Stoffe liegt die geschätzte dermale Aufnahmemenge über 25 % der systemisch tolerablen Dosis. Entsprechend wäre für keinen der Stoffe eine „H“-Markierung zu vergeben. Anhand dieser Ergebnisse kann abgeleitet werden, dass keine Gefährdung (in Bezug auf systemische toxikologische Effekte abseits der Hautsensibilisierung) durch Hautkontakt besteht. Eine Empfehlung der Unfallversicherungsträger diese Stoffgruppe nicht ins Expositionsergebnis aufzunehmen, kann entsprechend in Betracht gezogen werden.

5 LITERATUR

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2022). Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 410 Exposition-verzeichnis bei Gefährdung gegenüber krebs-erzeugenden oder keimzell-mutagenen Gefahrstoffen der Kategorien 1A oder 1B. Ausgabe: Juni 2015 GMBI 2015 S. 587-595 [Nr. 30] (vom 05.08.2015) zuletzt geändert: GMBL 2022 S. 51 [Nr. 3] (vom 04.02.2022). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/TRGS-410.html>.

BMJV, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2024). Gefahrstoffverordnung vom 26. November 2010 (BGBl. I S. 1643, 1644), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. Dezember 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 384) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/gefstoffv_2010/BJNR164400010.html.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2025). MAK- und BAT-Werte-Liste 2025. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 61. German Medical Science, Düsseldorf, Germany. https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2025/Iss1/Doc001/mbw_2025_deu.pdf.

ECHA, European Chemicals Agency (2012). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012. Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.

ECHA, European Chemicals Agency (2025). ECHA Chemicals Database (ECHA CHEM). European Chemicals Agency. Online: <https://chem.echa.europa.eu/>. Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>.

ECHA Dissemination (2024). Information on Chemicals - Registered Substances. European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>.

EG, Europäische Gemeinschaft (2008). Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsblatt der Europäischen Union, OJ L 353, 31.12.2008:1-1355 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:1353:0001:1355:DE:PDF>.

EU, Europäische Union (2022). RICHTLINIE(EU) 2022/431 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 9. März 2022 zur Änderung der Richtlinie 2004/37/EG über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene bei der Arbeit. Amtsblatt der Europäischen Union.

Fiserova-Bergerova, V.; Pierce, J.T.; Droz, P.O. (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med, 17(5):617-635. DOI: 10.1002/ajim.4700170507

Guy, R.H.; Potts, R.O. (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am J Ind Med, 23(5):711-719. DOI: 10.1002/ajim.4700230505

Hartwig, A.; MAK Commission (2014). Kriterien für die Vergabe der „H“-Markierung [MAK Value Documentation in german language, 2014]. In: The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, DOI: 10.1002/3527600418.mb0hmrkkrid0056

Heine, K.; Kalberlah, F.; Hassauer, M.; Geier, J.; Lessmann, H. (2012). Ranking von Stoffen in Epoxidharzsystemen aufgrund ihrer sensibilisierenden Wirkstärken (FP-0324). erstellt im Auftrag der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Sankt Augustin; <http://www.bgbau.de/gisbau/fachthemen/epoxi/downloads/Gesamtbericht.pdf>. http://www.dguv.de/ifa/forschung/projektverzeichnis/ff-fp_0324.jsp.

Heine, K.; Kalberlah, F.; Hassauer, M.; Geier, J.; Lessmann, H. (2016). Vergleichende gesundheitliche Bewertung von Epoxidharzsystemen unter Berücksichtigung sensibilisierender Wirkstärke. Projekt-Nr. FF-FP 0384. im Auftrag der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Sankt Augustin. In Zusammenarbeit mit dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universität Göttingen. <http://www.dguv.de/ifa/forschung/projektverzeichnis/ff-fp0384.jsp>.

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2025). GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>.

Korinth, G.; Schaller, K.H.; Bader, M.; Bartsch, R.; Göen, T.; Rossbach, B.; Drexler, H. (2012). Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals. *Arch Toxicol*, 86(3):423-430. DOI: 10.1007/s00204-011-0777-z

NLM, U.S. National Library of Medicine (2025). PubChem. online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Wilschut, A.; ten Berge, W.F.; Robinson, P.J.; McKone, T.E. (1995). Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere*, 30(7):1275-1296. DOI: 10.1016/0045-6535(95)00023-2

ANHANG 1 – DETAILS ZUR ABLEITUNG DER TOXIKOLOGISCHEN REFERENZWERTE

Allgemeine Annahmen:

- Körpergewicht [kg]: 70
- Atemvolumen pro 8 h Schicht [m^3]: 10
- Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz [d/Woche]: 5

Stoffname-Abkürzung	NO(A)EL [mg/kg KG x d]	Details	Expo. Studie [d/w]	„Inter“ Faktor	LOAEL → NOAEL	oral Res. Tier [%]	Inhal. Res. Mensch [%]	Zeit	MAK Tier-studie	Tox. Ref-Wert [mg/m^3]	Menge abs. [mg]	Kommentar
BDDGE	200	OECD TG 407, 28 d, Ratte, oral (gavage), 0, 25, 100, 200, 400	7	4	-	100	100	6	2	40,8	408,33	Für finale Bewertung Rax von HDDGE
BDDGE	200	OECD TG 421, ♂ 43 d, ♀ 40-60 d, Ratte, oral (Gavage), 0, 50, 200, 500	7	4	-	100	100	3	2	81,7	816,7	
BDDGE	110	OECD TG 414, GD6-19, Ratte, oral (gavage), 0, 33, 110, 300										Zur qualitativ bewertet
REACH-HDDGE	200	OECD TG 422, ♂ ca. 28 d; ♀ mind. 39 d, Ratte, oral (Gavage); 0, 50, 200, 500	7	4	-	50	100	6	2	20,4	204,2	NIEDRIGSTER WERT → Basis für Bewertung
REACH-HDDGE	300	OECD TG 408, 90-d-Studie, Ratte, Oral (gavage), 0, 30, 100, 300	7	4	-	50	100	2	2	91,9	918,8	nur adaptive Effekte in Leber und Niere und lokale Reizwirkung Vormagen

Stoffname-Abkürzung	NO(A)EL [mg/kg KG x d]	Details	Expo. Studie [d/w]	„Inter“ Faktor	LOAEL → NOAEL	oral Res. Tier [%]	Inhal. Res. Mensch [%]	Zeit	MAK Tierstudie	Tox. Ref-Wert [mg/m³]	Menge abs. [mg]	Kommentar
REACH-HDDGE	55	OECD TG 443, F0: Expo 10 Wochen vor Verpaarung; 14 d+21 d+28 d Laktation → ca. 130 d, Ratte oral (Gavage), 0, 10, 55, 300	7	4	-	50	100	1	2	33,7	336,9	Kritischer Effekt Repro-Tox: Spermienbeweglichkeit reduziert
REACH-HDDGE	300	OECD TG 414, GD3-19, Ratte, oral (gavage), 0, 30, 100, 300 → no effects										Nur qualitativ bewertet
REACH-HDDGE	250	OECD TG 414, GD6-28, Kaninchen, oral (gavage), 0,125, 250, 500										Nur qualitativ bewertet
REACH-HDDGE	16 mg/m³	OECD TG 412, 28-d, whole body inhalation, 0; 0,94; 4,04; 16,6 mg/m³										Inhalationsstudie: NUR lokale Effekte im Atemtrakt → hier nicht bewertungsrelevant
C12/C14-Mono-GE	100	OECD TG 408, 90 d, Ratte, 2018, Oral (gavage), 0, 100, 300, 750	7	4	-	50	100	2	2	30,6	306,3	Effekte auf Pankreas bei ♂ (NOAEL ♀ = 300 mg/kg bw;)
C12/C14-Mono-GE	10	CONFIDENTIAL: OECD TG 443, ca 18. Wochen, Ratte oral (gavage), 0, 10, 40 oder 150	7	4	-	50	100	1	2	6,1	61,3	F1 reproductive performance NOAEL
C12/C14-Mono-GE	200	Repro: Ratte, dermal, GD 6-15										Dermale Studie: NUR lokale Reizwirkung auf der Haut → hier nicht bewertungsrelevant
C12/C14-Mono-GE	375	Dev Tox. Kaninchen, oral (gavage), GD6-28, 0,40,125,375										Nur qualitativ bewertet
C12/C14-Mono-GE	1000	Dev Tox. Ratte, oral (gavage), GD5-19, 0,100, 330, 1000										Nur qualitativ bewertet

Stoffname-Abkürzung	NO(A)EL [mg/kg KG x d]	Details	Expo. Studie [d/w]	„Inter“ Faktor	LOAEL → NOAEL	oral Res. Tier [%]	Inhal. Res. Mensch [%]	Zeit	MAK Tierstudie	Tox. Ref-Wert [mg/m³]	Menge abs. [mg]	Kommentar
REACH-TMP-TGE-Polymer	270	OECD TG 408 (2018), 90 d, Ratte, Oral (gavage), 0, 30, 90, 270	7	4	-	100	100	2	2	165,4	1654	slight reduced body weight in ♂ in highest dose group → Spermienparameter nicht untersucht
REACH-TMP-TGE-Polymer	100	OECD TG 422 (2014/2015), max 56 d, Ratte, Oral (Gavage), 0, 30, 100, 300	7	4	-	100	100	1	2	122,5	1225	Effekt: Hochdosisgruppe produziert keine Nachkommen → Kein Zeitextrapolationsfaktor
REACH-TMP-TGE-Polymer	300	Reprotoxicity: follow up 422, no guideline, ♂ 38 d, ♀ mind. 4 Wochen (incl. 2-week preparing) Ratte, oral (Gavage), nur 1 Dosis: 300	7	4	3	100	100	1	2	122,5	1225	effect on ♂ fertility (treated ♂ failed to produce pregnancies with untreated ♀; lower spermatid count from the cauda epididymis) → nur LOAEL
REACH-TMP-TGE-Polymer	180	OECD 414 (2018), Ratte, oral (gavage), GD 5-19, 0, 30, 90, 180						Nur qualitativ bewertet				