

Ausgabe: Februar 2009

Stand: November 2008

Tetradecylammoniumbis(1-(5-chlor-2-oxidophenylazo)-2-naphtholato)chromat(1-)
chromat(1-) (Bis-(1-((5-Chlor-2-hydroxyphenyl)azo)-2-naphthalinolat(2-))-chromat-1-tetradecanamin)

(CAS-Nr.: 88377-66-6)

1 AGW

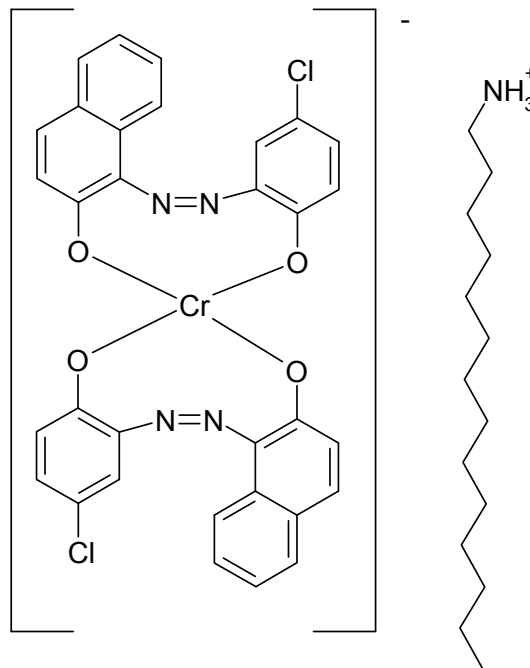
10,0 mg³

Spitzenbegrenzung: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

2 Stoffcharakterisierung

Synonyme: Kayaset Black T-2

Strukturformel:

Summenformel: $C_{32}H_{18}Cl_2CrN_4O_4 \cdot C_{14}H_{31}N \cdot H$

Molekulargewicht: 807,94 g/Mol

CAS-Nr.: 88377-66-6

Schmelzpunkt: 227 – 245 °C

Siedepunkt: -

Dampfdruck: -

Begründung zu Tetradecylammoniumbis(1-(5-chlor-2-oxidophenylazo)-2-naphtholator)chromat(1-) in TRGS 900

Hydrolysegeschwindigkeit:-

Wasserlöslichkeit: < 0,2 mg/l (20 °C)

Fettlöslichkeit 27,3 mg/100g (37 °C)

Verteilungskoeffizient: > 8,37 * 10⁴ (21 °C)

Partikelgröße: Die Substanz wird in den P/C-Untersuchungen als „feines, schwarzes Pulver“ beschrieben. Quantitative Angaben zum Partikeldurchmesser liegen nicht vor.

3 Allgemeiner Wirkcharakter

Bis-(1-((5-Chlor-2-hydroxyphenyl)azo)-2-naphthalinolat(2-))-chromat-1-tetradecanamin zeigt in den akuten oralen und dermalen Untersuchungen keine Wirksamkeit; der Stoff reizt nicht an Haut und Auge und wirkt nicht hautsensibilisierend. In der subakuten oralen Studie wurden neben einer Verfärbung der inneren Organe eine Stauung der Lunge sowie eine Verfettung der Leber beobachtet. Die vorliegenden Untersuchungen lassen kein mutagenes Potential erkennen.

4 Erfahrungen am Menschen

Erfahrungen am Menschen liegen nach den bisher eingereichten Unterlagen nicht vor.

5 Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Orale Aufnahme

In einem akuten Test mit oraler Gabe wurde Bis-(1-((5-Chlor-2-hydroxyphenyl)azo)-2-naphthalinolat(2-))-chromat-1-tetradecanamin gelöst in Maisöl in einer Dosierung von 5000 mg/kg (Limittest) an je 5 männliche und weibliche CD-Ratten mittels Schlundsonde verabreicht [Kynoch & Denton, 1990]. Die Tiere wurden 14 Tage nachbeobachtet; kein Versuchstier verstarb während dieser Zeit. Alle Tiere zeigten am Tag der Applikation Piloarrektion. Zusätzlich wird eine schwarze, innere Verfärbung der Extremitäten während der ersten Tage nach der Applikation beschrieben. Die Körpergewichtsentwicklung war mit Ausnahme eines einzelnen Männchens am Tag 8 bei allen Tieren normal. Die anschließende Autopsie zeigte keine abnormalen Befunde. Die LD₅₀ liegt oberhalb von 5000 mg/kg Körpergewicht.

Dermale Aufnahme

2000 mg/kg KG Bis-(1-((5-Chlor-2-hydroxyphenyl)azo)-2-naphthalinolat(2-))-chromat-1-tetradecanamin wurden trocken auf die geschorene Rückenhaut von je 5 männlichen und weiblichen CD-Ratten aufgebracht, mit destilliertem Wasser angefeuchtet und für 24 Stunden unter okklusiven Bedingungen dort belassen

(Limittest). Die Tiere wurden 14 Tage nach Applikation nachbeobachtet [Gerdner, 1988]. Alle Versuchstiere überlebten die Applikation und die Nachbeobachtungsphase. Die Körpergewichtsentwicklung von zwei weiblichen Tieren war in der ersten Woche nach Applikation reduziert. Lokale Effekte wurden, bedingt durch die Verfärbung der Applikationsstelle durch die schwarze Substanz, nicht beobachtet. Der Widerspruch zur Beschreibung der Studie zur Hautreizung hinsichtlich der Verfärbung der Applikationsstelle lässt sich nicht auflösen; beide Studien wurden im gleichen Prüfinstitut (Huntington) mit einem Abstand von ca. 9 Monaten durchgeführt.

Tabelle 1: Übersicht über die akute Toxizität von Bis-(1-((5-Chlor-2-hydroxyphenyl)azo)-2-naphthalinolat(2-))-chromat-1-tetradecanamin

Aufnahmeweg	Spezies	Stamm	Geschlecht	LD ₅₀		Literatur
oral	Ratte	CD	♂ / ♀	> 5000	mg/kg	Kynoch & Denton, 1990
dermal	Ratte	CD	♂ / ♀	> 2000	mg/kg	Gardner, 1988

Subakute Toxizität

Orale Aufnahme

Der Stoff wurde zunächst in drei Dosierungen und einer Kontrollgruppe (0, 62.5, 250 und 1000 mg/kg/Tag) [Smith & Parcell, 1990] sowie anschließend in einer Folgeuntersuchung in zwei Dosierungen und einer weiteren Kontrollgruppe (0, 5 und 25 mg/kg/Tag) [Verma & Allan, 1990] männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten über 28 Tage (7 Tage/Woche) per Magensonde als Suspension in Maisöl verabreicht. Alle Tiere wurden vor Beginn der Studie durch einen Veterinär untersucht um sicher zu stellen, dass gesunde Tiere verwandt wurden. Die histopathologischen Untersuchungen beider Teilstudien wurden von unterschiedlichen Pathologen der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt.

Es traten keine vorzeitigen Todesfälle auf. Alle behandelten Tiere zeigten im Versuchsverlauf eine farbstoffspezifische Verfärbung der Haut an den Extremitäten und den Augen. In höheren Dosierungen waren auch die Kotballen verfärbt. Statistisch signifikant geringere Körpergewichtszunahmen wurden von Beginn der 1. Studie bei den Männchen und ab der zweiten Woche auch bei den Weibchen in allen Dosisgruppen beobachtet.

Bei beiden Geschlechtern war die Aktivität der GPT in der mittleren und hohen Dosisgruppe erhöht; Cholesterinwerte und die Gesamtproteinwerte waren in allen Dosisgruppen erniedrigt. Bei allen behandelten Tieren gab es eine Tendenz zu erniedrigten Calcium- und Phosphatkonzentrationen und höheren Kalium- und Chloridkonzentrationen.

Bei den Befunden der 2. Studie (5 und 25 mg/kg/Tag) fanden sich gleichsinnige Ergebnisse für hämatologische und klinisch-chemische Parameter in beiden Dosisgruppen.

In den oberen drei Dosisgruppen wurde eine Lebergewichtserhöhung festgestellt. Makroskopisch wurden bei allen behandelten Tieren blau-graue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden gefunden. In den beiden oberen Dosisgruppen zeigte sich

eine Stauung der Lunge. Eine Graufärbung der Lunge wurde auch bei den Tieren der 25 mg/kg/Tag-Gruppe und bei zwei Männchen der 5 mg/kg/Tag-Gruppe festgestellt. Mikroskopisch zeigte sich in den Lebern der Tiere der drei oberen Konzentrationsgruppen sowie in den Kontrollen eine teilweise generalisierte, mäßige fettige Vakuolisierung der Hepatozyten. In den Untersuchungsgruppen der Folgeuntersuchung wurde diese Verfettung nicht beobachtet. Bei allen Ratten der Behandlungsgruppen der ersten Teiluntersuchung wurden in der Lunge fokale Ansammlungen aktivierter Alveolar makrophagen beobachtet. Zusätzlich wurde bei den Männchen der beiden oberen Dosisgruppen eine hyperämische Stauung in der Lunge gefunden. Bei zwei Weibchen der hohen Dosisgruppe fanden sich Fremdkörpergranulome in der Lunge. Es ist zu vermuten, dass die Lungeneffekte für den vergleichsweise schlecht löslichen Stoff nach oraler Verabreichung auf eine Fehlapplikation zurückzuführen sind. Obwohl in der Folgeuntersuchung mit den Dosierungen 25 und 5 mg/kg/Tag noch substanzbedingte Effekte (Blaufärbung der Extremitäten, dunkle Augen) gefunden wurden, waren diese doch überwiegend als reine Farbwirkung ohne toxischen Einfluss zu interpretieren. Nach den vorliegenden Befunden liegt der "No observed adverse effect level" bei oraler Applikation an Ratten über 28 Tage bei 25 mg/kg/Tag.

Begründung zu Tetradecylammoniumbis(1-(5-chlor-2-oxidophenylazo)-2-naphtholator)chromat(1-)
in TRGS 900

Tabelle 2a: Ergebnisse der 28-Tage-Studie mit Schlundsondenapplikation an männlichen Sprague-Dawley-Ratten

Dosierung	unspez. Symptomatik / Mortalität	klinisch-chemisch	Makroskopische Befunde	Mikroskopisch Befunde
1. Kontrolle 0 mg/kg (62,5; 250; 1000 mg/kg)	keine relevanten Befunde	keine relevanten Befunde Chol ¹ :75 mg/dl	blasse Nieren (2/5) vergrößerte zervikale Lymphknoten (3/5)	Lymphknoten: lymphoide Hyperplasie (zervikal) (2/5) Plasmozytose (zervikal) (2/5) Leber: zentrilobuläre Vakuolisierung der Hepatozyten (5/5, minimal) Lunge: fokale Ansammlungen von Alveolarmakrophagen (4/5) Nieren: einige Herde basophiler Kortikalkanälchen 1/5
2. Kontrolle 0 mg/kg (5, 25 mg/kg)	keine relevanten Befunde	keine relevanten Befunde Chol: 60 ± 9,8 mg/	vergrößerte zervikale Lymphknoten (3/5)	Milz: extrameduläre Hämopoese (3/5) Lunge: fokale Ansammlungen von Alveolarmakrophagen (4/5) Lymphknoten: Plasmozytose (moderat) (1/5)
5 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten	Chol: 49 ± 6,7 mg/	grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5) Graufärbung der Lunge (2/5)	keine relevanten Befunde
25 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten	Chol: 52 ±21,5 mg/	grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5) Graufärbung der Lunge (5/5)	keine relevanten Befunde
62,5 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten; geringere Gewichtszunahmen	Chol: 53 mg/dl	Lebergewicht ↑ (8%) grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	Leber: zentrilobuläre Vakuolisierung der Hepatozyten (2/5, minimal) generalisierte Vakuolisierung der Hepatozyten (3/5, minimal) Lunge: fokale Ansammlungen aktivierter Alveolarmakrophagen (5/5)
250 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten; geringere Gewichtszunahmen	Chol: 41 mg/dl	Lebergewicht ↑(16%) grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	Leber: generalisierte Vakuolisierung der Hepatozyten (1/5, minimal; 4/5, moderat) Lunge: fokale Ansammlungen aktivierter Alveolar makro phagen (5/5), hyperämische Stauung in der Lunge (2/5)

¹ Chol - Cholesterin

Begründung zu Tetradecylammoniumbis(1-(5-chlor-2-oxidophenylazo)-2-naphtholator)chromat(1-)
in TRGS 900

Dosierung	unspez. Symptomatik / Mortalität	Klinisch-chemisch	Makroskopische Befunde	Mikroskopisch Befunde
1000 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten und der Kotballen; geringere Gewichtszunahmen	Chol: 36 mg/dl	Lebergewicht ↑ (7%) grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	Lymphknoten: lymphoide Hyperplasie (zervikal) (2/5) Leber: generalisierte Vakuolisierung der Hepatozyten (1/5, minimal; 4/5, moderat) Lunge: fokale Ansammlungen aktivierter Alveolar makro phagen (5/5), hyperämische Stauung in der Lunge (3/5) Hoden: Spermatogenesestillstand (1/5, bilateral) Epididymis: Fehlen von Spermatozoen (1/5, bilateral)

Tabelle 2b: Ergebnisse der 28-Tage-Studie mit Schlundsondenapplikation an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten

Dosierung	unspez. Symptomatik / Mortalität	Klinisch-chemisch	makroskopische Befunde	mikroskopische Befunde
1. Kontrolle 0 mg/kg (62,5; 250; 1000 mg/kg)	keine relevanten Befunde	keine relevanten Befunde Chol: 2 91 mg/dl GPT: 20 mU/ml	vergrößerte Lymphknoten (3/5)	Lymphknoten: lymphoide Hyperplasie (zervikal) (3/5) Plasmozytose (zervikal) (1/5) Leber: Herde von mononuklearen Zellen (2/5) Lunge: fokale Ansammlungen von Alveolarmakrophagen (3/5) Niere: Herde von Mineralisation bei kortikomedullären Verbindungen (2/5)
2. Kontrolle 0 mg/kg (5, 25 mg/kg)	keine relevanten Befunde	keine relevanten Befunde Chol: 61 ± 7,1 mg/dl GPT: 17 ± 2,5 mU/ml	vergr. Lymphknoten (3/5) Uterus: mit Flüssigkeit aufgebläht (1/5)	Lymphknoten: Plasmozytose (zervikal) (3/5) Lunge: fokale Ansammlungen von Alveolarmakrophagen (3/5) Niere: Herde von Mineralisation bei kortikomedullären Verbindungen (1/5) Leber: Leberparenchym entzündet (1/5) Uterus: Ausdehnung luminal (1/5)
5 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten	Chol: 60± 5,5 mg/dl	grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	keine relevanten Befunde

² Chol - Cholesterin

Begründung zu Tetradecylammoniumbis(1-(5-chlor-2-oxidophenylazo)-2-naphtholator)chromat(1-)
in TRGS 900

Dosierung	unspez. Symptomatik / Mortalität	Klinisch-chemisch	makroskopische Befunde	mikroskopische Befunde
25 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten	Chol: 78 ± 20,4 mg/dl	grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5) Graufärbung Lunge (5/5)	keine relevanten Befunde
62,5 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten; geringere Gewichtszu nahmen	Chol: 73 mg/dl GPT: 24 mU/ml	Lebergewicht ↑ (5 %) grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	Leber: generalisierte Vakuolisierung der Hepatozyten (4/5, minimal) Lunge: fokale Ansammlungen aktivierter Alveolar makrophagen (5/5)
250 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten	Chol: 60 mg/dl GPT: 29 mU/ml	Lebergewicht ↑ (21 %) grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	Leber: generalisierte Vakuolisierung der Hepatozyten (1/5, minimal; 4/5 moderat) Lunge: fokale Ansammlungen aktivierter Alveolarmakrophagen (5/5) hyperämische Stauung in der Lunge (5/5)
1000 mg/kg	stoffspez. Verfärbung der Haut, der Augen, an den Extremitäten und der Kotballen; geringere Gewichtszu nahmen	Chol: 49 mg/dl Prot: 6,3 g/dl GPT: 25 mU/ml	Lebergewicht ↑ (27 %) grau-blaue Flecken auf der Haut und in den Eingeweiden (5/5)	Leber: generalisierte Vakuolisierung der Hepatozyten (2/5, minimal; 3/5 moderat) Lunge: fokale Ansammlungen aktivierter Alveolarmakro phagen (5/5), Fremdkörpergranulome (2/5) hyperämische Stauung in der Lunge (5/5)

Wirkungen auf Haut und Schleimhäute

Im Hautreiztest wurden 500 mg Substanz auf ein mit Wasser angefeuchtetes Stück Gaze aufgebracht und jeweils auf die geschorene Rückenhaut der 3 weiblichen Kaninchen (New Zealand White) aufgebracht [Ligett, 1988]. Die Bewertung der Hautreizung wurde nach 24, 48, 72 und 96 Stunden, jeweils 30 Minuten nach Entfernung der Patches vorgenommen. Es kam zu keinem Zeitpunkt zu Erythemen oder Ödemen (Scores = 0).

Liget [1987] applizierte im Augenreiztest 40 mg der pulverförmigen Substanz unter je ein Augenlid von 3 weiblichen Kaninchen (New Zealand White). Anschließend wurden die Augenlider für 1 Sekunde geschlossen gehalten. Das andere Auge jedes Tieres blieb unbehandelt und diente als Kontrolle. Nach 1 Stunde sowie 1, 2, 3, 4 und 7 Tagen wurden die Augen der Versuchstiere untersucht. Bindehautrötung, -schwellung, Schädigung der Cornea sowie Entzündung der Iris wurden bei allen Tieren und zu allen Untersuchungszeiten mit dem Score 0 bewertet.

Der Stoff besitzt weder haut- noch augenreizende Eigenschaften.

Allergene Wirkung

In einem Sensibilisierungstest nach Magnusson und Kligman wurde keine hautsensibilisierende Wirkung beobachtet [Kynoch & Parcell, 1988].

Reproduktionstoxizität

Es liegen keine spezifischen Untersuchungen zur fruchtschädigenden Wirkung oder zur Fruchtbarkeitsverändernden Wirkung vor. In der vorliegenden oralen subakuten Untersuchung wurde bei einem einzelnen Versuchstier in der höchsten Dosisgruppe ein Spermatogenese stillstand beobachtet. Aus dieser Beobachtung kann nicht zwingend ausgeschlossen werden, dass der Stoff oder ein Metabolit die Fortpflanzungsorgane erreicht hat. Der Befund erfordert keine Einstufung des Stoffes als „Fertilitätsmindernd“ auf der Grundlage des Leitfadens für die Einstufung [EU, 1998]. Die vorliegenden Hinweise sprechen daher nicht gegen die Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes.

Mutagenität

in vitro

Im bakteriellen Mutagenitätstest wurden durch Dosierungen bis 1,5 mg/Platte ohne und mit S9-Mix (Rattenleber) bzw. 5,0 mg/Platte mit S9-Mix (Hamsterleber) keine Genmutationen hervorgerufen; es traten keine toxischen Effekte auf. Höhere Dosierungen ab 5,0 mg/Platte induzierten deutlich toxische Effekte; Dosierungen ab 1,5 mg/Platte führten zu sichtbaren Präzipitationen [Jones & Cook, 1990].

in vivo

Der Mikrokerntest an Mäusen führte nach einmaliger oraler Gabe von 8000 mg/kg Körpergewicht zu einem negativen Ergebnis; die Behandlung induzierte weder toxische Symptome noch cytotoxische Effekte (PCE/NCE) [Henderson & Proudlock, 1988].

Es ergab sich kein Hinweis auf ein mutagenes Potential.

Kanzerogenität

Es liegen keine Untersuchungen zu diesem Endpunkt vor.

6 Ableitung des AGW

Die vorliegenden Daten zur Mutagenität sprechen nicht gegen die Ableitung eines AGW-Wertes. Daten zur Kanzerogenität und zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor.

Der Stoff zeigt nach oraler Gabe ausschließlich systemische Effekte sowie Verfärbungen der Organe. Hinweise auf relevante lokale Wirkungen liegen nicht vor. Die beobachteten Wirkungen werden als unspezifische Adaptation des Organismus auf die Fremdstoffgabe angesehen. Eine stoffspezifische AGW-Ableitung wird daher als nicht erforderlich angesehen. Vielmehr erscheint es angebracht für den Stoff Kayaset Black T-2 den allgemeinen Aerosolgrenzwert anzuwenden.

Die Ergebnisse der akuten dermalen Untersuchung sowie des Hautreiztests zeigen keine deutlichen systemischen Wirkungen; eine ausgeprägte Hautresorption ist daher nicht zu erwarten. Dies wird durch die geringe Löslichkeit des Stoffes gestützt. Eine Kennzeichnung des Stoffes mit „H“ entfällt somit.

Da keine Untersuchung zur pränatalen Wirksamkeit des Stoffes vorliegt kann gegenwärtig nicht über die Vergabe der Bemerkungen „Y“ bzw. „Z“ entschieden werden.

Ein Meerschweinchen-Maximierungstest nach Magnusson & Kligman zeigte keinerlei Sensibilisierung; eine Vergabe von „Sh“ ist somit nicht erforderlich. Über die Vergabe von „Sa“ kann, angesichts fehlender Erfahrungen, nicht abschließend entschieden werden.

Die systemische Wirksamkeit des Stoffes in der oralen Studie mit wiederholter Applikation legt einen Überschreitungsfaktor der Kategorie II - Resorptiv wirksame Stoffe nahe. Es wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

7 Literatur

- [1] Anon (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt 10/98, 74 - 76

- [2] EU (1998) Richtlinie 67/548/EWG, Annex VI – Allgemeine Anforderungen für die Einstufung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe und Zubereitungen Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L225/263 Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt
- [3] Gardner, JR (1988) Acute Dermal Toxicity To Rats Of Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. 871820D/NKU 129/AC
- [4] Henderson, LM, Proudlock, RJ et al. (1988) Mouse Micronucleus Test On Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. NKU 135/88418
- [5] Jones E, Cook PGS et al. (1990) Kayaset Black T-2: Bacterial Mutation Assay unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. NKU 224/227/90505
- [6] Kynoch, SR; Denton, SM (1990) Acute Oral Toxicity to Rats Of Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. 891461D/NKU 221/AC
- [7] Kynoch, SR; Parcell, BI (1988) Delayed Contact Hypersensitivity In The Guinea Pig with Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. 88263D/NKU 132/SS
- [8] Ligett, MP (1987) Irritant Effects On Rabbit Eye Of Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. 8890D/NKU 131/SE
- [9] Ligett, MP (1988) Irritant Effects On Rabbit Skin Of Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. 8833D/NKU 130/SE
- [10] Smith, C; Parcell, BI et al. (1990) Twenty-Eight Day Oral Toxicity In Rats With Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. NKU 142/88871
- [11] Verma, C; Allan, S et al. (1990) Twenty-Eight Day Oral Toxicity In Rats With Kayaset Black T-2 unveröffentlichte Studie, HRC-Report No. NKU 192/891531