

**Ausgabe: Februar 2000**

geändert: Oktober 2002

## **Diphenylether, Octabromderivat**

**(CAS-Nr.: 32536-52-0)**

### **Vorbemerkung:**

Diese Stellungnahme beruht auf dem SIDS Initial Assessment Draft Report vom Oktober 1997.

### **Genotoxizität:**

Octabromdiphenylether zeigte in mehreren Ames-Testen keine mutagene Wirkung; lediglich in einem einzigen Test am Stamm *S. typhimurium* TA 100 wurde in Abwesenheit von S9-Mix eine schwache mutagene Aktivität nachgewiesen. Ebenfalls negativ verliefen ein UDS-Test an WI-38-Humanfibroblasten und ein SCE-Test an CHO-Zellen in vitro.

Resultate aus Genotoxizitätstesten in vivo liegen nicht vor.

### **Kanzerogenität:**

Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von Octabromdiphenylether liegen keine Daten vor.

### **Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:**

Spezifische Untersuchungen zur Frage der fertilitätsmindernden Wirkung von Octabromdiphenylether liegen nicht vor.

In einer 13-Wochen-Fütterungsstudie an CD-Ratten beiderlei Geschlechts mit einem maximalen Octabromdiphenylether-Gehalt von 10.000 ppm im Futter ergaben sich keine Hinweise auf histologische Veränderungen der Reproduktionsorgane [1].

### **Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:**

Zur Frage der entwicklungsschädigenden Wirkung von Octabromdiphenylether (OBDPE) liegen mehrere Studien vor.

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie erhielten Gruppen von je 10 trächtigen Ratten vom 6.-15. Tag der Trächtigkeit täglich je 0; 2,5; 10; 15; 25 oder 50 mg OBDPE/kg KGW; am 20. Tag der Trächtigkeit wurden die Feten schnittentbunden und untersucht.

Bei den Muttertieren war ab 25 mg/kg KGW der Bromidgehalt im Serum erhöht und bei 50 mg/kg KGW war die Körpergewichtszunahme der Muttertiere im Zeitraum vom 16.-20. Tag der Trächtigkeit deutlich verringert, zumindest teilweise bedingt durch die gleichzeitig erhöhte Anzahl spätauftretender Resorptionen sowie durch das verringerte mittlere Fetengewicht.

An fetalen Effekten wurden bei 50 mg/kg KGW festgestellt:

vermindertes mittleres Fetengewicht, erhöhte Rate an Postimplantationsverlusten; verzögerte Ossifikation (besonders von Schädelknochen)

Damit liegt der NOEL für Muttertiere und Feten bei 25 mg/kg KGW/Tag [2].

Im Rahmen einer Teratogenitätsstudie erhielten Gruppen von 25 Ratten vom 6.-15. Tag der Trächtigkeit täglich je 0; 2,5; 10 oder 25 mg OBDPE/kg KGW mit der Schlundsonde; am 20. Tag der Trächtigkeit wurden die Feten schnittentbunden und untersucht.

Bei den Muttertieren war bei 25 mg/kg KGW die Körpergewichtszunahme deutlich verringert, zumindest teilweise bedingt durch die gleichzeitig erhöhte Anzahl spätauftretender Resorptionen sowie durch das verringerte mittlere Fetengewicht.

An fetalen Effekten wurden festgestellt:

Ab 10 mg/kg KGW/Tag: vermindertes mittleres Fetengewicht; bei 25 mg/kg KGW/Tag: erhöhte Anzahl toter Feten bzw. vermehrt Resorptionen; deutlich verzögerte Ossifikation. Damit liegt der NOEL für Muttertiere bei 10 mg/kg/Tag und Feten bei 2,5 mg/kg KGW/Tag [3].

In einer weiteren Teratogenitätsstudie an trächtigen Ratten mit gleichem Dosisschema ergaben sich keinerlei Anzeichen für eine maternale Toxizität. An fetalen Effekten wurde lediglich eine erhöhte Rate an Postimplantationsverlusten ab 10 mg/kg KGW/Tag festgestellt; die Werte lagen jedoch noch innerhalb des Bereichs der historischen Kontrollen. Damit liegt der NOEL für Muttertiere bei 25 mg/kg KGW/Tag und für die Feten bei 2,5 mg/kg KGW/Tag [4].

Im Rahmen einer Teratogenitätsstudie erhielten Gruppen von je 26 trächtigen Neuseeland-Kaninchen vom 7.-19. Tag der Trächtigkeit täglich je 0; 2; 5 oder 15 mg OBDPE/kg KGW mit der Schlundsonde; am 28. Tag der Trächtigkeit wurden die Feten schnittentbunden und untersucht.

Bei den Muttertieren traten ab 5 mg/kg/Tag Frühgeburten auf und bei 15 mg/kg war das Lebergewicht erhöht und die Körpergewichtszunahme verringert.

Bei den Feten war ab 5 mg/kg das Fetengewicht erniedrigt, die Ossifikation des Brustbeins verzögert und die Inzidenz an erweiterten Harnleitern ("retrocaval ureters") erhöht.

Damit liegt der NOEL für Muttertiere bei 2 mg/kg KGW/Tag bzw. bei 5 mg/kg KGW/Tag (wenn die Frühgeburten nicht berücksichtigt werden) und bei den Feten bei 2 mg/kg KGW/Tag [5].

### **Fazit:**

#### Genotoxizität:

Aufgrund der vorliegenden Daten zur Genotoxizität in vivo erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien keine Einstufung (M: -).

#### Kanzerogenität:

Aufgrund fehlender Daten kommt gemäß den EG-Einstufungskriterien keine Einstufung in Betracht (C: -).

#### Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:

EGIn einer neuen unpublizierten 80-Tage-Inhalationsstudie an Ratten (diese Studie lag dem BK Tox seinerzeit nicht vor) waren bei 3/10 Weibchen keine Gelbkörper vorhanden. Dies wird als Basis für einen begründeten Verdacht auf eine mögliche substanzbedingte Fertilitäts-minderung gewertet. Daher erfolgt nun gemäß den EG-Einstufungskriterien eine Einstufung als fertilitätsmindernd Kategorie 3 (R<sub>F</sub>: 3).

#### Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

OBPDPE führt nach oraler Gabe bei Ratten und Kaninchen zu embryotoxischen Effekten (verringerte Gewichtszunahme, verzögerte Ossifikation, vermehrt Resorptionen usw.) auch bereits in noch nicht erkennbar maternaltoxischen Dosisbereichen.

Gemäß den EG-Einstufungskriterien ergibt sich daher eine Einstufung als entwicklungsschädigend Kategorie 2 (R<sub>E</sub>:2).

### **Literatur:**

- [1] Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN/USA: Toxicity data on OBPDPO (DE-79). Thirteen week feeding study in rats. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp. (1977)
- [2] Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN/USA: Toxicity data on OBPDPO (DE-79). A rangefinding teratology study in rats with DE-79. Final Report. Unpublished Laboratory Report, Wil Research Laboratories, Inc. (1986)
- [3] Ethyl Corporation, Baton Rouge, LA/USA: Toxicity data on OBPDPO (Saytex 111). Embryofetal toxicity and teratogenic potential. Study of Saytex 111 administered orally via gavage to presumed pregnant rats. Unpublished Laboratory Report, Argus Research Laboratories, Inc. (1985)
- [4] Dead Sea Bromine Co. Ltd.: Teratology study in the rat (FR-1208). Unpublished Laboratory Report, Life Science Research Israel Ltd. (also available as EPO/OTS Doc.//40-8793278) (1987)

- [5] Breslin, W.J., Kirk, H.D., Zimmer, M.A.: Teratogenic evaluation of a polybromodiphenyl oxide mixture in New Zealand White rabbits following oral exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 151-157 (1989).

Stand: Mai 2002