

Bewertung von vier Inhaltsstoffen von dichlormethanfreien Abbeizern: Dimethylsulfoxid, Benzylalkohol, N-Ethyl-2-pyrrolidon und N-Methyl-2-pyrrolidon

1 Inhaltsstoffe von Abbeizern

Die Liste der BG Bau, die Herr Dörr uns am 20.03.2013 per E-Mail zur Verfügung stellte, enthält Produktinformationen von 140 verschiedenen, dichlormethanfreien Abbeizern. Die Produktinformationen stammen aus den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern. Etwa 120 verschiedene Substanzen werden in den unterschiedlichen Zubereitungen eingesetzt. Die in dieser Abhandlung auf Wunsch von Herrn Rühl (E-Mail vom 15.08.2013) näher betrachteten Stoffe Benzylalkohol, Dimethylsulfoxid, N-Ethyl-2-pyrrolidon und N-Methyl-2-pyrrolidon kommen als Inhaltsstoffe von 91 Abbeizern vor, wobei kein Abbeizer mehr als eine dieser vier Komponenten enthält.

1.1 Benzylalkohol (BA)

BA kommt in 19 Abbeizern mit überwiegend hohen Gehalten vor. Laut den Angaben in den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern sind in 8 Produkten Gehalte bis 100% möglich, bei weiteren 10 liegt der Maximalgehalt zwischen 50% und 75%. Nur ein Abbeizer enthält nur bis zu 25%. BA wird am häufigsten zusammen mit Ameisensäure eingesetzt (10 Produkte, Gehalt an Ameisensäure meist 10%, in einem Produkt aber auch 25%).

1.2 Dimethylsulfoxid (DMSO)

31 der gelisteten Produkte enthalten DMSO. In 7 davon wird dessen Anteil mit bis zu 100% angegeben, in 17 noch mit bis zu 50%. Andere Substanzen, die in Abbeizern mit DMSO zusammen vorkommen, sind z. B. n-Butylacetat (25 Produkte), ethoxylierte Fettalkohole (23) und andere alkylierte Alkohole (2), wasserstoffbehandeltes Naphtha (17), Butanon (12), dibasische Ester (8), Ameisensäure (2) und weitere Stoffe außer Butylacetat, die Essigsäure freisetzen können (4).

1.3 N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP)

NEP wird von den meisten Formulierern im Vergleich zu BA und DMSO in geringeren Gehalten eingesetzt. 10 der insgesamt 15 Produkte enthalten zwischen 5 % und 25 %. Ein Herstel-

ler verwendet es in 5 seiner Zubereitungen mit 40% bis 60 % Zubereitungen. Weitere Substanzen in NEP enthaltenden Abbeizern sind verschiedene Glykolether, die in fast keinem Produkt fehlen, und z. B. dibasische Ester (3 Produkte), Zitrusterpene (5) oder wasserstoffbehandeltes Naphtha (5).

1.4 N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)

7 Abbeizer enthalten NMP, die Maximalgehalte liegen zwischen 5 % und 30 %. Neben verschiedenen Glykolethern und verwandten Verbindungen kommt z. B. auch gamma-Butyrolacton (2) zusammen mit NMP in Abbeizern vor.

2 Gesundheitsgefährdende Eigenschaften

2.1 Benzylalkohol

Molmasse 108,14 g/mol, $\log K_{OW}$ 1,1; Wasserlöslichkeit 40 g/l bei 20°C; Dampfdruck 0,13 hPa bei 20°C; Sättigungsdampfkonzentration bei 20°C ca. 580 mg/m³ [1]

CAS-Nr. 100-51-6

AGW -

MAK-Wert nicht festgelegt

DNEL 90 mg/m³ systemisch; Langzeitexposition [2]

CLP Akute Toxizität, Kategorie 4, Einatmen; H332
Akute Toxizität, Kategorie 4, Verschlucken; H302
Augenreizung, Kategorie 2; H319

2.1.1 Toxizität

BA beeinträchtigt das zentrale Nervensystem. Es zeigt eine geringe akute Toxizität. Zur Aufstellung eines MAK-Wertes liegen jedoch keine Inhalationsstudien vor. Aus Studien mit oraler Gabe an Ratten kann abgeschätzt werden, dass bei Luftkonzentrationen unterhalb von 700 mg/m³ nicht mit systemischer Toxizität zu rechnen ist. [3]

BA wirkt augenreizend und anästhesierend auf Haut und Schleimhäute. Die Reizwirkung ist vergleichbar mit 1-Butanol (danach ergäbe sich für BA ein hypothetischer MAK-Wert von 450 mg/m³). [3]

Es liegen nur wenige Berichte über beruflich bedingte Sensibilisierung vor. Häufiger finden sich Hinweise auf eine allergisierende Wirkung gegenüber topisch angewendeten, BA-enthaltenden therapeutischen Präparaten. Das Sensibilisierungspotenzial wird als gering ausgeprägt angesehen. [3]

2.1.2 Hautresorption und Penetrationsverstärkung

Die starke (im Vergleich zu DMSO aber erheblich schwächere) Penetration von BA wird durch verschiedene Studien belegt. Ermittelte Penetrationsraten durch menschliche Spalthaut lagen z. B. bei 0,54 mg/cm² und Stunde für den Reinstoff und bei 0,61 mg/cm² und Stunde für die gesättigte wässrige Lösung. Für letztgenannten Wert berechnet sich eine dermale Aufnahme bei einstündiger Exposition von Händen und Unterarmen (2000 cm²) zu 1220 mg BA. Toluol und n-Heptan wirken penetrationsverstärkend. [3]

In der Haut wird BA über Benzaldehyd zu Benzoesäure metabolisiert. [4]

In Reviews über chemische Penetrationsverstärker wird Benzylalkohol nicht oder nur in synergistischer Wirkung mit anderen Substanzen erwähnt. So existieren einige Studien zur

Penetrationsverstärkung von Wirkstoffen durch BA in pharmazeutischen Zubereitungen zur topischen Anwendung in Kombination mit 1,2-Propandiol und Ethanol, Fettsäuren, Aceton und Isopropanol. Bei den Wirkstoffen handelte es sich um Capsaicin, Ketoprofen, Butylparaben, Methylparaben und Koffein, Erythromycin sowie Indomethacin. [5-9]

2.2 Dimethylsulfoxid (DMSO)

Molmasse 78,14 g/mol; $\log K_{OW}$ -1,35; Wasserlöslichkeit unbegrenzt; Dampfdruck 0,6 hPa bei 20°C; Sättigungsdampfkonzentration bei 20°C ca. 1900 mg/m³ [1]

CAS-Nr. 67-68-5

AGW -

MAK-Wert 160 mg/m³
Schwangerschaftsgruppe Gruppe D

DNEL 265 mg/m³ lokal, 484 mg/m³ systemisch; Langzeitexposition [2]

CLP keine Einstufung

2.2.1 Toxizität

Die akute und chronische Toxizität von DMSO nach oraler und dermaler Einwirkung ist gering. Der MAK-Wert basiert auf einer Inhalationsstudie an Ratten, bei der histopathologische Effekte in Nase und Rachen sowie eine bei den männlichen Tieren verringerte Körpergewichtszunahme auftraten [10].

Beim Menschen führt mehrfacher Hautkontakt zu Hautrötungen, Ödemen und Juckreiz, Hautverhärtung und Schuppenbildung [11]. In Tierversuchen wirkt unverdünntes DMSO leicht reizend auf die Haut von Meerschweinchen sowie auf Kaninchenaugen [10].

Aus Tierversuchen existieren keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung. Trotz der breiten Verwendung von DMSO in topischen Zubereitungen von Arzneimitteln liegen keine Befunde über eine Kontaktsensibilisierung beim Menschen vor [10].

2.2.2 Hautresorption und Penetrationsverstärkung

Wird ein Flux¹ von 17,6 mg/cm² und Stunde [12] zugrunde gelegt (zum Vergleich: Wasser 1,48 mg/cm² und Stunde), berechnet sich die dermale Aufnahme innerhalb einer Stunde durch Unterarme und Hände (2000 cm²) zu 35,2 g. Bei Aufnahme dieser Menge kann eine toxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden [13].

¹Flux = Penetrationsrate mal Konzentration ($J = P \cdot C_v$)

DMSO ist aprotisch und dipolar. Aufgrund seines amphiphilen Charakters ist es in der Lage, mit Hilfe seiner hydrophilen Sulfoxidgruppe und seine beiden hydrophoben Methylresten mit Bestandteilen der interzellularen Lipidmatrix des Stratum corneum stark zu wechselwirken und somit die Barrierenfunktion der Haut zu stören. Dadurch verstärkt DMSO die Hautpenetration von vielen sowohl hydrophoben als auch hydrophilen chemischen Substanzen [14, 15].

DMSO gehört neben Terpenen, Fettsäuren, Alkoholen und Wasser zu den wichtigsten Penetrationsverstärkern in topischen Zubereitungen von Arzneimitteln. Als Folge der Einwirkung auf die Haut können Symptome wie Rötung, Schuppung, Kontakturtikaria oder Stechen der Haut auftreten. Diese sind meist nicht stark ausgeprägt und erfordern selten das Abbrechen der Behandlung [14, 15].

2.3 N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP)

Molmasse 113,16 g/mol ;logK_{ow} -0,04; mit Wasser mischbar; Dampfdruck 0,18 hPa bei 20°C; Sättigungsdampfkonzentration bei 20°C ca. 840 mg/m³ [1]

CAS-Nr. 2687-91-4

AGW -

MAK-Wert -

DNEL 40 mg/m³ lokal, 40 mg/m³ systemisch; Langzeitexposition [2]

CLP Akute Toxizität, Kategorie 4, Verschlucken; H302
Schwere Augenschädigung, Kategorie 1; H318
Reproduktionstoxizität, Kategorie 2; H361D

2.3.1 Toxizität

Die Datenlage zur Toxizität von NEP ist vergleichsweise schlecht. Die Toxizität bei oraler Gabe an Ratten (LD₅₀: 1,36 g/kg) ist etwa um den Faktor 3 größer als die von NMP. Es wirkt auf Kaninchenaugen reizend und auf Kaninchenhaut nicht reizend [16].

In Tierversuchen an Ratten wurden für NEP die gleichen reproduktionstoxischen Wirkungen nachgewiesen wie für NMP, jedoch mit geringerer Ausprägung [17]. Das Komitee für Risikoabschätzung (RAC, Committee for Risk Assessment) der ECHA schlägt vor, die CLP-Einstufung bezüglich der Reproduktionstoxizität von Kategorie 2 nach 1B zu verschärfen [18].

NEP wirkt reizend auf die Haut und die Augen von Kaninchen [16].

In einer Biomonitoring-Studie konnte gezeigt werden, dass auch Individuen der Allgemeinbevölkerung gegenüber NEP (und NMP) exponiert sind. Eine Interpretation dieses Befundes wurde nicht gegeben [19].

2.3.2 Hautresorption und Penetrationsverstärkung

Über die Hautresorption sowie über eine penetrationsverstärkende Wirkung von NEP liegen keine Informationen vor.

2.4 N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)

Molmasse 99,13 g/mol; $\log K_{OW}$ -0,54; mit Wasser mischbar; Dampfdruck 0,32 hPa bei 20°C; Sättigungsdampfkonzentration bei 20°C ca. 1300 mg/m³ [1]

CAS-Nr. 872-50-4

AGW 82 mg/m³

MAK-Wert 82 mg/m³

Schwangerschaftsgruppe C: Eine fruchtschädigende Wirkung braucht bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.

DNEL 40 mg/m³ systemisch; Langzeitexposition [2]

CLP Reproduktionstoxizität, Kategorie 1B; H360D
Augenreizung, Kategorie 2; H319
Spezifische Zielorgan-Toxizität (einmalige Exposition), Kategorie 3; H335
Reizwirkung auf die Haut, Kategorie 2; H315

2.4.1 Toxizität

Der MAK-Wert von 82 mg/m³ basiert auf einer Mehrgenerationenstudie zur inhalativen Exposition von Ratten, bei der als relevanter Endpunkt eine verzögerte Gewichtsentwicklung bei den Jungtieren festgestellt wurde [20].

Bei Menschen mit Ganzkörperexposition mit 80 mg/m³ NMP konnte nach 8-stündiger Exposition noch keine reizende Wirkung festgestellt werden. Erst bei Expositionsspitzen von 160 mg/m³ traten vereinzelt schwache Reizungen der Augen oder der nasalen Schleimhäute auf [20].

Aus Tierversuchen lässt sich eine leicht hautreizende, aber keine sensibilisierende Wirkung ableiten. Bei Beschäftigten der Elektroindustrie wurden Hautreizeffekte und Kontaktdermatiden nach zweitägigem dermalen Kontakt mit flüssigem NMP beschrieben [21].

In einer Biomonitoring-Studie konnte gezeigt werden, dass auch Individuen der Allgemeinbevölkerung gegenüber NMP (und NEP) exponiert sind. Eine Interpretation dieses Befundes wurde nicht gegeben [19].

2.4.2 Hautresorption und Penetrationsverstärkung

Die Hautresorption von NMP wurde ausführlich untersucht (z. B. in vitro mit Human- und Rattenhaut, in vivo mit Rattenhaut, mit unterschiedlichen Applikationsarten sowie Verdünnungs-

graden). Die sehr gute dermale Aufnahme spiegelt sich in Resorptionsraten, die vielfach zwischen 1 und 10 mg/cm² und Stunde oder darüber liegen (entspricht einer Aufnahme von 2 bis 20 g pro Stunde über Hände und Unterarme). d-Limonen wirkt stark penetrationsverstärkend auf NMP [20].

In Abhängigkeit von Luftkonzentration, Temperatur und Luftfeuchte kommt es bei Expositionen von NMP zu Aerosolbildung (z. B. bei 60% Luftfeuchte und Raumtemperatur ab 400 mg/m³). Auf der Haut kondensiertes Aerosol bildet aufgrund der starken dermalen Aufnahme von NMP einen zusätzlichen Beitrag zur Exposition [21].

NMP wirkt penetrationsverstärkend [15] und findet daher Verwendung in topisch angewendeten Arzneimitteln mit hydrophilen und hydrophoben Wirkstoffen, wobei Gehalte von bis zu 10 Vol.-% nicht reizend auf die Haut wirken [22]. Der klinische Einsatz von Pyrrolidonen wird aber auch wegen adverser Effekte auf die Haut als kritisch eingeschätzt [23, 24].

3 Bewertung

Die gesundheitsgefährdenden Wirkungen der vier Abbeizer-Inhaltsstoffe BA, DMSO, NEP und NMP sind insgesamt als vergleichsweise gering einzustufen. Dies gilt insbesondere in Bezug auf die seit 2012 unter Verwendungsverbot stehenden Dichlormethan-haltigen Produkte. Alle Substanzen besitzen eine geringe akute und chronische Toxizität. Ihr sensibilisierendes Potenzial wird höchstens als mäßig eingeschätzt. Die Haut kann aber durch Kontakt beeinträchtigt werden.

NMP und NEP sind reproduktionstoxisch. NMP ist bereits in die CLP-Kategorie 1B eingestuft, für NEP ist eine Verschärfung der Einstufung von Kategorie 2 nach 1B wahrscheinlich. Auch für reproduktionstoxische Stoffe ist es möglich, einen Schwellenwert abzuleiten. Dieser definiert eine maximale Dosis, deren Aufnahme auf einen Organismus noch keine Schädigung hervorruft, so dass ein Grenzwert abgeleitet werden kann.

Alle vier Stoffe weisen einen hohen Dampfdruck auf. Außerdem werden DMSO, BA, NMP und mutmaßlich auch NEP (in Analogie zu NMP) gut über die Haut aufgenommen, wobei die Hautresorption von DMSO im Vergleich zu den anderen drei Stoffen noch deutlich stärker ist. Demnach trägt sowohl der inhalative als auch der dermale Pfad zu einer relevanten inneren Belastung der Beschäftigten bei.

Das penetrationsverstärkende Potenzial von DMSO ist außerordentlich hoch. Andere, in Reinsubstanz wenig hautgängige Stoffe, können in Kombination mit DMSO tief in die Haut eindringen und dort eine adverse Wirkung entwickeln. Über Unfälle mit Hautverätzungen durch Produkte, die außer DMSO noch Ameisensäure oder n-Butylacetat enthalten, wurde bereits berichtet [25]. Andere Essigester als n-Butylacetat könnten zusammen mit DMSO eine ähnliche Gefahr darstellen. Eine vermehrte dermale Aufnahme von gesundheitsgefährdenden Stoffen z. B. aus den abgebeizten Lacken und Farben ist ebenfalls nicht auszuschließen.

Im Vergleich zu DMSO ist eine ähnliche, wenngleich schwächere Wirkungsweise auch von NMP zu erwarten, wobei diese stärker von dem Charakter der mitverwendeten Inhaltsstoffe abhängt. Obwohl für NEP die Datenlage schwach ist, könnte in Analogie zu NMP auch die Verwendung von NEP problematisch sein.

BA wird in der Literatur im Zusammenhang mit Penetrationsverstärkung nur vereinzelt erwähnt. In Kombination mit anderen, z. B. alkoholhaltigen Lösungsmitteln, ist es jedoch denkbar, dass die Fähigkeit der Hautpenetration von anderen gesundheitsgefährdenden Stoffen (z. B. Ameisensäure) erhöht wird.

Nach den vorliegenden Informationen beeinträchtigen DMSO, BA, NEP und NMP die Haut bei Kontakt.

Sie werden über die Haut und die Lunge resorbiert, wobei die resultierenden gesundheitlichen Risiken bei Einhaltung der existierenden Grenzwerte bzw. Beurteilungsmaßstäbe (DNEL) für die Beschäftigten vertretbar erscheinen.

Allerdings sind NMP und NEP als reproduktionstoxisch eingestuft. Von politischer Seite besteht eher eine geringe Bereitschaft, als sicher angesehene Expositionen von reproduktionstoxischen Stoffen zu tolerieren.

DMSO, BA, NEP und NMP wirken penetrationsverstärkend, wobei DMSO in dieser Hinsicht das größte, sowie BA das geringste Potenzial aufweist.

Nach Abwägung dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass das von diesen Stoffen aus-

gehende gesundheitsgefährdende Potenzial im Falle von BA am ehesten zu verantworten ist.

Letztendlich sind bei der Verwendung von Abbeizern geeignete Schutzmaßnahmen zu ergreifen. So ist beim Einsatz in Innenräumen auf gute Lüftung zu achten sowie der Hautkontakt durch das Tragen – und rechtzeitige Wechseln – geeigneter Schutzhandschuhe und Schutzkleidung zu vermeiden.

4 Bibliografie

1. GESTIS-Stoffdatenbank. Available from: <http://www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank/>.
2. DNEL-Liste der DGUV. Available from: <http://www.dguv.de/dguv/medien/ifa/de/gestis/dnel/DNEL-Stoffliste.xls>.
3. Benzylalkohol [MAK Value Documentation in German language, 2006], in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
4. Scognamiglio, J., et al., *Fragrance material review on benzyl alcohol*. Food Chem Toxicol, 2012. **50 Suppl 2**: p. S140-60.
5. Kim, B.S., et al., *In vitro permeation studies of nanoemulsions containing ketoprofen as a model drug*. Drug Deliv, 2008. **15**(7): p. 465-9.
6. Zhang, P., et al., *In vitro evaluation of topical microemulsion of capsaicin free of surfactant*. Biol Pharm Bull, 2008. **31**(12): p. 2316-20.
7. Nanayakkara, G.R., et al., *The effect of unsaturated fatty acids in benzyl alcohol on the percutaneous permeation of three model penetrants*. Int J Pharm, 2005. **301**(1-2): p. 129-39.
8. Peng, L. and M.E. Nimni, *Delivery of erythromycin to subcutaneous tissues in rats by means of a trans-phase delivery system*. J Pharm Pharmacol, 1999. **51**(10): p. 1135-41.
9. Mikulak, S.A., C.T. Vangsness, and M.E. Nimni, *Transdermal delivery and accumulation of indomethacin in subcutaneous tissues in rats*. J Pharm Pharmacol, 1998. **50**(2): p. 153-8.
10. Dimethylsulfoxid (DMSO) [MAK Value Documentation in German language, 2009], in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
11. Dimethylsulfoxid [MAK Value Documentation in German language, 1990], in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
12. Ursin, C., et al., *Permeability of commercial solvents through living human skin*. Am Ind Hyg Assoc J, 1995. **56**(7): p. 651-60.
13. Dimethylsulfoxid (DMSO) [MAK Value Documentation in German language, 2011], in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
14. Marren, K., *Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs*. Phys Sportsmed, 2011. **39**(3): p. 75-82.
15. Williams, A.C. and B.W. Barry, *Penetration enhancers*. Adv Drug Deliv Rev, 2004. **56**(5): p. 603-18.
16. Ansell, J.M. and J.A. Fowler, *The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones*. Food Chem Toxicol, 1988. **26**(5): p. 475-9.

17. Saillenfait, A.M., F. Gallissot, and J.P. Sabate, *Developmental toxic effects of N-ethyl-2-pyrrolidone administered orally to rats*. J Appl Toxicol, 2007. **27**(5): p. 491-7.
18. Assessment, C.f.R. *Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP)*. 2011 Nov 29.
19. Schindler, B.K., et al., *Quantification of four major metabolites of embryotoxic N-methyl- and N-ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry*. Anal Chem, 2012. **84**(8): p. 3787-94.
20. *N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf) [MAK Value Documentation in German language, 2006]*, in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
21. *N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf) [MAK Value Documentation in German language, 1994]*, in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
22. Jouyban, A., M.A. Fakhree, and A. Shayanfar, *Review of pharmaceutical applications of N-methyl-2-pyrrolidone*. J Pharm Pharm Sci, 2010. **13**(4): p. 524-35.
23. Trommer, H. and R.H. Neubert, *Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review*. Skin Pharmacol Physiol, 2006. **19**(2): p. 106-21.
24. Lane, M.E., *Skin penetration enhancers*. Int J Pharm, 2013. **447**(1-2): p. 12-21.
25. Rühl, R. and R. Dörr. *Neue Abbeizer – ungefährlicher aber nicht harmlos*. 2012; Available from: www.bgbau.de.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung – IFA,
Referat Toxikologie der Arbeitsstoffe

Die Beantwortung Ihrer Anfrage erfolgt nach bestem Wissen und Gewissen auf Grundlage Ihrer Angaben und des von Ihnen mitgeteilten Sachverhalts. Sie kann auch nicht den Anspruch auf Vollständigkeit und Rechtsverbindlichkeit erheben. Haftungs- und Regressansprüche jeder Art sind ausgeschlossen.