

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)

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: Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester); Leber; Lebergewicht; Atemtrakt; MAK-Wert; Hautresorption; Genotoxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester). MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):800-819]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb4148435d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb4148435d0065>

Manuskript abgeschlossen: 07 Dez 2016

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Thiodiethylene bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate] / 2-[2-[3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoyloxy]ethylsulfanyl]ethyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoate

[Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb4148435d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated thiodiethylene bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate] [41484-35-9] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. Critical effects are hepatic hypertrophy and increased liver weight in male rats in a subchronic feeding study with a NOAEL of 12.5 mg/kg body weight and day. As there is no irritating potential, the oral study can be used to derive a MAK value of 2 mg/m³ for the inhalable fraction. As the critical effect is systemic, Peak Limitation Category II is assigned. The default excursion factor of 2 is set as no half-life in blood is known. Classification in Pregnancy Risk Group D is indicated because developmental toxicity studies are lacking. Thiodiethylene bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate] is not genotoxic. Carcinogenicity studies are not available. The substance is not a contact sensitizer in humans and guinea pigs. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester); 4-Hydroxy-3,5-di-tert-butylphenylpropionsäurethioglykolat; Thiodi-2,1-ethandiylbis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamat); Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat); Thiodiethylenlykolbis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamat); 3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzolpropansäurethiodi-2,1-ethandiylester; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende 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

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)

MAK-Wert (2017)

2 mg/m³ E

Spitzenbegrenzung (2017)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption

–

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung (2017) Gruppe D

Keimzellmutagene Wirkung

–

BAT-Wert

–

Synonyma

4-Hydroxy-3,5-di-tert-butylphenylpropionsäurethioglykolat
 Thiodi-2,1-ethandiylbis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamat)
 Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat)
 Thiodiethylenglykolbis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamat)

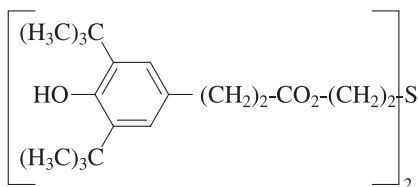
Chemische Bezeichnung

3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzolpropansäurethiodi-2,1-ethandiylester

CAS-Nr.

41484-35-9

Formel

C₃₈H₅₈O₆S

Molmasse

642,94 g/mol

Schmelzpunkt	63–71,5 °C (US EPA 2009)
Siedepunkt	665 °C (ber.; US EPA 2009)
Dichte	k. A.
Dampfdruck bei 25 °C	10 ⁻¹⁷ hPa (ber.; SRC 2016)
log K _{OW}	> 10,36 (ber.; US EPA 2009)
Löslichkeit	0,005–0,007 mg/l Wasser, d. h. praktisch unlöslich in Wasser (US EPA 2009)
Stabilität	EPIWIN Programm konnte Struktur nicht auswerten, experimentelle Bestimmung nicht praktikabel, da nicht wasserlöslich (Ciba Specialty Chemicals Corporation 2003, 2007 a)
Herstellung	k. A.
Reinheit	> 98 % (US EPA 2009), typische Reinheit kommerzieller Produkte > 99 % (Ciba Specialty Chemicals Corporation 2007 b)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Stabilisator für Polyolefine, Elastomere und andere Polymere, Additiv für synthetische und partiell synthetische Schmiermittel für Motoröle, Inhaltsstoff von Polymeren, Harzen oder Klebern mit Lebensmittelkontakt in Konzentrationen von bis zu 0,5 % (US EPA 2009)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Nach einmaliger inhalativer, oraler und dermaler Gabe ist Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) auch in hohen Dosen nicht toxisch.

Bei Kaninchen wirkt die Substanz nicht reizend auf Haut und Augen.

Das Zielorgan bei Ratten nach wiederholter Gabe mit dem Futter ist die Leber. Bei männlichen Tieren kommt es nach 93- bis 103-tägiger Verabreichung mit dem Futter ab 39 mg/kg KG und Tag zu erhöhten absoluten und relativen Lebergewichten und zu minimalen Hypertrophien von Hepatozyten in der zentrilobulären Region. Bei weiblichen Tieren treten diese Effekte erst bei 140 mg/kg KG und Tag auf.

Es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) beim Menschen vor. Ex-

perimentelle Untersuchungen zur hautsensibilisierenden Wirkung liefern ein negatives Ergebnis am Meerschweinchen.

Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) wirkt in Bakterien nicht mutagen. An Knochenmarkszellen von Chinesischen Hamstern führt die Substanz nach zweimaliger Verabreichung mit der Schlundsonde bis zur höchsten Dosis von 3500 mg/kg KG und Tag nicht zu einer klastogenen Wirkung.

Es liegen keine Studien zu Entwicklungstoxizität und Kanzerogenität vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die bei Ratten durch 90-tägige Verabreichung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) mit dem Futter induzierte Lebergewichtserhöhung und Hypertrophie von Hepatozyten (Ciba-Geigy Limited 1984 a; ECHA 2016) deutet auf eine erhöhte Stoffwechselleistung, d.h. eine Induktion metabolisierender Leberenzyme hin. Dies wurde jedoch nicht untersucht.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Zur Toxikokinetik und zum Metabolismus liegen keine Daten vor.

Aus oralen Studien mit einer Wirkung auf die Leber von Ratten bei Gabe von 39 mg/kg KG und Tag kann auf eine Resorption geschlossen werden.

Eine mögliche Esterspaltung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) führt zu 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäure und dem entsprechenden Alkohol. Zu diesen beiden Stoffen liegen keine Informationen zur Resorption oder zu Zielorganen vor.

Experimentelle Daten zur Aufnahme der Verbindung über die Haut fehlen ebenfalls. Bei Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) handelt es sich um eine extrem lipophile Substanz mit einem vergleichsweise hohen Molekulargewicht und einer äußerst geringen Wasserlöslichkeit. Bei Stoffen mit einer Molmasse von über 500 Dalton ist eine schlechte dermale Penetration zu erwarten (Bos und Meinardi 2000). Der $\log K_{ow}$ liegt bei über 10 und damit außerhalb des Gültigkeitsbereichs der Modelle, so dass keine verlässlichen Abschätzungen zur dermalen Aufnahme möglich sind. Die Eigenschaften der Verbindung lassen insgesamt jedoch eine, wenn überhaupt, sehr geringe Resorbierbarkeit über die Haut erwarten.

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegt nur eine Studie zur sensibilisierenden Wirkung vor.

In einem Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT) wurde keiner von 50 Freiwilligen durch die 15-malige okklusive Applikation (10 mg/cm² auf einer Fläche von

3 × 3 cm) von pulverförmigem Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) sensibilisiert (Ciba-Geigy Corporation 1972 a; ECHA 2016).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die Untersuchungen zur einmaligen inhalativen Verabreichung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

In drei vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführten Studien mit Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) an Ratten ergaben sich LC_{50} -Werte von mehr als 3410 mg/m³ für Staub (k.w.A.; Ciba-Geigy Corporation 1975 b; Ciba-Geigy Limited 1976; ECHA 2016) und mehr als 6300 mg/m³ für Dampf (k.w.A., Ciba-Geigy Corporation 1975 a; ECHA 2016). Auffällige Befunde wurden in keiner der drei Studien berichtet.

5.1.2 Orale Aufnahme

In Tabelle 2 werden die Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Verabreichung aufgeführt.

Mehrere Studien an Ratten und Mäusen mit LD_{50} -Werten von etwa 5000 mg/kg KG und darüber (Ciba-Geigy Corporation 1969, 1972 b, 1975 c; Ciba-Geigy Limited 1971 a, b, 1982 a; ECHA 2016) belegen, dass Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) nach einmaliger oraler Gabe praktisch nicht toxisch ist.

Je eine Studie an Ratten bzw. Mäusen wurde vom Auftragslabor IBT durchgeführt (Ciba-Geigy Corporation 1972 b, 1975 c; ECHA 2016).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In zwei vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studien an männlichen Neuseeländer-Kaninchen (je ein Tier pro Dosis, 300, 1000, 3000 mg/kg KG) ergaben sich jeweils dermale LD_{50} -Werte von mehr als 3000 mg/kg KG. Als Ausgangssubstanz diente Paste oder Trockensubstanz als jeweils 3%ige Lösung in wässriger Methylcellulose, die nach 24-stündiger semi-okklusiver Applikation zu blassroten Erythemen an der Haut führte, die sich nach sieben Tagen zurückgebildet hatten. Weitere Symptome wurden nicht beobachtet (Ciba-Geigy Corporation 1975 d, e; ECHA 2016).

Tab. 1 Untersuchungen zur akuten Toxizität nach inhalativer Verabreichung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Konzentration (mg/m ³)	Endpunkt	Literatur
Ratte, k. A., 5 ♂ u. 5 ♀	6300 mg/m ³ , maximal erreichbare Konzentration, jedoch nicht gemessen, 4h, Ganzkörper, Dampf, Generierung des Dampfs: Durchströmen sauberer, trockener Luft durch ein mit unverdünnter Paste gefülltes Gaswasch- gefäß, Kammer: 80 l, 25 °C, 1013 hPa, Luftstrom: 3,16 l/min	LC₅₀ > 6300 mg/m³ ; 14-tägige Nachbeobachtung: keine auffälligen Symptome, Nekropsie ohne auffällige Befunde	Ciba-Geigy Corpora- tion 1975 a; ECHA 2016
Ratte, k. A., 5 ♂ u. 5 ♀	3480 mg/m ³ , maximal erreichbare Konzentration, jedoch nicht gemessen, 4h, Ganzkörper, Staub, Generierung des Staubs: Durchströmen einer mit trockenem Feststoff gefüllten Drehscheibe mit sauberer, trockener Luft, Kammer: 80 l, 25 °C, 1020 hPa, Luftstrom: 30 l/min	LC₅₀ > 3480 mg/m³ ; 14-tägige Nachbeobachtung: keine auffälligen Symptome, Nekropsie ohne auffällige Befunde	Ciba-Geigy Corpora- tion 1975 b; ECHA 2016
Ratte, k. A., 5 ♂ u. 5 ♀	3410 mg/m ³ , analytische Konzentration, 4h, Ganzkörper, Staub, Generierung des Staubs: Durchströmen sauberer, trockener Luft durch eine mit trockenem Feststoff gefüllte Staub-Schütt- ler-Apparatur, Kammer: 80 l, 24 °C, 1020 hPa, Luftstrom: 13,95 l/min, Größenverteilung der Partikel (ausgezählt): 1–5 µm: 36,8 %, 6–10 µm: 38,0 %, 11–25 µm: 17,1 %, >25 µm: 8,1 %	LC₅₀ > 3410 mg/m³ ; 14-tägige Nachbeobachtung: keine auffälligen Symptome, Nekropsie ohne auffällige Befunde	Ciba-Geigy Limited 1976; ECHA 2016

Tab. 2 Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Verabreichung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Dosis (mg/kg KG)	Endpunkt	Literatur
Ratte			
CFE, 5 ♂ u. 5 ♀	5000 mg/kg KG, Schlundsonde	LD ₅₀ > 5000 mg/kg KG; Somnolenz, Dyspnoe	Ciba-Geigy Limited 1971 a; ECHA 2016
Sprague Dawley, 1 ♂	10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10 000 mg/kg KG, Schlundsonde	LD ₅₀ > 10 000 mg/kg KG; keine auffälligen Symptome	Ciba-Geigy Corpora- tion 1975 c; ECHA 2016
Tf:RAIf, 5 ♂ u. 5 ♀	5000 mg/kg KG, Schlundsonde	LD ₅₀ > 5000 mg/kg KG; Dyspnoe, Exophthalmus, gesträubtes Fell, gekrümmte Körperhaltung	Ciba-Geigy Limited 1982 a; ECHA 2016
Maus			
CF ₁ S, 10 ♂	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg KG, Schlundsonde	LD ₅₀ > 5000 mg/kg KG; ab 1250 mg/kg KG: reduzierte motorische Aktivität, seitliches Strecken der Hinterbeine, Ataxie, Muskelschwäche, Tränenfluss; ab 2500 mg/kg KG: KG leicht J; 5000 mg/kg KG: Mortalität: 1/10, gestorbenes Tier: gestaute Lunge, geringe Menge Blut im Lumen des Gastrointestinaltrakts	Ciba-Geigy Corpora- tion 1969; ECHA 2016
HA (ICR), 5 ♂ u. 5 ♀	3038, 4556, 6834, 10 250 mg/kg KG, Schlundsonde	LD ₅₀ : 4556 mg/kg KG; ab 3038 mg/kg KG: Hypoaktivität, Muskelschwäche, erschwerte Atmung; ab 4556 mg/kg KG: Tremor, Erschöpfung; ab 6834 mg/kg KG: Spasmen; gestorbene Tiere: Enteritis, Hämorrhagien des Gastrointestinaltrakts	Ciba-Geigy Corpora- tion 1972 b; ECHA 2016
Swiss-ICR, 5 ♂ u. 5 ♀	5000 mg/kg KG, Schlundsonde	LD ₅₀ > 5000 mg/kg KG; Somnolenz, Dyspnoe, gesträubtes Fell	Ciba-Geigy Limited 1971 b; ECHA 2016

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien zur wiederholten oralen Gabe sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In einer Dosisfindungsstudie mit 28-tägiger Fütterungsgabe an männliche und weibliche Tif:RAIf-Ratten traten ab der niedrigsten Dosis von 96 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren um mindestens 30 % erhöhte absolute und relative Lebergewichte auf (Ciba-Geigy Limited 1982 b; ECHA 2016).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an Tif:RAIf-Ratten mit 93- bis 103-tägiger Fütterungsgabe kam es bei den männlichen Tieren ab der niedrigsten Dosis von 4,4 mg/kg KG und Tag zu erhöhten relativen Lebergewichten. Ab 39 mg/kg KG und Tag wurden minimale Hypertrophien von Hepatozyten in der zentrilobulären Region gefunden. Die weiblichen Tiere erwiesen sich als weniger empfindlich. Bei den männlichen Tieren wurden ab 12,5 mg Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)/kg KG und Tag erhöhte absolute Hodengewichte festgestellt. Dies war nicht dosisabhängig, und die Erhöhung lag jeweils bei etwa 10 %. Zudem waren die relativen Hodengewichte statistisch nicht signifikant verändert (Ciba-Geigy Limited 1984 a; ECHA 2016). Da nur die absoluten und nicht die relativen Hodengewichte erhöht waren und keine histopathologischen Veränderungen in diesem Organ beobachtet wurden, wird dem Befund keine toxikologische Relevanz beigemessen (s. Abschnitt 5.5.1). Eine Erhöhung des absoluten und relativen Lebergewichts um weniger als 20 % ohne das Auftreten histologischer Veränderungen in diesem Organ wird als nicht advers angesehen. Basierend auf dem erhöhten absoluten und relativen Lebergewicht und der minimalen Hypertrophie von Hepatozyten betrug der NOAEL für Lebertoxizität 12,5 mg/kg KG bei den männlichen und 40 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren.

Zwei Studien an Ratten und eine an Hunden wurden im Jahr 1973 vom Auftragslabor IBT durchgeführt (Ciba-Geigy Corporation 1973 a, b, c; ECHA 2016). Bei den zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien von IBT konnten Unregelmäßigkeiten in der Durchführung und in der Dokumentation der Ergebnisse festgestellt werden. Hauptsächlich davon betroffen waren Studien mit wiederholter Gabe (OECD 2005). Aufgrund der Unregelmäßigkeiten kann die Qualität der Studien nicht beurteilt werden, so dass sie nicht zur Bewertung herangezogen werden können. Die Studie an Hunden könnte allenfalls aufgrund der Übereinstimmung des Zielorgans im Vergleich zu den Rattenstudien als Hinweis auf das Zielorgan Leber auch bei Hunden gewertet werden.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

Tab. 3 Wirkung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Tf:RAIf; 10 ♂, 10 ♀	28 Tage, Dosisfindungsstudie, 0, 1000, 3000, 10 000 mg/kg Futter; ♂: 0, 96, 285, 1042 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 88, 271, 941 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: >99 %	kein NOAEL; ab 96/88 mg/kg KG: ♂: <u>Leber</u> : abs. u. rel. Gew. ↑ (96, 285, 1042 mg/kg KG: abs.: 34 %, 29 %, 40 %; rel.: 30 %, 34 %, 39 %); ab 285/271 mg/kg KG: ♂: KG-Zunahme leicht ↓; ♀: Futterverbrauch leicht ↓; <u>Schilddrüse</u> : abs. u. rel. Gew. ↓; 1042/941 mg/kg KG: ♂: <u>Schilddrüse</u> : abs. u. rel. Gew. ↓; <u>Thymus</u> : abs. Gew. u. Gew. auf Gehirn bezogen ↓; allgemein: keine substanzbedingten Todesfälle, keine auffälligen Befunde bei Seh- u. Hörtest, Hämatologie, klinisch-chemischen Blut-Parametern, makroskopischer Untersuchung der Organe; histopathologische Untersuchung nicht durchgeführt	Ciba-Geigy Limited 1982 b; ECHA 2016

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Tif:RAIf, 20 ♂, 20 ♀	93–103 Tage, 0, 60, 200, 600, 2000 mg/kg Futter; ♂: 0, 4,4; 12,5; 39; 138 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0; 4,5; 13; 40; 140 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: >99 %, OECD-Prüfrichtlinie 408	ab 4,4/4,5 mg/kg KG: ♂: <u>Leber</u> : rel. Gew. ↑ (4,4; 12,5; 39; 138 mg/kg KG: 12 %, 19 %, 26 %, 34 %); 12,5 mg/kg KG: ♂: NOAEL für Lebertoxizität (s. Text); ab 12,5/13 mg/kg KG: ♂: <u>Leber</u> : abs. Gew. ↑ (12,5; 39; 138 mg/kg KG: 19 %, 29 %, 37 %); <u>Gonaden</u> : abs. Gew. ↑ (12,5; 39; 138 mg/kg KG: 11 %, 11 %, 14 %; rel. Gew. nicht statistisch signifikant verändert); 40 mg/kg KG: ♀: NOAEL für Lebertoxizität; 39/40 mg/kg KG: ♂: <u>Leber</u> : minimale Hypertrophie von Hepatozyten in zentrilobulärer Region (39, 138 mg/kg KG: 6/20, 20/20); <u>Niere</u> : abs. Gew. ↑ (39, 138 mg/kg KG: 7 %, 10 %, rel. Gew. nicht statistisch signifikant verändert); ♀: <u>Leber</u> : rel. Gew. ↑ (40, 140 mg/kg KG: 7 %, 19 %); 138/140 mg/kg KG: ♀: <u>Leber</u> : abs. Gew. ↑ (15 %), minimale Hypertrophie von Hepatozyten in zentrilobulärer Region (3/19); allgemein: keine Todesfälle; keine auffälligen Befunde bei: Seh- u. Hörtest, Hämatologie, klinisch-chemischen Parametern im Blut, makroskopischer Untersuchung der Organe	Ciba-Geigy Limited 1984 a; ECHA 2016

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Albino (k. w. A.), 5 ♂, 5 ♀	6 Wochen, 0; 2,5 % im Futter, ♂: ca. 0, 1630 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 1880 mg/kg KG u. Tag (unter Verwen- dung der angegebenen Daten zum KG u. zum wöchentlichen Futterver- brauch), Reinheit: k. A.; Auftragslabor IBT	bei ca. 1630/1880 mg/kg KG; ♀: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓; allgemein: keine Todesfälle; keine auffälligen Veränderungen bei: KG, klinischen Symptomen, Hämatologie, klinisch-chemischen Parametern im Blut, makroskopischer Untersuchung von 8 Organen; keine histopathologische Untersuchung durchgeführt, keine Organgewich- te bestimmt; nicht für Bewertung geeignet, da im Prüflabor Unregelmäßigkeiten in Durchführung u. Dokumentation festgestellt wurden	Ciba-Geigy Corpora- tion 1973 a; ECHA 2016
Ratte, Albino (k. w. A.), 15 ♂, 15 ♀	90 Tage, 0, 10 000, 20 000, 30 000 mg/kg Futter; ♂: ca. 0, 719, 1423, 2197 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 765, 1677, 2485 mg/kg KG u. Tag (unter Verwendung der angegebenen Daten zum KG u. zum wöchentlichen Futterverbrauch), Reinheit: k. A.; Auftragslabor IBT	ab ca. 719/765 mg/kg KG; Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (bis ca. 30 %, nicht dosisabhängig); allgemein: keine substanzbedingten Todesfälle; keine auffälligen Verände- rungen bei: KG, KG-Zunahme, Futterverbrauch, klinischen Symptomen, Hämatologie, klinisch-chemischen Parametern im Blut, Urinanalyse, makroskopischer Untersuchung, mikroskopischer Untersuchung von ca. 34 Organen/Geweben; nicht für Bewertung geeignet, da im Prüflabor Unregelmäßigkeiten in Durchführung u. Dokumentation festgestellt wurden	Ciba-Geigy Corpora- tion 1973 b; ECHA 2016

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, 4 ♂, 4 ♀	90 Tage, 0, 10 000, 20 000, 30 000 mg/kg Futter; ♂: ca. 0, 391, 760, 1271 mg/kg KG u. Tag, ♀: ca. 0, 371, 786, 1200 mg/kg KG u. Tag (unter Verwendung der angegebenen Daten zum wöchentlichen Futterver- brauch bezogen auf KG), Reinheit: k. A.; Auftragslabor IBT	ab ca. 391/371 mg/kg KG KG; Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (♂, ♀: > 30 %); bei ca. 760/786 mg/kg KG KG: ♀: Serum: Alkalische Phosphatase ↑; allgemein: keine Todesfälle; keine auffälligen Veränderungen bei: KG, KG-Zunahme, Futteraufnahme, klinischen Symptomen, Urinanalyse, Hämatologie, makroskopischer u. histopathologischer Untersuchung von ca. 26 Organen/Geweben; nicht für Bewertung geeignet, da im Prüflabor Unregelmäßigkeiten in der Durchführung u. Dokumentation festgestellt wurden; könnte aufgrund Übereinstimmung des Zielorgans von Ratten als Hinweis auf Zielorgan Leber bei Hunden gewertet werden	Ciba-Geigy Corpora- tion 1973 c; ECHA 2016

IBT: Industrial Bio-Test Laboratories

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studie wurde vier Neuseeländer-Kaninchen 0,5 g pulverförmiges angefeuchtetes Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) 24 Stunden lang okklusiv auf die geschorene Rückenhaut aufgebracht. Untersuchungen der Haut wurden nach 24 und 72 Stunden vorgenommen. Die Auswertung abradierter und intakter Haut nach der Methode von Draize ergab einen durchschnittlichen primären Reizwert von 0. Die Substanz erwies sich damit als nicht reizend an der Kaninchenhaut (Ciba-Geigy Corporation 1971; ECHA 2016). Das Studienergebnis steht nicht im Widerspruch zu dem aus den Studien zur Reizwirkung am Auge, und wird daher berücksichtigt.

5.3.2 Auge

An jeweils drei männlichen und weiblichen Himalaya-Kaninchen wurde ein Test auf Augenreizung nach den Prüfrichtlinien der US Association of Food and Drug Officials durchgeführt (US AFDO 1959), ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 405. Dazu wurde 0,1 g Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) in den Bindehautsack jeweils eines Auges eingebracht und das Augenlid für eine Sekunde geschlossen. Das andere Auge wurde nicht behandelt und diente immer als Kontrolle. Bei drei der sechs Tiere wurde etwa 30 Sekunden nach der Instillation das behandelte Auge mit 10 ml Wasser gespült und nach einem Tag sowie nach 2, 3, 4 und 7 Tagen untersucht. Zu allen Untersuchungszeitpunkten betrugen die Reizwerte 0, unabhängig davon, ob die Augen ausgewaschen wurden oder nicht (Ciba-Geigy Limited 1975; ECHA 2016). Die Substanz erwies sich damit bei Kaninchen als nicht augenreizend.

In zwei vom Auftragslabor IBT durchgeführten Studien nach der Methode von Draize wurden je 100 mg Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) als unverdünnte Trockensubstanz in einer Studie und als Paste in der anderen Studie in das rechte Auge von je drei Neuseeländer-Kaninchen (k. w. A.) gegeben. Die Trockensubstanz führte zu einem Reizwert von 6,7 von maximal 110. Bereits nach 48 Stunden hatten sich die Veränderungen normalisiert (Ciba-Geigy Corporation 1975 f; ECHA 2016). Mit der Paste ergab sich ein Reizwert von 24,4 von maximal 110. Nach sieben Tagen hatten sich auch hier alle Veränderungen zurückgebildet (Ciba-Geigy Corporation 1975 g; ECHA 2016).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest mit je zehn weiblichen und männlichen Pirbright-White-Meerschweinchen erfolgte die intradermale Induktionsbehandlung mit 5 % der Testsubstanz (Reinheit > 95 %) in Erdnussöl und die topische Induktionsbehandlung und die Auslösebehandlung mit 50%igen Zubereitungen in Vaseline. In einer Vor-

untersuchung zeigte die Testsubstanz in bis zu 50%iger Konzentration keine irritative Wirkung, so dass 24 Stunden vor der topischen Induktionsbehandlung eine offene Vorbehandlung mit einer 10%igen Zubereitung von Dodecylsulfat in Vaseline erfolgte. Bei der Auslösebehandlung zeigte keines der Tiere eine positive Reaktion (Ciba-Geigy Limited 1993; ECHA 2016).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Eine Fertilitätsstudie liegt nicht vor.

In der 93- bis 103-tägigen Fütterungsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an Tif:RAIf-Ratten (s. Abschnitt 5.2.2) wurden bei männlichen Tieren ab 12,5 mg Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)/kg KG und Tag erhöhte absolute Hodengewichte festgestellt. Dies war nicht dosisabhängig, und die Erhöhung lag jeweils bei etwa 10 %. Zudem waren die relativen Hodengewichte nicht statistisch signifikant verändert. Substanzbedingte makroskopische oder histopathologische Veränderungen der männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane wurden bis zur höchsten Dosis von 138 mg/kg KG und Tag für die männlichen bzw. 140 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere nicht beobachtet (Ciba-Geigy Limited 1984 a; ECHA 2016). Da nur die absoluten und nicht die relativen Hodengewichte erhöht waren und keine histopathologischen Veränderungen in diesem Organ beobachtet wurden, wird dem keine toxikologische Relevanz beigemessen. Es traten keine histopathologischen Veränderungen der männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane bis zur höchsten Dosis auf. Daher liegt der NOAEL für Effekte auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane bei der höchsten getesteten Dosis von 140 mg/kg KG und Tag.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In einem bakteriellen Mutagenitätstest (Platteninkorporation), ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 471, an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 wurde Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) (Reinheit: kommerzieller Grad), gelöst in Aceton, in Konzentrationen von 0, 20, 80, 320, 1280 und 5120 µg/Platte eingesetzt. Die Positivkontrollen zeigten ein funktio-

nierendes Testsystem. Ab 320 µg/Platte präzipitierte die Testsubstanz. Bis zur höchsten Konzentration trat keine Zytotoxizität auf. Die Substanz wirkte in Bakterien nicht mutagen (Ciba-Geigy Limited 1984 b; ECHA 2016).

5.6.2 In vivo

In einem Test auf Kernanomalien wurden je drei männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern 0, 875, 1750 oder 3500 mg Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)/kg KG und Tag, gelöst in 0,5 % wässriger Natriumcarboxymethylcellulose-Lösung, an zwei aufeinander folgenden Tagen mit der Schlundsonde verabreicht. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Gabe getötet und das Knochenmark untersucht. Als Negativkontrolle wurde das Lösungsmittel eingesetzt und als Positivkontrolle diente Cyclophosphamid (128 mg/kg KG). Bei den behandelten Tieren lag der Prozentsatz von Zellen mit Kernanomalien in allen Dosisgruppen im Bereich der Kontrolltiere. Der Prozentsatz von Zellen mit Kernanomalien betrug in der Lösemittelkontrollgruppe 0,5 % (nur einzelne Jollybodies = Mikronuklei) und in der Positivkontrollgruppe 12,5 % (einzelne Jollybodies, Fragmente von Nuclei in Erythrozyten, Mikronuklei in Erythroblasten, Mikronuklei in leukopoetischen Zellen = Vorläuferzellen) (Ciba-Geigy Limited 1984 c; ECHA 2016). Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) zeigte in diesem Test keine klastogene Wirkung. Es liegt keine Angabe zum Verhältnis polychromatischer zu normochromatischen Erythrozyten (PCE/NCE) vor. Daher ist es fraglich, ob die Testsubstanz das Knochenmark erreicht hat.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

Untersuchungen an Hefezellen mit den Testsystemen Yeast Estrogen Screening (YES) und Yeast Androgen Screening (YAS) ergaben bis 0,1 mmol Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester)/l keine östrogenen oder antiöstrogenen bzw. androgenen oder antiandrogenen Wirkungen (BASF 2013 a, b).

6 Bewertung

Kritische Effekte von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) sind Leberhypertrophie und Lebergewichtserhöhung bei männlichen Ratten nach 93- bis 103-tägiger Verabreichung mit dem Futter.

MAK-Wert. Studien beim Menschen oder Inhalationsstudien am Tier liegen nicht vor.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an Tif:RAIf-Ratten mit 93- bis 103-tägiger Fütterungsgabe wurden bei den männlichen Tieren ab 39 mg/kg KG und Tag um mehr als 20 % erhöhte absolute und relative Lebergewichte sowie minimale Hypertrophien der Hepatozyten in der zentrilobulären Region gefunden, was als adverser Effekt bewertet wurde. Die weiblichen Tiere erwiesen sich als weniger empfindlich (Ciba-Geigy Limited 1984 a; ECHA 2016). Der NOAEL für Lebertoxizität betrug 12,5 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren und 40 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren. Die Daten zu den systemischen Befunden zeigen, dass trotz schlechter Wasserlöslichkeit eine Resorption stattfindet, der Stoff verhält sich also nicht inert, so dass der Allgemeine Staubgrenzwert nicht anwendbar ist. Daten zur Toxikokinetik fehlen. Methyl-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat entspricht strukturell der Hälfte von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) ohne die CH_2 -Kette und den Schwefel. Nach einmaliger oraler Gabe von 10 mg ^{14}C -Methyl-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat/kg KG an Ratten werden etwa 40 % mit dem Urin ausgeschieden (OECD 2001), also mindestens 40 % oral aufgenommen. Für Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) wird ebenfalls eine orale Resorption von 40 % zugrunde gelegt. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 12,5 mg/kg KG und Tag 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 (40 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 12 mg/m^3 . Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, wird entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (s. Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste, Übertragung Tier-Mensch 1:2), der angenommenen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) und dem Preferred-Value-Approach ein MAK-Wert von 2 mg/m^3 E abgeleitet. Basis hierfür sind nur die systemischen Effekte. Inhalationsstudien liegen nicht vor. Eine mögliche Wirkung am Atemtrakt aufgrund der bei einer lokal möglichen Esterspaltung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) entstehenden 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäure ist nicht berücksichtigt. Jedoch liegen die MAK-Werte von organischen Säuren höher als 2 mg/m^3 (z. B. Essigsäure 25 mg/m^3 , Propionsäure 31 mg/m^3). Somit wäre die mögliche Säurewirkung abgedeckt. Ein weiterer Ester, Dicarbonsäuredimethylester, besitzt einen MAK-Wert von 5 mg/m^3 . Unterstützend kommt hinzu, dass die hydrolytische Spaltung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit vermutlich sehr langsam verläuft.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) aufgrund systemischer Wirkungen abgeleitet ist, wird die Substanz der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Es liegen keine spezifischen Daten zur Halbwertszeit vor. Deshalb wird der Basis-Überschreitungs-faktor 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Eine Entwicklungstoxizitätsstudie wurde nicht durchgeführt. Da Daten zur Fruchtschädigung fehlen, wird die Substanz der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegt keine Kanzerogenitätsstudie vor. Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) wirkte in Bakterien nicht mutagen und in Knochenmarkszellen von Chinesischen Hamstern nicht klastogen, allerdings ohne den Nachweis des Erreichens der Zielzellen. Ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung besteht aufgrund der vorliegenden Daten nicht. Die Substanz wird deshalb nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) wirkte in Bakterien nicht mutagen. In einem Test auf Kernanomalien an männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern führte die Substanz nach zweimaliger Verabreichung mit der Schlundsonde bis zur höchsten Dosis von 3500 mg/kg KG und Tag nicht zu einer klastogenen Wirkung in Knochenmarkszellen. Jedoch ist nicht klar, ob die Testsubstanz die Zielzellen erreicht hat. Ein Verdacht auf eine mutagene Wirkung lässt sich jedoch auch aus der Struktur nicht ableiten. Die Substanz wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Mit dermalen LD₅₀-Werten von über 3000 mg/kg KG ohne das Vorhandensein einer Reizwirkung zeigt Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) eine sehr geringe akute dermale Toxizität. Experimentelle Daten zur Hautresorption liegen nicht vor. Belastbare Modellrechnungen auf Basis der physikalisch-chemischen Eigenschaften sind für diese Substanz nicht möglich. Allerdings lassen die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Verbindung eine nennenswerte Aufnahme über die Haut und damit einen relevanten Beitrag der Hautresorption zur systemischen Toxizität nicht erwarten. Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine klinischen oder positiven experimentellen Befunde vor, mit denen eine hautsensibilisierende Wirkung von Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) zu begründen ist. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung fehlen ebenfalls, so dass Thiodiethylenbis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäureester) weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

7 Literatur

BASF (2013 a) Thiodiethylene bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate] – testing for potential estrogenic and antiestrogenic activity using the YES-Assay [ERa] (Yeast Estrogen Screening). BASF SE, Ludwigshafen, Studiennummer: 10V0654/12M326, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht

- BASF (2013 b) Thiodiethylene bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate] – testing for potential androgenic and antiandrogenic activity using the YAS-Assay [AR] (Yeast Androgen Screening). BASF SE, Ludwigshafen, Studiennummer: 11V0654/12M327, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Bos JD, Meinardi MM (2000) The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 9: 165–169
- Ciba-Geigy Corporation (1969) Acute oral toxicity study in male mice. 28.8.1969, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1971) Primary skin irritation tests in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: A9937, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1972 a) Evaluation of dermal effects, repeated insult patch test. Food and Drug Research Laboratories Incorporated, New York, NY, USA, Studiennummer: 10905, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1972 b) Acute oral toxicity study in male and female albino mice. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: A2269, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1973 a) Six-week subacute oral toxicity study in albino rats. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: B9544, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1973 b) 90-Day subacute oral toxicity study in albino rats. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 622-03561, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1973 c) 90-Day subacute oral toxicity study in Beagle dogs. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 651-03562, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 a) Acute vapor inhalation toxicity study with paste in rats. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 663-06501, 20.05.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 b) Acute dust inhalation toxicity study in albino rats. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 663-06501, 10.08.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 c) Acute oral toxicity study in male albino mice. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 601-06500, 08.04.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 d) Acute dermal toxicity study with paste in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 601-06500, 08.04.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 e) Acute dermal toxicity study with dry substance in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 601-06500, 08.04.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 f) Eye irritation test with dry substance in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 601-06500, 08.04.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Corporation (1975 g) Eye irritation test with paste in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 601-06500, 08.04.1975, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, NY, USA, unveröffentlicht

- Ciba-Geigy Limited (1971 a) Akute Toxizität, Ratte p.o., Versuchsnummer: 361/44, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1971 b) Akute Toxizität, Maus p.o., Versuchsnummer: 361/42, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1975) Eye irritation in the rabbit. Ciba-Geigy Limited, Sisseln, Schweiz, Studiennummer: Siss 4790, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1976) Acute dust inhalation toxicity study in albino rats. Industrial Bio-Test Laboratories Inc, Northbrook, IL, USA, Studiennummer: 8562-08875, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1982 a) Acute oral LD₅₀ in the rat. Ciba-Geigy Limited, Toxicology Laboratories, Basel, Schweiz, Studiennummer: 821241, Ciba-Geigy Limited, Plastic and Additives Division, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1982 b) 28-Days range finding study in rats. Ciba-Geigy Limited, Stein, Schweiz, Studiennummer: 820111, Ciba-Geigy Limited, Plastic and Additives Division, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1984 a) 3 Month toxicity study in rats. Ciba-Geigy Limited, Stein, Schweiz, Studiennummer: 820112, Ciba-Geigy Limited, Plastic and Additives Division, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1984 b) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. Ciba-Geigy Limited, Experimental Pathology Laboratories, Basel, Schweiz, Studiennummer: 840636, Ciba-Geigy Limited, Plastic and Additives Division, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1984 c) Nucleus anomaly test in somatic interphase nuclei of chinese hamster. Ciba-Geigy Limited, Experimental Pathology Laboratories, Basel, Schweiz, Studiennummer: 840637, Ciba-Geigy Limited, Plastic and Additives Division, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1993) Skin sensitisation test in the guinea pig, maximisation test. Ciba-Geigy Limited, Toxicology Services, Stein, Schweiz, Studiennummer: 924174, Ciba-Geigy Limited, Additives Division, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Specialty Chemicals Corporation (2003) Robust summary for thiodiethylene bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate) (CAS-Number 41484-35-9). Ciba Specialty Chemicals Corporation, Tarrytown, NY, USA
- Ciba Specialty Chemicals Corporation (2007 a) Test plan and executive summary for thiodiethylene bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate) (CAS-Number 41484-35-9). Ciba Specialty Chemicals Corporation, Tarrytown, NY, USA
- Ciba Specialty Chemicals Corporation (2007 b) Revised robust summary for thiodiethylene bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate) (CAS-Number 41484-35-9). Ciba Specialty Chemicals Corporation, Tarrytown, NY, USA
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on thiodiethylene bis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate] (CAS Number 41484-35-9), joint submission, first publication 03.04.2013, last modification 27.12.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2001) Metilox, CAS Nr. 6386-38-5, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/Metilox.pdf>
- OECD (2005) Manual for investigation of HPV chemicals chapter 3: data evaluation, www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/36045203.pdf

SRC (2016) Benzenepropanoic acid, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl), PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>

US AFDO (United States, Food and Drug Administration, Association of Food and Drug Officials of the United States) (1959) Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs, and cosmetics, Association of Food & Drug Officials of the United States, Austin, TX, USA, 1–107

US EPA (US Environmental Protection Agency) (2009) Screening-level hazard characterization, sponsored chemical thiodiethylene bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate) (CAS-Number 41484-35-9), supporting chemical 1,2-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamoyl)hydrazine (CAS-Number 32687-78-8). US EPA, Washington, DC, USA

abgeschlossen am 07.12.2016