

# (4-Nonylphenoxy)essigsäure

## MAK-Begründung

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *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, Deutschland*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

### Keywords

Reizwirkung,  
Reproduktionstoxizität,  
Genotoxizität, fruchtschädigende  
Wirkung, Toxizität, Gefahrstoff

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated (4-nonylphenoxy)acetic acid [3115-49-9] considering all toxicological end points. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

In a combined repeated dose toxicity study with the reproduction / developmental toxicity screening test in rats, (4-nonylphenoxy)acetic acid led to hyperplasia of the forestomach at 60 mg/kg body weight and day. Effects on fertility and developmental toxicity were not observed in this study. (4-Nonylphenoxy)acetic acid is corrosive to the skin and eyes of rabbits. An inhalation study has not been performed. Therefore, possible irritant effects on the respiratory tract cannot be evaluated and a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be determined.

(4-Nonylphenoxy)acetic acid is not genotoxic. A carcinogenicity study has not been performed on (4-nonylphenoxy)acetic acid. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Clinical results and valid animal studies on sensitization are not available.

### Citation Note:

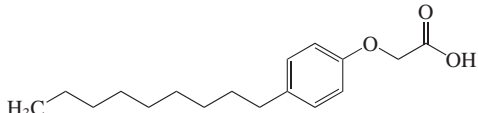
Hartwig A, MAK Commission.  
(4-Nonylphenoxy)essigsäure.  
MAK-Begründung. MAK  
Collect Occup Health Saf.  
2020 Mai;5(1):Doc006.  
DOI: [10.34865/mb311549d5\\_1](https://doi.org/10.34865/mb311549d5_1)

Manuskript abgeschlossen:  
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:  
11 Mai 2020

License: This article is distributed  
under the terms of the Creative  
Commons 4.0 International  
License. See license information  
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



<b>MAK-Wert</b>	<b>nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste</b>
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	(p-Nonylphenoxy)essigsäure
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	2-(4-Nonylphenoxy)essigsäure
CAS-Nr.	3115-49-9
Formel	 <chem>CCCCCCCCCCCc1ccc(OCC(=O)O)cc1</chem>
	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>
Molmasse	278,39 g/mol
Schmelzpunkt	–30 °C (ECHA 2017)
Siedepunkt bei 0,11 hPa	121 °C (extrapoliert etwa 333 °C bei 1013 hPa) (ECHA 2017)
Dichte bei 20 °C	1,0288 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2017)
Dampfdruck bei 25 °C	0,000025 hPa (ECHA 2017)
log K <sub>OW</sub> bei 25 °C	undissoziiert: 5,4 bis 5,8 (ber.) (ECHA 2017) bei pH-Wert 5: 3,6 (ECHA 2017)
Löslichkeit bei 20 °C	40 mg/l Wasser, pH-Wert 4,2 (ECHA 2017)
pKs-Wert bei 25 °C	3,1 bis 3,79 (ber.) (ECHA 2017)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≙ 11,550 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,086 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Stabilität	k. A.
Herstellung	k. A.
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	4-Nonylphenol, verzweigt (84852-15-3) (k. w. A.; ECHA 2017)
Verwendung	Korrosionsschutzmittel in Schmiermitteln

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2017).

Angaben zur Konzentration im Schmierstoff liegen nicht vor.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

(4-Nonylphenoxy)essigsäure ist stark reizend bis ätzend an Haut und Augen von Kaninchen.

In einer kombinierten Untersuchung zur wiederholten oralen Toxizität und zur Reproduktionstoxizität an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 führt (4-Nonylphenoxy)essigsäure ab 60 mg/kg KG und Tag, vermutlich aufgrund der Säurewirkung, bei beiden Geschlechtern zu Hyperplasien am Plattenepithel des Vormagens. Ab 200 mg/kg KG und Tag sind die T4-Konzentrationen im Serum signifikant erhöht und in der Schilddrüse vermehrt diffuse folliculäre Hyperplasie und Hypertrophie zu beobachten. Fertilität und Entwicklungstoxizität werden in dieser Untersuchung bis zu einer Dosis von 200 mg (4-Nonylphenoxy)essigsäure/kg KG und Tag nicht beeinträchtigt. Das Körpergewicht der weiblichen Nachkommen ist bei 200 mg/kg KG und Tag am 1. Postnataltag statistisch signifikant vermindert, jedoch nicht mehr am 4. Postnataltag.

(4-Nonylphenoxy)essigsäure ist *in vitro* in Bakterien und Säugerzellen nicht genotoxisch und erzeugt nach oraler Gabe von bis zu 4000 mg/kg KG und Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen an Chinesische Hamster keine Mikronuklei im Knochenmark. Zur Kanzerogenität liegen keine Untersuchungen vor.

(4-Nonylphenoxy)essigsäure zeigt *in vitro* eine anti-androgene und anti-östrogene Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegt zwar ein schwach positives Ergebnis in einem Maximierungstest am Meerschweinchen vor, das aber aufgrund methodischer Mängel keine abschließende Bewertung erlaubt.

## 2 Wirkungsmechanismus

Zur Erfassung östrogenen Wirkungen erhielten Gruppen von je sechs weiblichen geschlechtlich unreifen Wistar-Ratten (20–22 Tage alt) in einem Uterotrophie-Test täglich an drei aufeinander folgenden Tagen per Schlundsonde (4-Nonylphenoxy)essigsäure in Dosierungen von 0, 10, 100, 200, 300 oder 400 mg/kg KG und Tag. Als Positivkontrolle wurde Östradiolbenzoat (0,5 µg/Tier, subkutane Gabe) eingesetzt. Bei der 24 Stunden nach der letzten Applikation erfolgten Sektion wurden zur Bestimmung einer Wirkung die Uteri gewogen. Die Körpergewichtszunahme war bei 200, 300 und 400 mg/kg KG und Tag im Vergleich zu den Kontrolltieren auf 79, 56 bzw. 63 % reduziert. Es traten dennoch weder signifikante Effekte auf das finale Körpergewicht noch substanzbedingte klinische Befunde auf. Bei den Tieren der hohen Dosisgruppe wurde ein signifikanter Anstieg des absoluten und des relativen Uterusgewichtes um das 1,25- bzw. 1,3-Fache beobachtet. Die Positivkontrolle mit Östradiolbenzoat führte zu einem 3,76- bzw. 3,82-fachen Anstieg des Uterusgewichtes ohne einen Effekt auf Körpergewicht oder Körpergewichtszunahme. Im Uterotrophie-Test zeigt (4-Nonylphenoxy)essigsäure eine schwach östrogene Wirkung (ICI Americas Inc 1996).

In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde das androgene und antiandrogene Potenzial von (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit > 99 %) im Hefezellen-Androgen-Screening Test (YAS = yeast androgen screening assay) untersucht. Die Hefezellen sind mit dem humanen Androgenrezeptor und dem  $\beta$ -Galactosidase-Reporter-Gen stabil transformiert. Rezeptorbindung oder Blockade geben Hinweise auf das androgene bzw. antiandrogene Potenzial der Testsubstanz. Verglichen mit Dihydrotestosteron zeigte (4-Nonylphenoxy)essigsäure keine androgene Aktivität. Verglichen mit Hydroxyflutamid konnte jedoch eine deutliche anti-androgene Aktivität von (4-Nonylphenoxy)essigsäure ab  $10^{-5}$  mol/l aufgezeigt werden. Eine zytotoxische Wirkung wurde nicht beobachtet (ECHA 2017).

Das östrogene und anti-östrogene Potenzial von (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit > 99 %) wurde in einem entsprechenden Versuchsansatz (YES = yeast estrogen screening assay) an Hefezellen mit humanem Östrogenrezeptor und  $\beta$ -Galactosidase-Reporter-Gen untersucht. (4-Nonylphenoxy)essigsäure wies verglichen mit 17 $\beta$ -Östradiol

keine östrogene Aktivität auf, aber im Vergleich zu Hydroxytamoxifen eine leichte anti-östrogene Wirkung ab  $10^{-5}$  mol/l. Eine zytotoxische Wirkung wurde nicht beobachtet (ECHA 2017).

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Angaben zur Hautpenetration fehlen. (4-Nonylphenoxy)essigsäure wirkt ätzend an der Haut. Für solche Stoffe ist nach der Verordnung zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) eine Hautreizung bei Konzentrationen ab 1 % anzunehmen, d. h. 0,5 % dürften nicht mehr reizend wirken. Die Sättigungskonzentration ist mit 40 mg/l Wasser deutlich geringer.

Für eine gesättigte wässrige Lösung von (4-Nonylphenoxy)essigsäure und mit einem  $\log K_{OW}$  von 3,6 bei einem pH-Wert von 5 (pH-Wert der Haut ist 5,5) (ECHA 2017) berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) und IHSkinPerm (ten Berge 2009) Fluxe von 19; 0,5; 0,3 bzw. 0,56  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000  $\text{cm}^2$  Hautoberfläche (Fläche von Händen und Unterarmen) würde dies Aufnahmemengen von 38; 1; 0,6 bzw. 1,2 mg entsprechen.

### 4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Studie aus den 1980er Jahren beträgt die  $LD_{50}$  von (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit „handelsübliche Qualität“) bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten 1674 mg/kg KG. Es wurden Dosierungen von 1000, 2000, 3000 bzw. 5000 mg/kg KG, gelöst in Polyethylenglykol, mit der Schlundsonde an jeweils fünf männliche und fünf weibliche Tiere verabreicht und die Tiere anschließend 14 Tage lang nachbeobachtet. Die niedrigste Dosis von 1000 mg/kg KG war für ein weibliches Tier letal, 2000 mg/kg KG für jeweils drei männliche und drei weibliche, die höheren Dosierungen innerhalb von sechs Tagen für alle exponierten Tiere. Beobachtet wurden in allen exponierten Gruppen Sedierung, rasselnde Atmung, Dyspnoe, Ataxie, Bauchlage, Seitenlage, gekrümmte Haltung und gestäubtes Fell. In der makroskopischen Untersuchung traten vor allem marmorierte Lungen mit Schaumabsonderung auf, gerötete Mägen mit weißlichem Inhalt, Gasansammlung in Magen und Darm, geröteter Darm, gefüllt mit weißlichem oder gelbem Inhalt, stark gefüllte Harnblase und teils gelb gefärbtes Fettgewebe (Ciba-Geigy Corp 1986; ECHA 2017).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer 14-tägigen Dosisfindungsstudie aus dem Jahr 2012 wurden jeweils vier männliche und weibliche Wistar-Han-Ratten (CrI:WI(Han)) gegen (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit 97,4 %) in Dosierungen von 0, 150 oder 450 mg/kg KG und Tag exponiert. Die Testsubstanz wurde in einem Polyethylenglykol-Wasser-Gemisch (1:1) mit der Schlundsonde verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich das Vehikel. Es wurden Mortalität, klinische Zeichen, Körpergewichte, Futterraufnahme und Organgewichte bestimmt sowie makroskopische Untersuchungen von Nieren, Leber, Milz und Nebennieren durchgeführt. Aufgrund der starken Toxizität bei 450 mg/kg KG und Tag wurde die Studie mit diesen Tieren nach sieben Tagen beendet. Neben starken klinischen Vergiftungssymptomen zeigte sich auch eine Abnahme des Körpergewichtes sowie verminderte absolute und relative Futterraufnahme. Bei 150 mg/kg KG und Tag waren weder Mortalität noch klinische Vergiftungssymptome oder Effekte auf die Futterraufnahme zu verzeichnen. Die Körpergewichtszunahme der weiblichen Tiere war zum Ende der Behandlungszeit (10. und 14. Tag) verglichen mit derjenigen der Kontrolltiere leicht verringert. Die leicht reduzierte Anzahl der Reticulozyten weiblicher Tiere in der 150-mg/kg-Gruppe wurde als toxikologisch nicht relevant bewertet. Zudem waren die Glucose-Werte der männlichen Tiere erhöht, ebenso wie die Aktivitäten der Alanin-Aminotransferase und der alkalischen Phosphatase der weiblichen Tiere; die Gallensäuren der männlichen Tiere dagegen waren erniedrigt. Das relative Lebergewicht war bei den Tieren der 150-mg/kg-Gruppe leicht erhöht. Hämatologische sowie klinisch-chemische Untersuchungen und Bestimmungen der Organgewichte der Hochdosistiere wurden nicht durchgeführt. Makroskopische Befunde traten nur bei den Hochdosistieren auf. Die Mehrzahl wies eine unregelmäßige Oberfläche des Vormagens auf, vereinzelt zeigte sich gallertartiger Inhalt im Gastrointestinaltrakt und isolierte dunkelrote Foci in der Magenschleimhaut (ECHA 2017).

In einer kombinierten Untersuchung zur wiederholten Toxizität und zur Reproduktionstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 aus dem Jahr 2012 wurde (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit 97,4 %) täglich mit der Schlundsonde an jeweils zehn männliche und zehn weibliche CrI:WI(Han)-Ratten pro Dosisgruppe verabreicht. Die Dosierungen wurden auf Basis der Dosisfindungsstudie (siehe vorheriger Absatz) gewählt und betragen 0, 20, 60 oder 200 mg/kg KG und Tag in einem Polyethylenglykol-Wasser-Gemisch (1:1). Die männlichen Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und bis zur Nekropsie insgesamt 29 Tage lang exponiert. Die weiblichen Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung, der Trächtigkeit und bis zum 4. Tag der Laktationszeit insgesamt 43 bis 56 Tage lang exponiert. Es kam zu keiner Mortalität während der Studie. In der höchsten Dosisgruppe traten bei vereinzelt Tieren an einzelnen Tagen rasselnde Atmung, gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung und Zittern auf. Aufgrund der geringen Häufigkeit wurde dies als toxikologisch nicht relevant bewertet. Die Körpergewichtszunahme war vor und während der Verpaarung bei beiden Geschlechtern leicht reduziert. Die männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe zeigten am 8. Tag der Verpaarungszeit eine leichte, aber signifikant verminderte Körpergewichtszunahme. Die weiblichen Tiere wiesen einen leichten Verlust an Körpergewicht am 8. Tag nach Studienbeginn und eine leicht verminderte Körpergewichtszunahme am 1. Tag der Verpaarungszeit auf. Relevante Änderungen in der Futterraufnahme wurden nicht beobachtet.

Die Anzahl der Erythrozyten und der Hämatokrit-Wert waren bei den männlichen Tieren ab 60 mg/kg KG und Tag signifikant vermindert. Die Befunde wurden von den Autoren als toxikologisch nicht relevant bewertet. In Tabelle 1 werden die hämatologischen Parameter der Versuchskontrolltiere mit denen von drei weiteren Kontrollgruppen des gleichen Prüflabors und des gleichen Versuchszeitraumes dargestellt. Verglichen mit diesen drei Kontrollgruppen bzw. Werten der Kontrolltiere zeigt sich, dass die Versuchskontrolle von (4-Nonylphenoxy)essigsäure vergleichsweise hoch liegt. Legt man die hämatologischen Parameter der Kontrolltiere der drei anderen Gruppen des Prüflabors der Bewertung zugrunde, ergibt sich bezüglich der Anzahl der Erythrozyten und des Hämatokrit-Wertes

kein Effekt. Bei 200 mg/kg KG und Tag waren bei den weiblichen Tieren die Zahl an Retikulozyten und die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW = red blood cell distribution width) signifikant erhöht. Im Fall der Retikulozyten zeigte ein Vergleich mit den Werten der drei anderen Kontrollgruppen, dass die Werte der Versuchskontrolle von (4-Nonylphenoxy)essigsäure vergleichsweise niedrig lagen. Legt man die Werte der drei Kontrollgruppen des Prüflabors der Bewertung zugrunde, ergibt sich bezüglich der Anzahl der Retikulozyten kein Effekt. Bei 200 mg/kg KG und Tag waren die T4(Thyroxin)-Konzentrationen bei beiden Geschlechtern zu allen Messzeitpunkten signifikant erhöht, bei den weiblichen Tieren war auch der Cholesterin-Spiegel erhöht. Hörvermögen, Pupillenreflex, statischer Korrekturreflex und Griffstärke waren unverändert durch die Substanzexposition.

**Tab. 1** Hämatologische Befunde bei Ratten (n=5) nach wiederholter oraler Verabreichung von (4-Nonylphenoxy)essigsäure (BASF SE 2019; WIL Research Europe B.V. 2012)

Messparameter (Einheiten)	Geschlecht	Kontrollen des Prüflabors <sup>a)</sup>	Dosis (mg/kg KG)			
			0	20	60	200
Erythrozyten (10 <sup>12</sup> /l)	♂	8,40; 8,29; 8,25	8,97	8,78	8,42 **	8,54 *
	♀		7,54	7,25	7,46	7,25
Hämatokrit (l/l)	♂	0,42; 0,42; 0,42	0,464	0,452	0,438 **	0,437 **
	♀		0,423	0,403	0,408	0,400
Retikulozyten (% RBC)	♂	5,8; 6,2; 6,4	2,1	2,3	2,5	2,1
	♀		4,6	5,5	5,6	6,4+
RDW (%)	♂		12,8	13,0	14,4	15,1
	♀		14,0	16,3	15,5	18,8 *

RDW = red blood cell distribution width = Erythrozytenverteilungsbreite

<sup>a)</sup> Beim studierendurchführenden Labor sind zum selben Studientyp (OECD 422) im Jahr davor und danach noch drei weitere Studien durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser drei weiteren Kontrollgruppen sind hier aufgelistet.

\*/\*\* Dunnett-Test basierend auf der zusammengefassten Varianz signifikant auf dem 5%- (\*) bzw. 1%- (\*\*) Niveau

+ Steel-Test signifikant auf dem 5%-Niveau

Bei 60 mg/kg KG und Tag waren bei den weiblichen Tieren das absolute und das relative Gewicht der Schilddrüse, bei den männlichen Tieren das absolute Milzgewicht erhöht. Beides war jedoch in der hohen Dosis von 200 mg/kg KG und Tag statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 2). Bei den männlichen Tieren waren zudem ab 60 mg/kg KG und Tag die absoluten Nierengewichte (nicht dosisabhängig), bei 200 mg/kg KG und Tag auch das relative Nierengewicht erhöht. Bei 200 mg/kg KG und Tag waren bei den männlichen Tieren das absolute und relative Gewicht von Leber, Schilddrüse und Nieren signifikant erhöht, bei den weiblichen Tieren die relativen Leber- und Uterusgewichte. Mit Ausnahme der Schilddrüsen zeigten sich in den betroffenen Organen keine histologischen Veränderungen, und die Organgewichtsveränderungen waren z. T. nicht dosisabhängig. Insofern sind diese Befunde als fraglich bewertungsrelevant zu betrachten.

**Tab. 2** Effekte auf die absoluten (in g) und relativen (in %) Organgewichte von Ratten (n=5) nach wiederholter oraler Verabreichung von (4-Nonylphenoxy)essigsäure (WIL Research Europe B.V. 2012)

Organ/Geschlecht	abs. Gew. in g rel. Gew. in %	Dosis (mg/kg KG)			
		0	20	60	200
Leber ♂	abs.	7,50	8,44	8,80	9,05 *
	rel.	2,24	2,48	2,46	2,66 **
Leber ♀	abs.	7,94	8,67	7,86	8,90
	rel.	3,49	3,58	3,47	4,00 *
Schilddrüse ♂	abs.	0,024	0,024	0,024	0,032 **
	rel.	0,007	0,007	0,007	0,009 *
Schilddrüse ♀	abs.	0,020	0,021	0,025 *	0,023
	rel.	0,009	0,008	0,011 *	0,010
Niere ♂	abs.	2,10	2,33	2,53 *	2,47 *
	rel.	0,63	0,68	0,71	0,73 *
Niere ♀	abs.	1,64	1,80	1,58	1,71
	rel.	0,72	0,74	0,70	0,77
Milz ♂	abs.	0,528	0,579	0,655 *	0,598
	rel.	0,157	0,170	0,183	0,176
Milz ♀	abs.	0,506	0,573	0,479	0,628
	rel.	0,223	0,238	0,212	0,279
Uterus ♀	abs.	0,419	0,473	0,422	0,504
	rel.	0,185	0,195	0,186	0,227 *

\*\*\* Dunnett-Test basierend auf der zusammengefassten Varianz signifikant auf dem 5%- (\*) bzw. 1%- (\*\*) Niveau

Die makroskopische Untersuchung zeigte mehrere rötliche bis dunkelrote Foci im Magen bei vier männlichen Tieren und eine unregelmäßige Oberfläche im Vormagen bei jeweils einem männlichen und einem weiblichen Tier der höchsten Dosisgruppe. Dies wurde auf die Säurewirkung der Testsubstanz zurückgeführt. Bei der histopathologischen Untersuchung wurden bei beiden Geschlechtern Befunde am Magen und bei den weiblichen Tieren an der Schilddrüse berichtet. Bei 60 mg/kg KG und Tag zeigte sich bei einem von fünf männlichen Tieren und bei zwei von fünf weiblichen Tieren eine Hyperplasie am Plattenepithel des Vormagens von minimaler Ausprägung, bei 200 mg/kg KG und Tag bei vier von neun männlichen Tieren (1 × minimal, 2 × leicht, 1 × mäßig) und fünf von fünf weiblichen Tieren (1 × minimal, 3 × leicht, 1 × mäßig) (siehe Tabelle 3).

**Tab. 3** Hyperplasie des Plattenepithels im Vormagen von Ratten nach wiederholter oraler Verabreichung von (4-Nonylphenoxy)essigsäure (WIL Research Europe B.V. 2012)

Dosis (mg/kg KG und Tag)	Geschlecht (Anzahl untersuchter Tiere)	Anzahl (Inzidenz in %) der Tiere und Grad der Ausprägung der Hyperplasie des Plattenepithels		
		minimal	leicht	mäßig
0	♂ (n=5)	0	0	0
	♀ (n=5)	0	0	0
20	♂ (n=5)	0	0	0
	♀ (n=5)	0	0	0
60	♂ (n=5)	1 (20)	0	0
	♀ (n=6)	2 (33)	0	0
200	♂ (n=9)	1 (11)	2 (22)	1 (11)
	♀ (n=5)	1 (20)	3 (60)	1 (20)

In der hohen Dosisgruppe traten bei vier von neun männlichen Tieren minimale bis leichte Blutungen im Drüsenmagen auf. Die Schilddrüse der weiblichen Tiere wies minimale diffuse folliculäre Hyperplasien und Hypertrophie bei jeweils einem von fünf bei den Dosierungen mit 20 und 60 mg/kg KG und Tag auf, im Vergleich dazu bei zwei von fünf Tieren in der Kontrolle. Bei 200 mg/kg KG und Tag waren minimale diffuse folliculäre Hyperplasie und Hypertrophie bei drei und leichte bei zwei der fünf Tiere zu beobachten. Der NOAEL beträgt laut den Studienautoren 60 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2019; WIL Research Europe B.V. 2012). Aufgrund der beginnenden Reizwirkung im Vormagen der Tiere bei 60 mg/kg KG und Tag sieht die Kommission den NOAEL bei 20 mg/kg KG und Tag.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer Studie aus dem Jahr 1983 nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurden 0,5 ml (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit: „handelsübliche Qualität“) drei weiblichen Weißen Neuseeländer-Kaninchen vier Stunden lang semi-okklusiv auf die rasierte Haut appliziert. Die Hautreaktion wurde nach einer Stunde, sowie nach 24, 48 und 72 Stunden bewertet. Nach einer Stunde zeigten sich Erytheme von Grad 2 (von maximal 4) bei allen Tieren, nach 24 Stunden Grad 3, nach 48 und 72 Stunden Grad 4, was eine ätzende Wirkung bedeutet. Leichte Ödeme traten nach einer Stunde auf (Grad 2 von maximal 4), nach 24 bis 72 Stunden Grad 3. Der primäre Reizindex über die gesamte Zeit betrug 5,92 von 8,0. (4-Nonylphenoxy)essigsäure wurde als stark reizend bewertet. Aufgrund der starken Hautreaktion wurde der Versuch nach 72 Stunden abgebrochen. Der Stoff ist vom Hersteller als „hautätzend 1B“ eingestuft (ECHA 2017).

### 5.3.2 Auge

In einer Studie aus dem Jahr 1983 nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wurden 0,1 ml (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit: „handelsübliche Qualität“) drei männlichen Weißen Neuseeländer-Kaninchen in den Konjunktivalsack jeweils eines Auges appliziert. Die Reaktion der Augen wurde nach einer Stunde, sowie nach 24, 48 und 72 Stunden bewertet. (4-Nonylphenoxy)essigsäure zeigte eine ätzende Wirkung. Aufgrund der starken Reaktion wurde der Versuch nach 72 Stunden abgebrochen (ECHA 2017).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Je zehn weibliche und männliche Pirbright-White-Meerschweinchen wurden in einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 zur Induktion intradermal mit 1%igen Zubereitungen von (4-Nonylphenoxy)essigsäure in Sesamöl und topisch mit einer 3%igen Zubereitung in Vaseline behandelt. Die Auslösebehandlung erfolgte mit einer 0,3%igen Zubereitung von (4-Nonylphenoxy)essigsäure in Vaseline. Bei den Ablesungen nach 24 und 48 Stunden fand sich bei jeweils 15 von 20 Tieren eine schwach ausgeprägte erythematöse Reaktion und bei zehn bzw. fünf von ihnen zu den jeweiligen Ablesezeitpunkten auch ein schwach ausgeprägtes Erythem. Von den zehn mit Vehikel und Adjuvans vorbehandelten Kontrolltieren zeigte keines eine erythematöse oder ödematöse Reaktion auf die Testzubereitung (Ciba Geigy Limited 1985). Da in diesem Maximierungstest eine Charge in „handelsüblicher Qualität“ ohne Angaben zum Gehalt oder zur Reinheit verwendet wurde, ist die Aussagekraft des Resultats jedoch fraglich.

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.



## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

In einer kombinierten Untersuchung zur wiederholten oralen Gabe und zur Reproduktionstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 aus dem Jahr 2012 wurde (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit 97,4 %) mit der Schlundsonde in einem Polyethylenglykol-Wasser-Gemisch (1:1) in Dosierungen von 0, 20, 60 oder 200 mg/kg KG und Tag an zehn männliche und zehn weibliche Crl:WI(Han)-Ratten verabreicht. Die männlichen Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und bis zur Nekropsie insgesamt 29 Tage lang exponiert, die weiblichen Tiere zwei Wochen vor und während der Verpaarung, während der Trächtigkeit und bis zum 4. Postnataltag, insgesamt 43 bis 56 Tage lang. Die gewählten Dosierungen resultierten aus der 14-tägigen Dosisfindungsstudie. Die Befunde der Elterntiere sind in Abschnitt 5.2.2 berichtet. Die Indizes für Verpaarung, Fruchtbarkeit und Konzeption, Zeit bis zur Verpaarung, Anzahl der Gelbkörper, Implantationsstellen und Trächtigkeitsindex waren durch die Behandlung nicht beeinträchtigt. Der NOAEL beträgt laut den Studienautoren 60 mg/kg KG und Tag für parentale Toxizität und 200 mg/kg KG und Tag für Fertilität (WIL Research Europe B.V. 2012). Aufgrund der beginnenden Reizwirkung im Vormagen der Tiere bei 60 mg/kg KG und Tag sieht die Kommission den NOAEL für die Elterntiere bei 20 mg/kg KG und Tag (siehe Abschnitt 5.2.2).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Es wurde eine kombinierte Untersuchung zur wiederholten oralen Gabe und zur Reproduktionstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Crl:WI(Han)-Ratten durchgeführt (siehe Abschnitt 5.5.1). Die Befunde der Elterntiere sind in Abschnitt 5.2.2 berichtet. Trächtigkeitsindex und -dauer, Geburt und Aufzucht der Nachkommen durch die Muttertiere waren ohne auffälligen Befund. Auch die Anzahl lebender Nachkommen, Überlebensindex, Geschlechterverhältnis und makroskopische Befundung zeigten nach der Geburt keine behandlungsbedingten Beeinträchtigungen. In den ersten fünf Tagen der Postnatalzeit starben sechs Nachkommen (1 bis 2 pro Wurf) der 200-mg/kg-Gruppe bzw. wurden vermisst (Kannibalismus). Dies ist kein ungewöhnlicher Befund, aber die Inzidenz war höher als in den anderen Gruppen. Die mittlere Inzidenz für postnatale Verluste betrug in der 200-mg/kg-Gruppe 0,6 und lag innerhalb der historischen Kontrolle des Prüflabors (1,0). In der 200-mg/kg-Gruppe war die Zahl lebender Nachkommen etwas höher als in den anderen Gruppen. Das Geschlechterverhältnis war dosisabhängig leicht verschoben und betrug bei 200 mg/kg KG und Tag 40 % weibliche zu 60 % männlichen Nachkommen. Das Körpergewicht der weiblichen Nachkommen war bei 200 mg/kg KG und Tag am 1. Postnataltag signifikant vermindert, am 4. Postnataltag jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Der NOAEL beträgt laut den Studienautoren 60 mg/kg KG und Tag für parentale Toxizität und 200 mg/kg KG und Tag für Entwicklungstoxizität (WIL Research Europe B.V. 2012). Aufgrund der beginnenden Reizwirkung im Vormagen der Tiere bei 60 mg/kg KG und Tag sieht die Kommission den NOAEL für die Elterntiere bei 20 mg/kg KG und Tag (siehe Abschnitt 5.2.2).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In einem Mutagenitätstest aus dem Jahr 1984 mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 wurde (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit „handelsübliche Qualität“) in Konzentrationen von 0, 20, 80, 320, 1280 oder 5120 µg/Platte mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung getestet. Die Substanz wirkte in den hohen Konzentrationen (k. w. A.) zytotoxisch und präzipitierte bei 1280 und 5120 µg/Platte. Mutagenität trat nicht auf. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2017).

In einem HPRT-Test an V79-Zellen aus dem Jahr 2013 nach OECD-Prüfrichtlinie 476 wurde (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit 97,4 %) im 1. Experiment in Konzentrationen von bis zu 22 µg/ml und 176 µg/ml für vier Stunden ohne bzw. mit Zusatz metabolischer Aktivierung getestet. Im 2. Experiment wurden Konzentrationen von bis zu 132 µg/ml (24 Stunden ohne metabolische Aktivierung) bzw. bis zu 132 µg/ml (4 Stunden mit metabolischer Aktivie-

rung) untersucht. Die Substanz wirkte jeweils in den höchsten Konzentrationen deutlich zytotoxisch. Präzipitationen wurden im ersten Experiment ab 132 µg/ml und im zweiten Experiment ab 88 µg/ml nach 4 Stunden Behandlung mit metabolischer Aktivierung beobachtet. Es wurden keine Genmutationen im HPRT-Gen induziert. Die dreifache Überschreitung der Mutationshäufigkeit im Vergleich zur mitlaufenden Kontrolle im zweiten Experiment bei 5,5 und 44 µg/ml in jeweils einer von zwei Parallelkulturen mit metabolischer Aktivierung wurden aufgrund von niedrigen mitlaufenden Kontrollwerten (6,7 mutierte Kolonien/10<sup>6</sup> Zellen) als nicht biologisch relevant bewertet. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2017).

### 5.6.2 In vivo

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1985 wurde (4-Nonylphenoxy)essigsäure (Reinheit „handelsübliche Qualität“) mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 1000, 2000 oder 4000 mg/kg KG und Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen an jeweils sechs männliche und weibliche Chinesische Hamster verabreicht. Proben aus dem Knochenmark wurden 24 Stunden nach der letzten Substanzgabe auf Mikronuklei untersucht. Pro Tier wurden entsprechend der damaligen Prüfrichtlinie 1000 Zellen untersucht. Die höchste Dosis von 4000 mg/kg KG und Tag war für ein männliches Tier letal. (4-Nonylphenoxy)essigsäure induzierte keine erhöhte Inzidenz an Mikronuklei. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2017).

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die stark reizende bis ätzende Wirkung an Haut und Auge beim Kaninchen. Informationen zur Toxizität beim Menschen liegen nicht vor.

**MAK-Wert.** Es liegen keine Inhalationsstudien mit (4-Nonylphenoxy)essigsäure vor. In einer kombinierten Untersuchung zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe und zur Reproduktionstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 aus dem Jahr 2012 an Ratten (WIL Research Europe B.V. 2012) resultierte ein NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag für die Elterntiere. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL 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 den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte und Mensch entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 49 mg/m<sup>3</sup> (4,25 ml/m<sup>3</sup>). Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) und unter Berücksichtigung einer Extrapolation auf chronische Exposition (1:4, da die Studiendauer zwischen subakut und subchronisch lag), ergibt sich eine Konzentration von 6,13 mg/m<sup>3</sup> (0,53 ml/m<sup>3</sup>), was nach dem Preferred Value Approach einem MAK-Wert von 0,5 ml/m<sup>3</sup> entspräche. Da (4-Nonylphenoxy)essigsäure jedoch eine stark reizende bis ätzende Wirkung an Haut und Auge hat und keine Inhalationsstudien zur lokalen Wirkung am Atemtrakt vorliegen, kann kein MAK-Wert abgeleitet werden. (4-Nonylphenoxy)essigsäure wird daher dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe entfällt, da kein MAK-Wert abgeleitet wird.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** Es liegen keine Keimzellmutagenitätstests vor. (4-Nonylphenoxy)essigsäure wirkt in vitro in Bakterien und Säugerzellen nicht genotoxisch und erzeugt keine Mikronuklei im Knochenmark vom Chinesischen Hamster nach oraler Gabe von bis zu 4000 mg/kg KG und Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Zur Kanzerogenität liegen keine Untersuchungen vor. Auf Basis der

vorliegenden Daten besteht kein Anlass (4-Nonylphenoxy)essigsäure in eine Kategorie für Keimzellmutagene oder Kanzerogene einzustufen.

**Hautresorption.** Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 38 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen.

Da der NOAEL nach Schlundsondengabe aufgrund der lokalen Vormagenreizwirkung abgeleitet wurde, ist der systemische NOAEL 60 mg/kg KG und Tag. Mit denselben Berechnungsschritten wie oben, beträgt die systemische tolerable Konzentration für den Menschen 19 mg/m<sup>3</sup> und damit bei inhalativer Resorption von 100 % und 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen die tolerable Aufnahmemenge 190 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen keine Befunde beim Menschen zur haut- oder atemwegsensibilisierenden Wirkung vor. Die Validität eines positiven Ergebnisses in einem Maximierungstest am Meerschweinchen ist auch vor dem Hintergrund struktureller Überlegungen fraglich, zudem war das Testergebnis nur schwach positiv und die Reinheit der verwendeten Substanzcharge ist nicht klar. Daher wird (4-Nonylphenoxy)essigsäure weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

## Literatur

- BASF SE (2019) Mitteilung von Herrn Dr. Edgar Leibold. E-Mail-Attachment, 01 Apr 2019
- ten Berge W (2009) A simple dermal absorption model: derivation and application. *Chemosphere* 75: 1440–1445. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2009.02.043](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.02.043)
- Ciba-Geigy Corp (1986) Initial Submission: Acute oral toxicity study with 4-(nonylphenoxy)-acetic acid in rats (project report) with cover letter dated 041092. NTIS/OTS0536223, New Doc ID 88-920001981. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/>, abgerufen am 11 Apr 2018
- Ciba Geigy Limited (1985) TK 11256. Report on skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs. Maximization test. Study no 850197. NTIS/OTS 0540793, New Doc ID 88-920004376. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/>, abgerufen am 11 Apr 2018
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on (4-nonylphenoxy)acetic acid (CAS Number 3115-49-9), joint submission, first publication 15 Jul 2013, last modification 26 Apr 2017. <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>, abgerufen am 11 Apr 2018
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635. DOI: [10.1002/ajim.4700170507](https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507)
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719. DOI: [10.1002/ajim.4700230505](https://doi.org/10.1002/ajim.4700230505)
- ICI Americas Inc (1996) Initial Submission: Screening of chemicals for effects on growth in immature female rats: nonyl phenol, octyl phenol, nonylphenoyacetic acid w/cover letter dated 050296. NTIS/OTS0558521, New Doc ID 88960000127. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/>, abgerufen am 11 Apr 2018
- WIL Research Europe B.V. (2012) Combined 28-day repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of (4-nonylphenoxy) acetic acid in rats by oral gavage. BASF Project 85R0836/11X415, 21 December 2012, WIL Research Europe B.V., 's-Hertogenbosch, unveröffentlicht
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296. DOI: [10.1016/0045-6535\(95\)00023-2](https://doi.org/10.1016/0045-6535(95)00023-2)