

# Methylenbis(dibutyldithiocarbamat)

## 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:

Methylenbis(dibutyldithiocarbamat), Arbeitsstoff, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff, Spitzenbegrenzung

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated methylene bis(dibutyldithiocarbamate) [10254-57-6] considering all toxicological end points. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

In a study carried out according to OECD Test Guideline 422, increased liver weights and reduced body weight gains were observed in female rats at 375 mg/kg body weight and day with a NOAEL of 75 mg/kg body weight and day. Inhalation studies are not available for methylene bis(dibutyldithiocarbamate); however, irritation of the eyes or airways is not expected as the substance is not irritating to the skin or eyes of rabbits. The bioavailability of the substance is assumed to be almost negligible after oral and inhalation exposure because of its physico-chemical properties. Based on the NOAEL and these considerations, the maximum concentration at the workplace (MAK value) is set at 20 mg/m<sup>3</sup> for the inhalable fraction (I). Inhalation of the inhalable fraction results in gastrointestinal exposure via mucociliary clearance, decreasing any concentration peaks. Therefore, Peak Limitation Category II with an excursion factor of 8 is established.

The toxicity of the respirable fraction (R) of methylene bis(dibutyldithiocarbamate) in the lung is expected to be similar to that of severely refined mineral oil, for which a MAK value of 5 mg/m<sup>3</sup> R has been derived on the basis of inhalation studies. Therefore, the MAK value for methylene bis(dibutyldithiocarbamate) is also set at 5 mg/m<sup>3</sup> R. The substance is likewise assigned to Peak Limitation Category II with an excursion factor of 4 by analogy with severely refined mineral oil.

Methylene bis(dibutyldithiocarbamate) does not cause foetotoxicity in rats up to an oral dose of 1500 mg/kg body weight and day; this dose is toxic to the dams. However, a teratogenicity study has not been performed on methylene bis(dibutyldithiocarbamate). As the available data are not sufficient for an evaluation, methylene bis(dibutyldithiocarbamate) is assigned to Pregnancy Risk Group D.

Methylene bis(dibutyldithiocarbamate) is not genotoxic in vitro; in vivo data are not available. A carcinogenicity study has not been performed on methylene bis(dibutyldithiocarbamate). Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Limited data show no sensitization.

### Citation Note:

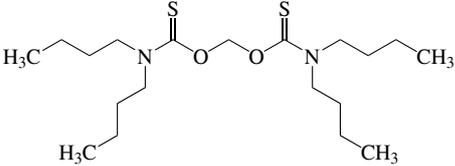
Hartwig A, MAK Commission. Methylenbis(dibutyldithiocarbamat). MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Dez;5(4):Doc072. DOI: [10.34865/mb1025457d5\\_4or](https://doi.org/10.34865/mb1025457d5_4or)

Manuskript abgeschlossen:  
12 Dez 2018

Publikationsdatum:  
21 Dez 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 (2019)</b>	<b>5 mg/m<sup>3</sup> A</b> <b>20 mg/m<sup>3</sup> E</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2019)</b>	<b>A-Fraktion: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4</b> <b>E-Fraktion: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2019)</b>	<b>Gruppe D</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Synonyma</b>	Bis(di-n-butylthiocarbamoylthio)methan N,N-Dibutylcarbomodithiosäuremethylenester 4,4'-Methylenbis(dibutyldithiocarbamat)
<b>Chemische Bezeichnung</b>	Dibutylcarbamothioylsulfanylmethyl-N,N-dibutylcarbomodithioat
<b>CAS-Nr.</b>	10254-57-6
<b>Formel</b>	 <chem>CCCCN(CCCC)C(=O)OCCOC(=O)N(CCCC)CCCC</chem> $C_{19}H_{38}N_2S_4$
<b>Molmasse</b>	422,77 g/mol
<b>Schmelzpunkt</b>	–40 °C (ECHA 2017 a)
<b>Siedepunkt bei 1013 hPa</b>	Zersetzung bei > 250 °C (ECHA 2017 a)
<b>Dichte bei 20 °C</b>	1,06 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2017 a)
<b>Dampfdruck</b>	< 1,3 × 10 <sup>-10</sup> hPa bei 20 °C (ECHA 2017 a) < 1,7 × 10 <sup>-10</sup> hPa bei 25 °C (ECHA 2017 a)
<b>log K<sub>OW</sub> bei 35 °C</b>	8,42 (ECHA 2017 a)
<b>Löslichkeit</b>	0,243 mg/l Wasser (ECHA 2017 a)
<b>Stabilität</b>	k. A. (ECHA 2017 a)
<b>Herstellung</b>	Alkylierung des Dithiocarbamats mit Dichlormethan (Céspedes und Vega 1994)
<b>Reinheit</b>	< 1 %; k. w. A. (ECHA 2017 a)

Verunreinigungen	k. A. (ECHA 2017 a)
Verwendung	in Schmierölen, Schmierfetten, Kühlschmierstoffen (ECHA 2017 a) als Antioxidans in Schmiermitteln auf Mineralölbasis jeder Art (Vanderbilt Company 2009)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2017 a) sowie der Zusammenstellung der toxikologischen Daten im Rahmen des HPV-Programms der US EPA (Vanderbilt Company 2009).

In Schmiermitteln beträgt die Einsatzkonzentration von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) 0,5 % (Hartwig und MAK Commission 2018 a). Unverdünntes Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) ist nicht hautreizend.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) ist akut wenig toxisch. Die schlechte Wasserlöslichkeit und der hohe log  $K_{OW}$  von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) lassen eine geringe Aufnahme vermuten.

In einer kombinierten Studie zur wiederholten oralen Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten zeigen die Elterntiere ab 5000 mg/kg Futter (375 mg/kg KG und Tag) erhöhte relative und absolute Lebergewichte und eine reduzierte Körpergewichtszunahme. Bis zur höchsten getesteten Dosis von 20 000 mg/kg Futter (1500 mg/kg KG und Tag) treten keine substanzbedingten Effekte auf Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit, Lebensfähigkeit der Nachkommen, Wachstum und Entwicklung bis zum 5. Laktationstag auf.

Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) wirkt beim Kaninchen weder haut- noch augenreizend.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung durch Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) sind keine Befunde beim Menschen berichtet. Im Local Lymph Node Assay an Mäusen ist der Stoff nicht sensibilisierend. Angaben über eine atemwegs-sensibilisierende Wirkung von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) liegen nicht vor.

In In-vitro-Genotoxizitätsstudien zeigt sich Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) weder mutagen noch klastogen. Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder zur kanzerogenen Wirkung von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) gibt es nicht.

## 2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Toxikokinetikstudien sind nicht durchgeführt worden.

Die schlechte Wasserlöslichkeit und der hohe log  $K_{OW}$  von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) lassen eine geringe Aufnahme vermuten. Es liegen keine Informationen zu Metabolismus bzw. Abbauprodukten vor (ECHA 2017 a).

## 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

Die akute orale LD<sub>50</sub> für Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) bei männlichen Sherman-Wistar-Ratten ist größer als 16 000 mg/kg KG. In einer Studie aus den 1980er Jahren erhielten jeweils fünf Tiere 1000, 2000, 4000, 8000 oder 16 000 mg/kg KG mit der Schlundsonde und wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Es trat keine Mortalität auf. Bis zur Dosis von 8000 mg/kg KG zeigten sich keine substanzbedingten klinischen Symptome. Innerhalb von 18 bis 24 Stunden nach der Gabe von 16 000 mg/kg KG waren die Tiere schmutzig und zerzaust, nach 48 Stunden erschienen sie wieder normal und sauber. Die Körpergewichtszunahme der Tiere war nicht beeinträchtigt und die makroskopische Untersuchung ohne substanzbedingten Befund (ECHA 2017 a).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die akute dermale LD<sub>50</sub> für Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) bei Albino-Kaninchen (k. w. A.) ist größer als 2000 mg/kg KG. In einem Limit-Test aus den 1980er Jahren bekamen jeweils drei männliche und weibliche Kaninchen 24 Stunden lang 2000 mg/kg KG okklusiv auf den Rücken appliziert und wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Es traten keine Mortalität und keine substanzbedingten klinischen Symptome auf. Die Körpergewichtszunahme der Tiere war nicht beeinträchtigt und die makroskopische Untersuchung ohne substanzbedingten Befund (ECHA 2017 a).

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer kombinierten Studie zur wiederholten oralen Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 aus dem Jahr 2006 erhielten Gruppen von jeweils zehn männlichen und zehn weiblichen Sprague-Dawley-Ratten zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung, der Trächtigkeit und bis zum 5. Laktationstag Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) im Futter in Konzentrationen von 0, 1000, 5000 oder 20 000 mg/kg. Die Konzentrationen wurden am 29. Tag auf 900, 4500 und 18 000 mg/kg Futter reduziert, um die Substanzaufnahme an den erhöhten Futterbedarf der weiblichen Tiere während der Trächtigkeit anzupassen. Die Dosis entsprach 0, ca. 75, 375 oder 1500 mg/kg KG und Tag, abgeschätzt aus Angaben der Autoren zur Futtermittelaufnahme. Am 5. Laktationstag wurden alle weiblichen und männlichen Tiere sowie die Nachkommen makroskopisch untersucht. Bis zur höchsten Dosierung von 20 000/18 000 mg/kg Futter (ca. 1500 mg/kg KG und Tag) traten weder Mortalität noch klinische Symptome auf. Die Körpergewichte der weiblichen Tiere waren während der letzten Trächtigungswoche und der frühen Laktationszeit statistisch signifikant erniedrigt, die Futtermittelaufnahme in der letzten Trächtigungswoche statistisch signifikant beeinträchtigt. Bei den weiblichen Tieren waren das absolute und das relative Lebergewicht, verglichen mit dem der Kontrolltiere, statistisch signifikant erhöht, bei den männlichen Tieren waren sowohl die aktivierte partielle Thromboplastinzeit wie auch die aktivierte Gerinnungszeit statistisch signifikant angestiegen. Bei 5000/4500 mg/kg Futter (ca. 375 mg/kg KG und Tag) war, verglichen mit den Kontrolltieren, bei den

weiblichen Tieren die Körpergewichtszunahme während der Trächtigkeit statistisch signifikant vermindert und das Lebergewicht (k. w. A.) statistisch signifikant erhöht. Die Futtermittelaufnahme der weiblichen Tiere war nicht statistisch signifikant verändert. Ab 1000/900 mg/kg Futter (ca. 75 mg/kg KG und Tag) war bei den männlichen Tieren der Schweregrad der extramedullären Hämatozytose der Milz mit „minimal“ bis „leicht“ geringer als derjenige der Kontrolltiere (siehe Tabelle 1). Bei den weiblichen Tieren war bei der höchsten Konzentration der Schweregrad der extramedullären Hämatozytose in der Milz mit „minimal“ geringer als der von den Kontrolltieren mit „minimal“ bis „leicht“. Da keine Dosisabhängigkeit vorliegt, wurde der Effekt auch von den Autoren als nicht advers bewertet und der NOAEL mit 1000 mg/kg Futter (ca. 75 mg/kg KG und Tag) für die Elterntiere festgesetzt. Der LOAEL beträgt aufgrund des erhöhten Lebergewichts und der reduzierten Körpergewichtszunahme 5000 mg/kg Futter (ca. 375 mg/kg KG und Tag) (ECHA 2017 a; Vanderbilt Company 2006, 2009).

**Tab. 1** Inzidenz und Schweregrad der extramedullären Hämatozytose in der Milz von Ratten nach Gabe von Methylenbis(dibutylthiocarbamat) (Vanderbilt Company 2006).

	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	75	375	1500
	n = 10	n = 5	n = 5	n = 10
♂:				
minimal	0/10 (0%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)	3/10 (30%)
leicht	5/10 (50%)	0/5 (0%)	1/5 (25%)	2/10 (20%)
♀:				
minimal	2/10 (20%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	5/10 (50%)
leicht	3/10 (30%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)	0/10 (0%)

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1980 zur hautreizenden Wirkung wurden jeweils 0,5 ml Methylenbis(dibutylthiocarbamat) vier oder 24 Stunden okklusiv bei sechs Kaninchen (k. w. A.) auf die intakte oder abradierete Haut gegeben. Es traten weder nach vier Stunden noch nach 24 bis 72 Stunden Erytheme oder Ödeme auf. Methylenbis(dibutylthiocarbamat) wurde daher als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2017 a).

### 5.3.2 Auge

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1980 zur augenreizenden Wirkung wurden 0,1 ml Methylenbis(dibutylthiocarbamat) bei sechs Kaninchen (k. w. A.) in jeweils ein Auge gegeben, nicht ausgewaschen und sieben Tage lang nachbeobachtet. Es traten weder nach 24, 48 oder 72 Stunden noch nach sieben Tagen Effekte auf die Cornea, Iris oder Konjunktiven auf. Methylenbis(dibutylthiocarbamat) wurde daher als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2017 a).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Local Lymph Node Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 429 führte mit 25-, 50- und 100%igen Zubereitungen von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) (Reinheit 99 %) in Aceton/Olivenöl (4 : 1) an Gruppen von je fünf weiblichen CBA/J-Mäusen zu Stimulationsindices in Höhe von 1,4; 1,3 bzw. 1,5 und damit zu einem eindeutig negativen Ergebnis (ECHA 2017 a).

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

In einer kombinierten Studie zur wiederholten oralen Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe auch Abschnitte 5.2.2 und 5.5.2) traten bis zur höchsten Dosierung von 20 000 mg/kg Futter (ca. 1500 mg/kg KG und Tag) keine substanzbedingten Effekte auf Fertilität oder Fortpflanzungsfähigkeit auf (ECHA 2017 a; Vanderbilt Company 2006, 2009). Der NOAEL für Effekte auf die Fertilität liegt damit bei 1500 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe auch Abschnitt 5.2.2) traten keine substanzbedingten Effekte auf Lebensfähigkeit der Nachkommen sowie Wachstum und Entwicklung bis zum 5. Laktationstag auf. Der LOAEL für die Elterntiere beträgt aufgrund des erhöhten Lebergewichts und der reduzierten Körpergewichtszunahme 5000 mg/kg Futter (ca. 375 mg/kg KG und Tag). Der NOAEL liegt bei 1000 mg/kg Futter (ca. 75 mg/kg KG und Tag) für die Elterntiere und 20 000 mg/kg Futter (ca. 1500 mg/kg KG und Tag) für die Nachkommen (ECHA 2017 a; Vanderbilt Company 2006, 2009).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Ein Genmutationstest (Platteninkorporation) nach OECD-Prüfrichtlinie 471 mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 verlief mit Konzentrationen von 0, 50, 150, 500, 1500 oder 5000 µg Methylenbis(dibutyldithiocarbamat)/Platte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. Zytotoxizität trat nicht auf. Ab 1500 µg/Platte wurden ölige Präzipitate beobachtet (ECHA 2017 a; Vanderbilt Company 2009).

Ein zweiter Prüfrichtlinien-konformer Genmutationstest an den Stämmen Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 und E. coli WP2 uvrA war mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems und Methylenbis(dibutyldithiocarbamat)-Konzentrationen von 0, 50, 150, 500, 1500 oder 5000 µg/Platte ebenfalls negativ. Die Präinkubationszeit betrug zehn Stunden, die Expositionszeit 48 Stunden. Zytotoxizität wurde bis zur höchsten Konzentration nicht beobachtet, bei 5000 µg/Platte traten Präzipitate auf (ECHA 2017 a).

Ein Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an humanen Lymphozyten wurde mit Methylenbis(dibutyldithiocarbamat)-Konzentrationen von 0; 7,5; 15; 30; 60 oder 120 µg/ml mit 48 Stunden Präinkubation durchgeführt. Die Behandlung der Zellen erfolgte im ersten Experiment für vier Stunden mit anschließender 20-stündiger Kultur in einem Kontrollmedium, im zweiten Experiment mit 24-stündiger Exposition. Mit und ohne

Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems waren in beiden Experimenten mit bis zu 120 µg/ml keine erhöhten Inzidenzen an Aberrationen zu beobachten. Die höchste Konzentration führte zur Bildung von Präzipitaten. In einem Vortest waren Konzentrationen von bis zu 4220 µg/ml nicht zytotoxisch (ECHA 2017 a; Vanderbilt Company 2009).

In einem TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 waren Methylenbis(dibutyldithiocarbamat)-Konzentrationen von 0; 0,03; 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 33 oder 100 µg/ml mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems weder zytotoxisch noch mutagen. Die Zellen wurden im ersten Experiment drei Stunden, im zweiten 24 Stunden lang exponiert und nach zwei weiteren Tagen evaluiert (ECHA 2017 a).

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind das erhöhte relative und absolute Lebergewicht und eine reduzierte Körpergewichtszunahme bei Ratten nach oraler Gabe.

**MAK-Wert.** Untersuchungen zur inhalativen Wirkung von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) liegen nicht vor.

Metaldithiocarbamate wie Ziram (**Zink**bis(dimethyldithiocarbamat)) sind sehr lungentoxisch (MAK-Wert 0,01 mg/m<sup>3</sup>; Hartwig 2015). Es gibt keine Studien, in denen untersucht wird, ob Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) zu einem analogen lokal toxischen Metallkomplex metabolisiert wird. Ziram wirkt am Auge ätzend, Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) dagegen nicht reizend. Das mit dem Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) bis auf das zentrale Metallkation strukturgleiche **Zink**bis(dibutyldithiocarbamat) ist zudem im Gegensatz zum Ziram am Auge allenfalls leicht reizend (ECHA 2017 b), sodass eine Toxizität von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) am Atemtrakt wenig wahrscheinlich ist. Nach oraler Aufnahme wird weder eine lokale Wirkung im Magen oder im Darm beobachtet, wie Ziram sie zeigt, noch wird eine Lungentoxizität beschrieben. Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) ist auch nach längerfristiger Gabe kaum toxisch und führt in einer kombinierten Studie zur oralen Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten erst ab 5000 mg/kg Futter (375 mg/kg KG und Tag) zu Effekten. Bei dieser Dosis zeigen die weiblichen Elterntiere erhöhte relative und absolute Lebergewichte und reduzierte Körpergewichtszunahmen. Der NOAEL beträgt 1000 mg/kg Futter (75 mg/kg KG und Tag). Da Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) beim Kaninchen weder haut- noch augenreizend wirkt, kann aus der oralen Studie ein MAK-Wert abgeleitet werden.

**Einatembare Fraktion:** Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) wird aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften oral vermutlich kaum aufgenommen. Die einatembare Fraktion wird nach Inhalation und Deposition im Respirationstrakt nicht resorbiert, sondern nach mukoziliärem Transport abgeschluckt und gelangt dann in den Magen-Darm-Trakt. Daher kommt die geringe orale Resorption auch hier zum Tragen. Die orale und die inhalative Resorption können deshalb als weitgehend ähnlich angenommen werden und müssen daher in der folgenden Berechnung nicht berücksichtigt werden. Reizeffekte an den oberen Atemwegen sind bei Inhalation des Aerosols nicht zu erwarten, da die Substanz weder haut- noch augenreizend wirkt.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 75 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), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Men-

schen. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von  $184 \text{ mg/m}^3$ . Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1 : 2) und da eine Zunahme der Effekte bei chronischer Exposition nicht ausgeschlossen werden kann (1 : 4, da Versuchsdauer zwischen subakuter und subchronischer Exposition), beträgt die entsprechende Konzentration nach dem Preferred Value Approach  $20 \text{ mg/m}^3$  für die einatembare Fraktion. Für Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) wird daher ein MAK-Wert von  $20 \text{ mg/m}^3$  E festgesetzt.

**Alveolengängige Fraktion:** Die geringe Wasserlöslichkeit und der hohe  $\log K_{OW}$  von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) lassen auch für die alveolengängige Fraktion eine geringe Aufnahme vermuten. Eine entsprechende Inhalationsstudie liegt nicht vor. Bei Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) handelt es sich um eine viskose Flüssigkeit. Die Gefahr einer Akkumulation ist gering, da dieser Stoff als Aerosol mit einem hohen  $\log K_{OW}$  auf einem Surfactant-Film deponiert wird, der zu 90 % aus Lipiden besteht; wahrscheinlich erfolgt eine Durchmischung. Das Surfactant hat eine Halbwertszeit von weniger als 24 Stunden (Katabolismus zu ca. 70 % durch Typ-II-Zellen und zu ca. 30 % durch Makrophagen) und es ist anzunehmen, dass der Fremdstoff von den Zellen abgebaut wird. Bei hoher Deposition könnte die physikalische Funktion des Surfactant gestört werden und damit die physikalische Dynamik der Alveolen.

Die Eigenschaften in der Lunge sind daher ähnlich wie die von Mineralöl, welches eine noch geringere Wasserlöslichkeit aufweist ( $< 0,1 \text{ mg/l}$  je nach Kohlenstoffzahl (Hartwig und MAK Commission 2018 b)). Für Mineralöl wurde aus Inhalationsstudien ein MAK-Wert von  $5 \text{ mg/m}^3$  A für die Wirkung auf die Lunge abgeleitet. Dieser Wert würde sowohl vor der systemischen Toxizität von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) (siehe oben) als auch vor der möglichen Toxizität an der Lunge schützen. Für Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) wird daher in Analogie zu Mineralöl ein MAK-Wert von  $5 \text{ mg/m}^3$  A festgesetzt.

**Spitzenbegrenzung.** Die Spitzenbegrenzung erfolgt aufgrund des systemischen Effekts nach Kategorie II.

**E-Fraktion:** Bei Exposition gegen die E-Fraktion erfolgt die systemische Exposition über das Abschlucken der im Respirationstrakt deponierten Substanz nach mukoziliärer Clearance. Durch die Verteilung der Substanz im Respirationstrakt und da diese Clearance mit einer gewissen Halbwertszeit erfolgt, werden Konzentrationsspitzen eingeebnet. Daher wird ein Überschreitungsfaktor von 8 festgelegt.

**A-Fraktion:** Für die A-Fraktion wird ein Überschreitungsfaktor von 4 in Analogie zu Mineralöl festgesetzt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer kombinierten Studie zur wiederholten oralen Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Sprague-Dawley-Ratten zeigen die Elterntiere ab  $5000 \text{ mg/kg}$  Futter ( $375 \text{ mg/kg}$  KG und Tag) erhöhte Lebergewichte und reduzierte Körpergewichtszunahme. Bis zur höchsten getesteten Dosis von  $20\,000 \text{ mg/kg}$  Futter ( $1500 \text{ mg/kg}$  KG und Tag) treten keine substanzbedingten Effekte auf Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit, Lebensfähigkeit der Nachkommen, Wachstum und Entwicklung bis zum 5. Laktationstag auf. Der NOAEL für Fetotoxizität liegt bei  $1500 \text{ mg/kg}$  KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis. Untersuchungen zur Teratogenität fehlen. Da die vorliegenden Daten nicht für eine abschließende Bewertung ausreichen, wird Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** In In-vitro-Genotoxizitätsstudien zeigt sich Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) weder mutagen noch klastogen. Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder zur kanzerogenen Wirkung von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) liegen nicht vor. Ein Strukturverdacht besteht nicht.

Die vorliegenden Untersuchungen geben keine Veranlassung für eine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene oder Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Zur dermalen Aufnahme liegen keine Daten vor. Die Substanz hat eine geringe Wasserlöslichkeit, so dass in Kombination mit dem hohem  $\log K_{OW}$  eine geringe Aufnahme durch die Haut zu vermuten ist. Der  $\log K_{OW}$  ist größer als 6 und damit außerhalb der Gültigkeit für die mathematischen Modelle, so dass die dermale

Resorption nicht berechnet werden kann. Zusätzlich deutet die hohe Molmasse auf eine schlechte Resorbierbarkeit über die Haut hin. Die Substanz wird deshalb nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) liegen keine Befunde beim Menschen vor. Ein Local Lymph Node Assay an der Maus lieferte ein eindeutig negatives Ergebnis. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen gibt es ebenfalls nicht. Methylenbis(dibutyldithiocarbamat) wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Literatur

- Céspedes C, Vega JC (1994) Reactions of dichloromethane with thioanions. 1. Preparation of bis(N,N-dialkylthiocarbamoylthio)methanes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* 90: 155–158. DOI: [10.1080/10426509408016397](https://doi.org/10.1080/10426509408016397)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017 a) Information on registered substances. Dataset on 4,4'-methylene bis(dibutyldithiocarbamate) (CAS Number 10254-57-6), joint submission, first publication 17 May 2013, last modification 18 Jul 2017. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5598>, abgerufen am 07 Feb 2017
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017 b) Information on registered substances. Dataset on zinc bis(dibutyldithiocarbamate) (CAS Number 136-23-2), joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 27 Oct 2017. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/11171>, abgerufen am 25 Feb 2018
- Hartwig A (Hrsg) (2015) Ziram. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 59. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb13730d0059](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb13730d0059)
- Hartwig A, MAK Commission (2018 a) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3: 1417–1471. DOI: [10.1002/3527600418.mb0215khsd0065](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0215khsd0065)
- Hartwig A, MAK Commission (2018 b) Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3: 778–792. DOI: [10.1002/3527600418.mb9206235d0065](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9206235d0065)
- Vanderbilt Company (2006) Dietary combined repeat dose toxicity study with reproduction/developmental screening test in the rat. SPL project Number 860/083, Mar 2006, RT Vanderbilt Company, Norwalk, CT, unveröffentlicht
- Vanderbilt Company (2009) Final submittal to the US Environmental Protection Agency. High Production Volume Challenge Program. Carbamothioic acid, dibutyl-, methylene ester, CAS registry number 10254-57-6, Apr 2009