



Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Stoffmonographie für Octisalat (Octylsalicylat, Ethylhexylsalicylat, EHS) – HBM-Werte für die Metaboliten 5OH-EHS und 5cx-EPS im Urin von Erwachsenen und Kindern

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Octisalat (Octylsalicylat, Ethylhexylsalicylat, 2-Ethylhexylsalicylat, EHS) ist ein Derivat der Salicylsäure (siehe **Abb. 1**) und wird als Bestandteil von Duftstoffen in Kosmetika, Körperpflegemitteln, Haushaltsreinigern und Waschmitteln eingesetzt. Ein weiteres Verwendungsgebiet ist wegen der UV-absorbierenden Eigenschaften der Einsatz in Sonnenschutzmitteln und UV-Lichtabsorbern [1, 2].

Die nachfolgend beschriebenen Daten basieren vor allem auf dem Registrierungsdossier zu 2-Ethylhexylsalicylat [3]. Weiterhin berücksichtigt wurden die Übersichtsarbeiten von Belsito et al. [4], CIREP [1], Danish EPA [5], Lapczynski et al. [2] und SCC [6] sowie aktuellere Publikationen im Recherchezeitraum bis 2022. Unveröffentlichte Studien wurden teilweise im Original eingesehen und sind dann entsprechend gekennzeichnet.

2 Stoffeigenschaften

Bei Raumtemperatur ist Octisalat eine klare, farblose bis gelbliche Flüssigkeit mit einem schwachen, charakteristischen Geruch. Die Substanz ist bei pH-Werten > 8 etwas dissoziiert (berechneter pK_a-Wert 8,13 [3]), bei niedrigeren pH-Werten liegt sie undissoziiert vor. Octisalat ist

nahezu wasserunlöslich und auch nicht mischbar mit Wasser, jedoch mit Ethanol, Mineralöl und anderen organischen Lösemitteln [1, 3, 6]. Weitere physikalisch-chemische Eigenschaften von Octisalat können der **Tab. 1** entnommen werden.

3 Vorkommen und Verwendung

Octisalat ist ein Ester der Salicylsäure mit 2-Ethylhexanol. Es wird zum Beispiel unter den Handelsnamen SOCT und Sunobel® OS [3] vermarktet als Duftstoffkomponente für Kosmetika (Makeups, Haarsprays, Feuchtigkeitslotionen), Parfums, Shampoos, Körperpflegemittel, Haushaltsreiniger und Waschmittel sowie als Bestandteil von Sonnenschutzmitteln und UV-Absorbern [1, 2]. Der Salicylrest vermittelt die UV-absorbierenden Eigenschaften. Octisalat ist ein schwacher UV B-Absorber mit einem Absorptionsmaximum von 307 nm und wird meist in Kombination mit anderen UV-Filtern eingesetzt [7]. Gemäß Verordnung (EG) 1223/2009, Annex VI [8] ist ein Höchstgehalt als UV-Filter in Kosmetikprodukten von 5 % festgelegt. In Japan ist die entsprechende Obergrenze 10 %, in Canada 6 % (Stand 2004)¹. In einer 2013 publizier-

ten Untersuchung aus der Schweiz war Octisalat unter den fünf am häufigsten verwendeten UV-Absorbern in Körperpflegeprodukten. Es war in 25 % der insgesamt 116 untersuchten Produkte (vor allem in Lippenstiften, Gesichtscremes und Sonnenschutzmitteln) in Konzentrationen zwischen 0,07–5,26 % nachweisbar [9]. Kerr [10] berichtet, dass in England der Anteil von Sonnenschutzprodukten, die Octisalat enthalten, von 2005 bis 2010 von 20,8 auf 32,6 % gestiegen ist. Belsito et al. [4] und Lapczynski et al. [2] nennen mit Bezug auf die Verwendung als Duftstoff ein Produktionsvolumen von 0,1–1 Tonne pro Jahr. Im Registrierungsdossier, das die Produktion für alle Anwendungen umfasst, ist ein Tonnageband von 1000–10.000 t/Jahr genannt [3].

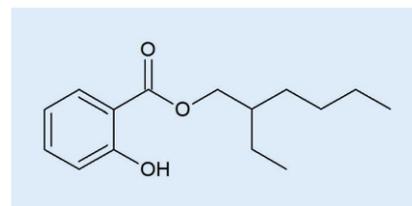


Abb. 1 ▲ Strukturformel von Octisalat

¹ www.rpaltd.co.uk/uploads/report_files/j457-final-report-cosmetics.pdf, Zugriff März 2023

Tab. 1 Allgemeine Informationen zu und physikalisch-chemische Eigenschaften von Octisalal

Verbindung	Octisalal
IUPAC-Name	2-Ethylhexyl-2-hydroxybenzoat
INCI-Name	Ethylhexylsalicylat
CAS-Nummer	118–60-5
Summenformel	C ₁₅ H ₂₂ O ₃
Molmasse g/mol	250,34
Dampfdruck Pa bei 20 – 25 °C	0,018
Gefrier-/Schmelzpunkt °C	< –20
Siedepunkt °C	> 300
Dichte g/cm ³ bei 20 °C	1,02
Log Kow bei 25 °C, pH 10,0	> 6
Dissoziationskonstante pKa	8,13 (QSAR)
Wasserlöslichkeit mg/l bei 25 °C	< 0,5
Aggregatzustand bei 20 °C, 1013 hPa	flüssig
Farbe	farblos bis gelblich

Daten entnommen aus dem Registrierungsdossier [3], zur Farbe zusätzlich von CIREP [1].

4 Exposition

Eine Exposition gegenüber Octisalal findet unter anderem durch dessen Verwendung in Kosmetika und Körperpflegeprodukten statt. Höchste Konzentrationen (weltweit) wurden in Lippenstift gemessen (8 %), gefolgt von 5 % in Basiskosmetika, Talkum, Fettcremes, Sonnenschutzmitteln und Selbstbräunungscremes [1]. Lapczynski et al. [2] schätzten die Exposition für eine Person von 60 kg Körpergewicht (KG) durch Verwendung mehrerer Kosmetikprodukte (Bodylotion, Eau de Toilette, Duftcremes mit Gehalten von 2 % Octisalal) mit Einzelexpositionen von jeweils 0,1–0,2 µg/kg KG × d auf insgesamt 0,5 µg/kg KG × d.

Bury et al. [11] quantifizierten in Spot-Urinproben der Allgemeinbevölkerung (aus 2017, von 24 Frauen und 11 Männern im Alter von 23 bis 59 Jahren) ohne bekannte berufliche Octisalal-Exposition die spezifischen Metaboliten 5cx-EPS in 91 %, 5OH-EHS in 49 % und 5oxo-EHS in 14 % aller Proben, wobei die höchsten Konzentrationen bei Personen (*n* = 11) gemessen wurden, die angaben, innerhalb von 5 Tagen vor der Probenahme Körperpflegeprodukte (einschließlich Sonnenschutzmitteln) mit UV-Filtern verwendet zu haben. Darüber hinaus wurde in einer Pilotstudie nach Anwendung einer Son-

nencreme (10,9 g Sonnencreme mit 5 % Octisalal, entsprechend 543 mg Octisalal) die Ausscheidungskinetik der drei Octisalal-Metaboliten im Urin quantitativ untersucht und somit die Bioverfügbarkeit von Octisalal nachgewiesen [11–14]. Die kumulierten Ausscheidungen über 96 Stunden betragen 46,3 µg 5OH-EHS, 19,8 µg 5oxo-EHS und 42,9 µg 5cx-EPS.

Hiller et al. [15] untersuchten systematisch die Toxikokinetik von Octisalal und des Metaboliten 5OH-EHS in Blutplasma und Urin nach Verwendung von Sonnenschutzmitteln unter realen Bedingungen an einem Sommertag und bestätigten die Bioverfügbarkeit des UV-Filters Octisalal beim Menschen. Hierbei wurden 20 Probanden (9 Frauen und 11 Männer) 9 Stunden lang einem handelsüblichen Sonnenschutzmittel auf der Haut ausgesetzt (2 mg/cm² Körperoberfläche, zweimaliges Auftragen, entsprechend 3,8 g Octisalal). Octisalal und sein Metabolit 5OH-EHS wurden nach Anwendung des Sonnenschutzmittels ausgeschieden (bis zu 525 µg/g Kreatinin bzw. 213 µg/g Kreatinin). Die kumulierten Ausscheidungsmengen über 24 Stunden betragen bis zu 334 µg Octisalal und 124 µg 5OH-EHS.

Auch in Kläranlagenzuflüssen, Oberflächengewässern und Böden wurde Octisalal nachgewiesen [16–21]. Hausstaubproben (*n* = 10) aus spanischen Woh-

nungen hatten mittlere Belastungen von 750 µg/kg Octisalal, der Maximalwert war 2747 µg/kg [22].

5 Toxikokinetik

5.1 Tierexperimentelle Daten

Substanzspezifische Angaben aus Tierversuchen liegen nicht vor. Wegen des Auftretens systemisch-toxischer Effekte in Studien mit wiederholter Exposition (siehe Abschnitt 6.4) kann auf orale und dermale Aufnahme geschlossen werden. Unter Einbeziehung der Toxikokinetikdaten zu anderen Salicylaten schätzten Belsito et al. [4] die orale Resorption als schnell und nahezu vollständig ein. Bezüglich des Metabolismus gehen Belsito et al. [4] von einer Hydrolyse der Salicylsäureester durch Carboxylesterasen, vor allem in der Leber, zu Salicylat und den entsprechenden Alkoholen aus.

5.2 Humane Daten

Aufnahme

Oral. Der Nachweis von spezifischen Metaboliten im Urin (siehe weiter unten unter Ausscheidung) nach einmaliger oraler Exposition gegenüber 5 mg Octisalal belegt die systemische Aufnahme [14]. Da Salicylsäure als ein unspezifischer Hauptmetabolit auch aus anderen Quellen gebildet wird, so z. B. nach Verzehr von Nahrungsmitteln oder nach Einnahme von Aspirin, und die Verabreichung nicht isotope markiert erfolgte, kann eine Resorptionsquote aus den bislang vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.

Dermal. In einer *In-vivo*-Studie wurden 4 reihwillige dermal gegenüber 3 % Octisalal in einer Wasser/Öl-Emulsion oder Vaseline in einer Flächendosis von 2 mg/cm² auf einer Fläche von 10 cm² für 30 min bis 6 h exponiert. Danach wurde das Testmaterial entfernt, das Stratum corneum mittels Tape Stripping (15-malig, 10 × 20 mm) abgelöst und in Methanol extrahiert. Die maximale Aufnahme lag bei 40–50 % für die Exposition in Emulsion und 10–15 % in Vaseline [23]. Tiefere Hautschichten wurden nicht untersucht.

Eine ähnliche Studie wurde von Rousel et al. [24] durchgeführt. Sie exponierten 4 Freiwillige dermal gegenüber 3 % Octisalal in Emulsion bzw. 3 % oder 6 % in Vaseline. Diese Testmaterialien wurden mit einer Flächendosis von 3,57 mg/cm² für 7 min oder 30 min appliziert. Nach Entfernung der Testmaterialien wurde mittels Tape Stripping das Stratum corneum abgelöst. Die ermittelten Permeabilitätskoeffizienten für die 7-minütige Exposition waren ca. 1,0 × 10⁻⁶ cm/s für die Emulsion und 0,18 × 10⁻⁶ cm/s bzw. 0,26 × 10⁻⁶ cm/s für die 3 % und 6 % Vaseline-Proben (Werte geschätzt aus Graphik). Die Permeabilitätskoeffizienten für die 30 min Exposition wurden nicht berechnet, die molaren Konzentrationen im Stratum corneum (berechnet aus Substanzmenge und Hautgewicht) waren 1,41 M (3 % Emulsion), 0,08 M (3 % in Vaseline) und 0,06 M (6 % in Vaseline).

Untersuchungen an einem männlichen Freiwilligen, der ein kommerziell erhältliches Sonnenschutzprodukt mit 5 % Octisalal auf die Haut aufgetragen bekam (10,9 g Sonnenschutzprodukt, entsprechend 543 mg Octisalal) und dessen Ausscheidung der Metaboliten im Urin über 96 Stunden nach der Verabreichung untersucht wurde, ergaben nach Rückrechnung über die Ausscheidungsfaktoren der Metaboliten (siehe unten) eine dermale Resorption von ca. 3 %, was sich mit *In-vitro*-Daten des Herstellers Symrise (Symrise AG, unveröffentlichte Studie) deckt [11, 14].

In einer *In-vitro*-Studie zur perkutanen Absorption (ähnlich OECD Richtlinie 428, GLP (Gute Laborpraxis)-konform) wurde Bauchhaut (4–6 Proben von Spenderinnen pro Experiment) in Franz-Zellen gegenüber 5 % Octisalal in einer Wasser/Öl-Emulsion oder einem hydroalkoholischen Vehikel (Ethanol, Glycerin, Cetylalkohol und Wasser) in Zieldosen von 5 oder 100 mg/cm² für 2–48 h exponiert. Die Absorptionsraten waren für die Emulsion 0,65 ± 0,16 % bzw. 0,47 ± 0,22 % der applizierten Menge für die 5 bzw. 100 mg/cm² Konzentrationen, für das hydroalkoholische Vehikel entsprechend 0,59 ± 0,09 % und 0,23 ± 0,05 % [25]. Das Scientific Committee on Cosmology (SCC) [6] fasste die Ergebnisse dieser Experimente (offensichtlich anhand

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:580–590 <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03697-1>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2023

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Stoffmonographie für Octisalal (Octylsalicylat, Ethylhexylsalicylat, EHS) – HBM-Werte für die Metaboliten 5OH-EHS und 5cx-EPS im Urin von Erwachsenen und Kindern

Zusammenfassung

Octisalal (Octylsalicylat, Ethylhexylsalicylat, 2-Ethylhexylsalicylat, EHS) ist ein Derivat der Salicylsäure und wird als Bestandteil von Duftstoffen in Kosmetika, Körperpflegemitteln, Haushaltsreinigern und Waschmitteln eingesetzt. Wegen seiner UV-absorbierenden Eigenschaften wird Octisalal darüber hinaus in Sonnenschutzmitteln und UV-Lichtabsorbieren verwendet. Die Belastung des Menschen mit Octisalal ist mittels Human-Biomonitoring durch Nachweis der spezifischen Metaboliten 2-Ethyl-5-hydroxyhexylsalicylat (5OH-EHS) und 2-Ethyl-5-carboxypentylsalicylat (5cx-EPS) im Urin möglich. Um die Stoffkonzentrationen im Urin gesundheitlich einordnen zu können, wurden von der Kommission Human-Biomonitoring (HBM-Kommission) HBM-I-Werte abgeleitet. Diese HBM-I-Werte betragen für Kinder 8 µg/l 5OH-EHS und 7 µg/l 5cx-EPS sowie für Erwachsene 12 µg/l 5OH-EHS und 11 µg/l 5cx-EPS. Der HBM-I-Wert für einen Stoff kennzeichnet die Konzentration

dieses Stoffes (oder seines/seiner Metaboliten) in einem Körpermedium, bei der nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist. Eine Überschreitung sollte Anlass sein, den Ursachen für die Belastung nachzugehen und mögliche Belastungsquellen zu minimieren. Als Schlüsselstudie zur Ableitung der HBM-Werte wurde eine orale Screening-Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Octisalal an der Ratte mit einem NOEL (No Observed Adverse Effect Level) in Höhe von 25 mg/kg KG pro Tag ausgewählt. Dieser NOEL bezieht sich auf die Effekte „verlängerte Trächtigkeit, verringerter Gestationsindex und erhöhte Postimplantationsverluste“.

Schlüsselwörter

Human-Biomonitoring · HBM-Werte · Octisalal · Octylsalicylat · Ethylhexylsalicylat · 2-Ethylhexylsalicylat · EHS

Substance monograph for octisalal (octylsalicylate, ethylhexyl salicylate, EHS) — HBM values for the metabolites 5OH-EHS and 5cx-EPS in urine of adults and children

Abstract

Octisalal (octylsalicylate, ethylhexyl salicylate, 2-ethylhexyl salicylate, EHS) is a derivative of salicylic acid and is used as a fragrance ingredient in cosmetics, personal care products, household cleaners and detergents. Because of its UV-absorbing properties, octisalal is also used in sunscreens and UV light absorbers. Human exposure assessment to octisalal is possible by human biomonitoring through detection of the specific metabolites 2-ethyl-5-hydroxyhexyl salicylate (5OH-EHS) and 2-ethyl-5-carboxypentyl salicylate (5cx-EPS) in urine. In order to be able to classify the human biomonitoring results in terms of health, HBM-I values were derived by the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission). These HBM-I values are 8 µg/l 5OH-EHS and 7 µg/l 5cx-EPS for children and 12 µg/l 5OH-EHS and 11 µg/l 5cx-EPS for adults. The HBM-I value for a substance indicates the concentration of this

substance (or its metabolite(s)) in a body medium at which, according to the current state of the Commission's assessment, no adverse health effects are to be expected. An exceedance should be a reason to investigate the causes of the exposure and to minimize possible sources of exposure. An oral screening study of the reproductive and developmental toxicity of octisalal in the rat with a NOEL (No Observed Adverse Effect Level) of 25 mg/kg bw per day was selected as the key study for deriving the HBM values. This NOEL refers to the effects of "prolonged pregnancy, decreased gestational index, and increased postimplantation loss."

Keywords

Human biomonitoring · HBM values · Octisalal · Octylsalicylate · Ethylhexyl salicylate · 2-ethylhexyl salicylate · EHS

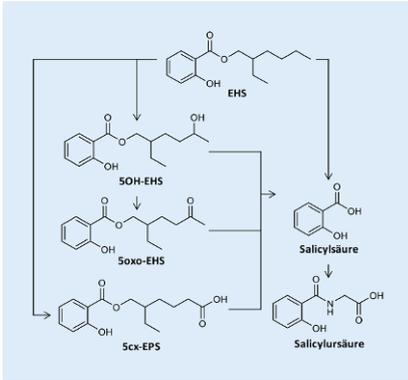


Abb. 2 ▲ Metabolismus von Octisalat (nach Bury et al. [14])

früherer unveröffentlichter Daten) wie folgt zusammen: Die perkutane Durchdringung der aktiven Substanz scheint gering, die Unterschiede zwischen den verschiedenen Formulierungen und Konzentrationen liegen nur wenig über der üblichen experimentellen Variationsbreite. Nach SCC [6] kann daraus eine perkutane Resorption von generell etwa 0,5 % abgeleitet werden. Die Danish EPA [5] stimmte dem zu und übernahm den Wert von 0,5 % zur Berechnung von Margins of Safety (MOS).

In einem weiteren *In-vitro*-Hautpermeabilitätstest wurde weibliche Bauchhaut in Franz-Zellen in einem Emulsionsgel oder Vaseline gegenüber Dosen von $2,26 \pm 0,21$ mg/cm² oder $2,52 \pm 0,4$ mg/cm² für 2 min bis 6 h exponiert. Der überwiegende Teil der applizierten Dosis wurde in den Waschfraktionen gefunden. Nach 2 min waren $0,94 \pm 0,4$ % (Emulsionsgel) und $1,81 \pm 0,7$ % (Vaseline) in die Epidermis eingedrungen und entsprechend 0 ± 0 % und $0,46 \pm 0,8$ % in die Dermis. Die maximalen Penetrationswerte für die Epidermis wurden im Emulsionsgel nach 6 h erreicht ($7,29 \pm 1,8$ %), in Vaseline nach 2 h ($1,97 \pm 0,8$ %). Octisalate wurde nicht in der Rezeptorflüssigkeit gefunden [23]. Aus diesen Befunden wurde geschlossen, dass die systemische Resorption aus der Dermis sehr gering ist [3, 5].

Eine weitere Studie verwendete ebenfalls Bauchhaut, die in Franz-Zellen für 22 h gegenüber 200 µl einer 10^{-2} M (2,5 g/l) Octisalate-Lösung in Ethylacetat exponiert wurde. Bei der angegebenen exponierten Fläche von 2 cm² entspricht dies einer Konzentration

von $0,5 \text{ mg}/2 \text{ cm}^2 = 250 \text{ µg}/\text{cm}^2$. Nach dem Waschen wurde die Haut 3-malig gestript. Das so erhaltene Stratum corneum enthielt $47,0 \text{ µg}/\text{cm}^2$, die Epidermis $26,9 \text{ µg}/\text{cm}^2$ und die Dermis $35,4 \text{ µg}/\text{cm}^2$ Octisalate. Die Konzentration in der Rezeptorflüssigkeit lag unterhalb der Nachweisgrenze von $0,78 \text{ µM} = 195 \text{ µg}/\text{l}$ [26].

Verteilung. Es sind keine Daten verfügbar.

Metabolismus. In einer Metabolismus-Studie bestimmten Bury et al. [14] durch Stabilisotopen-Verdünnungsanalyse unter Verwendung einer Online-SPE-LC-MS/MS-Methode die Gehalte der Octisalate-Metaboliten im Urin von drei männlichen Freiwilligen nach einmaliger oraler Exposition gegenüber 5 mg Octisalate (die eingesetzte Dosis wurde hierbei so gewählt, dass sie um mehr als einen Faktor 1000 unter dem bei subakuter Exposition von Ratten beobachteten NOAEL lag (siehe auch Kapitel 6.7 zu Toxizität für die Elterngeneration). Es wurde die Ausscheidungskinetik der spezifischen Metaboliten 2-Ethyl-5-hydroxyhexyl-Salicylate (5OH-EHS), 2-Ethyl-5-oxohexyl-Salicylate (5oxo-EHS) und 2-Ethyl-5-carboxypentyl-Salicylate (5cx-EPS) untersucht. Die ebenfalls identifizierten unspezifischen Metaboliten Salicylsäure und Salicylursäure, sowie zwei weitere tentativ identifizierte, spezifische Metaboliten wurden nicht quantitativ untersucht. Die Strukturformeln und der postulierte Stoffwechsel sind in der folgenden Abbildung wiedergegeben (Abb. 2).

Ausscheidung. Nach oraler Exposition gegenüber 5 mg Octisalate wurden, wie oben beschrieben, 5 Metaboliten im Urin eindeutig identifiziert. Salicylsäure und Salicylursäure sind unspezifische Stoffwechselprodukte. 5OH-EHS, 5oxo-EHS und 5cx-EPS sind spezifisch für Octisalate und fanden sich in der vorher genannten Reihenfolge zu 0,28 % (0,13–0,54 %); 0,11 % (0,06–0,20 %) und 0,24 % (0,14–0,41 %) (Mittelwerte, n=3; Spanne in Klammern) der applizierten Dosis im 48-h-Urin [14]. Die Mittelwerte (Spanne) für die Maximalkonzentrationen der spezifischen Metaboliten lagen in der vorher genannten Reihenfolge bei $31,9$ (22,1–43,6), $13,1$

(9,46–16,5) und $22,3$ (14,9–29,2) µg/l. Bezogen auf den Kreatiningehalt im Urin ergaben sich Werte von $95,2$ (41,6–188); $37,3$ (20,7–68,3) und $57,5$ (30,8–108) µg/g Kreatinin (Tab. 2). Die Ausscheidung dieser spezifischen Metaboliten über den Urin entspricht ungefähr 1 % der oral verabreichten Dosis [14]. Bury et al. [14] nehmen an, dass der überwiegende Anteil von Octisalate in Form der unspezifischen Metaboliten ausgeschieden wird, wobei auch eine parallele Ausscheidung über die Faeces nicht ausgeschlossen werden kann. Die Spitzenkonzentrationen der spezifischen Metaboliten nach oraler Gabe waren nach ca. 2 h erreicht und der Hauptanteil bereits nach 24 h ausgeschieden. Die Eliminationskinetik war zweiphasig mit Halbwertszeiten von ca. 1–2 h und ca. 4–9 h [14]. Untersuchungen nach dermalen Applikation deuten auf vergleichbare Verhältnisse der drei spezifischen Metaboliten im Urin hin, die Eliminationskinetiken waren jedoch deutlich langsamer (4–8 fach) als nach oraler Gabe [14].

Hiller et al. [15] zeigten durch Analyse von Octisalate und 5OH-EHS in Urinproben von Probanden die an einem Tag eine möglichst reale Sonnenschutzmittelanwendung durchführten, dass der UV-Filter nach dermalen Applikation länger systemisch verfügbar ist und somit eine Akkumulation während einer mehrtägigen Exposition wahrscheinlich ist.

6 Toxizität

6.1 Akute Toxizität

6.1.1 Humandaten

Für den Menschen liegen keine Informationen zur akuten Toxizität vor.

6.1.2 Tierdaten

Inhalativ. Ergebnisse aus Tierstudien zur akuten Toxizität nach inhalativer Exposition liegen nicht vor.

Oral. Die akute orale Toxizität von Octisalate wurde im Rahmen eines Limit-Tests mit Sprague-Dawley Ratten (gemäß OECD Richtlinie 401 und GLP) mit 5000 mg/kg KG untersucht. Es traten weder Mortalität noch toxische Symptome

Tab. 2 Ausscheidung der spezifischen Octisalal-Metaboliten mit dem Urin, nach Bury et al. [14]

	5OH-EHS	5oxo-EHS	5cx-EPS
% der applizierten Dosis nach 48 Stunden (Mittelwerte für $n=3$, Spanne in Klammern)	0,28 (0,13–0,54)	0,11 (0,06–0,20)	0,24 (0,14–0,41)
Maximalkonzentrationen der spezifischen Metaboliten im Urin [$\mu\text{g}/\text{l}$] (Mittelwerte für $n=3$, Spanne in Klammern)	31,9 (22,1–43,6)	13,1 (9,46–16,5)	22,3 (14,9–29,2)
Maximalkonzentrationen der spezifischen Metaboliten im Urin [$\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin] (Mittelwerte für $n=3$, Spanne in Klammern)	95,2 (41,6–188)	37,3 (20,7–68,3)	57,5 (30,8–108)

auf, die LD₅₀ dieser Studie ist > 5000 mg/kg KG [3].

Dermal. Die akute dermale Toxizität von Octisalal wurde in einem Limit-Test mit Sprague-Dawley Ratten (gemäß OECD Richtlinie 402 und GLP, 4 h Exposition) mit 5000 mg/kg KG unverdünntem Testmaterial untersucht. Es traten weder Mortalität, Reizwirkung noch toxische Symptome auf, die LD₅₀ dieser Studie ist > 5000 mg/kg KG [3].

Lapczynski et al. [2] referieren eine akute Dermalstudie an Kaninchen, welche nach okklusiver 24-stündiger Exposition von intakter und verletzter Haut eine LD₅₀ > 5000 mg/kg KG ergab. Es traten für 24 h nach Exposition leichte Erytheme auf. Es wurde nicht berichtet, ob diese Erytheme auf intakter oder verletzter Haut beobachtet wurden.

6.2 Reizwirkung

6.2.1 Humandaten

Haut. Es wurde keine hautreizende Wirkung im Rahmen eines Maximierungstests an 23 Versuchspersonen beobachtet, welche nach Vorbehandlung mit 5 % Natrium-Laurylsulfat 24 h später einer Induktionsbehandlung mit 4 % Octisalal in Vaseline unterzogen wurden. Die Provokation erfolgte nach Vorbehandlung mit 2 % Natrium-Laurylsulfat (30 min vor Exposition) mit 4 % Octisalal in Vaseline [2, 4].

Bei einem Photo-Patchtest (als Doppelblindstudie) mit 80 Probanden traten bei Versuchskonzentrationen von 2, 5 und 10 % Octisalal in Vaseline keinerlei Reizwirkungen auf [27].

Auge. Zur augenreizenden Wirkung sind keine Humandaten verfügbar.

6.2.2 Tierdaten

Haut. Während bei einer validen Studie zur akuten dermalen Toxizität (gemäß OECD Richtlinie 402 und GLP, 4 h Exposition) mit 5000 mg/kg KG unverdünntem Testmaterial bei Ratten keine Reizwirkungen auftraten, wurden bei einer ähnlichen Untersuchung an Kaninchen mit 24 h Exposition leichte, über 24 h anhaltende Erytheme beobachtet. Dabei ist aber nicht klar, ob diese Effekte auf intakter oder verletzter Haut auftraten.

In einer gemäß OECD Richtlinie 404 und GLP durchgeführten Hautreizstudie erhielten 3 Kaninchen okklusive Expositionen von 99,8 % reinem Octisalal von 3 min, 1 oder 4 h Dauer. Jeweils 1 h nach Entfernung der Testsubstanz zeigten die für 3 min oder 1 h exponierten Hautpartien leichte Erytheme, die Flächen nach 4 h Exposition klar definierte Erytheme (Grad 2). Diese waren innerhalb von 24 h (zwei Tiere) bzw. 48 h (ein Tier) vollständig reversibel. Ödeme traten nicht auf. Bei einem Tier verursachte die 3 min Exposition trockene Haut, mit vollständiger Rückbildung innerhalb von 14 Tagen. Aufgrund der beobachteten Effekte wurde die Testsubstanz als nicht reizend gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 klassiert [3].

Das Registrierungsdossier referiert eine weitere, ältere Studie, ebenfalls gemäß OECD Richtlinie 404 und GLP. Bei dieser wurden Kaninchen gegenüber 1, 5, 25 oder 100 % Octisalal im Vehikel Ethanol/Diethylphthalat (1:1) über 4 h exponiert. Die Schwere der aufgetretenen Reizwirkungen würde eine Klassierung als hautreizend Kat. 2 gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 nach sich ziehen. Wegen der fehlenden Reinheitsangabe des Testmaterials wurde geschlussfolgert, dass die Effekte möglicherweise durch Verunreinigungen hervorgerufen wurden und die Studie deshalb keine Aussage zur reinen

Substanz zulässt. Das Ergebnis der Studie wurde nicht bei der Klassierung berücksichtigt [3].

Auge. In einer gemäß OECD Richtlinie 405 und GLP durchgeführten Augenreizstudie wurden 3 Kaninchen gegenüber 0,1 ml unverdünntem Octisalal exponiert. Bei allen Tieren traten am ersten Studientag leichte bis mittelschwere Chemosis und Bindehautrötungen auf. Iris und Cornea waren nicht gereizt. Eine leichte Chemosis bestand in einem Tier noch am Tag 2, die Bindehautrötung bei 2 Tieren bis zum Tag 3, mit voller Rückbildung am Tag 4. Aus den Effekten wurde eine leichte Reizwirkung abgeleitet, jedoch nicht schwer genug für die Notwendigkeit einer Klassierung [3].

6.3 Sensibilisierung

6.3.1 Humandaten

Im Rahmen eines Maximierungstests an 23 Versuchspersonen, welche nach Vorbehandlung mit 5 % Natrium-Laurylsulfat (24 h vor Induktion) einer Induktionsbehandlung mit 4 % Octisalal in Vaseline unterzogen wurden, wurde keine sensibilisierende Wirkung beobachtet. Die Provokation erfolgte nach Vorbehandlung mit 2 % Natrium-Laurylsulfat (30 min vor Exposition) mit 4 % Octisalal in Vaseline [2, 4].

Es gibt trotz der negativen Befunde in dem o. g. klinischen Test und einer verlässlichen Meerschweinchen-Studie mit negativem Ergebnis (siehe im Folgenden) wenige Fallberichte, welche eine Sensibilisierung dokumentieren: Shaw [28] berichtet von einer 62-jährigen Frau mit einer Kontaktdermatitis in der Vorgeschichte bedingt durch Gebrauch von Parfums, Parfumprodukten und Schmuck. Sie reagierte positiv auf 5 % Octisalal in Vaseline und auf ein Sonnenschutzmittel

mit 5 % Octisalatgehalt. Sie entwickelten auch eine Kreuzreaktion auf cis-3-Hexenylsalicylat (3 % in Vaseline) und ein Parfum, welches diese Substanz enthielt. Kontrolltests mit 35 Personen ergaben keine Hautreaktionen. Singh and Beck [29] beschreiben allergische Hautreaktionen bei einer 53-jährigen nach Verwendung der Octisalate enthaltenden Formulierung „Olay Total Effects™“ sowie einer darauffolgenden Testung mit 10 % Octisalate in Paraffin. Ein Photo-Patch-Test ergab ebenfalls ein positives Resultat. Eine 48-jährige Frau mit einer Vorgeschichte von Akne rosacea entwickelte nach 6-monatiger Anwendung einer Gesichtslotion eine Dermatitis. Patch-Tests mit dieser Lotion sowie 2 % und 5 % Octisalate in Vaseline zeigten positive Reaktionen. Kontrolltests an 29 anderen Patienten mit Kontaktdermatitis ergaben keine Hautreaktionen [30]. Ein weiterer Fallbericht einer 40 Jahre alten Frau mit einer 12-jährigen Vorgeschichte von Akne rosacea dokumentiert die Sensibilisierung gegenüber Octisalate durch Gebrauch eines Sun-Blockersprays, welche in Patch-Tests und Photo-Patch-Tests mit diesem Mittel und Octisalate (Konzentration nicht angegeben) bestätigt wurde [31].

6.3.2 Tierdaten

Das sensibilisierende Potenzial von Octisalate wurde in einem Meerschweinchen-Maximierungstest gemäß OECD Richtlinie 406 untersucht. Induktion mit 2,5 % Octisalate in Erdnussöl (intradermal) und 50 % in Ethanol/Diethylphthalat (1:1, epikutan), gefolgt von einer Provokation mit 25 % Octisalate in Ethanol/Diethylphthalat (1:1) führten zu keinen allergischen Reaktionen [1, 3].

6.4 Toxizität bei wiederholter Gabe

Inhalative Exposition. Substanzspezifische Information liegen nicht vor.

Orale Exposition. Zur Bewertung der Toxizität nach wiederholter Exposition diente im Registrierungsdossier [3] u. a. ein Screening-Test zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität an SPF Ratten gemäß OECD Richtlinie 421 und GLP [32], siehe im Detail in Abschnitt 6.7. Der NOAEL für die Toxizität in den Elterntieren war gemäß dem Dossier 250 mg/kg KG × d für

Männchen (höchste getestete Dosis) und angesichts eines verstorbenen Weibchens der Hochdosisgruppe 80 mg/kg KG × d für Weibchen. Die Angaben des Sekundärberichts wurden anhand des originalen Studienberichts verifiziert.

Im Rahmen einer subchronischen Studie gemäß OECD Richtlinie 408 und GLP wurden Charles River Ratten (10 pro Geschlecht und Dosis-Gruppe) gegenüber Octisalate im Futter in Dosen von 0, 50, 100 und 250 mg/kg KG × d über 13 Wochen exponiert. Zusätzliche Satellitengruppen von 10 Tieren pro Geschlecht wurden für die Kontroll- und Hochdosisgruppe mitgeführt und erst nach einer Erholungsphase von 4 Wochen nach Expositionsende untersucht. Klinische Anzeichen von Toxizität traten im Verlauf der Studie nicht auf. Der Wasserverbrauch der Testgruppen variierte, dies wurde von den Studienautoren jedoch nicht als behandlungsbedingt gewertet. Geringe Veränderungen einiger hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter, z. T. auch statistisch signifikant, wurden von den Autoren der Studie wegen ihrer geringen Ausprägung innerhalb der biologischen Variationsbreite und in Abwesenheit weiterer Organveränderungen als biologisch nicht relevant angesehen. In gleicher Weise wurden geringe Organgewichtsveränderungen nicht als relevant gewertet. Histologische Organveränderungen (untersucht in Kontroll- und Hochdosisgruppen) traten nicht auf [3, 6, 33]. Im Registrierungsdossier wird die Studie mit einem NOAEL von 250 mg/kg KG × d referiert. Die Angaben der Sekundärberichte wurden anhand des originalen Studienberichts verifiziert.

Dermale Exposition. Ratten (10 pro Geschlecht und Dosis, Stamm nicht angegeben) wurden an 5 d/w für 13 Wochen gegenüber Octisalate als 18,5 %ige ethanologische Lösung in unterschiedlichen Mengen mit resultierenden Dosen von 0; 55,5; 277 oder 555 mg/kg KG × d dermal exponiert. SCC [6] merkte an, dass die Studie qualifiziert durchgeführt wurde („well conducted“), obwohl nicht angegeben wurde, ob die Studie nach Richtlinie und GLP durchgeführt wurde. Todesfälle traten im Verlauf der Studie nicht auf. Vor allem bei der mittleren und hohen Dosis

traten Reizeffekte an den Applikationsstellen auf. In diesen Gruppen waren bei männlichen Tieren auch die Körpergewichte vermindert, bei Weibchen nur bei der höchsten Dosis. Das Verhältnis Neutrophile/Lymphozyten war in der 7. Woche bei Männchen bei der mittleren und hohen Dosis erhöht, bei Weibchen nur bei der höchsten Dosis. Am Studienende trat dieser Effekt nur noch bei Hochdosis-Männchen auf. Diese Veränderung wurde als Folge entzündlicher Prozesse der Haut interpretiert und als biologisch signifikant berichtet. Verminderte Glukosespiegel in allen behandelten Tieren wurden als Folge einer schlechteren Futteraufnahme infolge der Hautreizungen gewertet. Männchen der Mittel- und Hochdosis hatten in Woche 7 und 13 erhöhte Serum Glutamat Pyruvat Transaminase (SGPT) – Werte, Weibchen nur in Woche 7 bei der höchsten Dosis. Die Werte der alkalischen Phosphatase waren bei beiden Geschlechtern zum Studienende bei der mittleren und hohen Dosis erhöht. Einige Organgewichte waren gegenüber den Kontrollen verändert, jedoch wurde dies in den Sekundärquellen unter Berücksichtigung des verminderten Körpergewichts und nicht nachweisbarer histopathologischer Veränderungen innerer Organe nicht als toxikologisch signifikant gewertet. Lokal waren die Applikationsstellen der Niedrigdosisgruppe durch leichte Hyperkeratosen gekennzeichnet, bei der mittleren Dosis stärker ausgeprägt und mit gelegentlichen Entzündungsfoci. Die Tiere der Hochdosisgruppe hatten schwere Hyperkeratosen und im Vergleich zu den niedrigeren Dosisgruppen häufigere Entzündungen [6]. Nach SCC [6] ist der systemische NOAEL dieser Studie 55,5 mg/kg KG × d. SCC [6] merkte an, dass dieser sogar höher sein könnte, wenn man die Veränderung von Leberenzymen (SGPT) in Abwesenheit histologischer Veränderungen nicht als biologisch signifikant erachten würde. In SCC [6] wird keine Referenz genannt, diese Studie fand sich nicht in den anderen Informationsquellen. Sie konnte im Original nicht überprüft werden. Es fehlen Angaben zur Reinheit der Testsubstanz, was Unsicherheiten hinsichtlich der Relevanz der beobachteten Effekte bedingt.

6.5 Gentoxizität

Humanbefunde liegen nicht vor.

In vitro. Ein gemäß OECD Richtlinie 471 und GLP durchgeführter Ames-Test zeigte ein eindeutig negatives Ergebnis in allen fünf getesteten Stämmen im Platteninkorporationstest und im Präinkubationsprotokoll mit oder ohne metabolische Aktivierung [3].

Auch in Säugerzellen *in vitro* verursachte Octisalat keine Genmutationen: ein gemäß OECD Richtlinie 476 und GLP durchgeführter HPRT-Test in V79 Hamsterzellen erbrachte bei Testkonzentrationen bis 640 µg/ml ein negatives Resultat [3, 4].

Octisalat war auch in einem GLP-gemäßen Chromosomenaberrationstest in CHO-Zellen mit oder ohne metabolische Aktivierung (bei getesteten Konzentrationen von 100 bzw. 40 µg/ml) bei allen Testkonzentrationen und Erntezeiten negativ [3, 6].

In vivo. Bei einem ähnlich OECD Richtlinie 474 durchgeführten und GLP-konformen Mikronukleustest in Mäusen (5 männliche und 5 weibliche NMRI-Mäuse pro Gruppe) traten nach einmaliger oraler Exposition gegenüber 2000 mg/kg KG 24, 48 und 72 h nach Behandlung keine erhöhten Inzidenzen polychromatischer Erythrozyten im Knochenmark auf [3].

6.6 Kanzerogenität

Kanzerogenitätsstudien zu Octisalat liegen nicht vor.

6.7 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Im Rahmen eines Screening-Tests zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität gemäß damals gültiger OECD Richtlinie 421 (Fassung vom 27. Juli 1995) und GLP wurde die Testsubstanz Neo Heliofan OS (Octisalat) in Konzentrationen von 0, 25, 80 oder 250 mg/kg KG × d in Maisöl an SPF Ratten verabreicht (Symrise AG, 2013). Die Exposition männlicher Tiere erfolgte 28 Tage vor Verpaarung bis zum Ende der Verpaarung, die der weiblichen Tiere 14 Tage vor Verpaarung bis

Tag 3 post partum. Ein weibliches Tier der Hochdosisgruppe verstarb an Tag 23 der Trächtigkeit als Folge von Geburtskomplikationen. Geringe, nicht dosisabhängige Gewichtsreduktionen männlicher Tiere wurden als nicht behandlungsbedingt erachtet. Verlängerte Trächtigkeit, geringerer Gestationsindex und vermehrte Postimplantationsverluste traten dosisabhängig in der Mittel- und Hochdosisgruppe auf. In der Hochdosisgruppe waren die Geburtsgewichte der Feten verringert, dieser Effekt persistierte bis zum Ende der Beobachtungsphase. Für die allgemeine Toxizität (Elterngeneration) geben die Autoren der Studie einen NOAEL von 250 mg/kg KG × d für die Männchen und von 80 mg/kg KG × d für die Weibchen an (aufgrund des Todes eines weiblichen Tieres). Verlängerte Trächtigkeit, verringerter Gestationsindex und erhöhte Postimplantationsverluste wurden von den Studienautoren als Beeinträchtigung der Reproduktionsleitung gewertet, im Registrierungsdossier jedoch als Entwicklungstoxizität eingestuft. Der diesen Wirkungen zugeordnete NOAEL von 25 mg/kg KG × d wird im Folgenden sowohl für die Reproduktions- als auch die Entwicklungstoxizität herangezogen. Die Angaben des Sekundärberichts [3] wurden anhand des originalen Studienberichts [32] verifiziert.

Spezielle Studien zur Entwicklungstoxizität von Octisalat liegen nicht vor.

Endokrine Effekte. Bei einer Konzentration von 10 µM (nur diese getestet) hatte Octisalat einen progesteronähnlichen Effekt auf die Akrosomreaktion humaner Spermien (erhöhte Anzahl von Spermien mit Akrosomreaktion). Das Eindringen von Spermien in Methylcellulose war leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöht, die Lebensfähigkeit sowie die Hyperaktivierung der Spermien waren nicht verändert. Die Autoren der Studie interpretieren die Befunde wegen der vorzeitigen Akrosomreaktion als mögliche Ursache von Infertilität, wobei die Ergebnisse der Bestätigung bedürften [34, 35]. Jiménez-Díaz et al. [36] beobachteten keine Effekte auf die MCF7 Zellproliferation *in vitro*, entsprechend keiner östrogenen Aktivität von Octisalat. Keine Effekte zeigten sich auch in PALM-Zellen, welche einen

transgenen Androgenrezeptor enthalten. Beide Versuchsreihen wurden mit relativ geringen Konzentrationen von maximal 10 µM durchgeführt. Auch Kunz und Fent [37] beobachteten bei höheren Testkonzentrationen bis 10 mM keine östrogene Aktivität in rekombinanter Hefe, welche den humanen Östrogenrezeptor α (hERα) exprimierte. Allerdings wurde eine anti-östrogene Wirkung gezeigt, die IC₅₀ lag bei 6,8 mM, entsprechend einer Wirkstärke von 1/20.000 der Referenzsubstanz 4-Hydroxytamoxifen. Bei transgenen Hefen, welche den humanen Androgenrezeptor (hAR) exprimierten, trat eine schwache androgene Aktivität auf: die IC₅₀ lag bei 11,4 mM, entsprechend 1/45.000 der Aktivität der Referenzsubstanz 4,5-Dihydrotestosteron. Hinsichtlich der anti-androgenen Wirkung war der Effekt mit einer IC₅₀ von 7,3 mM nahezu vergleichbar der Referenzsubstanz Flutamid. Weitere Studien zu möglichen anti-androgenen Effekten liegen nicht vor. Bei einem weiteren hERα-Assay wurde dagegen eine schwache östrogene Aktivität beobachtet, welche etwa 2 × 10⁻⁶ der Wirkstärke von 17β-Estradiol betrug. Der hormonelle Effekt trat ab Konzentrationen (geschätzt aus Graphik) von etwa 10⁻⁵ M auf [38]. Morohoshi et al. [39] fanden keine oder nur minimale östrogene Aktivität in einem Östrogenrezeptor-basierten ELISA mit oder ohne metabolische Aktivierung. In einem hERα-Test fanden die Autoren keine agonistische oder antagonistische östrogene Wirkung.

6.8 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Octisalat erhöhte die Hautpermeabilität für verschiedene andere Substanzen und wird deshalb auch in den folgenden Publikationen als Penetrationsverstärker bezeichnet: So führte die Vorbehandlung der Haut von haarlosen Mäusen mit 5 % Octisalat in 80 % Ethanol *in vitro* zu einer signifikanten Zunahme der Hautpenetration des Herbizids 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure, und zwar von 54,9 % in Kontrollen auf 74,1 % der applizierten Dosen innerhalb von 24 h. Entsprechend war die Lag-Phase mit 1,1 h im Vergleich zu 4,4 h bei Kontrollen verkürzt. Vergleichbare Effekte ergaben sich auch auf menschlicher

Haut *in vitro*: die Penetrationsrate stieg durch die Vorbehandlung mit Octisalal von 13,0 % auf 35,7 %, die Lag-Phase verkürzte sich von 4,2 h auf 0,9 h [40]. 5 % Octisalal in Ethanol steigerte auch die dermale Penetration von Ibuprofen in *In-vivo*- und *In-vitro*-Permeabilitätsstudien an menschlicher Haut um etwa den Faktor 2 [41], und ebenso von Fentanyl in einer *In-vitro*-Permeabilitätsstudie an menschlicher Haut in Abhängigkeit von der Fentanylkonzentration um etwa den Faktor 2–3 (Verwendung von Sprays mit 5 % Octisalal) [42]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei kombinierter Exposition von Octisalal und Oxybutynin erhalten [43]. Bei gleichzeitiger Exposition von Schlangenhaut mit Octisalal und Testosteron stieg die Hautpermeabilität für Testosteron von 17,9 µg/cm² (Kontrolle) auf 106,9 µg/cm². Der Effekt von Octisalal war im Vergleich zu anderen getesteten Penetrationsverstärkern (Padimate O, Laurocapram und Ölsäure) am stärksten ausgeprägt [44]. Auch auf der Haut neugeborener Schweine *in vitro* verstärkte Octisalal die Permeabilität für Testosteron um das 2,9-fache [45].

7 Bestehende Einstufungen und Bewertungen

Für Octisalal liegt keine harmonisierte Einstufung vor. Im Registrierungsdossier [3] werden folgende Langzeit-DNEL-Werte angegeben:

- DNEL_{Inhalation} für Arbeiter: 9,03 mg/m³
- DNEL_{Inhalation} für die Allgemeinbevölkerung: 2,25 mg/m³
- DNEL_{dermal} für Arbeiter: 158 mg/kg KG × d
- DNEL_{dermal} für die Allgemeinbevölkerung: 79,1 mg/kg KG × d
- DNEL_{oral} für die Allgemeinbevölkerung: 2,4 mg/kg KG × d

Die DNELs für inhalative Exposition basieren auf der Studie von Gage [46] an Ratten mit einer NOAEC von 700 mg/m³ Methylsalicylat, entsprechend 1155 mg/m³ Octisalal. Für Arbeiter wurde gemäß den ECHA Richtlinien [47] ein Gesamtextrapolationsfaktor von 75 (6 für Zeitextrapolation; 2,5 für Interspezies- und 5 für Intraspeziesvariabilität) verwendet, für die Allgemeinbevölkerung analog ein Faktor

von 150 (hier Faktor 10 anstelle des Faktors 5 für die Intraspeziesvariabilität).

Die DNELs für orale und dermale Exposition basieren auf einem „Weight-of-Evidence“-Ansatz formal ausgehend vom NOAEL von 50 mg/kg KG × d Methylsalicylat der chronischen Hundestudie von Webb und Hansen [48], entsprechend 83 mg/kg KG × d Octisalal. Dabei wurde eine dermale Resorptionsrate von 3 % und eine orale Resorption von 100 % angesetzt. Die Gesamtextrapolationsfaktoren von 17,5 für Arbeiter (1,4 × 2,5 für Interspezies- und 5 für Intraspeziesvariabilität) und 35 für die Allgemeinbevölkerung (analog mit Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität) entsprechen den ECHA Richtlinien [47].

Die Registranten argumentieren, dass Studienergebnisse mit Methylsalicylat auch für eine Bewertung von Octisalal herangezogen werden könnten, da die beobachteten Effekte auf die Toxizität der Salicylsäure zurückzuführen seien, die bei der Spaltung aus Octisalal gebildet wird. Alternative DNEL-Berechnungen unter Berücksichtigung der Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität aus der OECD Richtlinie 421-Studie mit Octisalal wurden zwar durchgeführt, um die beschriebenen Ableitungswege zu stützen, hierbei wurde jedoch auf eine Zeitextrapolation sowie einen Extrapolationsfaktor für die Interspeziesvariabilität verzichtet. Der Verzicht auf einen Extrapolationsfaktor für die Interspeziesvariabilität wurde mit erheblichen Unterschieden in der Empfindlichkeit zwischen den Arten begründet, wobei die Ratte empfindlicher als der Mensch sei [3].

8 Bewertung vorhandener Daten und HBM-Wert-Ableitung durch die HBM-Kommission

8.1 Schlüsselstudie und POD (Point Of Departure)

Der Read-across zu Salicylsäure wird von der HBM-Kommission nicht unterstützt, weil bisher kein Nachweis für eine rasche und vollständige Hydrolyse des aufgenommenen Octisalals erbracht wurde und ferner eine Wirkung des ungespaltenen Octisalals oder seiner oxidierten Metaboliten vor der Hydrolyse nicht ausge-

schlossen werden kann. Diese Auffassung wird ebenfalls von der ECHA [49] vertreten.

Die Toxizität bei dermalen Exposition wurde in einer laut SCC [6] verlässlichen subchronischen Rattenstudie bestimmt, welche im Registrierungsdossier [3] und in SCC [6] detailliert referiert ist. Das Studienergebnis ist jedoch nicht plausibel und lässt sich bei fehlenden Angaben zur Reinheit der Testsubstanz ohne Einsicht in die Originalstudie nicht nachvollziehen. Aus diesem Grund wird diese Studie von der Bewertung ausgeschlossen.

Hingegen wird der orale Screening-Test zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität [32] mit einem NOAEL für verlängerte Trächtigkeit, verringerten Gestationsindex und vermehrte Postimplantationsverluste bei 25 mg/kg KG × d als geeignete Basis für die Ableitung von HBM-Werten angesehen. Aus heutiger Sicht weist die Studie zwar nur eine eingeschränkte Untersuchungstiefe auf, da gewisse Parameter wie z. B. anogenitaler Abstand, Anzahl der Brustwarzen/Warzenhöfe bei den männlichen Nachkommen, Schilddrüsenhormonkonzentrationen und das Verhalten der heranwachsenden Nachkommen damals noch nicht berücksichtigt wurden. Andererseits waren diese Parameter aber auch nicht ausschlaggebend für die TDI-Wert-Ableitung der EFSA für DEHP mit seinen zum Octisalal strukturanalogen Metaboliten. Die TDI-Wert-Ableitung für DEHP basiert auf der Schlüsselstudie von Wolfe und Layton [50] und bezieht sich auf die Beeinträchtigung verschiedener Hodenparameter. Bei dem o. g. oralen Screening-Test zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität von Octisalal [32] umfasst die Expositionsdauer von 28 Tagen vor der Verpaarung der Männchen nicht den gesamten Zyklus der Spermatogenese von 48–53 Tagen bei der Ratte (siehe z. B. bei [51]). Da der verringerte Gestationsindex und die vermehrten Postimplantationsverluste auch auf adverse Effekte hinsichtlich der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit zurückgehen können, wird aus diesem Grund eine Zeitextrapolation für längere Expositionsdauer als nötig erachtet (von subakuter auf subchronische (48–53 Tage) Exposition). Das Konzept zur Ableitung von HBM-Werten sieht in die-

Tab. 3 Übersicht zur Berechnung der HBM-Werte:

Parameter		
Fraktion im Urin (F_{ue})	5OH-EHS: 0,28 % 5cx-EPS: 0,24 %	Ausgeschiedene Menge innerhalb 48 h, molare Basis
Molekulargewichtsverhältnisse	5OH-EHS/EHS: 266,3/250,3 = 1,06 5cx-EPS/EHS: 280,3/250,3 = 1,12	Molekulargewicht 5OH-EHS: 266,3 g/mol Molekulargewicht 5cx-EPS: 280,3 g/mol
Urinvolumen	0,02 l/kg KG × d für Erwachsene 0,03 l/kg KG × d für Kinder	Durchschnittliche tägliche Harnflussrate, angepasst an das Körpergewicht
Externe tolerable Dosis	25 mg/kg KG × d: 300 = 83 µg/kg KG × d	POD: TAF (Total Assessment Factor)
Berechnung und Ergebnis (HBM-I)		
Kinetische Extrapolation und HBM-Wert-Berechnung für Kinder	HBM-I (5OH-EHS): $83 \times 0,0028 \times 1,06$: 0,03 = 8,21 µg/l und HBM-I (5cx-EPS): $83 \times 0,0024 \times 1,12$: 0,03 = 7,4 µg/l	Gerundet: HBM-I: 8 µg/l 5OH-EHS und 7 µg/l 5cx-EPS
Kinetische Extrapolation und HBM-Wert-Berechnung für Erwachsene	HBM-I (5OH-EHS): $83 \times 0,0028 \times 1,06$: 0,02 = 12,3 µg/l und HBM-I (5cx-EPS): $83 \times 0,0024 \times 1,12$: 0,02 = 11,2 µg/l	Gerundet: HBM-I: 12 µg/l 5OH-EHS und 11 µg/l 5cx-EPS

sem Fall einen zusätzlichen Assessment-Faktor von 3 vor [52].

Somit berechnet sich die externe tolerable Dosis zur Ableitung von HBM-I-Werten (TDI-analoger Wert) mit einem Gesamtextrapulationsfaktor von 300 (jeweils 10 für die Intra- und Inter-speziesvariabilität und 3 für die Zeitextrapolation) zu 83 µg/kg KG × d.

8.2 Methode zum analytischen Nachweis von Expositions-Biomarkern und kinetische Basisdaten

Es wurde eine empfindliche Online-SPE-LC-MS/MS-Methode zum Nachweis spezifischer Metaboliten im Urin durch Bury et al. [11] entwickelt. Bei dieser Methode liegen die Bestimmungsgrenzen bei 0,05 µg/l für 5OH-EHS; 0,15 µg/l für 5oxo-EHS und 0,01 µg/l für 5cx-EPS [11]. Die Exkretionsfaktoren (F_{ue}), die aus der Untersuchung von 3 Probanden nach oraler Exposition erhalten wurden [14], werden als adäquat angesehen, um HBM-I-Werte auf Basis des aus einer oralen Studie hergeleiteten TDI-analogen Wertes abzuleiten. Zudem sind mit einer dermalen Exposition zu viele Unsicherheiten, wie z. B. Auftragsoberfläche, -

cke und -dauer verbunden, die eine Expositionsschätzung erschweren.

Die Metaboliten 5OH-EHS und 5cx-EPS sind gleichwertige Expositionsmarker für Octisalat (F_{ue} und $t_{1/2}$ ähnlich). Die Ableitung von HBM-Werten für diese beiden Metaboliten erfolgt getrennt (siehe Kapitel 8.3), so dass auch in Fällen, in denen ein Metabolit analytisch nicht bestimmbar sein sollte oder seine Konzentration unterhalb der Bestimmungsgrenze liegen sollte, eine Bewertung der HBM-Ergebnisse möglich ist.

8.3 Ableitung von HBM-Werten

Für die Berechnung der HBM-I-Werte wurde ein einfaches toxikokinetisches Modell, der Massenbilanzansatz unter der Annahme eines Gleichgewichtszustands (steady-state), zugrunde gelegt. Die Berechnung der HBM-I-Werte erfolgte entsprechend folgender Gleichung:

$$HBM - I = \frac{\text{externe tolerable Dosis} \cdot \left(\frac{MW \text{ Metabolit}}{MW \text{ Octisalat}} \cdot F_{ue} \text{ Metabolit} \right)}{\text{durchschnittliche tägliche Harnflussrate, angepasst an das Körpergewicht}}$$

Hierbei sind: MW = Molekulargewicht; F_{ue} = proportionaler Exkretionsfaktor (molare Basis); durchschnittliche tägliche Harnflussrate angepasst an das Körpergewicht (KG): 0,03 l/kg KG × d für Kinder und 0,02 l/kg KG × d für Erwachse-

ne². Die für die Berechnung verwendeten Werte sind in **Tab. 3** zusammengestellt.

Es ergeben sich die folgenden HBM-I-Werte:

- HBM-I_{Kinder}: 8 µg/l 5OH-EHS und 7 µg/l 5cx-EPS (gerundete Werte),
- HBM-I_{Erwachsene}: 12 µg/l 5OH-EHS und 11 µg/l 5cx-EPS (gerundete Werte)

Es wurden keine HBM-II-Werte abgeleitet, da die Datenlage hierfür als nicht ausreichend erachtet wird. So ist erst ab 2024 mit den Ergebnissen der von der ECHA nachgeforderten pränatalen oralen Entwicklungstoxizitätsstudie und der erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionsstoxizitätsstudie zu rechnen [49]

² Es ist von einer hohen interindividuellen Variation der Urinausscheidung auszugehen, die bisher nicht in der HBM-Ableitung abgebildet wird. Zudem haben sich die Urinvolumina pro Tag über die Zeit erhöht [53–55], so dass bezüglich des körperlgeichtsbezogenen Urinvolumens pro Tag Unsicherheiten bestehen, die künftig von der HBM-Kommission näher beschrieben und ggf. berücksichtigt werden sollen.

9 Hinweise

Die Ableitung der HBM-I-Werte erfolgte ausschließlich auf Basis der Daten zur Toxizität sowie Toxikokinetik nach oraler Exposition. In der Praxis ist aufgrund der direkten verbrauchernahen Anwendung neben einer latenten oralen Exposition von besonderen Belastungssituationen durch die Aufnahme über die Haut auszugehen. In Anbetracht der Datenlage ist eine Ableitung von spezifischen HBM-I-Werten für den dermalen Expositionsweg derzeit allerdings nicht möglich.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Kommission „Human-Biomonitoring“ Studien vorliegen [14, 15], die darauf hindeuten, dass bereits nach einmaliger Applikation einer Octisalal-haltigen Sonnenschutzcreme (mit Maximalgehalt von 5 % Octisalal) 24 h nach Applikation Stoffaufnahmen und Urinkonzentrationen erreicht werden können, die die HBM-I-Werte überschreiten. Intensives Sonnenbaden mit mehrmaliger und auch deutlich großflächigerer Auftragung kann zu Urinkonzentrationen führen, die eine mehr als 10-fache Überschreitung des HBM-I-Wertes darstellen. Die relativ lange terminale Eliminations-Halbwertszeit nach dermalen Applikation deutet ferner darauf hin, dass bei mehrtägigen und wiederholten Anwendungen zusätzlich Akkumulationseffekte auftreten können. Dennoch können maßvolle Anwendungen chemischer Sonnenschutzmittel nach Auffassung der Kommission „Human-Biomonitoring“ ein notwendiges Instrument zur primären Prävention vor solarer UV-Strahlung darstellen (und damit Hautkrebs vermeiden). Die Anwendung Octisalal-haltiger Sonnenschutzmittel sollte generell zusammen mit weiteren Schutzmaßnahmen wie der grundsätzlichen Vermeidung von starker Sonnenstrahlung und dem Tragen von geeigneter Kleidung und Kopfbedeckung erfolgen.

Wichtiger Hinweis für Schwangere: Grundlage für die toxikologische Bewertung von Octisalal ist die reproduktions-/entwicklungstoxische Wirkung der Substanz, für die eine besondere Empfindlichkeit während der Schwangerschaft besteht. Aus diesem Grund sollten bei einer Überschreitung des HBM-I-Wertes während der Schwangerschaft die Ursachen

der Überschreitung unverzüglich abgeklärt und abgestellt werden.

Das Nicht-Überschreiten des HBM-I-Wertes schützt nicht vor einer möglichen Sensibilisierung. Angesichts der Datenlage zu diesem Endpunkt (negative klinische Studien und Tierstudien, wenige positive Fallberichte) wird das Risiko einer Kontaktallergie aber als gering eingeschätzt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Es bestand kein Interessenkonflikt bei der Abfassung obiger Stellungnahme.

Danksagung. Der Textentwurf dieser Stellungnahme wurde dankenswerterweise federführend von Petra Apel (UBA) auf Basis eines von Dr. Ulrike Schuhmacher-Wolz, Dr. Anne Bierwisch, Dr. Klaus Schneider (FoBiG) im Auftrag des UBA verfassten Stoffdossiers erstellt mit Textbeiträgen von Dr. Holger M. Koch (Mitglied der HBM-Kommission, IPA Bochum), Dr. Daniel Bury (IPA Bochum), Prof. Dr. Thomas Göen (Mitglied der HBM-Kommission, Universität Erlangen-Nürnberg) sowie weiteren Diskussionsbeiträgen der HBM-Kommission (Dr. Yvonne Chovolou, Michael Hoopmann, Prof. Dr. Wilhelm Huisinga, Prof. Dr. Andreas Kortenkamp, Prof. Dr. Irina Lehmann, Dr. Inge Mangelsdorf, PD Dr. Claudia Röhl, Dr. Thomas Schettgen, Dr. Michael Schümann, Prof. Dr. Wolfgang Völkel, Dr. Klaus-Michael Wollin) und Gästen (PD Dr. Klaus Abraham, Dr. Marika Kolossa-Gehring, Dr. Ulrike Pabel). Hierfür sei ebenfalls gedankt. Die HBM-I-Werte wurden von der Kommission „Human-Biomonitoring“ am 16. November 2022 beschlossen.

Literatur

1. CIREP, Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2003) Safety Assessment of Salicylic Acid, Butylolyl Salicylate, Calcium Salicylate, C12-15 Alkyl Salicylate, Capryloyl Salicylic Acid, Hexylododecyl Salicylate, Isocetyl Salicylate, Isodecyl Salicylate, Magnesium Salicylate, MEA-Salicylate, Ethylhexyl Salicylate, Potassium Salicylate, Methyl Salicylate, Myristyl Salicylate, Sodium Salicylate, TEA-Salicylate, and Tridecyl Salicylate. Fifty-First Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. *UITO* 22(Suppl. 3):1–108
2. Lapczynski A, McGinty D, Jones L, Letizia CS, Api AM (2007) Fragrance material review on ethyl hexyl salicylate. *Food Chem Toxicol* 45(Suppl. 1):393–396
3. ECHA Dissemination (last update 2022) Information on Chemicals - Registered Substances. European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>. Zugegriffen: 11. April 2023
4. Belisito D, Bickers D, Bruze M et al (2007) A toxicologic and dermatologic assessment of salicylates when used as fragrance ingredients. *Food Chem Toxicol* 45(Suppl. 1):318–336
5. Danish EPA, Environmental Protection Agency (2015) Survey and health assessment of UV filters. Survey of chemical substances in consumer products No. 142. <http://i2.cdn.turner.com/cnn/2016/images/04/14/978-87-93352-82-7.pdf>. Zugegriffen: 11. April 2023
6. SCC, Scientific Committee on Cosmetology (1996) Ethylhexyl salicylate - S13. 62nd plenary meeting of 18 January 1996. In: EC, European Commission (Hrsg) Reports of the Scientific Committee on Cosmetology (ninth series). 2000. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/31007be8-d74e-4580-9ce6-b9e78733f59f>. Zugegriffen: 11. April 2023
7. Rai R, Shanmuga SC, Srinivas CR (2012) Update on Photoprotection. *Indian J Dermatol* 57:335–342
8. EU, European Union (2009on) REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products. Official Journal of the European Union
9. Manová E, von Goetz N, Hauri U, Bogdal C, Hungerbühler K (2013) Organic UV filters in personal care products in Switzerland: a survey of occurrence and concentrations. *Int J Hyg Environ Health* 216:508–514
10. Kerr AC (2011) A survey of the availability of sunscreen filters in the UK. *Clin Exp Dermatol* 36:541–543
11. Bury D, Brüning T, Koch HM (2019a) Determination of metabolites of the UV filter 2-ethylhexyl salicylate in human urine by online-SPE-LC-MS/MS. *J Chromatogr B* 1110-1111:59–66
12. Bury D, Griem P, Köster F-H, Brüning T, Koch HM (2016a) Human Urinary Biomarkers of the UV Filter Ethylhexyl Salicylate - Posterpräsentation. 26th Annual Meeting of the International Society for Exposure Science (ISES) in Utrecht (NL), Oktober 2016
13. Bury D, Griem P, Köster F-H, Brüning T, Koch HM (2016b) Urinary Metabolites of the UV Filter Ethylhexyl Salicylate to Be Used as Biomarkers of Exposure in Human Biomonitoring - Vortrag. 26th Annual Meeting of the International Society for Exposure Science (ISES) in Utrecht (NL), Oktober 2016
14. Bury D, Griem P, Wildemann T, Brüning T, Koch HM (2019b) Urinary metabolites of the UV filter 2-Ethylhexyl salicylate as biomarkers of exposure in humans. *Toxicol Lett* 309:35–41
15. Hiller J, Klotz K, Meyer S, Uter W, Hof K, Greiner A, Göen T, Drexler H (2019) Toxicokinetics of urinary 2-ethylhexyl salicylate and its metabolite 2-ethylhydroxyhexyl salicylate in humans after simulating real-life dermal sunscreen exposure. *Arch Toxicol* 93(9):2565–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02537-z>
16. Haunschild M, Klampfl CW, Buchberger W, Hertsens R (2010) Determination of organic UV filters in water by stir bar sorptive extraction and direct analysis in real-time mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 397:269–275
17. Ekpeghere KI, Kim UJ, O SH, Kim HY, Oh JE (2016) Distribution and seasonal occurrence of UV filters in rivers and wastewater treatment plants in Korea. *Sci Total Environ* 542:121–128
18. Negreira N, Rodríguez I, Ramil M, Rubí E, Cela R (2009a) Sensitive determination of salicylate and benzophenone type UV filters in water samples using solid-phase microextraction, derivatization and gas chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 638:36–44
19. Kameda Y, Kimura K, Miyazaki M (2011) Occurrence and profiles of organic sun-blocking agents in surface waters and sediments in Japanese rivers and lakes. *Environ Pollut* 159:1570–1576

20. Sankoda K, Murata K, Tanihata M, Suzuki K, Nomiyama K, Shinohara R (2015) Seasonal and diurnal variation of organic ultraviolet filters from personal care products used along the Japanese coast. *Arch Environ Contam Toxicol* 68:217–224
21. Albero B, Sánchez-Brunete C, Miguel E, Pérez RA, Tadeo JL (2012) Determination of selected organic contaminants in soil by pressurized liquid extraction and gas chromatography tandem mass spectrometry with in situ derivatization. *J Chromatogr A* 1248:9–17
22. Negreira N, Rodríguez I, Rubi E, Cela R (2009b) Determination of selected UV filters in indoor dust by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1216:5895–5902
23. Treffel P, Gabard B (1996) Skin penetration and sun protection factor of ultra-violet filters from two vehicles. *Pharm Res* 13:770–774
24. Roussel L, Gilbert E, Salmon D et al (2015) Measurement, analysis and prediction of topical UV filter bioavailability. *Int J Pharm* 478:804–810
25. Walters KA, Brain KR, Howes D et al (1997) Percutaneous penetration of octyl salicylate from representative sunscreen formulations through human skin in vitro. *Food Chem Toxicol* 35:1219–1225
26. Jungman E, Laugel C, Kasselouri A, Baillet-Guffroy A (2012) Study of the potential of stratum corneum lipids and exogenous molecules interaction by fluorescence spectroscopy for the estimation of percutaneous penetration. *Int J Pharm* 434:183–190
27. Kerr AC, Niklasson B, Dawe RS et al (2009) A double-blind, randomized assessment of the irritant potential of sunscreen chemical dilutions used in photopatch testing. *Contact Derm* 60:203–209
28. Shaw DW (2006) Allergic contact dermatitis from octisalate and cis-3-hexenyl salicylate. *Dermatitis* 17:152–155
29. Singh M, Beck MH (2007) Octyl salicylate: a new contact sensitivity. *Contact Derm* 56:48
30. Mortz CG, Thormann H, Goossens A, Andersen KE (2010) Allergic contact dermatitis from ethylhexyl salicylate and other salicylates. *Dermatitis* 21(2):E7–10
31. Miralles JC, Escudero AI, Carbonell A, Martínez A, Fernández E, Cardona P (2015) Allergic contact dermatitis from ethylhexyl salicylate. *J Invest Allergol Clin Immunol* 25:66–67
32. Symrise AG (2013) Unpublished study report 2012066. Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test in the Han Wistar Rat. Study Number: D54861 (7 June 2013)
33. Symrise AG (1994) Unpublished study report 1994324.13 Week Oral (Dietary) Subchronic Toxicity Study in Rats. Study Number: 355-021 (24 March 1994)
34. Rehfeld A, Egeberg D, Almstrup K, Petersen JH, Dissing S, Skakkebaek NE (2018) Chemical UV filters can affect human sperm function in a progesterone-like manner. *Endocr Connect* 7:16–25
35. Rehfeld A, Egeberg DL, Dissing S, Skakkebaek NE (2016) Organic Ultraviolet Filters Mimic the Action of Progesterone on Human Sperm and Interfere with Sperm Functions. Abstract In: Presented at the Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo, April 1–4, 2016 - Boston, MA, S.
36. Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gómez A et al (2013) Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC–MS/MS. Assessment of their in vitro endocrine activity. *J Chromatogr B* 936(Suppl. C):80–87
37. Kunz PY, Fent K (2006) Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol* 79:305–324
38. Miller D, Wheals BB, Beresford N, Sumpter JP (2001) Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. *Environ Health Perspect* 109:133–138
39. Morohoshi K, Yamamoto H, Kamata R, Shiraiishi F, Koda T, Morita M (2005) Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicol Vitro* 19:457–469
40. Pont AR, Charron AR, Brand RM (2004) Active ingredients in sunscreens act as topical penetration enhancers for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 195:348–354
41. Gee CM, Watkinson AC, Nicolazzo JA, Finnin BC (2014) The effect of formulation excipients on the penetration and lateral diffusion of ibuprofen on and within the stratum corneum following topical application to humans. *J Pharm Sci* 103:909–919
42. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME (2012) Influence of penetration enhancer on drug permeation from volatile formulations. *Int J Pharm* 439:260–268
43. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME (2010) Oxybutynin permeation in skin: the influence of drug and solvent activity. *Int J Pharm* 384:67–72
44. Morgan TM, Reed BL, Finnin BC (1998) Enhanced skin permeation of sex hormones with novel topical spray vehicles. *J Pharm Sci* 87:1213–1218
45. Nicolazzo JA, Morgan TM, Reed BL, Finnin BC (2005) Synergistic enhancement of testosterone transdermal delivery. *J Control Release* 103:577–585
46. Gage JC (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med* 27:1–18
47. ECHA, European Chemicals Agency (2012) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012
48. Webb WK, Hansen WH (1963) Chronic and subacute toxicology and pathology of methyl salicylate in dogs, rats, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 5:576–587
49. ECHA, European Chemicals Agency (2018) DECISION ON A COMPLIANCE CHECK. Decision number: CCH-D-2114387555-36-01/F. <https://echa.europa.eu/documents/10162/fea92f94-de06-c8eb-f7c3-6a80f0f4879b>. Zugegriffen: 11. April 2023
50. Wolfe GW, Layton KA (2003) Multigeneration reproduction toxicity study in rats (unaudited draft): Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. TherImmune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland), TRC Study No 7244-200.
51. Derelanko MJ, Hollinger MA (2002) *Handbook of Toxicology*, 2. Aufl. CRC Press LLC
52. Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2014) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. *Bundesgesundheitsblatt* 57:138–147
53. Aylward LL, Hays SM, Vezina A, Deveau M, St-Amand A, Nong A (2015) Biomonitoring Equivalents for interpretation of urinary fluoride. *Regul Toxicol Pharmacol* 72(1):158–167. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.04.005>
54. Lermen D, Bartel-Steinbach M, Gwinner F, Conrad A, Weber T, von Briesen H, Kolossa-Gehring M (2019) Trends in characteristics of 24-h urine samples and their relevance for human biomonitoring studies – 20 years of experience in the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 222(5):831–839. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.04.009>
55. Mengelers M, Zeilmaker M, Vidal A, De Boevre M, De Saeger S, Hoogenveen R (2019) Biomonitoring of deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside in human volunteers: Renal excretion profiles. *Toxins* 11:466