

## Gesundheitliche Bewertung von Isophoron in Babybüchern

Stellungnahme vom 25. Februar 2002

### Problem

Bei Untersuchungen von Babybüchern durch die für die Überwachung von Bedarfsgegenständen zuständigen Landesbehörden in Bayern, Thüringen und Hessen waren hohe Gehalte von Isophoron festgestellt worden. Die Produkte waren als gesundheitlich nicht unbedenklich bzw. als nicht verkehrsfähig beurteilt worden. In einem Falle erfolgte eine Mitteilung Deutschlands an die EU-Kommission nach Artikel 8 der Richtlinie 92/59/EWG im Rahmen des Schnellinformationssystems.

### Ergebnis

Nach Artikel 2 der EG-Richtlinie über die Sicherheit von Spielzeug (88/378/EWG) darf Spielzeug nur dann in den Verkehr gebracht werden, wenn es die Gesundheit nicht gefährdet. Nach Anhang II dieser Richtlinie gehört zu den wesentlichen Sicherheitsanforderungen für Spielzeug, daß es bezüglich chemischer Merkmale gesundheitlich unbedenklich ist. Insbesondere darf Spielzeug keine gefährlichen Stoffe und Zubereitungen im Sinne der Richtlinien 67/548/EWG und 88/379/EWG in solchen Mengen enthalten, die für Kinder bei Gebrauch des Spielzeugs gesundheitlich nicht unbedenklich sind.

Aus den vorgelegten Untersuchungsergebnissen ergeben sich aufgrund folgender Erwägungen gesundheitliche Bedenken:

- Migrationsversuche mit Babybüchern ergaben eine migrierfähige Isophoronmenge von 145 mg pro kg Material. Diese Babybücher entsprechen damit nicht den Anforderungen der Empfehlung XLVII des BgVV, nach der die Restgehalte an flüchtigen Stoffen wie Lösemitteln so weit wie möglich entfernt werden sollen. Nach den uns zur Verfügung stehenden Unterlagen ist es möglich, die Restgehalte von Isophoron in Babybüchern u.a. durch thermische Nachbehandlung auf einen Wert von 2.9 - 6 mg/kg (Migration) zu reduzieren.
- Bei flüchtigen Stoffen wie Isophoron ist von einer inhalativen Exposition über die Raumluft auszugehen. Beim Gebrauch von Babybüchern mit Isophorongehalten von bis zu 1553 mg pro kg Material lässt sich nach einer groben Abschätzung auf der Basis der gemessenen Werte und der Geruchsschwelle (siehe Anlage) nicht ausschliessen, dass die als unbedenklich anzusehende Innenraumluftkonzentration überschritten wird.
- Aufgrund der migrierfähigen Isophoronmenge und der gemessenen Isophorongehalte muss mit einer Aufnahme über verschiedene Expositionswege (oral, dermal, inhalativ) gerechnet werden, die im Hinblick auf das nicht auszuschließende krebserzeugende Potential nicht als unbedenklich angesehen wird. Vielmehr muss der Gehalt des Isophorons in Spielzeug und damit die Exposition so weit, wie technisch möglich, reduziert werden.

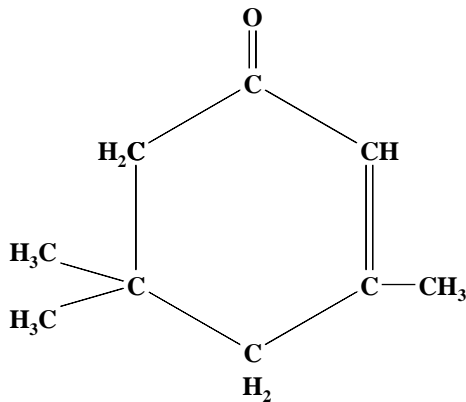
Insgesamt sehen wir hier einen Verstoß gegen § 2 der Verordnung über die Sicherheit von Spielzeug als gegeben an.

Im Hinblick auf eine mögliche Eignung zur Schädigung der Gesundheit (§ 30 LMBG) wird folgendes angemerkt:

Die Abschätzung der Exposition ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Da keine Messungen in der Innenraumlufte bzw. in einer Emissionsprüfkammer durchgeführt wurden, kann die mögliche Belastung der Innenraumlufte nur grob abgeschätzt werden. Auch die Migrationsmessungen sind nur bedingt geeignet zur Abschätzung der Aufnahmemenge. Die Aussagen über die Höhe der Exposition sind somit nicht verlässlich, so dass eine Aussage über die konkrete Eignung zur Schädigung der Gesundheit nicht möglich ist.

## Risikoabschätzung

### Agens



### Isophoron

Isophoron (3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-on, CAS-Nr. 78-59-1) ist eine farblose Flüssigkeit von Pfefferminz-artigem Geruch (Geruchsschwelle 0,2 ppm). Es ist in Wasser wenig löslich (12 g/l), mit den meisten organischen Lösemitteln mischbar, der Siedepunkt beträgt 215 °C. Isophoron wird als Lösemittel u.a. für Vinylharze (Polyvinylchlorid-Pasten), Klebstoffe, Celluloseester und -ether und in Auto- und Industrielacken verwendet.

Isophoron wird oral, inhalativ und dermal resorbiert. Die orale LD-50 bei Nagern beträgt 1500-2700 mg/kg. Nach peroraler Applikation an Kaninchen bzw. Ratten wurden zahlreiche oxidative Metaboliten im Urin nachgewiesen, dazu werden Glucuronide und vermutlich Glutathion-Konjugate gebildet. Ein Teil des Isophorons wird unverändert über Atemluft und Urin ausgeschieden. Akute inhalative Expositionen bei Versuchstieren führen zu Schleimhautreizungen, in höherer Dosierung wirkt es narkotisch. Aus Tierversuchen sowie Erfahrungen am Arbeitsplatz ergaben sich keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential. Bei Ratten und Mäusen wurde nach inhalativer Exposition keine fruchtschädigende Wirkung gefunden.

Die meisten Mutagenitätstests *in vitro* ergaben negative Resultate, allerdings gibt es widersprüchliche Ergebnisse in Tests an Mauslymphomzellen und positive Ergebnisse in einigen Assays (Rec-Assay, SCE-Test in CHO-Zellen). Die Prüfung auf Genotoxizität und DNA-Bindung *in vivo* verliefen negativ. In einer Studie des "National Toxicology Program" der USA wurde die krebserzeugende Wirkung von Isophoron an Ratten und Mäusen nach oraler Gabe untersucht. Jeweils bei den Männchen fanden sich erhöhte Inzidenzen bestimmter Tumorarten. Die Nierentumoren und wahrscheinlich auch die Präputialdrüsenkarzinome werden auf den für männliche Ratten spezifischen nicht-genotoxischen Mechanismus über alpha<sub>2</sub>μ-Globulin zurückgeführt, der mit Nephropathien assoziiert ist. Die Interpretation der Befunde wird durch die geringe Überlebensrate erschwert.

Die toxikologischen Studien liegen hier nicht im Detail vor, die Zusammenstellung bezieht sich auf Bewertungen der MAK-Kommission, des National Toxicology Program bzw. der WHO.

### **Exposition**

Im Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz wurde ein Badebuch untersucht. Nach 3 h Lagerung bei 20 °C in 2-Propanol wurde ein Gehalt von  $1553 \pm 224$  mg Isophoron pro kg Probenmaterial ermittelt, eine Angabe zum Gewicht des Buchs gibt es nicht. Unterstellt man in einem Gedankenexperiment, dass ein Badebuch etwa 40 g wiegt und die gesamte Menge Isophoron (ca 62 mg) in die Raumluft abgibt, so ergäbe sich bei einem Zimmer von 20 m<sup>3</sup> Volumen ohne Berücksichtigung des Luftwechsels eine Konzentration von 3,1 mg pro m<sup>3</sup> (0,56 ppm). Diese Daten sind jedoch nicht geeignet für eine fundierte Abschätzung der Exposition.

Einen Hinweis auf die Höhe der inhalativen Exposition liefert die Geruchsschwelle, die mit 0,2 ppm angegeben ist. Nach Angaben der Länderbehörden fielen die Produkte durch ihren Chemikaliengeruch auf, insofern kann man davon ausgehen, dass zumindest in der Umgebung der Babybücher die Geruchsschwelle überschritten wird.

Das Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Nordbayern hat die Migration von Isophoron aus einem Babybuch mit der Methode der Empfehlung XLVII des BgVV mit 145 mg Isophoron pro kg Material ermittelt (Wasser, 1 h, 40 °C). Diese Daten sind nur bedingt geeignet für eine fundierte Abschätzung der Exposition, wünschenswert wären flächenbezogene Angaben. Unterstellt man jedoch in einem Gedankenexperiment, dass ein kleines Kind beim Lutschen und Saugen aus einem Babybuch täglich 10 Prozent der Menge an Isophoron aufnimmt, die aus 40 g Material migrieren, dann erhielte man eine tägliche Aufnahme von 0,6 mg entsprechend einer Körperdosis von 0,06 mg/kg pro Tag bei einem Gewicht von 10 kg. Diese hypothetische Exposition ist vermutlich unrealistisch hoch angesetzt, insbesondere findet sie nicht täglich über einen längeren Zeitraum, sondern nur gelegentlich statt. Allerdings muss zusätzlich zu der oralen Exposition auch mit einer nicht unerheblichen dermalen und inhalativen Aufnahme gerechnet werden.

### **Gefährdungspotential**

Chemikalienrechtlich gelten für Isophoron folgende Gefahrensymbole und Gefahrensätze:

R40 - Irreversibler Schaden möglich

Xn - Gesundheitsschädlich

Xi - Reizend

R21/22 - Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut

R36/37 - Reizt die Augen und die Atmungsorgane.

Isophoron ist als krebserzeugend der Kategorie 3 eingestuft (Stoffe, die wegen möglicher krebserregender Wirkung beim Menschen Anlaß zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen. Aus Tierversuchen liegen einige Anhaltspunkte vor, die jedoch nicht ausreichen, um einen Stoff in die Kategorie 2 einzustufen.).

Aus Beobachtungen beim Menschen wurde aufgrund der Reizwirkung von Isophoron ein MAK-Wert von 2 ppm (ml/m<sup>3</sup>) bzw. 11 mg/m<sup>3</sup> abgeleitet (MAK 2001). Zudem erfolgte eine Einstufung in Gruppe 3B der MAK-Liste (Aus In-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen).

Babybücher gehören zum Spielzeug im Geltungsbereich der Empfehlung XLVII. Spielzeug aus Kunststoffen und anderen Polymeren sowie aus Papier, Karton und Pappe. Diese Empfehlung gilt sowohl für Spielzeug, das dazu bestimmt ist, in den Mund genommen zu

werden, als auch für Spielzeug, das für Kinder unter 36 Monaten vorgesehen ist und daher erfahrungsgemäß oder vorhersehbar in den Mund genommen wird. Nach dieser Empfehlung sollen Restgehalte an flüchtigen Stoffen, wie Lösemittel, so weit wie möglich entfernt werden.

### **Risikocharakterisierung**

In Anbetracht der Expositionsbedingungen werden 3 Risiken betrachtet: akute irritative Effekte nach Inhalation, subakute/subchronische Toxizität und krebserzeugende Wirkung. Im Hinblick auf irritative Effekte nach inhalativer Exposition wurde bei Mäusen für eine 5 Minuten dauernde Exposition eine Konzentration von 0,3 ppm als Wert ohne oder mit minimalen Effekten angesehen. Bei Exposition von Probanden gegen 25 ppm traten Reizwirkungen (Augen, Nase und Rachen) auf. Konzentrationen von 1-4 ppm wurden beim gewerblichen Umgang beschwerdefrei vertragen.

Im Vergleich zur Situation am Arbeitsplatz, für den ein MAK-Wert von 2 ppm gilt, sind im privaten Bereich für die Innenraumlufkonzentration andere Expositionszeiten und die Risikogruppe Kinder zu betrachten. In Anbetracht des toxikologischen Potentials (Irritation, Neurotoxizität) des Isophorons wird ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 10 für erforderlich gehalten, was zu einem gerade noch tolerablen Innenraumlufwert von 0,2 ppm führt, der mit der Geruchsschwelle übereinstimmt. Bei einem Produkt mit einem Gehalt von 1553 mg pro kg Material lässt sich nicht ausschließen, dass dieser Wert unter bestimmten Bedingungen überschritten wird. Es liegen jedoch keine Messdaten der Raumluft vor, die diese Annahme unterstützen.

In Studien zur subchronischen Toxizität wurde bei Ratten und Mäusen ein NOEL (eine Dosis ohne Wirkung) von 500 mg pro kg Körpergewicht ermittelt. In grober Abschätzung wurde für die exponierten Kinder eine maximale Körperdosis von 0,06 mg/kg pro Tag angesetzt, woraus sich ein Abstand von mindestens 8300 ergibt.

In Bezug auf eine mögliche krebserzeugende Wirkung von Isophoron werden die Effekte bei der Ratte als nicht relevant für den Menschen bewertet, da es sich hier nach gegenwärtigem Kenntnisstand um speziesspezifische Phänomene handelt. Die bei den Mäusen gefundenen Effekte sind von den Autoren der Studie als unklare Beweise ("equivocal evidence") einer krebserzeugenden Wirkung bewertet worden. Ein genotoxischer Wirkungsmechanismus wird nicht angenommen. Eine wissenschaftlich abgesicherte Risikobewertung lässt sich angesichts der unklaren Beweislage nicht durchführen. Im Hinblick auf das nicht auszuschließende krebserzeugende Potential muss der Gehalt des Isophorons in Spielzeug und damit die Exposition soweit wie technisch möglich reduziert werden.

### **Bewertung**

Nach Artikel 2 der EG-Richtlinie über die Sicherheit von Spielzeug (88/378/EWG) darf Spielzeug nur dann in den Verkehr gebracht werden, wenn es die Gesundheit nicht gefährdet. Nach Anhang II dieser Richtlinie gehört zu den wesentlichen Sicherheitsanforderungen für Spielzeug, daß es bezüglich chemischer Merkmale gesundheitlich unbedenklich ist. Insbesondere darf Spielzeug keine gefährlichen Stoffe und Zubereitungen im Sinne der Richtlinien 67/548/EWG und 88/379/EWG in solchen Mengen enthalten, die für Kinder bei Gebrauch des Spielzeugs gesundheitlich nicht unbedenklich sind.

Aus den vorgelegten Untersuchungsergebnissen ergeben sich aufgrund folgender Erwägungen gesundheitliche Bedenken:

- Migrationsversuche mit Babybüchern ergaben eine migrierfähige Isophoronmenge von 145 mg pro kg Material. Diese Babybücher entsprechen damit nicht den Anforderungen der Empfehlung XLVII des BgVV, nach der die Restgehalte an flüchtigen Stoffen wie Lösemitteln so weit wie möglich entfernt werden sollen. Nach den uns zur Verfügung stehenden Unterlagen ist es möglich, die Restgehalte von Isophoron in Babybüchern u.a. durch thermische Nachbehandlung auf einen Wert von 2.9 - 6 mg/kg (Migration) zu reduzieren.
- Bei flüchtigen Stoffen wie Isophoron ist von einer inhalativen Exposition über die Raumluft auszugehen. Beim Gebrauch von Babybüchern mit Isophorongehalten von bis zu 1553 mg pro kg Material lässt sich nach einer groben Abschätzung auf der Basis der gemessenen Werte und der Geruchsschwelle (siehe Anlage) nicht ausschliessen, dass die als unbedenklich anzusehende Innenraumluftkonzentration überschritten wird.
- Aufgrund der migrierfähigen Isophoronmenge und der gemessenen Isophorongehalte muss mit einer Aufnahme über verschiedene Expositionswege (oral, dermal, inhalativ) gerechnet werden, die im Hinblick auf das nicht auszuschließende krebserzeugende Potential nicht als unbedenklich angesehen wird. Vielmehr muss der Gehalt des Isophorons in Spielzeug und damit die Exposition so weit, wie technisch möglich, reduziert werden.

Insgesamt sehen wir hier einen Verstoß gegen § 2 der Verordnung über die Sicherheit von Spielzeug als gegeben an.

Im Hinblick auf eine mögliche Eignung zur Schädigung der Gesundheit (§ 30 LMBG) wird folgendes angemerkt:

Die Abschätzung der Exposition ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Da keine Messungen in der Innenraumluft bzw. in einer Emissionsprüfkammer durchgeführt wurden, kann die mögliche Belastung der Innenraumluft nur grob abgeschätzt werden. Auch die Migrationsmessungen sind nur bedingt geeignet zur Abschätzung der Aufnahmemenge. Die Aussagen über die Höhe der Exposition sind somit nicht verlässlich, so dass eine Aussage über die konkrete Eignung zur Schädigung der Gesundheit nicht möglich ist.

### **Literatur**

BgVV 1998. Empfehlung XLVII. Spielzeug aus Kunststoffen und anderen Polymeren sowie aus Papier, Karton und Pappe, Stand vom 1.6.1998, <http://www.bgvv.de>

Bundesgesundheitsamt 1996. Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. Bundesgesundheitsblatt 11: 422-426

MAK 2001a. MAK- und BAT-Werte-Liste. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 37, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH, Weinheim

MAK 2001b. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitskonzentrationen), 1.-33. Lieferung 2001, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH, Weinheim

Nielsen GD, Hansen LF, Wolkoff P 1997. Chemical and Biological Evaluation of Building Material Emissions. II. Approaches for Setting Indoor Air Standards or Guidelines for Chemicals. Indoor Air 7: 17-35

WHO 1995. Environmental Health Criteria 174. Isophorone. pp 1-71