

Kurzbericht zu Hd. Amt für Umweltschutz und Energie des Kantons Basel-Landschaft

Ableitung von Konzentrationswerten gemäss AltIV für ausgewählte Derivate der Barbitursäure (Barbiturate)

1 Ausgangslage

Im Rahmen der Altlasten-Bearbeitung benötigt das Amt für Umweltschutz und Energie (AUE) des Kantons Basel-Landschaft Konzentrationswerte (K-Werte) nach Altlasten-Verordnung (AltIV [18]) für die folgenden Derivate der Barbitursäure (Barbiturate):

- Phenobarbital (CAS-Nr. 50-06-6)
- Heptabarbital (CAS-Nr. 509-86-4)
- Hexobarbital (CAS-Nr. 56-29-1)
- Butalbital (CAS-Nr. 77-26-9)
- Aprobarbital (CAS-Nr. 77-02-1)

Obwohl Barbital (CAS-Nr. 57-44-3) nicht im Abstrom der Deponien gemessen wurde, wurden Literaturdaten zu Barbital ebenfalls in die Beurteilung miteinbezogen.

Toxikologische Daten für pharmazeutische Wirkstoffe sind häufig nicht frei verfügbar. Diese Daten werden zwar für eine Zulassung bei der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Heilmittel (Swissmedic) benötigt, sind jedoch vertraulich und müssten allenfalls direkt bei den Herstellern angefragt werden. Bisherige altlastenrechtliche Untersuchungen haben sich daher nicht auf toxikologische Daten gestützt, sondern wendeten für die Ableitung einer tolerierbaren Tagesdosis (*engl.* Tolerable Daily Intake TDI) das sog. TTC-Konzept (Threshold of Toxicological Concern) an (u.a. [8]).

Das Bundesamt für Umwelt BAFU hat nun aber verlangt, dass eine spezifischere Einschätzung vorgenommen wird. Die K-Werte für die Barbiturate sollen daher auf der Basis von toxikologischen Daten gemäss Vorgaben der Vollzugshilfe des Bundesamts für Umwelt BAFU zur Altlasten-Verordnung und zur Technischen Verordnung über Abfälle [3] hergeleitet werden. Dafür soll eine Literatursuche durchgeführt und die gefundenen Toxizitätsdaten im Hinblick auf die Herleitung von K-Werten beurteilt werden.

Zusätzlich sollen Daten der Industrie, die in einem Bericht der Antea [1] zu Hd. der IG DRB (Interessengemeinschaft Deponiesicherheit Regio Basel) publiziert wurden, in die Bewertung miteinbezogen werden. In der Folge beauftragte das Amt für Umweltschutz und Energie des Kantons Basel-Landschaft die BMG Engineering AG, diese Untersuchung durchzuführen.

2 Grundlagen

- [1] Antea. Anciennes décharges du Letten à HAGENTHAL-LE-BAS et du Roemisloch à NEUWILLER (68). Evaluation détaillée de risques pour la santé humaine et la ressource en eau. Volet 5 : Données toxicologiques et valeurs de référence des substances caractéristiques des émissions de la chimie bâloise. Mai 2008.
- [2] Bundesamt für Gesundheit BAG, Direktionsbereich Verbraucherschutz. 2012. Umgang mit nicht geregelten Fremdstoffen im Trinkwasser. Leitfaden des BAG erstellt in Zusammenarbeit mit dem BAFU
- [3] Bundesamt für Umwelt BAFU. 1997. Herleitung der Interventionswerte in der Altlastenverordnung, BAFU-internes Dokument
- [4] Bundesamt für Umwelt BAFU. 2013. Herleitung von Konzentrationswerten und Feststoff-Grenzwerten. Vollzugshilfe zur Altlasten-Verordnung und zur Technischen Verordnung über Abfälle
- [5] Danish Environmental Protection Agency. List of undesirable substances 2009. Effektlister 2009, <http://www2.mst.dk/udgiv/publikationer/2010/978-87-92668-19-6/pdf/978-87-92668-20-2.pdf>
- [6] Diwan BA, Ohshima M, Rice JM. Promotion by sodium barbital of renal cortical and transitional cell tumors, but not intestinal tumors, in F344 rats given methyl(acetoxymethyl)nitrosamine, and lack of effect of phenobarbital, amobarbital, or barbituric acid on development of either renal or intestinal tumors. Carcinogenesis. 1989 Jan;10(1):183-8
- [7] Diwan BA, Rice JM, Ohshima M, Ward JM, Dove LF. Comparative tumor-promoting activities of phenobarbital, amobarbital, barbital sodium, and barbituric acid on livers and other organs of male F344/NCr rats following initiation with N-nitrosodiethylamine. J Natl Cancer Inst. 1985 Feb;74(2):509-16
- [8] Ermittlung und Überprüfung von Konzentrationswerten (K-Werten) für die Deponie Feldreben in Muttenz im Auftrag von: Amt für Umweltschutz und Energie, Liestal. Bericht FoBiG vom November 2010
- [9] European Chemicals Agency (ECHA). C&L Inventory database. <http://echa.europa.eu/web/quest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>
- [10] Hagiwara A, Diwan BA, Ward JM. Barbital sodium, a tumor promoter for kidney tubules, urinary bladder, and liver of the F344 rat, induces persistent increases in levels of DNA synthesis in renal tubules but not in urinary bladder epithelium or hepatocytes. Fundam Appl Toxicol. 1989 Aug;13(2):332-40
- [11] International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Volume 79. Some Thyrotropic Agents Summary of Data Reported and Evaluation. Last updated: 25 September 2001

- [12] Kapitulnik J, Popper PJ, Conney AH. Comparative metabolism of benzo[a]pyrene and drugs in human liver. *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Feb;21(2):166-76
- [13] Rice JM, Diwan BA, Hu H, Ward JM, Nims RW, Lubet RA. Enhancement of hepatocarcinogenesis and induction of specific cytochrome P450-dependent monooxygenase activities by the barbiturates allobarbitol, aprobarbitol, pentobarbitol, secobarbitol and 5-phenyl- and 5-ethylbarbituric acids. *Carcinogenesis.* 1994 Feb;15(2):395-402
- [14] State of California. Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assessment Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986. Chemicals Known to the State to Cause Cancer or Reproductive Toxicity. January 31, 2014
- [15] US Environmental Protection Agency. Estimation Program Interface (EPI) Suite. Version 4.11
- [16] US Environmental Protection Agency. Regional Screening Levels (Formerly PRGs), Stand: November 2013
- [17] Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (ABl. L 353, 31.12.2008)
- [18] Verordnung über die Sanierung von belasteten Standorten (Altlasten-Verordnung, AltIV) vom 26. August 1998 (Stand am 1. August 2012). SR 814.680
- [19] Wolf DC, Goldsworthy TL, Janszen DB, Harden R, Donner EM, David CS, Everitt JI. Promotion by sodium barbital induces early development but does not increase the multiplicity of hereditary renal tumors in Eker rats. *Carcinogenesis.* 2000 Aug;21(8):1553-8
- [20] World Health Organization, WHO. WHO Model List of Essential Medicines, 18th list (April 2013)

3 Messdaten

Im Abstrom der zwei betreffenden Deponien im Kanton Basel-Landschaft wurden die folgenden Barbiturate gemessen (Angaben AUE vom 26.02.2014):

Deponie Margelacker (Grundwasser)

Aprobarbital: 1.60 µg/l (Mittelwert), max. 2.80 µg/l

Butalbital: 0.40 µg/l (Mittelwert), max. 0.58 µg/l

In den Screenings lagen die Konzentrationen zum Teil dreifach höher.

Deponie Lindenstock (Sickerwasser vom 03.12.2013)

Butalbital: 0.29 µg/l

Heptabarbital: 0.30 µg/l, 0.56 µg/l

Hexobarbital: 0.14 µg/l

Phenobarbital: 0.2 µg/l, 0.38 µg/l

4 Ableitung von K-Werten nach AltIV

4.1 Rechtlicher Hintergrund

Im Rahmen der Altlastenbearbeitung können Schadstoffe relevant sein, für welche in der Altlastenverordnung keine Anforderungen definiert sind. Die erforderlichen K-Werte sind in diesem Falle projektspezifisch herzuleiten. Das BAFU hat in einer Vollzugshilfe [3] aufgezeigt, nach welcher Methodik diese Herleitung zu erfolgen hat. Die K-Werte der Altlastenverordnung basieren auf humantoxikologischen Basisdaten kombiniert mit einem festgelegten Expositionsszenario (Aufnahme des Schadstoffs durch den Körper via Trinkwasser). Die K-Werte entsprechen somit einem (human)toxikologisch begründeten Trinkwasser-Wert [3]. Die Herleitung des K-Werts basiert auf dem folgenden Expositionsszenario (siehe Tab. 1):

Tab. 1 Expositionsszenario gemäss AltIV

| | |
|---|-----------------|
| Dauer der Exposition | 70 Jahre |
| Expositionshäufigkeit | 365 d/Jahr |
| Aufnahmepfad | Nur oral |
| Ausschöpfung Konzentrationswert via Trinkwasser | 100% |
| Körpergewicht 70 | 70 kg |
| Trinkwasserkonsum | 2 Liter pro Tag |
| Akzeptables Krebsrisiko | 10^{-5} |

4.2 Schadstoff ist in der RSL-Tabelle der USEPA aufgeführt

Gemäss Vollzugshilfe des BAFU soll die Herleitung der K-Werte prioritär basierend auf den toxikologischen Referenzdaten der amerikanischen Umweltbehörde USEPA erfolgen. Im Rahmen der sog. Regional Screening Levels (RSL [16]) werden für Schadstoffe eine sog. Referenzdosis (Reference Dose oral, RfD_o) sowie – falls der Schadstoff krebserregend ist – ein sog. Slope Factor oral (SF_o) aufgeführt. Die Werte RfD_o und SF_o können wie folgt charakterisiert werden [3]:

- Die RfD_o ist diejenige tägliche Dosis eines Schadstoffes, die ein Mensch ein Leben lang oral aufnehmen kann, ohne dass er dadurch nachteilige Wirkungen auf seine Gesundheit zu erwarten hat. Je kleiner die RfD_o eines Stoffs, desto toxischer ist er.
- Die mittlere tägliche Dosis eines Schadstoffes multipliziert mit dem SF_o ergibt das statistische Risiko, über einen bestimmten Zeitraum an Krebs zu erkranken. Je grösser der SF_o eines Stoffs, desto grösser ist das Risiko bei der gleichen Dosis

Ist in der RSL-Tabelle der USEPA [16] ein SF_o enthalten, soll gemäss Vollzugshilfe des BAFU die Karzinogenität durch einen Fachspezialisten beurteilt werden. Kommt man zum Schluss, dass die Einstufung als karzinogen gerechtfertigt ist, so wird der SF_o gemäss USEPA neben dem RfD_o zur Herleitung des K-Werts herangezogen. Es gilt jeweils der tiefere der aus diesen zwei Referenzwerten hergeleitete K-Wert.

Werte in der RSL-Tabelle basieren auf einer toxikologischen Bewertung von Stoffen im Rahmen der EPA Superfund and Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Hazardous Waste Programme. Am 5. Dezember 2003 hat das EPA Office of Superfund Remediation and Technology Innovation (OSRTI) die folgenden Hierarchie-Stufen für humantoxikologische Daten im Rahmen des Superfund Risk Assessment festgelegt (<http://hhprrtv.ornl.gov/index.html>):

1. Integrated Risk Information System (IRIS)
2. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTVs)
3. Other (Peer Reviewed) values, including
 - Agency for Toxic Substance and Disease Registry's (ATSDR) Minimal Risk Levels (MRLs)
 - California Environmental Protection Agency (CalEPA) values
 - EPA's Health Effects Assessment Summary Tables (HEAST)

Werte, die von der IRIS festgelegt wurden, unterliegen einer sog. Multiprogram Consensus Review und können anschliessend im Rahmen aller USEPA Programme verwendet werden (<http://www.epa.gov/IRIS/>).

PPRTVs werden für das Superfund Programme der USEPA in den Fällen entwickelt, bei denen keine Werte durch IRIS festgelegt wurden. Im Gegensatz zu den Werten der IRIS werden die PPRTVs lediglich für das Superfund Programm hergeleitet. Die Herleitung wird durch 2 interne und 3 unabhängige externe Experten aus der Wissenschaft überprüft. PPRTVs werden alle 5 Jahre überprüft (<http://hhprrtv.ornl.gov/index.html>)

Zu den weiteren durch verschiedene Gremien beurteilten Referenzwerten gehören diejenigen der kalifornischen EPA (CalEPA values). Altlastenrelevante Stoffe werden in einer Datenbank des California Office of Environmental Health Hazard Assessment geführt (OEHHA Toxicity Criteria Database, <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>). Zudem sind die kalifornischen Behörden verpflichtet, im Rahmen der sog. Proposition 65 des Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act von 1986 eine Liste von Stoffen zu führen, die krebserregende oder fruchtschädigende Eigenschaften aufweisen [14]. Diese Liste muss mindestens einmal jährlich aktualisiert werden. CalEPA Werte sind nur teilweise in der RSL-Tabelle gelistet. Unter Umständen fehlt bei gewissen Stoffen die nationale Relevanz, um sie auf der RSL-Liste zu führen.

4.3 *Schadstoff ist in der RSL-Tabelle der USEPA nicht aufgeführt*

Die RSL-Table der US-EPA ist limitiert auf ca. 700 Verbindungen. Ist ein Schadstoff darauf nicht aufgeführt, sollen die weiteren von der USEPA akzeptierten Datenbanken (siehe Abschnitt 4.2) konsultiert werden. Weitere toxikologische Referenzwerte, die mit den RfD_o- und SF_o-Werten der USEPA vergleichbar sind, sind der TDI-Wert (Tolerable Daily Intake) für unbeabsichtigte Kontaminationen von Lebensmitteln darunter Trinkwasser, der ADI-Wert (Acceptable Daily Intake) für in Kauf genommene Belastungen durch z.B. Pflanzenschutzmittelrückstände sowie der DNEL-Wert (Derived No Effect Level) für nicht karzinogene Effekte und der DMEL-Wert (Derived Minimum Effect Level), bekannt aus der REACH-Registrierung.

K-Werte können unmittelbar aus diesen TDI-, ADI und DN(M)EL-Werten hergeleitet werden.

Ist für eine relevante Verbindung die toxikologische Datenbasis nur lückenhaft bzw. gar nicht vorhanden, oder sind in einem non-target Screening identifizierte Schadstoffe zu priorisieren, kann gemäss BAFU Vollzugshilfe das sog. TTC-Konzept (Threshold of Toxicological Concern) angewendet werden [3]. Gemäss TTC-Konzept besteht bei Schadstoff-Konzentrationen von <100 ng/l praktisch keine Gefahr für die menschliche Gesundheit, auch wenn die Verbindung ein karzinogenes Potential aufweist. Für Schadstoffe, welche Konzentrationen <100 ng/l aufweisen, kann somit im Allgemeinen auf eine weiterführende toxikologische Risikobewertung verzichtet werden [3].

Gemäss einem Leitfaden des Bundesamts für Gesundheit BAG, erstellt in Zusammenarbeit mit dem BAFU soll das TTC-Konzept in der Altlastenbearbeitung wie folgt angewendet werden [1]:

- Bei der Altlastenbearbeitung ist bezüglich der Anwendung des TTC-Konzeptes zwischen Abstrom unmittelbar beim belasteten Standorten (Art. 9, Ziff. 2, Bst. B, AltIV) und der Trinkwasserfassung (Art. 9, Ziff. 2, Bst. a, AltIV) zu unterscheiden.
- Im unmittelbaren Abstrom von belasteten Standorten wird das TTC-Konzept nur angewandt, um aus einer Vielzahl gemessener Substanzen diejenigen zu ermitteln, welche toxikologisch relevant sind und genauer abgeklärt werden müssen. Alleine aufgrund einer Überschreitung eines TTC-Wertes kann noch keine Überwachungs- oder Sanierungsbedürftigkeit begründet werden. Diese ergibt sich erst aus vertieften toxikologischen Abklärungen zu den fraglichen Einzelsubstanzen.
- Die Anwendung des TTC-Konzeptes bezüglich dem Schutz des Trinkwassers ist aus Sicht des BAFU bei der Altlastenbearbeitung nicht notwendig, da gemäss AltIV ein Sanierungsbedarf bereits entsteht, wenn Stoffe, die aus einem belasteten Standorten stammen, in der Fassung festgestellt werden, d.h. die analytische Bestimmungsgrenze nach dem Stand der Technik für diese Stoffe überschritten ist.

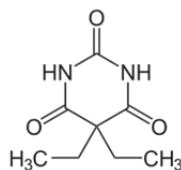
Schadstoffe aus gewissen Substanzklassen mit hohem toxikologischem Potential können allerdings nicht so generell beurteilt werden. Das TTC-Konzept wurde ursprünglich für die Bewertung von Stoffen, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, entwickelt. Bei Stoffen mit speziellen Wirkmechanismen wie z.B. Wirkstoffen von Pflanzenschutzmitteln oder pharmazeutischen Wirkstoffen kann das TTC-Konzept daher nicht unbesehen angewendet werden. Auch das TTC-Konzept selber schliesst beispielsweise Stoffe mit hormonellen Wirkungen (endokrine Stoffe) von einer Beurteilung aus. Dieser Sachverhalt wurde auch durch einen Vertreter des für diese Belange zuständigen Bundesamts für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, Abteilung Risikobewertung RB, bestätigt (Dr. Beat Brüscheiler, persönliche Mitteilung vom 25.02.2014).

Im Falle der Barbiturate regt das BLV an, in erster Linie toxikologische Daten für die Herleitung von K-Werten zu verwenden.

5 Stoffdaten

5.1 Barbital

Strukturformel



| | |
|----------------------------------|--|
| CAS-Nr. | 57-44-3 |
| EC-Nr. | 200-331-2 |
| Summenformel | C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃ |
| SMILES-Code | CCC1(CC)C(=O)NC(=O)NC1(=O) |
| Molekulargewicht | 184.19 g/mol |
| Wasserlöslichkeit | 7460 mg/l bei 25 °C, experimenteller Wert [15] |
| log P _{ow} ¹ | 0.65, experimenteller Wert [15] |

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag im Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis (C&L Inventory database) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA [9]):

Acute Tox. 4 H302 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag in der Effektliste der dänischen Umweltbehörde [5] (übertragen aus der Einstufung gemäss ehemaliger Stoffrichtlinie):

Carc. 2 H351 Kann vermutlich Krebs erzeugen.

Repr. 2 H361 Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen.

Ausgewählte zusätzliche Angaben (mit Relevanz für die vorliegende Beurteilung) im Bericht der Antea [1]

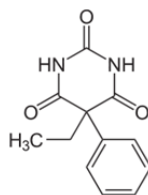
| | |
|-------------------------------|---|
| TD ₅₀ ² | 45.7 mg/kg/Tag gemäss Carcinogenic Potency Database (CPDB) |
| Tolerierbare Dosis | 0.0009 mg/kg/Tag (Risiko: 10 ⁻⁵); berechnet aus dem TD ₅₀ -Wert von 45.7 mg/kg/Tag |

¹ Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient: Mass für die potentielle Bioakkumulation eines Stoffes; Stoffe mit log P_{ow} Werten von <4 gelten als nicht bioakkumulierend.

² Mass für die Karzinogenität gemäss der Carcinogenic Potency Database (CPDB, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/>) der National Library of Medicine (NLM). Der TD₅₀-Wert ist die lebenslange tägliche Dosis, die bei 50% der Testtiere Tumore bewirken. Dabei dürfen die Kontrolltiere keine Tumore ausbilden.

5.2 *Phenobarbital*

Strukturformel



| | |
|---------------------|---|
| CAS-Nr. | 50-06-6 |
| EC-Nr. | 200-007-0 |
| Summenformel | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ |
| SMILES-Code | C1(c2ccccc2)(C(=O)NC(=O)NC1=O)CC |
| Molekulargewicht | 232.24 g/mol |
| Wasserlöslichkeit | 1110 mg/l bei 25 °C, experimenteller Wert [15] |
| log P _{ow} | 1.47, experimenteller Wert [15] |

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag im Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis (C&L Inventory database) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA [9]):

| | | |
|--------------|-------|--|
| Acute Tox. 3 | H301 | Giftig bei Verschlucken. |
| Skin Sens. 1 | H317 | Kann allergische Hautreaktionen verursachen. |
| Carc. 2 | H351 | Kann vermutlich Krebs erzeugen. |
| Repr. 1B | H360D | Kann das ungeborene Kind schädigen. |

Einstufung der International Agency for Research on Cancer (IARC [11]):

Group 2B Possibly carcinogenic to humans

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag in der Effektliste der dänischen Umweltbehörde [5] (übertragen aus der Einstufung gemäss ehemaliger Stoffrichtlinie):

| | | |
|---------|------|--|
| Carc. 2 | H351 | Kann vermutlich Krebs erzeugen. |
| Repr. 2 | H361 | Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen. |
| Muta. 2 | H341 | H341: Kann vermutlich genetische Defekte verursachen |

Toxikologische Referenzdaten [14]

Slope Factor oral (SF_o) 0.46 (mg/kg/Tag)⁻¹

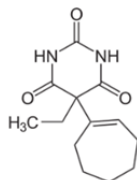
Ausgewählte zusätzliche Angaben (mit Relevanz für die vorliegende Beurteilung) im Bericht der Antea [1]:

Therapeutische Dosis 1–3 mg/kg/Tag; max. 600 mg/Tag

| | |
|--------------------|--|
| TD ₅₀ | 31 mg/kg/Tag ³ 7.37 mg/kg/Tag ⁴ |
| Tolerierbare Dosis | 0.00015 mg/kg/Tag (Risiko: 10 ⁻⁵); berechnet aus dem TD ₅₀ -Wert von 7.37 mg/kg/Tag |

5.3 Heptabarbital

Strukturformel



| | |
|---------------------|---|
| CAS-Nr. | 509-86-4 |
| EC-Nr. | 208-107-6 |
| Summenformel | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ |
| SMILES-Code | C1(C2=CCCCC2)(C(=O)NC(=O)NC1=O)CC |
| Molekulargewicht | 250.30 g/mol |
| Wasserlöslichkeit | 250 mg/l bei 25 °C, experimenteller Wert [15] |
| log P _{ow} | 2.03, experimenteller Wert [15] |

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag in der Effektliste der dänischen Umweltbehörde [5] (übertragen aus der Einstufung gemäss ehemaliger Stoffrichtlinie):

| | | |
|---------|------|---|
| Carc. 2 | H351 | Kann vermutlich Krebs erzeugen. |
| Repr. 2 | H361 | Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen. |

Ausgewählte zusätzliche Angaben (mit Relevanz für die vorliegende Beurteilung) im Bericht der Antea [1]:

Therapeutische Dosis 200–400 mg/Tag

Gemäss Angaben der Industrie an die Antea [1] nicht karzinogen für Nagetiere, nicht teratogen und nicht fruchtschädigend. Nicht mutagen im bakteriellen Ames-Test.

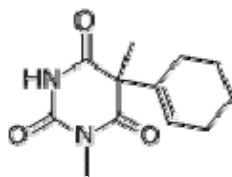
Keine Ableitung einer tolerierbaren Dosis durch die Antea [1]

³ Wert gemäss Antea [1]; nicht nachvollziehbar gemäss CPDB-Datenbank

⁴ Wert gemäss CPDB; auch zitiert durch Antea [1])

5.4 *Hexobarbital*

Strukturformel



| | |
|---------------------|---|
| CAS-Nr. | 56-29-1 |
| EC-Nr. | 200-264-9 |
| Summenformel | C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ |
| SMILES-Code | CN2C(=O)NC(=O)C(C)(C1=CCCC1)C2=O |
| Molekulargewicht | 236.27 g/mol |
| Wasserlöslichkeit | 435 mg/l bei 25 °C, experimenteller Wert [15] |
| log P _{ow} | 1.98, experimenteller Wert [15] |

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag im Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis (C&L Inventory database) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA [9]):

Acute Tox. 4 H302 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.

Ausgewählte zusätzliche Angaben (mit Relevanz für die vorliegende Beurteilung) im Bericht der Antea [1]:

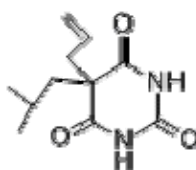
Therapeutische Dosis 200–400 mg/Tag

In Analogie zu Cyclobarbitol (CAS-Nr. 52-31-3) stuft die Antea Hexobarbital als nicht karzinogen und nicht teratogen sowie als nicht mutagen im bakteriellen Ames-Test ein [1].

Keine Ableitung einer tolerierbaren Dosis durch die Antea [1]

5.5 *Butalbital*

Strukturformel



| | |
|---------------------|---|
| CAS-Nr. | 77-26-9 |
| EC-Nr. | 201-017-8 |
| Summenformel | C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ |
| SMILES-Code | C1(C(NC(=O)NC1=O)=O)(CC(C)C)CC=C |
| Molekulargewicht | 224.26 g/mol |
| Wasserlöslichkeit | 1700 mg/l bei 25 °C, experimenteller Wert [15] |
| log P _{ow} | 1.87, KOWWIN v1.68 Abschätzung [15] |

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag im Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis (C&L Inventory database) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA [9]):

Acute Tox. 4 H302 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.

Ausgewählte zusätzliche Angaben (mit Relevanz für die vorliegende Beurteilung) im Bericht der Antea [1]:

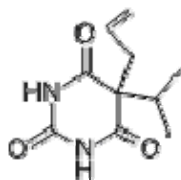
Therapeutische Dosis 100–500 mg/Tag

Die Antea listet keine Angaben zur Karzinogenität auf und stuft Butalbital als mögliches Teratogen ein [1].

Keine Ableitung einer tolerierbaren Dosis durch die Antea [1]

5.6 Aprobarbital

Strukturformel



| | |
|---------------------|---|
| CAS-Nr. | 77-02-1 |
| EC-Nr. | 200-997-4 |
| Summenformel | C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ |
| SMILES-Code | C1(C(NC(=O)NC1=O)=O)(CC=C)C(C)C |
| Molekulargewicht | 210.23 g/mol |
| Wasserlöslichkeit | 4080 mg/l bei 25 °C, experimenteller Wert [15] |
| log P _{ow} | 1.38, KOWWIN v1.68 Abschätzung [15] |

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [17] gemäss Eintrag im Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis (C&L Inventory database) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA [9]):

Acute Tox. 3 H301 Giftig bei Verschlucken.

Keine Angaben zu Aprobarbital durch die Antea [1].

6 Toxikologische Daten zu den Barbituraten

6.1 Toxikologische Referenzdaten

In der RSL-Tabelle [16] sind die Barbiturate nicht aufgeführt. Jedoch hat das kalifornische Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) aufgrund der Einstufung als karzinogen den folgenden SF₀ für Phenobarbital hergeleitet [14]:

Phenobarbital: SF₀ 0.46 (mg/kg/Tag)⁻¹

Im Rahmen der Carcinogenic Potency Database (CPDB) wurden für Phenobarbital und Barbital die folgenden TD₅₀-Werte abgeleitet:

Phenobarbital: TD₅₀ 7.37 (mg/kg/Tag)

Barbital: TD₅₀ 45.7 (mg/kg/Tag)

Für die weiteren Barbiturate wurden bei der Literatursuche keine toxikologischen Referenzdaten gefunden. Allerdings weisen Literaturdaten darauf hin, dass bei Barbituraten generell mit ähnlichen Effekten wie bei Phenobarbital und Barbital zu rechnen ist (Details in Abschnitt 6.3).

6.2 Toxikologische Daten zu Phenobarbital

Phenobarbital und sein Natriumsalz wurden breit als mildes Beruhigungsmittel oder Schlafmittel bei der Behandlung von Neurosen und während prä- und postoperativer Sedierung sowie als Antikonvulsivum in der Behandlung von Epilepsien eingesetzt [11]. Phenobarbital wurde 1912 eingeführt. Seine Verwendung nimmt seit den 60er Jahren ab. Phenobarbital wird jedoch weiterhin weltweit produziert und insbesondere in Entwicklungsländern bei der Behandlung von Epilepsien eingesetzt [11]. Phenobarbital ist auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO aufgeführt [20].

Im Rahmen von drei Kohortenstudien (im Rahmen von epidemiologischen Untersuchungen) mit Epilepsiepatienten wurde in Dänemark, England und in den USA untersucht, ob Phenobarbital Krebs verursacht. Obwohl Krebsfälle beobachtet wurden, konnte der Zusammenhang zwischen Phenobarbital-Verabreichung und Krebsentstehung nicht gezogen werden [11].

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) stuft Phenobarbital in die Gruppe 2B (possibly carcinogenic to humans) ein.

Aufgrund der IARC-Einstufung wird Phenobarbital durch Selbsteinstufung der Hersteller resp. Importeure im Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis der Europäischen Chemikalienagentur ECHA (<http://echa.europa.eu/web/quest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>) als karzinogen und reproduktionstoxisch eingestuft.

Die kalifornische Umweltbehörde OEHHA stuft Phenobarbital als karzinogen ein [14]. Phenobarbital gilt als nicht genotoxisch. Allerdings listet die Genetic Toxicology Data Bank (GENE-TOX) der US National Library of Medicine (NLM) auch Studien auf, bei denen Phenobarbital mutagene Eigenschaften aufweist (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?GENETOX>). Viele Tests zeigen keine

Mutagenität. Gemäss IARC können jedoch die wenigen positiven Ergebnisse nicht ignoriert werden [11]. Da jedoch keine Interaktion mit der DNA nachgewiesen werden konnte, schloss die IARC, dass Phenobarbital nicht genotoxisch ist.

Es wurden mit Phenobarbital viele Tierversuche insbesondere mit Mäusen und Ratten durchgeführt. Phenobarbital verursacht bei Mäusen regelmässig gutartige und bösartige Tumoren in der Leber. Phenobarbital kann die Wirkung von anderen Karzinogenen verstärken resp. deren Wirkung auslösen [11]. Phenobarbital induziert die Aktivität von Enzymen der Subfamilie von Cytochrome P450 [11]. Diese sog. Monooxygenasen aktivieren beispielsweise Stoffe wie Benzo[a]pyren oder Benzol und induzieren erst das karzinogene Potential dieser Stoffe.

Als sog. Tumor-Promotor greift Phenobarbital in die Expression vieler Gene hauptsächlich in der Leber ein. Insbesondere trägt Phenobarbital zur Veränderung der Genexpression von verschiedenen Wachstumsfaktoren bei, wobei eine vermehrte Zellproliferation (Zellteilung) ausgelöst wird.

Zudem unterdrückt Phenobarbital die interzelluläre Kommunikation zwischen Leberzellen. Man vermutet, dass dadurch Wachstumssignale zwischen den Zellen nicht ausreichend ausgetauscht werden können. Phenobarbital ist teratogen (fruchtschädigend) und auch ein Nervengift für den Menschen und im Tierversuch [11].

Aufgrund dieser Datenlage ist die Einstufung von Phenobarbital als karzinogen insbesondere aufgrund der Wirkung auf wachstumsregulierende Prozesse sowie der Wirkung als Tumor-Promotor plausibel. Die Einstufung der IARC [11] als auch der kalifornischen Umweltbehörden [14] kann daher nachvollzogen werden.

Aufgrund der in der Literatur ausführlich beschriebenen toxikologischen Daten wird empfohlen, für Phenobarbital den SF₀ der kalifornischen EPA für die Ableitung des K-Werts zu übernehmen.

6.3 Toxikologische Daten zu weiteren Barbituraten

Für die weiteren Barbiturate sind nicht in ähnlicher Weise zusammenfassende Einschätzungen der Toxizität wie bei Phenobarbital verfügbar. Gewisse Erkenntnisse sind in einzelnen Literaturstellen aufgeführt. Da nur wenige Daten zur Toxizität in der Literatur gefunden werden konnten (zu pharmakologischen Effekten sind sehr viele Daten vorhanden), wurde auch das einfacher substituierte Barbital (2 Ethylgruppen an der Position 5 im Ring) in die Beurteilung miteinbezogen:

- Die dänische Umweltbehörde stuft Phenobarbital, Heptabarbital und Barbital als krebserregend und reproduktionstoxisch ein [5].
- Das Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS) der US National Library of Medicine (NLM) listet karzinogene Effekte für Aprobarbital, Barbital und Phenobarbital auf (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CCRIS>)
- In einer Studie von 1977 zeigte Hexobarbital aktivierende Eigenschaften für Monooxygenasen in der Leber bei gleichzeitiger Verabreichung krebserregender Stoffe (d.h. Aktivität als Tumor-Promotor) [12].

- Nach Aktivierung mit einem Karzinogen wirkten Phenobarbital und Barbitol in einer Studie von 1985 als sog. Tumor-Promotoren. Gut- und bösartige Tumoren wurden auch ausserhalb der Leber beobachtet [7].
- In einer Studie von 1989 induzierte Barbitol Vergrösserungen in der Niere. Barbitol bewirkte eine sog. Zellproliferation (Zellteilung) [10].
- In einer anderen Studie von 1989 verursachte Barbitol nach Initiierung mit einem karzinogenen Stoff Tumore auch ausserhalb der Leber. Im Gegensatz dazu zeigte Phenobarbital die bekannte Proliferation von Leberzellen. Dennoch weist die Studie auf karzinogene Effekte von Barbituraten ausserhalb der Leber hin [6].
- Eine Studie von 2000 zeigte, dass Barbitol zwar zu einer früheren Ausbildung von Nierentumoren aufgrund der Zellproliferation führt, dass aber die Anzahl der Fälle nach 12 Monaten Dosierung sich nicht von denen der Kontrolltiere unterscheiden [19]. Dies weist insbesondere auf die Wirkung als Tumor-Promotor hin. Die eigentliche Auslösung von Krebs ist aufgrund der nicht-genotoxischen Eigenschaften nicht per se gegeben.
- Nach Initiierung mit einem karzinogenen Stoff verursachte Phenobarbital eine starke Induktion der CYP2B Aktivität (Monooxygenase) in der Leber, was eine stark Tumor-fördernde Aktivität auslöste. Diese Effekte, wenn auch leicht geringer, wurden auch durch Aprobarbital ausgelöst [13].

Wie Phenobarbital sind die weiteren hier diskutierten Barbiturate ebenfalls nicht genotoxisch. Für Aprobarbital, Hexobarbital und Barbitol wurde jedoch gezeigt, dass sie ebenfalls als sog. Tumor-Promotoren in die Expression vieler Gene hauptsächlich in der Leber eingreifen. Auch verstärken sie wie Phenobarbital als Tumor-Promotoren die Wirkung von anderen karzinogenen Stoffen.

Da für die weiteren Barbiturate eine Karzinogenität aufgrund der Angaben in der Literatur nicht ausgeschlossen werden kann, jedoch die Effekte schwächer als bei Phenobarbital beschrieben werden, wird empfohlen, für die Ableitung der K-Werte den TD_{50} -Wert der Carcinogenic Potency Database (CPDB) von Barbitol zu übernehmen.

7 Herleitung des K-Werts gemäss AltIV

7.1 K-Wert für Phenobarbital

Die K-Werte werden aufgrund des SF_o folgendermassen hergeleitet [3]:

$$\text{K-Wert [mg/l]} = (10^{-5} \cdot 70 \text{ kg}) / (\text{SF}_o [\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]^{-1} \cdot 2 [\text{l} \cdot \text{d}^{-1}])$$

Aus dem SF_o der kalifornischen Umweltbehörde OEHHA von 0.46 (mg/kg/d)⁻¹ (siehe Abschnitt 6.1) kann daher für Phenobarbital und nach Anwendung der Rundungsregeln des BAFU [3] ein K-Wert von 1 µg/l hergeleitet werden (siehe Tab. 2).

Tab. 2 Ableitung des K-Werts gemäss AltIV für Phenobarbital

| Stoff | SF _o (mg/kg/d) ⁻¹ | K-Wert aus SF _o (µg/l) |
|---------------|---|-----------------------------------|
| Phenobarbital | 0.46 | 1 |

7.2 K-Werte für die weiteren Barbiturate

Die K-Werte können aufgrund des TD₅₀ der Carcinogenic Potency Database (CPDB) und eines tolerierbaren Risikos von 10⁻⁵ folgendermassen hergeleitet werden (analog Antea [1]):

$$\text{K-Wert [mg/l]} = (2 \cdot \text{TD}_{50} [\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}] 70 \text{ kg} \cdot 10^{-5}) / (2 [\text{l} \cdot \text{d}^{-1}])$$

Aus dem TD₅₀ der Carcinogenic Potency Database (CPDB) von 45.7 mg/kg/d für Barbital (siehe Abschnitt 6.1) können daher für die weiteren Barbiturate) und nach Anwendung der Rundungsregeln des BAFU [3] K-Werte von 30 µg/l hergeleitet werden (siehe Tab. 3).

Tab. 3 Ableitung des K-Werts gemäss AltIV für weitere Barbiturate auf der Grundlage von Barbital

| Stoff | TD ₅₀ (mg/kg/d) | K-Wert aus TD ₅₀ (µg/l) |
|----------|----------------------------|------------------------------------|
| Barbital | 45.7 | 30 |

8 Schlussfolgerungen

Die Barbiturate sind nicht genotoxisch. Als sog. Tumor-Promotor greifen sie jedoch in die Expression vieler Gene hauptsächlich in der Leber ein. Insbesondere tragen die Barbiturate zur Veränderung der Genexpression von verschiedenen Wachstumsfaktoren bei, wobei eine vermehrte Zellproliferation (Zellteilung) ausgelöst wird. Barbiturate verstärken als Tumor-Promotoren zudem die Wirkung von anderen karzinogenen Stoffen.

Phenobarbital wird von der IARC als karzinogen der Gruppe 2B eingestuft. Andere Barbiturate wie Heptabarbital und Barbital werden von den dänischen Behörden ebenfalls als karzinogen eingestuft.

Toxikologische Referenzdaten wurden jedoch nur für Phenobarbital durch die kalifornische Umweltbehörde und für Phenobarbital und Barbital durch die Carcinogenic Potency Database (CPDB) hergeleitet.

Es wird empfohlen, für Phenobarbital den SF₀ der kalifornischen Umweltbehörde für die Ableitung des K-Werts heranzuziehen.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen toxikologischen Effekte wird für die weiteren Barbiturate empfohlen, die K-Werte aus dem TD₅₀ der Carcinogenic Potency Database (CPDB) für Barbital zu berechnen.

Für Phenobarbital kann damit ein K-Wert von 1 µg/l hergeleitet werden.

Für die weiteren Barbiturate wird jeweils ein K-Wert von 30 µg/l hergeleitet.

Der Projektleiter

Dr. Andreas Häner

BMG Engineering AG

Dr. Christian Niederer

Schlieren, 23. April 2014

Projekt: Barbiturate, 62184

Die BMG Engineering AG hat diese Untersuchung unter Einsatz ihres besten professionellen Könnens und in Übereinstimmung mit allgemein anerkannten Grundsätzen ausgeführt. Die Erkenntnisse und Schlussfolgerungen im Untersuchungsbericht stützen sich auf die der BMG Engineering AG zum Zeitpunkt der Berichtverfassung vorliegenden Informationen. Diese Erkenntnisse und Schlussfolgerungen können nicht unüberprüft auf zukünftige Verhältnisse übertragen werden.