

EuDiCo GmbH
European Directives Consultancy

Reuschenberger Straße 57
51379 Leverkusen

Dr. C. Lutermann

Tel +49-2171 366 59 40
Fax +49-2171 366 59 45
Mail clutermann@eudico.eu

HRB Köln 54412

Toxikologisches Gutachten zu Bor in Knetschleim und Unterstützung bei der Bearbeitung der Rappexmeldung in Kroatien

Für

**Frank Barthelmes
Fun Trading GmbH
Langenkamp 14
22880 Wedel**

Inhalt

Zusammenfassung	3
Beschreibung der Problematik/Aufgabe	6
Toxikologie.....	9
Grenzwerte und gesetzliche Vorgaben	24
Expositionsszenario und Bewertung	25

Dieses Gutachten darf nicht ohne ausdrückliche Genehmigung kopiert oder vervielfältigt werden. Die toxikologische Bewertung und abgeleiteten Empfehlungen beziehen sich ausschließlich auf die der EuDiCo GmbH zur Verfügung gestellten Produktbeispiele, Rezepturen und Testergebnisse. Ein im Gutachten festgehaltenes geringes toxikologisches Risiko rechtfertigt keine ungesetzlichen Handlungen.

Zusammenfassung

Die Firma Fun Trading Europe GmbH vertreibt u. a. Spielzeuge aus Knetschleim. In einem Produkt, Wolkenschleim (neon pink fun trading, Type:78926/2222736, Batch: 30/11/2018/4260539120167) der Firma Fun Trading GmbH sei bei einer Analyse (Prüfbericht:0540300216/19) eine Überschreitung des vorgegebenen Grenzwertes nach EN71-3 für Bor nachgewiesen worden. Nach Ansicht der kroatischen Behörde (Statement: 534-07-1-1-1/1-19-1) sei dieses Produkt „Wolkenschleim“ in der Materialkategorie II: flüssig oder haftend“ gemäß EN71-3 einzustufen, was einen niedrigeren Bor-Grenzwert bedeutet und hierdurch den Bor-Grenzwert überschreitet. Die Firma Fun Trading GmbH beauftragt die Firma EuDiCo als neutralen Gutachter und Mitglied im EU Normungsausschuß „Chemical interpretations“ CEN TC52/WG12, sich zu diesem behördlichen Bericht zu äußern. Zudem wurden Informationen und Hilfen z.B. auch bei der Unterstützung der in Kroatien beauftragten Anwälte angefragt.

Zudem sollte mit Bezug auf die verfügbaren Produktdaten und Konzentration des nachgewiesenen Bors ein toxikologisches Gutachten einschließlich einer Expositionsanalyse für das Produkt bzw. den Schadstoff erstellt werden. Durch eine toxikologische Risikobewertung sollte festgestellt werden, ob durch den Kontakt mit dem Produkt bzw. der Komponente ein ernstzunehmendes Risiko besteht oder ob dieses ausgeschlossen werden kann.

Für Bor in Spielzeug sind in der Richtlinie 2009/48/EG (Europäische Union) bzw. in der zweiten Verordnung zum Produktsicherheitsgesetz (Verordnung über die Sicherheit von Spielzeug) drei verschiedene Grenzwerte festgelegt. Für trockene, brüchige, pulverförmige oder geschmeidige Spielzeugmaterialien liegt der Grenzwert bei 1.200 mg/kg, für flüssige oder haftende Spielzeugmaterialien bei 300 mg/kg und für abgeschabte Spielzeugmaterialien bei 15.000 mg/kg.

Die WHO hat einen akzeptablen sicheren Bereich der mittleren Boraufnahme von 1-13 mg/Tag für die Bevölkerung festgelegt.

Die US EPA leitete eine orale Referenzdosis von 0,2 mg Bor/kg Körpergewicht/Tag (für chronische orale Exposition (für nicht-karzinogene Effekte)) ab.

Ein „Tolerable Upper Intake Level“ (UL) von 0,16 mg/kg KG wurde von der EFSA abgeleitet. Der Wert basiert auf dem NOAEL für das verringerte fetale Körpergewicht bei Ratten nach mütterlicher Exposition während der Schwangerschaft (9,6 mg Bor/kg KG/Tag) und einem Unsicherheitsfaktor von 60 für die Variabilität zwischen Ratten und Menschen und die Variabilität zwischen Menschen.

Für Kinder und Jugendliche wurde eine separate tolerierbare obere Aufnahmemenge für Bor abgeleitet, indem die UL von Erwachsenen auf Kinder auf einer Flächenbasis (Körpergewicht 0,75) extrapoliert wurde.

Die UL-Werte für Kinder im Alter von 1-3 Jahren betragen 3 mg Bor pro Tag, für Kinder im Alter von 4-6 Jahren 4 mg Bor pro Tag. Die vom SCF abgeleiteten Referenzgewichte wurden als Grundlage für die Berechnungen der Oberfläche und der UL verwendet.

Der Knetschleim ist für Kinder ab 3 Jahren geeignet. Eine inhalative Belastung kann ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann ein dermaler Expositionsweg des Bors außer Acht gelassen werden, da die dermale Aufnahme sowohl von ionischen Bor als auch von wasserunlöslichen Boraten vernachlässigbar ist. Grund dafür ist, dass die Haut für ionische Verbindungen eine gute Barriere darstellt und solche Verbindungen kaum dermal resorbiert werden. Eine orale Aufnahme kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird dieser Expositionsweg im Folgenden bewertet.

Gemäß der Stellungnahme des Europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses für Gesundheit und Umweltrisiko (SCHER)¹ wird davon ausgegangen, dass Kinder 400 mg/Tag an flüssigen/klebrigen Spielzeugmaterialien zu sich nehmen, obwohl diesem Wert ein Fehler von einem Faktor 7 zugrunde liegt, da irrtümlich die wöchentliche maximale Aufnahme von 400 mg als tägliche Aufnahme ausgewiesen wurde². Die Knetmasse der Marke Wolkenschleim ist formbeständig und zerfließt nicht. Sie ist daher in die Materialkategorie 1 mit einem Borgrenzwert von 1200 mg/kg einzuordnen. Daher liegt keine Grenzwertüberschreitung vor. Jedoch selbst wenn man irrtümlich die Knetmasse in die Kategorie II als Flüssig mit einem zulässigen Grenzwert von 300 mg/kg einordnen würde, würde bei der angenommenen Menge nach SCHER und unter Einbezug des gemessenen Wertes an Borlöslichkeit von 832 mg/kg der kroatischen Behörde

¹ Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHER. Final Opinion on Estimates of the amount of toy materials ingested by children, 2016.

² RIVM report 320003001/2008. Chemicals in Toys. A general methodology for assessment of chemicals safety of toys with a focus on elements.

(Prüfbericht: 05403 00216/19) würde 0,333 mg Bor aus 400 mg Knetschleim mit Salzsäure als Migrationsmittel migrieren.

Es wird eine Absorptionsrate von 100% angenommen. Bei Verwendung der Tolerable Upper Intake Level (UL) für Kinder im Alter von 1-3 Jahren mit 3 mg Bor pro Tag würde die Menge des aufgenommenen Bors (0,333 mg) um den Faktor 9 unter dieser UL liegen. Für Kinder im Alter von 4-6 Jahren mit einem UL von 4 mg Bor pro Tag wäre die Menge an Bor (0,333 mg), die durch die Einnahme von 400 mg Knetschleim aufgenommen wird, 12 mal geringer als die UL.

Ein relevantes toxikologisches Risiko durch das im Knetschleim „Wolkenschleim“ enthaltene Bor kann somit ausgeschlossen werden. Damit ist eine Rappexmeldung aufgrund fehlenden ernstes Risikos der Verwender nicht gerechtfertigt.

Leverkusen, 6. Mai 2019

Dr. C. Lutermann
Toxikologe

B. Haro
M.Sc. Lebensmitteltechnologie

Beschreibung der Problematik/Aufgabe

Die Firma Fun Trading Europe GmbH vertreibt u. a. Spielzeuge aus Knetschleim. In einem Produkt, Wolkenschleim (neon pink fun trading, Type:78926/2222736, Batch: 30/11/2018/4260539120167) der Firma Fun Trading GmbH sei bei einer Analyse (Prüfbericht: 05403 00216/19) eine Überschreitung des vorgegebenen Grenzwertes nach EN71-3 für Bor nachgewiesen worden. Nach Ansicht der kroatischen Behörde (Statement: 534-07-1-1-1/1-19-1) sei dieses Produkt „Wolkenschleim“ in der Materialkategorie II: flüssig oder haftend“ gemäß EN71-3 einzustufen, was einen niedrigeren Bor-Grenzwert bedeutet und hierdurch den Bor-Grenzwert überschreitet. Die Firma Fun Trading GmbH beauftragt die Firma EuDiCo als neutralen Gutachter und Mitglied im EU Normungsausschuß „Chemical interpretations“ CEN TC52/WG12, sich zu diesem behördlichen Bericht zu äußern. Zudem wurden Informationen und Hilfen z.B. auch bei der Unterstützung der in Kroatien beauftragten Anwälte angefragt.

Zudem sollte mit Bezug auf den verfügbaren Produktdaten und Konzentration des nachgewiesenen Bors ein toxikologisches Gutachten einschließlich einer Expositionsanalyse für das Produkt, bzw. den Schadstoff erstellt werden. Durch eine toxikologische Risikobewertung sollte festgestellt werden, ob durch den Kontakt mit dem Produkt bzw. der Komponente ein ernstzunehmendes Risiko besteht oder ob dieses ausgeschlossen werden kann.

Analytische Ergebnisse

Bei einer amtlichen Kontrolle der kroatischen Behörde sei bei Untersuchung des Spielzeugs eines Knetschleims „Wolkenschleim Neon Pink“ (Art. no.: 78926-R, Batch: 30/11/2018) gemäß EN71-3 der Grenzwert von 300 mg/kg für flüssige oder haftende Spielzeugmaterialien (Kategorie II) überschritten worden. Es sei eine Borlässigkeit von 832 mg/kg gemessen worden.

Die Firma Fun Trading hat jedoch auch beim Prüfinstitut Bureau Veritas das Produkt „Wolkenschleim“ für mehrere Farben auf die unterschiedlichen Spielzeugsicherheitsanforderungen testen lassen (Technical Report: (8818)036-0089). Hierbei sei auch auf Migration gemäß EN71-3 geprüft worden. Das Prüfinstitut habe hierbei das

vorliegende Spielzeug in die Materialkategorie I: trocken, brüchig, pulverförmig oder geschmeidig“ eingestuft, wodurch ein Grenzwert von 1200 mg/kg für Borlässigkeit gilt. Bei den getesteten Farben/Schleimen (6xWolkenschleime unterschiedlicher Farbe)

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen das betroffene Spielzeug „Wolkenschleim Neon Pink“. Für das Spielzeug wurde vom Hersteller auch ein Hinweis zum Gebrauch gemacht, wie in Abbildung 3 zu sehen ist.



Abbildung 1 Wolkenschleim Neon. Frontseite und Rückseite des Spielzeugcontainers



Abbildung 2 Wolkenschleim Neon Pink- Container geöffnet. Pink-weiße Kügelchen zu sehen



Abbildung 3 Verwendungshinweis: "Vor Gebrauch den Wolkenschleim gut durchkneten, falls sich die Farbe am Becherboden etwas abgesetzt hat. Am besten die Hände waschen vor Gebrauch."

Der Wolkenschleim „Neon Pink“ wiegt laut Herstellerangaben 35 g.

Bei einem Gewicht von 35 g und einer gemessenen Borlässigkeit von 832 mg/kg würde eine äußere Exposition von

$$0,035 \text{ kg} * 832 \text{ mg/kg} = 29,12 \text{ mg Bor bestehen.}$$

Gemäß der Stellungnahme des Europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses für Gesundheit und Umwelt (SCHER)³ wird davon ausgegangen, dass Kinder 400 mg/Tag an flüssigen/klebrigen Spielzeugmaterialien zu sich nehmen. Dies würde in diesem Fall eine Bor-Exposition von

$$0,0004 \text{ kg} * 832 \text{ mg/kg} = 0,333 \text{ mg}$$

bedeuten.

Tatsächlich handelt es sich bei diesem „Wolkenschleim“ aber um eine Masse, die zumindest temporär eine Formstabilität aufweist (siehe Bilder), daher wäre der gesetzliche Grenzwert von 1200 mg/kg (Kat I gemäß EN71-3) anzunehmen. Hintergrund ist das Flüssigkeiten bei Raumtemperatur überhaupt keine Form annehmen und zerlaufen und auch die Aufnahmen von Flüssigkeiten leichter erfolgt als bei dieser zähen Knetmassenähnlichen Masse. Man müsste diese kauen. Da sie aber sehr sauer schmeckt, kann von einer erhöhten Aufnahme eher nicht die Rede sein.

³ Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHER. Final Opinion on Estimates of the amount of toy materials ingested by children, 2016.

Toxikologie

Bor

CAS Nr. 7440-42-8

EC Nr. 231-151-2

Molekulargewicht: 10.81 g/mol

Dichte: 2.35 g/cm³ (20°C)

Wasserlöslichkeit: 155 µg/L (20°C) (insoluble)

Borsäure

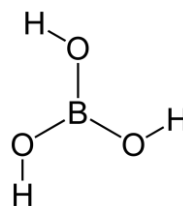
CAS Nr. 11113-50-1

EC Nr. 234-343-4

Molekulargewicht: 61.83 g/mol

Dichte: 1.49 g/cm³ (20°C)

Wasserlöslichkeit: 47.2 g/L (20°C)



Bor ist ein in der Natur weit verbreitetes, natürlich vorkommendes nichtmetallisches Element, das in Gesteinen und Böden, in Süß- und Meerwasser, in Pflanzen nachgewiesen wurde. Außerdem haben einige Studien gezeigt, dass es auch für den Menschen ein essentielles Spurenelement darstellt.

Elementares Bor kommt in der Natur nicht vor, nur in chemischer an Sauerstoff gebundene Form, meist als Alkali- oder Erdalkaliborat oder als Borsäure. Es ist in Wasser nicht löslich. Elementares Bor wird in der Regel aus Bortrioxid oder Bortrichlorid bei einer Reaktion mit Magnesiumpulver oder Wasserstoff hergestellt, das dann in vielen verschiedenen industriellen Anwendungen eingesetzt wird, wie beispielsweise als Zusatz in Raketentreibstoff, Reduktionsmittel oder als hochfestes Material in Verbundwerkstoffen. Die Borverbindungen wie Borsäure werden unter anderem auch in der Glas- und Keramikproduktion, als Reinigungs- und Desinfektionsmittel, zum Bleichen von Textilien, Herbiziden und Insektiziden, als Flammschutzmittel, Düngemittel oder in der Kosmetik eingesetzt.

Elementares Bor ist nicht nach der aktuellen CLP-Verordnung EG 1272/2008 eingestuft, jedoch kann Borsäure (CAS-Nr. 11113-50-1), ein Stoff, der auch in Produkten wie Kinderspielzeug weit verbreitet ist, die Fruchtbarkeit des Konsumenten beeinträchtigen und auch das ungeborene Kind und seine Fruchtbarkeit schädigen, gemäß der harmonisierten Klassifizierung und Kennzeichnung (EG 1272/2008) der Europäischen Union. Daher werden in der folgenden toxikologischen Überprüfung die toxikologischen Endpunkte von Bor und Borsäure im Detail zusammengestellt.

Akute Toxizität

Oral

Es wurde eine Studie⁴ gemäß OECD-Richtlinie 423 (Acute Oral toxicity) und GLP durchgeführt. In dieser Studie wurden 2000 mg/kg KG Bor an 6 weiblichen Ratten (Wistar) über eine Gavage-Sonde verabreicht. Das Testmaterial (Bor-kristallin) wurde in einer 0,5%igen Tyloselösung in demineralisiertem Wasser suspendiert. Nach der Verabreichung wurden die Tiere 14 Tage lang, mindestens einmal täglich beobachtet. Während der Studie trat keine Mortalität auf und es wurden keine klinischen Anzeichen während der Studie beobachtet. Die Entwicklung des Körpergewichts der Tiere wurde im Vergleich zu historischen Kontrolldaten nicht beeinflusst. Es wurden auch keine makroskopischen Befunde gemacht.

Inhalation

Es wurde eine Studie³ nach OECD-Richtlinie 403 (Acute Inhalation Toxicity) mit GLP-Zertifikat durchgeführt. Die Versuchstiere (5 Männchen/Weibchen) wurden vier Stunden lang 5,08 mg/L (\pm 0,250 mg/L) ausgesetzt. Etwa 91% der Partikel wurden als lungengängig angesehen ($<7 \mu\text{m}$ im aerodynamischen Durchmesser, der angegebene mittlere aerodynamische Massendurchmesser (MMAD) betrug $2,4 \mu\text{m}$ (geometrische Standardabweichung 2,15)). Nach der Verabreichung wurden die Tiere 14 Tage lang, mindestens zweimal täglich beobachtet. Bei den meisten Testratten war eine erhöhte Atemfrequenz ab 15 Minuten und bei allen Testratten ab 30 Minuten nach der Exposition zu beobachten. Eine braune Färbung des Fells auf dem Kopf wurde bei allen Testratten ab einer Stunde nach der Exposition beobachtet.

⁴ Studiendaten entnommen von ECHA, registration dossier zu Bor. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14776/7/3/2>

Die Verschmutzung des Fells mit Ausscheidungen wurde bei Test- und Kontrollratten ab einer Stunde nach der Exposition beobachtet und galt als entsprechend zur Methode der Rückhaltung.

Während der Exposition war bei allen Testratten unmittelbar nach der Exposition geräuschvolle und schnellere Atmung zu beobachten, die bis zu den Tagen 2 und 4 des Beobachtungszeitraums anhielt.

Eine braune Substanz auf dem Fell wurde bei allen Testratten unmittelbar nach der Exposition festgestellt. Eine Färbung des Fells/der Haut am Körper und am Schwanz durch eine braune Substanz wurde ab Tag 1 und 4 festgestellt, die bis Tag 3 bzw. 14 andauerte.

Die Verschmutzung des Fells mit Ausscheidungen wurde sowohl bei Test- als auch bei Kontrollratten unmittelbar nach der Exposition beobachtet. Die Fellverschmutzungen bestanden bis zum dritten Tag des Beobachtungszeitraums. Sie wurden als mit der Methode der Fixierung verbunden angesehen. Es gab keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf das Körpergewicht.

Die grobe Pathologie wurde nach 14 Tagen durchgeführt. Bei allen Ratten war eine braune Verfärbung in der Lunge zu erkennen. Verstopfungen wurden auch in der Lunge der Mehrheit der Tiere festgestellt. Kleine, dunkle Flecken wurden auf der Lunge einer Kontrollratte und zweier Testratten festgestellt.

Bei einem Teil der Testratten wurden dunkle Verfärbungen sowie kleine, dunkle Flecken oder schwere Stauungen am Thymus festgestellt. Kleine, blasse Bereiche wurden auf der rechten Niere von zwei weiblichen Testratten festgestellt.

Der äußere Befund einer Braunfärbung am Schwanz wurde bei allen Tieren vor der Nekropsie festgestellt.

Derma

Die dermale Absorption von Bor über die intakte Haut ist vernachlässigbar⁵. Nach ECHA bedarf es keiner Einstufung.⁶

⁵ International Programme on chemical safety, Environmental Health Criteria 204, Geneva, 1998.

⁶ Studiendaten entnommen von ECHA, toxicological information. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14776/7/3/1>

Chronische Toxizität

Oral

Eine Kurzzeitstudie⁷ zur Toxizität bei wiederholter Dosierung wurde gemäß der OECD-Richtlinie 407 für 28-tägige orale Toxizität bei Nagetieren durchgeführt. Bor wurde männlichen und weiblichen Sprague Dawley Ratten einmal täglich in einer Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag für 28 Tage oral verabreicht. Während der Studie wurden Veränderungen des Körpergewichts, des Nahrungs- und Wasserverbrauchs, des Verhaltens, der Augen und der optischen Regionen, des Auftretens klinischer Symptome und der Mortalität sowie hämatologische und biochemische Parameter beobachtet. Nach der Behandlung wurde auch eine pathologische Untersuchung an den Tieren durchgeführt, um mögliche Auswirkungen des aufgenommenen Bors auf die Organe und Gewebe zu finden. Am Tag 15 und 16 wurde bei allen Männern und Frauen eine Piloerektion beobachtet, die jedoch etwa 24 Stunden dauerte. Darüber hinaus wurden keine weiteren Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet und ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) wurde mit über 1000 mg Bor/amorph /kg KG/Tag angegeben.

Um die Wirkung der oral verabreichten Borsäure auf Nagetiere, Hunde und Schweine zu testen, wurden mehrere Langzeitstudien durchgeführt. In einer 13-wöchigen Studie des US National Toxicology Program⁸ wurden Mäuse in der Ernährung im Konzentrationsbereich von 0 - 563 mg Bor/kg KG/Tag bei Männchen und im Konzentrationsbereich von 0 - 776 mg Bor/kg KG/Tag bei Weibchen Borsäure ausgesetzt. Bei den hohen Dosierungen lag die Sterblichkeitsrate bei beiden Gruppen bei über 50%, jedoch zeigten männliche Mäuse eine höhere Empfindlichkeit als weibliche Mäuse. Die klinischen Anzeichen der Toxizität waren ein dünnes, gebeugtes Aussehen, Dehydrierung, Fußläsionen und schuppige Schwänze. Die Abnahme der Körpergewichtszunahme zeigte eine Dosisabhängigkeit. Weitere negative dosisabhängige Veränderungen wurden in der Milz (minimale bis milde extramedulläre Hämatopoese), im Magen (Hyperkeratose und

⁷ Studiendaten entnommen von ECHA, toxicological information. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14776/7/6/2>

⁸ Dieter MP, 1994- Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. Environ Health Perspect Suppl 102(7): 93-97

Akanthose) bei Männchen und Weibchen und in Hodenläsionen bei Männchen beobachtet.

Nach der zuvor beschriebenen Range-Determination-Studie wurde eine 2-jährige Studie an Mäusen mit der oralen Applikation von Borsäure im Konzentrationsbereich von 0-96,3 mg Bor/kg KG/Tag durchgeführt. Die Abnahme der Körpergewichtszunahme bei männlichen Mäusen wirkte sich (mit etwa 10-17% weniger nach 32 Wochen) stärker aus als bei der Kontrollgruppe. Andere klinische Anzeichen wurden nicht beobachtet, jedoch wurde eine signifikante Erhöhung der Mortalität bei den behandelten Männchen festgestellt, zusammen mit signifikanten Läsionen im Hoden. Weibliche Mäuse zeigten keine klinischen Anzeichen von Toxizität.

In einer 90-Tage-Studie erhielten Sprague-Dawley-Ratten Borsäure oder Borax in der Nahrung mit Konzentrationen von 0-262,5 mg Bor/kg KG/Tag. Die Wirkungen der beiden Substanzen waren ähnlich, die hochdosierten Tiere starben innerhalb von 3-6 Wochen und das Körpergewicht der Tiere, die 87,5 mg Bor/kg KG/Tag erhielten, wurde deutlich reduziert, mit 43,8-54,9% bzw. 10,1-12,6% bei Männchen bzw. Weibchen. Darüber hinaus wurden in dieser Dosisgruppe auch die absoluten Organengewichte signifikant beeinflusst, einschließlich Leber, Milz, Nieren, Gehirn, Nebennieren und Eierstöcke und Hoden bei den männlichen Mäusen⁹.

Während einer 2-jährigen Studie wurden Sprague-Dawley-Ratten mit Dosen von 0, 5,9, 17,5 und 58,5 mg Bor /kg KG/Tag einmal am Tag ernährt. Bei den hochdosierten Tieren wurden grobe Behaarung, schuppige Schwänze, gebeugte Haltung, geschwollene und abgeschuppte Pads der Pfoten, ungewöhnlich lange Zehennägel, geschrumpfter Hodensack, entzündete Augenlider und blutiger Augenausfluss beobachtet. Die Serumchemie und die Urinwerte blieben normal, jedoch waren die Werte für Hämatokrit und Hämoglobin signifikant niedriger als in den Kontrollen. Einige Organe waren ebenfalls betroffen; das Gewicht der Hoden hat abgenommen, während das relative Gewicht von Gehirn und Schilddrüse zugenommen hat. In den anderen Dosisgruppen wurden während des Beobachtungszeitraums keine Effekte beobachtet⁸.

Im Vergleich zu Mäusen und Ratten zeigte eine 90-Tage-Studie mit Beagle Hunden mit Borsäuregabe negative Auswirkungen nur auf die Hoden der Tiere in der mittleren und oberen Dosisgruppe (4,38 und 43,75 mg Bor/kg KG/Tag). Die Effekte waren ein geringeres Gewicht in beiden Gruppen und Atrophie und Tubulusanomalie bei den

⁹ Weir RJ, Fisher RS. 1972- Toxicologic studies on borax and boric acid. Toxicol Appl Pharmacol 23:351-364

hochdosierten Tieren. Während einer 2-jährigen Studie haben diese Tiere 38 Wochen lang bis zu 8,8 mg Bor /kg KG/Tag erhalten. Neben den testikulären Effekten in der höchsten Dosisgruppe wurden keine Veränderungen in Bezug auf allgemeines Aussehen, Körpergewicht, Nahrungsaufnahme, Organgewicht, Hämatologie oder Serumchemie beobachtet. Basierend auf diesen Studien kann Borsäure negative hämatologische und hodentoxische Effekte verursachen. Daher wurde bei der Exposition von 17,5 mg Bor/kg KG/Tag (nominal) ein NOAEL für die Fruchtbarkeitseffekte bestimmt, was einem NOAEL von 100 mg Borsäure/kg KG/Tag entspricht^{10 11}.

Inhalation

In einer 6-wöchigen Inhalationsstudie an Mäusen wurden bei der Konzentration von 72 mg amorphem elementarem Bor/m³ (7 h/Tag, 5 Tage/Woche) keine toxischen Effekte beobachtet¹². In einer weiteren Studie wurden Ratten und Hunde Boroxidpartikeln ausgesetzt. Ratten wurden 24 Wochen lang 77 mg Bor/kg KG/Tag und dann 175 mg Bor/kg KG/Tag für 12 Wochen ausgesetzt, während Hunde 57 mg Bor/kg KG/Tag für 23 Wochen erhielten. Während der Studie wurden bei den beobachteten Parametern keine toxischen Effekte festgestellt. NOAEC für systematische Toxizität wurde bei 470 mg/m³ bei Ratten nachgewiesen. Der NOAEC-Wert für lokale Effekte ist niedriger, 175 mg/m³, da eine Reizung der Nase beobachtet wurde. Es wurde ein NOAEC von 57 mg/m³ für Hunde festgestellt, da keine Anzeichen einer toxischen Wirkung beobachtet wurden.

Irritation und Sensibilisierung

Eine OECD Guideline 404 Studie¹³ (Acute Dermal Irritation/Corrosion) wurde in Übereinstimmung mit GLP an drei männlichen Kaninchen (New Zealand White) durchgeführt. Etwa 0,5 g der mit destilliertem Wasser befeuchteten Prüfsubstanz wurde auf eine rasierte/geschnittene Fläche von 10 cm x 10 cm aufgetragen. Die Prüfsubstanz wurde unter einem porösen Gazepad von 25 mm x 25 mm, das mit destilliertem Wasser

¹⁰ Weir RJ, 1966- Two-year dietary feeding- Dogs, Boric Acid. Final report. Hazleton Laboratories. Report Nr. TX-66-17

¹¹ Weir RJ, 1966- 38-week dietary feeding- Dogs, Boric Acid. Final report. Hazleton Laboratories. Report Nr. TX-67-3

¹² Stokinger HE, Spiegl CJ 1953- Special materials, Part A: Inhalation-toxicity studies of boron halides and certain fluorinated hydrocarbons. In Voegtlin C and Hoghe HC ed. Pharmacology and toxicology of uranium compounds: Chronic inhalation and other studies, New York, McGraw-Hill, pp.2291-2321

¹³ Studiendaten entnommen von ECHA, toxicological information. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14776/7/4/2>

befeuchtet worden war, auf eine intakte Hautstelle jedes Tieres aufgebracht. Jede Behandlungsstelle wurde vier Stunden lang mit dem elastischen Klebeverband "Elastoplast" abgedeckt. Die Tiere wurden während der Expositionszeit nicht gefesselt und unmittelbar nach der Behandlung in ihre Käfige zurückgeführt. Der Verband und das Gazepad wurden nach vier Stunden entfernt und die Behandlungsstelle mit warmem Wasser (37°C) abgewaschen, um die restliche Testsubstanz zu entfernen. Die behandelte Stelle wurde mit saugfähigem Papier trocken getupft. Es wurden keine dermalen Reizungen beobachtet. Eine braune Restfärbung der Prüfsubstanz (die die Beurteilung des Erythems nicht beeinträchtigte) wurde für alle Tiere während der Studie festgestellt.

Zusätzlich wurde eine OECD Guideline 405 Studie (Acute Eye Irritation) (GLP-konform) mit ebenfalls drei männlichen Kaninchen (New Zealand White) durchgeführt. Ein Volumen von 0,1 mL der Testsubstanz (53 bis 66 mg des Testmaterials; mittleres Gewicht 61 mg) wurde in das untere gebogene Lid eines Auges jedes Tieres eingebracht. Die Augenlider wurden dann für eine Sekunde sanft zusammengehalten, bevor sie freigegeben wurden. Das kontralaterale Auge blieb unbehandelt. Danach wurden die Tiere 78 Stunden lang beobachtet und nach einer Stunde, 24 Stunden, 48 Stunden und 78 Stunden nach der Behandlung auf klinische Zeichen/Symptome untersucht.

Es wurden keine Hornhautschäden oder iridiale Entzündungen festgestellt. Bei allen drei Tieren wurde eine vorübergehende Hyperämie der Blutgefäße der Bindehaut beobachtet, die sich einen Tag nach der Beobachtung vollständig auflöste.

Eine modifizierte OECD Guideline 429 (Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay) Studie wurde 2013 durchgeführt, die Studie wurde nach Ehling et al. 2005¹⁴ durchgeführt. Der Test wurde durch offene Applikation von 25 µL der entsprechenden Verdünnung der Testsubstanz durchgeführt, wobei das Trägermaterial allein oder die positive Kontrolle (je nach Fall) auf das Dorsum jedes Ohres verabreicht wurde. Unter den vorliegenden Testbedingungen zeigte Bor, amorph in Konzentrationen von 10%, 25% oder 50% (w/w) in Aceton/Olivenöl (3+1 v/v) keine sensibilisierenden Eigenschaften im lokalen Lymphknotenassay.

¹⁴ Ehling, G. et al. An European inter-laboratory validation of alternative endpoints of the murine local lymph node assay: first round. Toxicology, volume 212, Issue 1, 2005.

Karzinogenität

Die 2-jährige Fütterungsstudie^{8,9} zeigte keine Hinweise auf Karzinogenität bei B6C3F1-Mäusen. Die Weir & Fisher (1972) Studie⁹ zeigte keine Hinweise auf eine borsäurebedingte Karzinogenität bei Ratten, obwohl nicht alle Gewebe untersucht wurden. Aufgrund des Mangels an menschlichen Daten und der Daten aus diesen beiden Tierversuchen wird Bor von der US EPA¹⁵ als eine Chemikalie der Gruppe D eingestuft (nicht klassifizierbar in Bezug auf die menschliche Karzinogenität).

Genotoxizität

Borsäure war nicht mutagen in *Salmonella typhimurium* mit oder ohne Ratte oder Hamster S9-Fraktion^{16;17,18} oder in Mauslymphomen L5178Y/TK+/ø Zellen mit oder ohne Rattenleber S9^{16,19}. Borax war bei *Salmonella* mit oder ohne Rattenleber S9 nicht mutagen.¹⁶ Raffinierter Borax, Rohboraxerz und Kermiterz waren in V79 chinesischen Hamsterzellen, C3H/10T1/2 Mausembryofibroblasten oder diploiden menschlichen Vorhautfibroblasten nicht mutagen²⁰. Natriumperborat (NaBO₃) interagiert im *Escherichia coli* Pol A Assay mit der DNA, vermutlich durch Umwandlung in Wasserstoffperoxid²¹. Andere Tests zeigten, dass Borsäure keine chromosomalen Aberrationen oder den Austausch von Schwesterchromatiden in chinesischen Hamster-Eierstockzellen hervorrief⁷. Andere Tests zeigten, dass Borsäure keine chromosomalen Aberrationen oder den Austausch von Schwesterchromatiden in chinesischen Hamster-Eierstockzellen hervorrief.

¹⁵ US EPA, 2004. Toxicological review of boron and compounds. In support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).

¹⁶ Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, & Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ Mutagen, 1(Suppl): 3-142.

¹⁷ Benson WH, Birge WJ, & Dorough HW (1984) Absence of mutagenic activity of sodium borate (borax) and boric acid in the *Salmonella* preincubation test. Environ Toxicol Chem, 3: 209-214

¹⁸ NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in B6C3F₁ mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR No. 324)

¹⁹ McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C, & Caspari WJ (1988) Responses of the L5178Y tk-/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen, 12: 85-154

²⁰ Landolph JR (1985) Cytotoxicity and negligible genotoxicity of borax and borax ores to cultured mammalian cells. Am J Ind Med, 7: 31-43.

²¹ Rosenkranz HS (1973) Sodium hypochlorite and sodium perborate: Preferential inhibitors of DNA polymerase-deficient bacteria. Mutat. Res, 21: 171-174.

Reproduktionstoxizität

In einer drei Generationen umfassenden Reproduktionsstudie erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten in der Ernährung täglich 0, 34, 100 und 336 mg Borsäure /kg KG/Tag⁹.

Ratten, die der hohen Dosis von 336 mg/kg KG Borsäure (entsprechen einem Gehalt von 58,5 mg KG) ausgesetzt waren, waren steril. Die mikroskopische Untersuchung der verkümmerten Hoden aller Männchen dieser Gruppe zeigte kein lebensfähiges Sperma. Die Autoren berichteten auch über Beweise für einen verminderten Eisprung in etwa der Hälfte der untersuchten Eierstöcke bei den Weibchen, die 58,5 mg Bor/kg KG ausgesetzt waren, und nur 1/16 Paarungen produzierten Nachwuchs bei diesen hochdosierten Weibchen, wenn sie mit männlichen Kontrolltieren gepaart wurden. Bei Expositionen von 34 und 100 mg/kg KG Borsäure (5,9 und 17,5 mg Bor/kg KG) wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fortpflanzung festgestellt. Die Autoren berichteten von keinen adversen Effekten auf Fruchtbarkeit, Laktation, Wurfgröße, Nachkommengewicht oder Aussehen bei Ratten, die entweder 5,9 oder 17,5 mg Bor/kg KG ausgesetzt waren. Auch wurden keine schweren Anomalien in den untersuchten Organen der Elterntiere oder frisch entwöhnten Jungtiere aus diesen Dosisgruppen beobachtet. Basierend auf diesen Studiendaten kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Exposition von Ratten bei Konzentrationen von bis zu 17,5 mg Bor/kg KG oder 100 mg Borsäure/kg KG in der Nahrung in einer 3-Generationen-Reproduktionsstudie ohne Nebenwirkungen war.

Neben den Auswirkungen der Borsäure wurde auch Borax in einer Drei-Generationen-Studie mit Sprague-Dawley männlichen und weiblichen Ratten untersucht⁹. Ähnlich wie bei der Wirkung von Borsäure waren die Hochdosierungsgruppen 518 mg/kg KG Borax (entsprechen einem Gehalt von 58,5 mg Bor/kg KG) steril. Verringerte Ovulation wurde auch in der Mehrheit der untersuchten Eierstöcke von den Weibchen berichtet, die 58,5 mg Bor /kg KG ausgesetzt waren, und es wurden keine Würfe von diesen hochdosierten Weibchen erhalten, wenn sie mit männlichen Kontrolltieren gepaart waren. Bei niedrigeren Dosen, 50 und 155 mg/kg KG Borax (5,9 und 17,5 mg Bor/kg KG), wurden keine signifikanten Auswirkungen auf Fortpflanzung, Fruchtbarkeit, Laktation, Wurfgröße, Nachkommengewicht oder Erscheinungsbild der Ratten beobachtet. Darüber hinaus wurden keine größeren Anomalien in den untersuchten Organen von Eltern oder

Nachwuchs aus diesen Dosisgruppen beobachtet. Basierend auf diesen Studiendaten kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Exposition von Ratten bei Konzentrationen von bis zu 155 mg Borax/kg (17,5 mg Bor/kg KG) in der Nahrung in einer 3-Generationen-Reproduktionsstudie ohne negative Auswirkungen war.

Entwicklungstoxizität

In einer Entwicklungs-Toxizitätsstudie nach der OECD-Guideline 414 erhielten trächtige weibliche Ratten von Sprague-Dawley während der Schwangerschaft täglich Borsäure im Konzentrationsbereich von 0-143 mg /kg KG²².

Wie die Ergebnisse zeigten, gab es keine Hinweise auf Entwicklungs-Toxizität bei Nachkommen von Ratten, die Borsäure in der Nahrung während der Schwangerschaft bis zu 55 mg/kg KG Borsäure erhielten. Bei 76 mg/kg KG Borsäure war das Körpergewicht des Fötus reduziert, kurze und wellige Rippen wurden beobachtet, aber diese Effekte verschwanden in der Postnatalzeit. Ähnliche, aber deutlichere Effekte wurden bei der höchsten Dosis von 143 mg/kg KG Borsäure beobachtet und verschwanden bis auf die kurze 13. Rippe auch in der Postnatalzeit. Für die Entwicklungstoxizität wurde der NOAEL-Wert für die pränatale Phase auf 9,6 mg/kg KG/Tag und für die postnatale Phase auf etwa 12,9 mg/kg KG/Tag festgelegt.

In einer weiteren Entwicklungs-Toxizitätsstudie mit New Zealand White Kaninchen²³ erhielten die trächtigen Weibchen Borsäure im Wasser in der Konzentration von 0, 62,5, 125 und 250 mg Borsäure /kg KG. Trächtige Tiere zeigten keine eindeutigen Symptome, die auf die Borsäuretoxizität zurückzuführen sind, außer in der Hochdosisgruppe. Eine verminderte Nahrungsaufnahme (30 % Reduktion gegenüber Kontrollen während der Expositionszeit) und ein vermindertes mütterliches Körpergewicht wurden beobachtet. Vaginale Blutungen wurden bei 250 mg Borsäure/kg KG zwischen den Schwangerschaftstagen 19 - 30 festgestellt. Alle hochdosierten Tiere mit vaginalen Blutungen hatten keine lebenden Föten bei der Untersuchung. Bei der mittleren Dosierung war die erhöhte Körpergewichtszunahme durch den Zusatz von Borsäure nicht eindeutig advers. Die Autoren betrachteten 250 mg Borsäure (43,5 mg Bor) /kg KG als LOAEL für

²² Price CJ, Marr MC, Myers CB. 1994- Determination of NOAEL for Developmental Toxicity in Sprague-Dawley Rats. Research Triangle Institute. Research Triangle Park, NC. Report No. 65C-5657-200, Volumes I-III GLP

²³ Price CJ, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwertz BA. 1991- Teratogenicity study, final report on the developmental toxicity of boric acid (CAS No 10043-35-3) in New Zealand White Rabbits, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, TER 90-003

trächtige Tiere und 125 mg Borsäure oder 21,8 mg Bor/kg KG als NOAEL für die mütterliche Toxizität.

Toxikokinetik

Gruppen von 10 trächtigen und nicht trächtigen Ratten von Sprague-Dawley (Charles River) wurden sieben Tage vor der Behandlung mit einer speziell zubereiteten borarmen Ernährung (entspricht etwa 0,3 Bor mg/kg/Tag) gehalten und 24 Stunden vor der Behandlung auf eine borreduzierte Ernährung umgestellt²⁴. Dosierungen von 0,3 (0,052), 3,0 (0,52) oder 30 (5,2) mg Borsäure (mg B)/kg in Wasser wurden während einer einzigen Behandlung durch eine Messsonde verabreicht. Der Borgehalt im Plasma wurde nach 3 h und 15 h nach Verabreichung der Borsäure und der Borgehalt des Urins nach 12 h nach der ersten Blutabnahme bestimmt. Ein separates Experiment wurde durchgeführt, um die Plasma-Halbwertszeit zu schätzen. Sechs trächtige und sechs nicht-trächtige Ratten wurden auf die gleiche Weise behandelt wie bei der Nieren-Clearance-Studie. Sie erhielten eine Einzeldosis von 30 (5,2) mg Borsäure (mg B)/kg (bei GD 16) für trächtige Ratten. Blutproben (0,25 mL) wurden nach leichter Anästhesie bei 3, 5, 7, 9, 12 und 15 Stunden nach der Dosierung mittels Periorbitalpunktion entnommen.

Die Gavage-Verabreichung führte zu Plasmaspiegeln von $1,82 \pm 0,32$ und $1,78 \pm 0,32$ $\mu\text{g B/mL}$ bei nicht-trächtigen und trächtigen Ratten in der ersten Blutprobe, die drei Stunden nach der Dosierung entnommen wurde. Es folgte ein monophasischer Rückgang der Plasmabor-Konzentrationen sowohl bei trächtigen als auch bei nicht-trächtigen Ratten; die Plasmaspiegel waren konsistent mit einem Kompartimentmodell. Es gab keine Hinweise auf eine Sättigungskinetik. Die geschätzten Halbwertszeiten der Borsäure bei nicht-trächtigen und trächtigen Ratten lagen bei $2,93 \pm 0,24$ bzw. $3,23 \pm 0,28$ h. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Harnkonzentration von Bor war in der Trächtigkeit signifikant höher als bei nicht-trächtigen Ratten in der hohen Dosis, aber nicht in der mittleren oder niedrigen Dosis. Die Borkonzentration im Urin während der 12-stündigen Sammelperiode im Urin von nicht-trächtigen Ratten betrug $1,67 \pm 0,62$, $10,12 \pm 8,16$ und $66,82 \pm 47,00$ $\mu\text{g B/mL}$ in der niedrigen, mittleren und hohen Dosis. Bei

²⁴ Vaziri ND, Oveisi F, Culver DB, Pahl MV, Andersen ME, Strong PL, Murray J. 2001- The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. Toxicological Sciences 60:257-263

trächtigen Ratten lagen die entsprechenden Urin-Bor-Konzentrationen bei $1,62 \pm 0,49$, $12,30 \pm 5,12$ und $121,45 \pm 47,09$ $\mu\text{g B/mL}$. Die Menge an Bor, die im Urin ausgeschieden wurde, nahm mit zunehmender Dosis proportional zu. Der Prozentsatz der verabreichten Dosis, die im Urin zurückgewonnen wurde, war in der Niedrigdosisgruppe signifikant höher als in der mittleren und hohen Dosisgruppe. Es wurden keine signifikanten dosisbezogenen Unterschiede in der Borsäurefreisetzung bei beiden Gruppen der weiblichen Ratten beobachtet.

Toxikokinetik im Menschen

Es gibt kaum Unterschiede zwischen Tieren und Menschen in Bezug auf Absorption, Verteilung und Stoffwechsel. Ein Unterschied in der Nieren-Clearance ist die wichtigste Einflussgröße zwischen Tieren und Menschen, wobei die Nieren-Clearance bei Ratten etwa dreimal schneller ist als beim Menschen.

Borsäure wird weder bei Tieren noch beim Menschen verstoffwechselt, da ein hoher Energiebedarf (523 kJ/mol) besteht, um die B-O-Bindung zu brechen²⁵. Andere anorganische Borate werden bei physiologischem pH-Wert in der wässrigen Schicht, die über den Schleimhautoberflächen liegt, vor der Absorption in Borsäure umgewandelt. Die meisten der einfachen anorganischen Borate existieren überwiegend als undissoziierte Borsäure in verdünnter wässriger Lösung bei physiologischem und ökologischem pH-Wert, was zu dem Schluss führt, dass die Hauptspezies im Plasma von Säugetieren undissoziierte Borsäure ist. Da sich andere Borate unter Bildung von Borsäure in wässrigen Lösungen dissoziieren, können auch sie als nicht dissoziierte Borsäure unter den gleichen Bedingungen betrachtet werden. Eine zusätzliche Unterstützung dafür kommt aus Studien, in denen mehr als 90 % der verabreichten Dosen anorganischer Borate als Borsäure im Urin ausgeschieden werden. Die Absorption von Boraten über die orale Route beträgt fast 100 %. Für den Inhalationsweg wird auch eine 100%ige Absorption als Worst-Case-Szenario angenommen. Die dermale Absorption durch intakte Haut ist sehr gering mit einer prozentualen Dosis von $0,226 \pm 0,125$ beim Menschen. Unter Verwendung der %-Dosis absorbiert plus Standardabweichung (SD) für Borsäure

²⁵ Emsley J, 1989- The elements, p. 32, Clarendon, Oxford.

kann eine dermale Absorption für Borate von 0,5 % (gerundet von 0,45 %) als Worst-Case-Schätzung angenommen werden.

Im Blut ist Borsäure die Haupterscheinungsform und wird nicht weiter verstoffwechselt. Borsäure wird schnell und gleichmäßig im Körper verteilt, wobei die Konzentrationen im Knochen 2 - 3 höher sind als in anderen Geweben. Borsäure wird schnell ausgeschieden, wobei die Eliminationshalbwertszeit von einer Stunde bei der Maus, drei Stunden bei der Ratte und < 27,8 h beim Menschen beträgt und ein geringes Akkumulationspotenzial aufweist. Borsäure wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

Unterschiede zwischen den Spezies in der Toxikokinetik, die auf Daten für die Bor-Clearance-Raten bei Ratten im Vergleich zu Menschen basieren, und Unterschiede zwischen den Spezies in der Human-Toxikokinetik, die auf Daten über die Variabilität der glomerulären Filtrationsraten (GFR) beim Menschen basieren, sind kritische Determinanten bei der Bewertung der Humantoxizität von Borsäure. GFR wurde als primäre Determinante der Bor-Clearance-Raten identifiziert.

Ein toxikokinetischer Anpassungsfaktor für Bor für die menschliche Variabilität basiert auf der Variabilität der GFR während der Schwangerschaft^{26,27,28} und gewährleistet eine angemessene Abdeckung der empfindlichen Subpopulation der Präeklampsie-Frauen.^{29,30}

Humane Toxikologiestudien zu Bor

Es gibt eine große Datenbank mit versehentlichen oder absichtlichen Vergiftungsvorfällen für Menschen. In der Literatur wird die humane orale letale Dosis regelmäßig als 2-3 g Borsäure für Säuglinge, 5-6 g Borsäure für Kinder und 15-30 g Borsäure für Erwachsene angegeben, basierend auf einer alten Fallstudie von Goldbloom und Goldbloom (1953)³¹. Diese Daten sind weitgehend unbelegt, und es gibt erhebliche Verwirrung über die

²⁶ Dunlop W., 1981- Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. Br H Obstet Gynaecol 88(1):1-9

²⁷ Krutzén E, Olofsson P, Back SE et al., 1992-glomerular filtration rate in pregnancy: a study in normal subject and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes, Scand J Clin Lab Invest 52(5):387-392

²⁸ Sturgiss SN, Wilkinson R, Davison JM, 1996- Renal reserve during human pregnancy. Am J Physiol 271(40):F16-F2

²⁹ DC; Dourson M, Maier A, Meek B et al. 1998- Boron tolerable daily intake: Re-evaluation of toxicokinetics for data-derived uncertainty factors. Boil Trace Elem Res 66:453-463

³⁰ Maier et al. 2014- Derivation of an occupational exposure limit for inorganic borates using a weight of evidence approach. Regulatory Toxicology and Pharmacology 38:424-437

³¹ Goldbloom RB, Goldbloom A 1953- Boric acid poisoning. The Journal of Pediatrics, 43(6):631-643

Unterschiede zwischen der Einnahme von akuter und chronischer Borsäure. In den meisten Fällen ist es schwierig, ein gutes quantitatives Urteil zu fällen, zumal medizinische Eingriffe in den meisten Fällen stattgefunden haben und es oft andere, nicht damit zusammenhängende Krankheiten gab.³².

Während nachgewiesen wurde, dass Bor die männliche Fortpflanzung bei Versuchstieren nachteilig beeinflusst, gibt es keine eindeutigen Beweise für männliche Fortpflanzungseffekte, in Studien mit hoch exponierten Arbeitnehmern^{33,34,35,36}, die auf Bor zurückzuführen sind. Es gibt auch keine Hinweise auf Entwicklungseffekte beim Menschen, in Studien mit Populationen mit hoher Belastung durch Bor^{37,38,39}, die auf Bor zurückzuführen sind. Allerdings sind Studien über die Auswirkungen auf die menschliche Entwicklung nicht so handfest wie die Studien über die männliche Fortpflanzung, da es Probleme bei der Bestimmung vom Zusammenhang zwischen Exposition und Entwicklung gibt.

Mehrere kürzlich abgeschlossene in-vitro-Studien untersuchten die Schutzwirkung von Zink gegen borsäurebedingte Entwicklungs- und Fruchtbarkeitstoxizität von Borsäure. Diese Studien liefern wichtige mechanistische Daten über die Auswirkungen von Zink auf die mit Borsäure verbundene Reproduktionstoxizität, die Zweifel an der Relevanz der Effekte für den Menschen aufkommen lässt. Ein wichtiger Unterschied zwischen Versuchstieren und Menschen ist die im Vergleich zu Versuchstieren höhere Zinkkonzentration beim Menschen. Der normale Zinkgehalt in weichen Geweben beim Menschen ist mehr als doppelt so hoch wie im Vergleichsgewebe bei Labortieren^{40,41}. Die

³² Culver BD, Hubbard SA, 1996- Inorganic boron health effects in humans: An aid to risk assessment and clinical judgment. J Trace Elements in Experimental Medicine, 9:175-184

³³ Whorton MD et al, 1994- Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment, Occup Environ Med. 51:761-767

³⁴ Sayli BS 1998- Assessment of fertility and infertility in boron- exposed Turkish subpopulations. Pt. 2 Evidence that boron has no effect on human reproduction, Biol Trace Elem. Res. 66:406-422

³⁵ Sayli BS 2001- Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations; Pt. 3 Evaluation of fertility among sibs and in borate families. Biol. Trace Elem. Res. 81:255-267

³⁶ Robbinst el al- 2008- Y:X sperm ratio in boron-exposed men, Journal of ANdrology 29(1): 115-121

³⁷ Tuccar et al- 1998- An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulation. Reprod Toxicol 12(3):297-304

³⁸ Col M et al 2000-An assessment of fertility in boron-exposed workers in Turkey: An epidemiological approach

³⁹ Chang et al. 2006- Boron exposure in China: Exploring work and lifestyle factors to boron exposure. AAOHN J 54(10):453-443

⁴⁰ King et al. 2000- Zinc hoemostatis in humans J Nutr. 130:1360S-6S

⁴¹ Florianczyk 2000- Zinc level in selected tissues of ethanol and morphine intoxicated mice. Medical Science Monitoring 6:680-683

im Vergleich zu Labortieren hohen Zinkkonzentrationen beim Menschen finden sich auch in den Zielorganen der Borsäure, darunter fetales Gewebe, Nebenhoden und Hoden⁴². Die Schutzwirkung der intrinsisch großen Zinkspeicher im menschlichen Körper gegen die mit Borsäure verbundene Toxizität erklärt zum Teil das Fehlen von Wirkungen beim Menschen, der hohen Borwerten ausgesetzt ist.

Essentialität von Bor

Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung der Nachweise für das Essential von Bor in der Ernährung zeigt, dass Bor die Kriterien für das Essential beim Menschen erfüllt⁴³. Eine ernährungsrelevante Rolle für Bor wurde bei Mensch und Tier nachgewiesen.^{44,45,46,47,48,49,50} Das Essential von Bor in der Nahrung beim Menschen wird vermutet, ist aber nicht direkt nachgewiesen^{51,52}. Ein Expertengremium der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kam zu dem Schluss, dass Bor "wahrscheinlich essentiell" ist⁵³. Obwohl die Daten nicht ausreichen, um die Notwendigkeit beim Menschen zu bestätigen, veröffentlichte das U.S. Food and Nutrition Board im Jahr 2001⁵⁴ eine Tolerable Upper Intake Level (UL) für Bor von 20 mg/Tag. Auch die britische Expertengruppe für Vitamine und Mineralien⁵⁵ (EGVM 2003) und die Europäische Behörde

⁴² Dorea et al. 1987 Concentration of copper and zinc in liver of fetuses and infants J Am Coll Nutr 6:491-495

⁴³ Hunt 2007- Dietary boron: Progress in establishing essential roles in human and animal physiology.

Proceeding of 3rd International Boron Symposium, 2006, Ankara, Turkey

⁴⁴ Nielsen 1996-Evidence for the nutritional essentiality of boron, J Trace Elem Exp Med 9:215-229

⁴⁵ Hunt 1994- Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick, J Bone Miner Res 9:171-181

⁴⁶ Hunt 1998- Regulation of enzymatic activity, one possible role of dietary boron in higher animals and humans, Biol Trace Elem Res 66:205-225

⁴⁷ Penland 1995- Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation, Magnesium Res 8(341-358)

⁴⁸ Penland 1998-The importance of boron nutrition for brain and psychological function, Biol Trace Elem Res 66:299-317

⁴⁹ Nielsen and Penland 1999- Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism hormonal status and immune response, J Trace Elem Exp Med 12:251-261

⁵⁰ Hunt and Idso 1999-Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress, J Trace Elem Exp Med 12:221-233

⁵¹ NRC 1989- Report of the oversight committee. In: Biological markers in reproductive toxicology. Washington DC. National Academy Press 15-35

⁵² Devirian and Volpe 2003- The physiological effects of dietary boron. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 43(2):219-231

⁵³ Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHER. Final Opinion on Estimates of the amount of toy materials ingested by children, 2016.

⁵⁴ FNB 2001- Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc

⁵⁵ EGVM 2003- Report on safe upper levels for vitamins and minerals. London May 2003

für Lebensmittelsicherheit (EFSA 2004) hielten Bor für ernährungsrelevant und legten eine akzeptable tägliche Aufnahme von Bor fest (0,16 mg/kg/Tag).

Grenzwerte und gesetzliche Vorgaben

Für Bor in Spielzeug sind in der Richtlinie 2009/48/EG (Europäische Union) bzw. in der zweiten Verordnung zum Produktsicherheitsgesetz (Verordnung über die Sicherheit von Spielzeug) drei verschiedene Grenzwerte festgelegt. Für trockene, brüchige, pulverförmige oder geschmeidige Spielzeugmaterialien liegt der Grenzwert bei 1200 mg/kg, für flüssige oder haftende Spielzeugmaterialien bei 300 mg/kg und für abgeschabte Spielzeugmaterialien bei 15000 mg/kg.

Die WHO hat einen akzeptablen sicheren Bereich der mittleren Boraufnahme von 1-13 mg/Tag für die Bevölkerung festgelegt.

Die US EPA leitete eine orale Referenzdosis von 0,2 mg Bor/kg/Tag (für chronische orale Exposition (für nicht-karzinogene Effekte)) ab.

Ein Tolerable Upper Intake Level (UL) von 0,16 mg/kg KG wurde von der EFSA⁵⁶ abgeleitet. Der Wert basiert auf dem NOAEL für das verringerte fetale Körpergewicht bei Ratten nach Exposition während der Trächtigkeit (9,6 mg Bor/kg KG/Tag) und einem Unsicherheitsfaktor von 60 für die Variabilität zwischen Ratten und Menschen und die Variabilität zwischen Menschen.

Für Kinder und Jugendliche wurde eine separate tolerierbare obere Aufnahmemenge für Bor abgeleitet, indem die UL von Erwachsenen auf Kinder auf einer Flächenbasis (Körpergewicht 0,75) extrapoliert wurde.

Die UL-Werte für Kinder im Alter von 1-3 Jahren betragen 3 mg Bor pro Tag, für Kinder im Alter von 4-6 Jahren 4 mg Bor pro Tag. Die vom SCF abgeleiteten Referenzgewichte wurden als Grundlage für die Berechnungen der Oberfläche und der UL verwendet¹⁰, siehe Tabelle 1.

⁵⁶ Tolerable upper intake levels for vitamins and Minerals, Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, European Food Safety Authority (EFSA), February 2006

Tabelle 1: Tolerable Upper Intake Level (UL) – Werte für Kinder und Jugendliche

Älter (Jahre)	Tolerable Upper Intake Level (UL) für Bor (mg/Tag)
1-3	3
4-6	4
7-10	5
11-14	7
15-17	9

Expositionsszenario und Bewertung

In einer Risikobewertung müssen alle Expositionswege bewertet werden. Der Knetschleim ist für Kinder ab 3 Jahren geeignet. Eine inhalative Belastung kann ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann ein dermal Expositionsweg des Bors ausgeschlossen werden, da die Haut eine gute Barriere für Borverbindungen darstellt. Eine orale Aufnahme oder Einnahme kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird im Folgenden der orale Expositionsweg bewertet.

Gemäß der Stellungnahme des Europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses für Gesundheit und Umweltrisiko (SCHER) wird davon ausgegangen, dass Kinder 400 mg/Tag an flüssigen/klebrigen Spielzeugmaterialien zu sich nehmen, auch wenn bei der Annahme versehentlich die wöchentliche Aufnahme als Tagesaufnahme ausgewiesen wurde⁵⁷. Bei der angenommenen Menge nach SCHER und unter Einbezug des höchsten gemessenen Wertes an Borlässigkeit von 832 mg/kg der kroatischen Behörde würde 0,333 mg Bor aus 400 mg Knetschleim mit Salzsäure als Migrationsmittel migrieren.

Es wird eine Absorptionsrate von 100% angenommen. Bei Verwendung der Tolerable Upper Intake Level (UL) für Kinder im Alter von 1-3 Jahren mit 3 mg Bor pro Tag würde die Menge des aufgenommenen Bors (0,333 mg) um den Faktor 9 unter dieser UL liegen. Für Kinder im Alter von 4-6 Jahren mit einem UL von 4 mg Bor pro Tag wäre die Menge an Bor (0,333 mg), die durch die Einnahme von 400 mg Knetschleim aufgenommen wird, 12 mal geringer als die UL.

⁵⁷ RIVM report 320003001/2008. Chemicals in Toys. A general methodology for assessment of chemicals safety of toys with a focus on elements.

Ein messbares Risiko durch das im Knetschleim „Wolkenschleim“ enthaltene Bor kann somit ausgeschlossen werden.

Es muss berücksichtigt werden, dass die UL eine sichere Dosis für eine lebenslange Exposition ist. Das bedeutet, dass eine lebenslange Aufnahme von bis zu 0,16 mg/kg Körpergewicht/Tag oder bei Kindern im Alter von 1-3 bis 3 mg Bor/Tag die Gesundheit nicht beeinträchtigt.