

## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

Gemäß rechtlicher Vorgaben (ECHA-Leitfaden) muss für eine Behandlung von Substanzen als Gruppe (Read-Across) „nachgewiesen werden, dass das Ergebnis der alternativen Methode genauso zuverlässig ist, wie das Ergebnis der Standardmethode oder des Tests, den sie ersetzt.“ „Die Behörden müssen darauf vertrauen können, dass die Gefahren des registrierten Stoffes nicht unterschätzt werden und eine sinnvolle Nutzung des Ergebnisses im Rahmen von REACH möglich ist, zum Beispiel für die Risikobewertung.“ „Kernstück jeder Gruppierung und Read-Across ist eine wissenschaftlich fundierte Erklärung, warum eine Datenlücke für einen Stoff mit diesen Methoden geschlossen werden kann.“

Daneben stellen anwendungsfremde NGOs immer wieder die Forderung, Regulierungen durch Gruppenansätze zu beschleunigen.<sup>1</sup> Allerdings zweifelt die ECHA selbst den breiten Nutzen an.<sup>2</sup> Ganze Studien wurden auf dieses Thema verwendet.<sup>3</sup> Dabei sind einige einfache chemische Vorüberlegungen ausreichend, die engen Grenzen dieser Idee deutlich zu machen.

So stellt sich letztlich die Frage, welche Daten etwa die ECHA benötigt, um die wissenschaftlich fundierte Klammer um die jeweilig angenommene Gruppe fassen zu können. Damit verbunden ist auch die Frage, welches Kriterium bzw. welche Kriterien überhaupt für die Bewertung eines ausreichend guten Belegs für eine Gruppierung/Read Across gelten sollen? Am Ende darf es keine einzige Fehleinschätzung geben, da dies sämtliche Gruppierungen oder Read-Across-Ansätze infrage stellen würde, zumindest solche, die auf ähnlicher Basis aufbauen. Die Kernproblematik eines (generellen) Gruppen-/Read-Across-Ansatzes besteht gerade darin, dass Prüfungen am konkreten Stoff vermieden werden sollen und somit die relevanten Informationen von exakt diesem Stoff eben nicht vorliegen. Gleichzeitig soll aber wissenschaftlich fundiert belegt werden, dass ein Analogieschluss zulässig ist. Einfache chemische Analogiebetrachtungen reichen dabei oftmals nicht aus, wie die untenstehenden Beispiele zeigen. Natürlich gibt es inzwischen gute Interpolationsansätze zum Verhalten gewisser Molekülstrukturen (zum Beispiel in der Pharmaindustrie), doch gibt es diese vornehmlich im Bereich organischer Verbindungen und vorrangig im Hinblick auf gewisse Zieleigenschaften. Darüber hinaus ist fraglich, inwieweit KMU auch aus anderen Branchen auf solche gut ausgearbeiteten Methoden der Pharmaindustrie zurückgreifen können und sie im Hinblick auf die erwünschten Ergebnisse sinnvoll sind.

---

<sup>1</sup> <https://chemicalwatch.com/76348/ngo-platform-regulating-substances-as-groups>

<sup>2</sup> <https://chemicalwatch.com/68124/substance-grouping-collaboration-not-the-way-forward-echa>

<sup>3</sup> <https://www.kemi.se/global/pm/2018/pm-2-18-grouping-of-chemical-substances-in-the-reach-and-clp-regulations1.pdf>

## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

Der Gruppenansatz könnte also vermehrt dazu führen, dass die realen Eigenschaften, gerade im Hinblick auf eine vollumfängliche Betrachtung, zunehmend verwässert werden bzw. nur versucht wird, sie auf Basis theoretischer Annahmen zu ermitteln.

Der Bereich der anorganischen Standardchemikalien, vor allem der Salze, dürfte sich dabei gegenüber den organischen Verbindungen vermutlich als weniger kritisch darstellen, da ja in der Regel die einzelnen Ionen insbesondere für toxische Eigenschaften zuständig sind. Die Kombination eines nicht-toxischen Anions mit einem ebenfalls nicht-toxischen Kation führt in der Regel auch zu einem nicht-toxischen Salz. Weitere beeinflussende Parameter sind darüber hinaus aber beispielsweise der pH-Wert und die Löslichkeit (wiederum abhängig zum Beispiel vom pH-Wert). So sind lösliche Bariumverbindungen gesundheitsschädlich bis giftig, während das schwerlösliche Bariumsulfat keine Einstufung hat. Das etwa gleich gut lösliche Bariumchromat hat indes wieder die CMR-Eigenschaften des Anions. Auch bei den Fluoriden beeinflusst die Löslichkeit die Toxizität erheblich. Das mag trivial und logisch wirken, weil Daten vorliegen. Doch wie könnten die Folgen ausfallen, wenn durch eine (vermeintlich fundierte) Analogiebetrachtung das Ergebnis toxikologisch falsch, aber wirtschaftlich negativ werden würde?

Nachfolgend einige Beispiele von theoretisch denkbaren, offensichtlichen Gruppierungen, die jedoch ohne sinnvolle Aussagen bleiben würden.

### 1. Anorganika

#### 1.1. Salze (Toxizität Anion – Kation)

Stoff (Salz)	Toxizität des Kations	Toxizität des Anions	Toxizität des Salzes
Bariumchlorid	Gesundheitsschädlich bis giftig	Unkritisch (34%)	Gesundheitsschädlich bis giftig
Bariumsulfat	Gesundheitsschädlich bis giftig	Unkritisch (41%)	Unkritisch
Bariumchromat	Gesundheitsschädlich bis giftig	CMR (46%)	CMR
Natriumfluorid	Unkritisch	Toxisch (45%)	Giftig
Kaliumfluorid	Unkritisch	Toxisch (33%)	Giftig
Ammoniumfluorid	Unkritisch bis gesundheitsschädlich	Toxisch (51%)	Giftig
Calciumfluorid	Unkritisch	Toxisch (49%)	Unkritisch

Die Tabelle zeigt den logischen anorganischen Ansatz über gleiche Kationen bzw. Anionen. Bereits bei gut bekannten Substanzen kommt der Gruppierungsansatz schnell an seine Grenzen, weil die Eigenschaften aus verschiedenen Gründen nicht ähnlich sind.

#### 1.2. Phosphor (Modifikationen)

Stoff	H-Sätze	Piktogramme	Bemerkungen
Phosphor, weiß	H250: <i>Catches fire spontaneously if exposed to air.</i> H330: <i>Fatal if inhaled.</i> H300: <i>Fatal if swallowed.</i> H314: <i>Causes severe skin burns and eye damage.</i> H400: <i>Very toxic to aquatic life.</i>	GHS02 GHS05 GHS06 GHS09	

## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

Phosphor, rot	H228: <i>Flammable solid.</i> H412: <i>Harmful to aquatic life with long lasting effects.</i>	GHS02	
Phosphor, schwarz			Keine CLP-Daten, aber wohl ähnlich rotem P (wohl sogar weniger entflammbar).
Phosphor, violett			Keine CLP Daten, aber wohl ähnlich rotem P.

Phosphormodifikationen sollten dem Gruppenansatz entsprechen können. Hier handelt es sich nur um ein Element. Dennoch sind die Eigenschaften seiner Modifikationen nicht vergleichbar. Eine gemeinsame Bewertung führte trotz kaum zu übertreffender formaler „Ähnlichkeit“ zu falschen Ergebnissen.

### 1.3. Cyanide (Toxizität)

Stoff	H-Sätze	Piktogramme	Signalwort	Bemerkungen
K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	EUH032: <i>Contact with acids liberates very toxic gas.</i>		entfällt	42% CN
K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	H412: <i>Harmful to aquatic life with long lasting effects.</i> H319: <i>Causes serious eye irritation.</i>	GHS07	Achtung	47% CN
CuCN	H373: <i>May cause damage to organs &lt;or state all organs affected, if known&gt; through prolonged or repeated exposure &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i> H302: <i>Harmful if swallowed.</i> H400: <i>Very toxic to aquatic life.</i> H410: <i>Very toxic to aquatic life with long lasting effects.</i>	GHS07 GHS08 GHS09	Achtung	29%CN
Zn(CN) <sub>2</sub>	H300 Lebensgefahr bei Verschlucken. H310 Lebensgefahr bei Hautkontakt. H330 Lebensgefahr bei Einatmen. H410 Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.	GHS06 GHS09	Gefahr	44% CN Alte Lieferanten- einstufung; keine Daten aus Registrierung
KCN NaCN	H290: <i>May be corrosive to metals.</i> H300: <i>Fatal if swallowed.</i> H310: <i>Fatal in contact with skin.</i> H330: <i>Fatal if inhaled.</i> H372: <i>Causes damage to organs &lt;or state all organs affected, if known&gt; through prolonged or repeated exposure &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i> H400: <i>Very toxic to aquatic life.</i> H410: <i>Very toxic to aquatic life with long lasting effects.</i>	GHS05 GHS06 GHS08 GHS09	Gefahr	40% CN (KCN) 53% CN (NaCN)

Wie schnell die Fokussierung auf eine funktionelle Gruppe in die Irre führen kann, zeigt das Beispiel Cyanid. Während einfache Cyanide meist toxisch sind, führt eine Komplexierung, das heißt andere chemische Bindungsform zur Entschärfung des Risikos. Ähnliches kann im organischen Bereich beispielsweise durch sterische

## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

Hinderung erreicht werden. Einfache Analogiebetrachtungen führen dann nicht weiter.

### 1.4. Silicate

Silicate sind als Substanzgruppe weitgehend unkritisch. Quarzsand oder Quarzkristalle weisen keine negativen Effekte auf. Ausnahmen hiervon sind Asbestfasern bestimmter Größe sowie Quarzfeinstaub. In beiden Fällen ist es die Partikelgröße bzw. Form, die zu gesundheitlichem Risiko führen. Es gelten daher in Europa  $0,1\text{mg}/\text{m}^3$  für Quarzstaub, für Asbest von  $100.000\text{ Fasern}/\text{m}^3$  als bindende Arbeitsplatzgrenzwerte.<sup>4</sup> Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass für feuerfeste keramische Fasern europaweit ein Grenzwert von  $3.000.000\text{ Fasern}/\text{m}^3$  gilt. Obwohl chemisch große Ähnlichkeit herrscht, wäre hier ein Gruppenansatz vollkommen verfehlt.

## 2. Organika

### 2.1. Homologe

Stoff	H-Sätze	Piktogramme	Bemerkungen
Methanol	H225: <i>Highly flammable liquid and vapour.</i> H301: <i>Toxic if swallowed.</i> H311: <i>Toxic in contact with skin.</i> H331: <i>Toxic if inhaled.</i> H370: <i>Causes damage to organs &lt;or state all organs affected, if known&gt; &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i>	GHS02 GHS06 GHS08	Hochgradig giftig
Ethanol	H225: <i>Highly flammable liquid and vapour.</i>	GHS02	Trinkalkohol
1-Propanol	H225: <i>Highly flammable liquid and vapour.</i> H318: <i>Causes serious eye damage.</i> H336: <i>May cause drowsiness or dizziness.</i>	GHS07 GHS05 GHS02	Physiologisch wieder bedenklicher als das Ethanol, aber weniger als Methanol
2-Propanol	H225: <i>Highly flammable liquid and vapour.</i> H319: <i>Causes serious eye irritation.</i> H336: <i>May cause drowsiness or dizziness.</i>	GHS02 GHS07	Physiologisch wieder bedenklicher als das Ethanol, aber weniger als Methanol
Tert.-Butylalkohol	H 225: <i>Highly flammable liquid and vapour.</i> H319: <i>Causes serious eye irritation.</i> H 332: <i>Fatal if inhaled.</i> H335: <i>May cause respiratory irritation.</i>	GHS02 GHS07	Physiologisch wieder bedenklicher als das Ethanol, aber weniger als Methanol

<sup>4</sup> <https://www.dguv.de/ifa/fachinfos/occupational-exposure-limit-values/verbindliche-arbeitsplatzgrenzwerte-der-eu-kommission/index.jsp>

## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

Gerade das Beispiel der Alkohole zeigt, dass sich die Eigenschaften unter Umständen nicht systematisch/linear verändern. Während eines der Homologen als Genussmittel dient, ist das vorgelagerte Homologe hoch toxisch. Die übrigen Substanzen reihen sich dazwischen ein. Die Spanne zwischen Methanol und Ethanol verdeutlicht jedoch die Problematik einfacher Analogieannahmen.

### 2.2. Isomere (Konstitutionsisomere)

Stoff	H-Sätze	Piktogramme	Bemerkungen
1,1-dichlorethen	H224: <i>Extremely flammable liquid and vapour.</i> H332: <i>Harmful if inhaled.</i> H302: <i>Harmful if swallowed.</i> H319: <i>Causes serious eye irritation.</i> H350: <i>May cause cancer &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i> <i>route of exposure: inhalation</i> H372: <i>Causes damage to organs &lt;or state all organs affected, if known&gt; through prolonged or repeated exposure &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i> <i>affected organ: nose, route of exposure: inhalation</i> H373: <i>May cause damage to organs &lt;or state all organs affected, if known&gt; through prolonged or repeated exposure &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i> <i>affected organ: liver; route of exposure: oral</i> H412: <i>Harmful to aquatic life with long lasting effects.</i>	GHS02 GHS07 GHS08 GHS09	
1,2-dichlorethen	H319: <i>Causes serious eye irritation.</i> H225: <i>Highly flammable liquid and vapour.</i> H332: <i>Harmful if inhaled.</i> H336: <i>May cause drowsiness or dizziness.</i> H412: <i>Harmful to aquatic life with long lasting effects.</i>	GHS02: <i>flame</i> GHS07: <i>exclamation mark</i>	

### 2.3. Isomere (Stellungsisomere)

Stoff	H-Sätze	Piktogramme	Bemerkungen
Buta-1,3-diene	H220: <i>Extremely flammable gas.</i> H280: <i>Contains gas under pressure; may explode if heated.</i> H340: <i>May cause genetic defects &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i> H350: <i>May cause cancer &lt;state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard&gt;.</i>	GHS04 GHS02 GHS08	
Buta-1,2-diene	H220: <i>Extremely flammable gas.</i> H280: <i>Contains gas under pressure; may explode if heated.</i>	GHS02 GHS04	

## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

### 2.4. Isomere (Cis-trans-Isomere)

Stoff	H-Sätze	Piktogramme	Bemerkungen
Maleinsäure (cis-1,2-dicarbonsäure)	H302+H312: <i>Harmful if swallowed or in contact with skin.</i> H315: <i>Causes skin irritation.</i> H317: <i>May cause an allergic skin reaction.</i> H318: <i>Causes serious eye damage.</i> H335: <i>May cause respiratory irritation.</i>	GHS07 GHS05	pK: 1,9 und 6,5 <sup>[9]</sup>  gut löslich in Wasser (478,8 g·l <sup>-1</sup> bei 20 °C)
Fumarsäure (trans-1,2-dicarbonsäure)	H319: <i>Causes serious eye irritation.</i>	GHS07	pK <sub>s1</sub> :3,0/3,02 pK <sub>s2</sub> :4,5/4,38 schlecht löslich in Wasser (4,9 g·l <sup>-1</sup> bei 20 °C) <sup>[1]</sup>

Isomere sind in einfacher chemischer Summenformel identisch. Sie unterscheiden sich jedoch in der räumlichen Anordnung der Atome. Dies allein bedingt oft vollkommen unterschiedliche Eigenschaften. Ohne Einzelbetrachtung kommt man zu falschen Einschätzungen.

### 2.5. Enantiomere

Enantiomere sind gewissermaßen noch ähnlicher als Isomere. Enantiomere haben identische atomare Verknüpfungen, jedoch treten die Moleküle in nicht-deckungsgleichen Spiegelpaaren auf – man nennt dies chiral. Da auch viele körpereigene Stoffe (zum Beispiel Enzyme) chiral gebaut sind, sind die Wirkungen der Enantiomere stark unterschiedlich.

Beispiel für die unterschiedliche Wirkung von (S)- und (R)-Enantiomer:

Thalidomid ist eine chirale Verbindung, die als Racemat verkauft wurde (Contergan!). Die sedierende Wirkung kommt dem (+)-(R)-Enantiomer zu, die fruchtschädigende Wirkung wird dem (-)-(S)-Enantiomer zugeschrieben. Mittels Deuterierung des Stereozentrums konnten Thalidomid-Analoga erfolgreich stereochemisch stabilisiert werden.

## 3. Nanostrukturen

### 3.1. Nickel, Metall (s. Anhang VI) – (Struktur, Erscheinungsform)

Index-Nr.	Internationale chemische Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.	Einstufung		Kennzeichnung			Spezifische Konzentrationsgrenzen, M-Faktoren	Anmerkungen
				► C4 Kodierung der Gefahrenklassen und -kategorien ◀	Kodierung der Gefahrenhinweise	Piktogramm, Kodierung der Signalfelder	Kodierung der Gefahrenhinweise	Kodierung der ergänzenden Gefahrenmerkmale		
028-002-01-4	nickel powder; [particle diameter < 1 mm]	231-111-4	7440-02-0	Carc. 2 STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 3	H351 H372** H317 H412	GHS08 GHS07 Dgr	H351 H372** H317 H412			
028-002-00-7	nickel	231-111-4	7440-02-0	Carc. 2 STOT RE 1 Skin Sens. 1	H351 H372** H317	GHS08 GHS07 Dgr	H351 H372** H317			S7



## ZVO-Positionspapier Substanzgruppenansätze (Stand: 05.12.2019)

Die aktuelle Diskussion um Nanomaterialien zeigt besonders deutlich, wie wenig der Gruppenansatz angewendet werden kann. Die Gefahren- oder Risiko-Unterscheidung von Substanzen nach Partikelgrößen bedingt einen spezifischen Stoffansatz, was dem Gruppierungsgedanken zuwiderläuft.

### 3.2. Nanomaterialien allgemein

Die Berücksichtigung von Nano-Erscheinungsformen in Registrierungs dossiers wurde nachträglich formuliert. Hier zeigt sich der Widerspruch sehr deutlich: Einerseits werden Nanomaterialien als Gruppe betrachtet, ihnen werden spezielle Eigenschaften zugeschrieben, ähnlich wie Staub.

Andererseits sollen sie bei jeder einzelnen Substanz betrachtet werden.

Der ZVO hat zu dieser Problematik weitere Dokumente bereit gestellt<sup>5</sup>. Nach Meinung des ZVO sind Nanomaterialien analog der Vorgehensweise zum Staubschutz in der deutschen Gefahrstoffverordnung zu regeln. Insofern ist eine Gruppierung sinnvoll – sie ist jedoch nicht substanzbezogen! Ohne diese Vorgehensweise entstehen massive, ergebnislose Aufwände und Widersprüche. Insbesondere müssen Nanoerscheinungsformen gesondert in der CLP berücksichtigt werden, um nicht unsinnige Stoffkennzeichnungen zu verursachen.

### Fazit

Der Gruppenansatz scheint ohne detaillierte Betrachtung durchaus plausibel. Je mehr man sich jedoch damit auseinandersetzt, umso schwieriger gestaltet sich jeder Versuch einer Schematisierung, die dem Anspruch auf wissenschaftliche Zuverlässigkeit genügen kann. Insbesondere werden augenscheinlich große Gruppen (zum Beispiel Homologe in der organischen Chemie) auf wenige Einzelfragmente heruntergebrochen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob der Versuch, einen gewissen Stoff in eine Gruppe zu zwingen, nicht aufwändiger und risikobehafteter ist, als eine echte Einzelbetrachtung.

Selbst bei der Annahme, dass einzelne Gruppenansätze sinnvoll sein könnten – den Nachweis zu führen, dürfte ohne Einzeluntersuchungen gemäß den obigen Darstellungen kaum möglich sein. Aus Sicht des ZVO sollten für diese Herangehensweise keine Ressourcen verschwendet werden. Damit würden sie frei für sorgfältige wissenschaftliche Untersuchung konkreter Risikoannahmen.

---

<sup>5</sup> siehe ZVO-Positionspapier Nanomaterialien, Stand: 5.12.2019