

(3-Chlor-2-hydroxypropyl)trimethylammoniumchlorid

(CAS-Nr.: 3327-22-8)

Allgemeine Angaben

3-Chlor-2-hydroxypropyl-trimethylammoniumchlorid (Quab 188) wird wegen seines hohen Produktionsvolumens als Prioritätsstoff der Europäischen Union (VO 143/97/EG, "3. Prioritätenliste") aufgeführt.

Quab 188 ist unter Normalbedingungen (20° C und 101,3 kPa) ein Feststoff. Seine Wasserlöslichkeit ist hoch ($835,2 \pm 9,9$ g/l bei 20° C). In wässriger Lösung liegt Quab 188 bei einem pH-Wert von 3 in seiner stabilen Form vor, konvertiert jedoch bei einem pH-Wert von 7,4 zu 2,3-Epoxypropyltrimethylammoniumchlorid (ca. 1-3 %). Im sauren Milieu (pH-Wert < 4) findet diese Umwandlung nicht statt. Die Fettlöslichkeit von Quab 188 ist gering ($P_{OW} < 0,03$ bei 25° C und einem pH-Wert von 4) [2].

Herstellung, Verwendung, Expositionsmöglichkeiten

Die Herstellung von Quab 188 erfolgt in einem automatisierten bzw. halbautomatisierten geschlossenen Prozess. Somit ist bei der Herstellung eine berufliche Exposition nahezu ausgeschlossen [2].

Der größte Anteil von Quab 188 wird in der Regel als 50 – 70 %-ige wässrige Lösung zur Herstellung kationischer Derivate von Bipolymeren wie Stärke, Cellulose, Gelatine und Proteinen und ein geringerer Anteil zur Herstellung von synthetischen Polymeren wie Polyacrylsäure, Acrylamid-Acrylsäure-Copolymere, Polyamidoamide und Polyethylenimid verwendet.

Beim Umgang mit Quab 188 fallen Operationen an, wie Umfüllen und Leeren von Behältern, Wartung von Apparaten und Geräten, Laborarbeiten und Beseitigung von Abfällen, die eine dermale Exposition bedingen können. Wegen der geringen Flüchtigkeit der Dämpfe von Quab 188 ist der inhalative Aufnahmeweg kaum möglich [2].

Aus der Literatur sind keine Hinweise über schädigende Wirkungen beim Umgang mit Quab 188 am Arbeitsplatz bekannt [1].

Akute und subakute Toxizität im Tierversuch

An männlichen und weiblichen Ratten zeigte Quab 188 eine geringe akute Toxizität. An der Kaninchenhaut erwies sich Quab 188 als nicht reizend. Bei Untersuchungen zur Schleimhautverträglichkeit (am Kaninchenauge) wurde die Substanz von den Autoren als leicht reizend bis nicht reizend beurteilt. Die Prüfung auf ein mögliches hautsensibilisierendes Potential an der Haut von Meerschweinchen lieferte ein negatives Ergebnis [1, 2].

Bei Untersuchungen zur subakuten Toxizität (je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten erhielten täglich über 28 Tage 1085 mg/kg KG Quab 188 mit einem Reinheitsgrad von 69,57 % per Schlundsonde) konnte kein NOAEL ermittelt werden. Die verabreichte Dosis von 1085 mg/kg KG Quab 188 verursachte bei beiden Geschlechtern Veränderungen in den Nieren (diffuse Vakuolisierung der proximalen Tubuluszellen im inneren Cortex- und äußeren Medullabereich, leichte Tubuluszellhyperplasie und -hypertrophie mit polyploiden Nuklei und vereinzelt abnormalen Mitosen). Anhand dieser Ergebnisse beurteilten die Autoren, die oral applizierte Dosis von 1085 mg/kg KG Quab188 als LOAEL. [1, 12].

Zur Toxikokinetik und zum Metabolismus von Quab 188 lagen keine Untersuchungen vor [1].

Genotoxizität

In vitro

An den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 wurden eine Reihe von Salmonella/Mikrosomen-Tests als Standard-Platten-Inkorporationstest bzw. als Präinkubationstest durchgeführt. Quab 188 wirkte in der Regel an den Stämmen TA 100 und TA 1535 mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystem mutagen.

An Escherichia coli WP2urvA/pKM101 bewirkte Quab 188 keine Mutationen.

Die untersuchten Konzentrationsbereiche sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt [1].

Tabelle 1: Genmutationstests an Bakterien mit Quab 188

Testsystem	Testart	Konzentration (µg/Platte)	Metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnisse		Literatur
				Mit metabol. Aktivierung	ohne metabol. Aktivierung	
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Standard-Platten-Inkorporationstest	1,58 – 5000, bis 5000 nicht bakteriotoxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	Positiv an TA 1535	positiv an TA 1535	Degussa, 1984 [9]
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Standard-Platten-Inkorporationstest	1000 - 25000, bis 25000 nicht bakteriotoxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	Positiv an TA 100, TA 1535	positiv an TA 100, TA 1535	Degussa, 1979 [7]
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Standard-Platten-Inkorporationstest	400 – 124000, bis 124000 nicht bakteriotoxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	Positiv an TA 100, TA 1535	positiv an TA 100, TA 1535	Degussa, 1982 [8]
Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538,	Standard-Platten-Inkorporationstest	100 – 100000	Keine Angaben	Positiv an TA 1535	positiv an TA 1535	C.P.C., 1976 [6]

Testsystem	Testart	Konzentration (µg/Platte)	Metabolisches Aktivierungs- system	Ergebnisse		Literatur
				Mit metabol. Aktivierung	ohne metabol. Aktivierung	
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Standard- Platten- Inkorpora- tionstest	150 – 15000, ab 5000 bei TA 1535 leicht bakteriotoxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	Positiv an TA 100, TA 1535	positiv an TA 100, TA 1535	HRC, 1981 [17]
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Standard- Platten- Inkorpora- tionstest	10 – 5000	S9-Mix aus Phenobarbital- induzierter Rattenleber	Keine Angaben	positiv an TA 1535	Hüls, 1984 [18]
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Präinkuba- tionstest	100 – 100000, bis 100000 nicht bakteriotoxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	Positiv an TA 1535	positiv an TA 1535	Dow Chemical, 1984, [13]
Salmonella typhimurium TA 100, TA 1535	Präinkuba- tionstest	500 – 15000, pH 5,5	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	Negativ	negativ	HRC, 1982 [16]

Ein Chromosomenmutationstest an Humanlymphozyten wurde mit einer 60 %-igen Quab 188-Lösung im Konzentrationsbereich von 0,016 – 12,0 mg/ml mit und ohne Zusatz von S9-Mix durchgeführt. Quab 188 verursachte bei diesen Konzentrationen strukturelle Chromosomen-Veränderungen. In Abwesenheit von S9 waren die Anzahl der Gaps bei Konzentrationen von 0,049 bis 4,0 mg/ml und die der Chromosomenbrüche im Konzentrationsbereich von 0,1488 bis 4,0 mg/ml statistisch signifikant vergrößert. In Gegenwart von S9-Mix waren Anzahl der Gaps nur bei den beiden höchsten Konzentrationen und die der Brüche nur bei der höchsten Dosis signifikant erhöht [5].

Untersuchungen zur DNA-Reparatursynthese an primären Rattenhepatozyten wurden im Konzentrationsbereich von 0,001 – 10 mg/l Quab 188 durchgeführt. Quab 188 bewirkte dosisbezogen eine signifikante DNA-Schädigung, jedoch erwiesen sich die Konzentrationen ab 0,1 mg/l als zytotoxisch. Bei Konzentrationen unterhalb 0,1 mg/ml waren die Ergebnisse vergleichbar mit denen der Negativkontrolle [15].

Eine 51 %-ige wässrige Lösung von Quab 188 (der Gehalt an Epoxypropyltrimethylammoniumchlorid betrug 1,3 %) bewirkte im Konzentrationsbereich von 0,09 - 45,5 mg/l an CHO-K₁-BH₄-Zellen des Chinesischen Hamsters mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) eine signifikante dosisbezogene Steigerung der Mutationsrate. Die höchste Dosis verursachte Zytotoxizität [14].

Die Ergebnisse der letzten 3 Untersuchungen sind nachfolgend tabellarisch zusammen gefasst [1].

Tabelle 2: Mutagenitätstest von Quab 188 in Säugerzellen

Testsystem	Testart	Konzentration (mg/ml)	Ergebnis	Literatur
Human-Lymphozyten	Chromosomenaberration	0.016, 0.049, 0.148, 0.444, 1.333, 4.000, 12.000	positiv	Wilmer, 1984 [5]
Rattenhepatozyten	UDS-Test	0.001, 0.00316, 0.01, 0.0316, 0.1, 0.316, 1.0, 3.16, 10.0	positiv	Dow Chemical, 1984 [15]
CHO-K ₁ -BH ₄ -Ovarzellen des Chinesischen Hamsters	HPRT-Test	0.1, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0	Positiv	Dow Chemical, 1984 [14]

In vivo

Zur Abklärung des genotoxischen Potentials von Quab 188 in vivo wurde ein Mikrokern-Test durchgeführt. Quab 188 (60 %-ige Lösung eines 99,92 %-igen reinen Feststoff), formuliert in Wasser, wurde intraperitoneal in einer Dosis von 147 mg/kg KG (maximal verträgliche Dosis) an 21 männliche und 23 weibliche NMRI-Mäuse injiziert. Die Negativkontrolle (18 männliche und 18 weibliche Tiere) wurde mit physiologischer Kochsalzlösung und die Positivkontrolle (18 männliche und 18 weibliche Tiere) mit 51,1 mg Cyclophosphamid/ kg KG behandelt.

Die Tiere der Testgruppe zeigten nach Applikation der maximal tolerierten Dosis schwache bis starke klonische Krämpfe, Abfall des Muskeltonus, Verlust des Aufrichtreflexes mit Seiten- und Rückenlage, eingefallene Flanken und einen gespreizten Gang. Innerhalb der ersten 14 Minuten nach der Applikation verstarben 5 weibliche Tiere der Testgruppe. Nach 24, 48 und 72 Stunden wurden Knochenmarkausstriche von jeweils 6 männlichen und 6 weiblichen Tieren der einzelnen Behandlungsgruppen angefertigt. Pro Tier (5 Tiere pro Gruppe) wurden 1000 polychromatische Erythrozyten untersucht. Die Anzahl der Mikrokerne der Testgruppe unterschied sich nicht von denen der Negativkontrolle. Auch das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war zu keinem Präparationszeitpunkt verändert. Die Autoren schlussfolgerten anhand dieses Ergebnisses, dass Quab 188 unter den beschriebenen Versuchsbedingungen kein genotoxisches Potential aufweist [10, 1].

Kanzerogenität

Zur Dosisfindung für eine dermale Kanzerogenitätsstudie wurde Quab 188, einmal unverdünnt und einmal in wässriger ethanolischer Lösung, Mäusen 3 Monate lang auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Das maximale Applikationsvolumen betrug 0,2 ml. Es zeigten sich weder lokale noch systemische Effekte [11].

In der Studie zur Untersuchung der dermalen Kanzerogenität [11] wurden 1 Kontrollgruppe und 2 Testgruppen mit jeweils 50 männlichen und 50 weiblichen Mäusen vom Stamm Bor: NMRI, SPF zusammengestellt. Das Ausgangsgewicht der männlichen Mäuse lag zwischen 17 g und 28 g, das der weiblichen Mäuse zwischen 15 g und 24 g und das Alter der Tiere zwischen 31 und 33 Tagen. Wöchentlich 2 mal wurde den Tieren der 1. Testgruppe 0,018 ml Quab 188 (65,79 % gelöst in 32,36 %

Wasser) und den Tieren der 2. Testgruppe 0,18 ml Quab 188 (65,79 % gelöst in 32,36 % Wasser) in 10 %-iger wässriger Ethanol-Lösung auf die geschorene Rückenhaut gepinselt. Diese Konzentrationen entsprechen 13,8 und 138 mg/Tier. Die Kontrollgruppe wurde mit 10 %-iger wässriger Ethanol-Lösung behandelt.

Die Überlebensrate von 25 % war bei den weiblichen Tieren nach 89 Wochen und bei den männlichen Tieren nach 105 Wochen erreicht. Die überlebenden Tiere wurden getötet.

Ergebnisse:

- Während des Verlaufs der Studie traten bei den Tieren keine behandlungsbedingten Symptome auf.
- Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch entsprachen in etwa denen der Kontrollgruppe.
- Die Untersuchungsergebnisse von Reflexen, von Augen, des Hörvermögens und der Zähne wiesen keine behandlungsbedingten Veränderungen auf.
- Die hämatologische Parameter deuteten auf keine behandlungsbedingten Effekte hin.
- Die Organgewichte waren gegenüber den Kontrolltieren nicht verändert
- Makroskopische Untersuchungen zeigten keine neoplastische Veränderungen bei den Versuchstieren.
- Bei der histopathologischen Begutachtung wurde an der Applikationsstelle ein dosisabhängiger geringer Anstieg an Hyperkeratose und Akanthose in der hohen Dosisgruppe beobachtet. Dies weist auf ein minimales Reizpotential von Quab 188 hin.
- Tumorigene Veränderungen an der Applikationsstelle traten nicht auf.
- Bei der histopathologischen Untersuchung der inneren Organe wurde bei den männlichen und weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppe eine erhöhte Inzidenz fokaler Drüsenhyperplasien im Magen gefunden, die bei den weiblichen Tieren und bei der Kombination beider Geschlechter signifikant erhöht war. Nach Meinung der Autoren könnte dieser Befund durch eine orale Aufnahme der Testsubstanz (Ablecken der Applikationsstelle) verursacht sein oder einen Zufallsbefund darstellen, da Drüsenhyperplasien im Magen von älteren Mäusen üblich sind. Die in der niedrigen Dosisgruppe im Drüsenmagen gefundenen 3 Adenome bei den Männchen und 1 Karzinom bei einem Weibchen, werden von den Autoren wegen fehlender Dosisabhängigkeit als nicht substanzbedingt bewertet.
- Die histopathologische Untersuchung der Lunge ergab eine erhöhte Inzidenz an Testtieren (beide Geschlechter) mit bronchiolo-alveolären Tumoren (Adenome und Karzinome) und Hyperplasien. Jedoch nur bei den Männchen der hohen Dosisgruppe war gegenüber den männlichen Tieren der Kontrollgruppe die Gesamt-Tumorinzidenz (Adenome und Karzinome) statistisch signifikant erhöht. Die Tiere der niedrigen Dosisgruppe (beide Geschlechter) und die Weibchen der hohen Dosisgruppe zeigten gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe eine

erhöhte Inzidenz an bronchiolo-alveolären Tumoren, die jedoch statistisch nicht signifikant war (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Lungentumorinzidenzen bei NMRI-Mäusen nach dermalen Applikation von Quab 188 (2mal wöchentlich) über 89 (weibliche Tiere) bzw. 105 Wochen (männliche Tiere)

	Kontrolle		Quab 188			
			0,018 ml		0,18 ml	
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Anzahl der Tiere	50	50	50	50	50	50
Hyperplasie	4	0	5	2	4	3
Benigne Tumoren	7	3	8	8	12	7
Maligne Tumoren	10	6	14	5	16	10
Benigne u. maligne Tumoren	17 (34 %)	9 (18 %)	22 (44 %)	13 (26 %)	28* (56 %)	17 (34 %)

* $p < 0,05$

Da den Experimentatoren der vorliegenden Hautpinselungsstudie keine eigenen historischen Kontrolldaten über das Auftreten von bronchiolo-alveolären Tumoren bei NMRI-Mäusen vorlagen, mussten zum Vergleich publizierte Daten herangezogen werden.

- Bomhard, 1989 [3] (12 Kanzerogenitätsuntersuchungen mit je 50 männlichen und 50 weiblichen NMRI-Mäusen von 2 unterschiedlichen Züchtern und Studiendauer von 104 bis 147 Wochen) gab bei männlichen NMRI-Mäusen eine Inzidenz an bronchiolo-alveolären Tumoren von 33,1 % und bei weiblichen NMRI-Mäusen von 20,6 % an. Bei einem Männchen wurde ein keratinisiertes Plattenepithelkarzinom in der Lunge diagnostiziert. Angaben über Hyperplasien in der Lunge fehlten.
- In einer weiteren Studie von Bomhard, 1993 [4] wurden Untersuchungen zur Tumorentwicklung an 900 männlichen und 900 weiblichen NMRI-Mäusen (insgesamt 18 Studien, durchschnittliche Studiendauer 21 Monate) durchgeführt. Die Inzidenz an bronchiolo-alveolären Tumoren bei den Männchen (27,6 %) war fast doppelt so hoch wie bei den Weibchen (15,6 %). Angaben über das Auftreten von Hyperplasien in der Lunge fehlten auch in dieser Arbeit.

Als Ergebnis des Vergleichs ist festzuhalten, dass die Lungentumorinzidenzen bei den historischen Kontrollen etwa im gleichen Bereich der Kontrolltiere der Hautpinselungsstudie liegen, dass sich aber bei den getesteten Tieren der Hautpinselungsstudie deutlich höhere Lungentumorinzidenzen gegenüber den Tieren der historischen Kontrolle ergeben.

Nach Meinung der Autoren der Hautpinselungsstudie ist die biologische Relevanz der erhöhten Lungentumorinzidenz als behandlungsbedingter Effekt unklar und könnte eher einen promovierenden Effekt, als einen tumorinduzierenden Effekt darstellen.

- Insgesamt war in der hohen Dosisgruppe die kumulative Inzidenz an Tumoren, die in verschiedenen Organen vereinzelt auftraten, leicht erhöht. Da es sich jedoch um verschiedene Tumortypen handelte, wurde ihr Auftreten von den Autoren als zufallsbedingt und nicht als behandlungsbedingt bewertet [11].

Reproduktionstoxizität

Zur Reproduktionstoxizität liegen keine Untersuchungen vor [1].

Fazit

Mutagenität

Quab 188 wirkte an den Stämmen TA 100 und TA 1535 von Salmonella typhimurium mit und ohne Zusatz eines Metabolisierungssystems, im HPRT-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters, im UDS-Test an Rattenhepatozyten und bei Chromosomenuntersuchungen an Humanlymphozyten mutagen. Damit sind Hinweise auf ein genotoxisches Potential zunächst gegeben.

Im Mikrokerntest in vivo wurde dagegen ein negatives Ergebnis erhalten.

Bei der Interpretation dieser Resultate ist zu berücksichtigen, dass Quab 188 zum einen als technisches Produkt einen geringen Prozentsatz (ca. 2-3 %) an 2,3-Epoxypropyltrimethylammoniumchlorid als Verunreinigung enthalten kann und zum anderen eine Umwandlung in die Epoxidform in Abhängigkeit vom pH-Wert möglich ist. Die in vitro erhaltenen Ergebnisse von Quab 188 gleichen denen von 2,3-Epoxypropyltrimethyl-ammoniumchlorid.

Da im Mikrokerntest in vivo für Quab 188 kein genotoxisches Potential nachgewiesen wurde, wird vorgeschlagen, keine Einstufung von Quab 188 als mutagener Stoff gemäß EG-Kriterien vorzunehmen.

Kanzerogenität

Zur Untersuchung der kanzerogenen Wirkung von Quab 188 liegt eine Hautpinselungsstudie an NMRI-Mäusen vor. An der Applikationsstelle verursachte Quab 188 einen minimalen Anstieg an Hyperkeratose und Akanthose, aber keine lokalen Tumoren.

Das Auftreten fokaler Drüsenhyperplasien im Magen bei weiblichen und männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe und die im Drüsenmagen der unteren Dosisgruppe gefundenen Tumoren wurden von den Autoren als Zufallsbefund bzw. als nicht substanzbedingt bewertet.

Eine erhöhte Inzidenz von bronchiolo-alveolären Tumoren und Hyperplasien wurde bei beiden Geschlechtern beobachtet. Aber nur in der höchsten Dosisgruppe der Männchen wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikant erhöhte Tumorinzidenz nachgewiesen. Gegenüber den historischen Kontrollgruppen war die Tumorinzidenz erhöht. Obwohl die biologische Relevanz der Lungentumoren nicht geklärt ist, kann die behandlungsbedingte erhöhte Lungentumorrate nicht unberücksichtigt bleiben.

Es wird daher vorgeschlagen, eine Einstufung von Quab 188 gemäß EG-Kriterien als krebserzeugend Kategorie 3 (C: 3) vorzunehmen.

Aufgrund fehlender Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität kann keine Einstufung vorgenommen werden.

Literatur

- [1] Toxikologische Bewertung – QUAB 188 (Nr. 237, Ausgabe 11/00) der BG Chemie
- [2] Risk Assessment (Draft of 23.11.2001) of (3-Chloro-2-hydroxypropyl)trimethylammonium chloride
- [3] Bomhard, E.: Frequency of spontaneous tumours in NMRI mice in 21-month studies Exp Toxic Pathol 1993; 45: 269-289
- [4] Bomhard, E.: Spontaneous tumors in NMRI mice from carcinogenicity studies Exp. Pathol. 1989; 36: 129-145
- [5] Chemische Fabrik Zaltbommel (jetzt Sachem Europe B.V.) unveröffentlichte Studie, Chromosome analysis of cultured human lymphocytes treated in vitro with S-CFZ (60 %) Report Nr. V84.484/240992/241193 (1984)
- [6] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Ames Metabolic Activation Test to assess the potential mutagenic effect of 3-Chloro-2-hydroxypropyltrimethylammonium chloride, Degussa AG US-IT Nr. 76-0011-FKM (1976)
- [7] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Testing for mutagenic activity of Quab, Degussa AG, US-IT Nr. 79-0075 DKM (1979)
- [8] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Quab (60 %): Ames Test for mutagenic activity, Degussa AG US-IT Nr. 82-0097 DKM (1982)
- [9] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Salmonella/Mammalian microsome mutagenicity test with Quab 188, Degussa AG US-IT Nr. 84-0053-DGM (1984)
- [10] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Quab 188 – Mouse Micronucleus Test, Degussa AG US-IT Nr. 92-0160 DGM (1992)
- [11] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Quab 188 – Carcinogenicity study after repeated dermal application to mice (skin painting), Degussa AG US-IT Nr. 91-0168 DGC (1997) (Nur Ergebnisse und summary tables)
- [12] Degussa AG, unveröffentlichte Studie, Quab 188, 4-week oral toxicity study after repeated administration in rats, Degussa AG US-IT Nr. 90-0102-DGT (1990)

- [13] Dow Chemical USA, Toxicology Research Laboratory Evaluation of Quab 188 in the Ames Salmonella/Mammalian microsomal mutagenicity assay, April 5, 1984
- [14] Dow Chemical USA, Toxicology Research Laboratory Evaluation of Quab 188 in the Chinese hamster ovary cell-hypoxanthine (guanine) phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay, Degussa AG US-IT Nr. 84-0189-FGM (1984)
- [15] Dow Chemical USA, Toxicology Research Laboratory Evaluation of Quab 188 in the rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay Degussa AG US-IT Nr. 84-0190-FGM (1984)
- [16] HRC (Huntingdon Research Centre Ames Metabolic activation Test to assess the potential mutagenic effect of RCN unveröffentlicher Bericht Nr. DNN 2/8246 (1981) im Auftrag der Dynamit Nobel AG
- [17] Dynamit Nobel AG (jetzt Sasol Germany GmbH), unveröffentlichte Studie, Ames Metabolic activation Test to assess the potential mutagenic effect of RCN (pre-incubation method), HRC Report No. DNN 6/82982 (1982)
- [18] Servo Delden (jetzt Sasol Germany GmbH), unveröffentlichte Studie, Mutagenitätsuntersuchung von Servon XRK 60 mit Hilfe des Salmonella typhimurium Mikrosomen-Mutagenitäts-Tests nach Ames, Projekt X 41 (1984)

Stand: Juli 2003