

**1-Allyloxy-2,3-epoxypropan (Allylglycidylether)  
(CAS-Nr.: 106-92-3)**

Grundlage für die Bewertung sind die MAK-Begründungen von 1992 [1] sowie von 1973 [2].

Allylglycidylether (AGE) wirkt stark reizend an Augen und Atemtrakt; die Geruchsschwelle liegt bei  $< 10$  ppm ( $< 47,4$  mg/m<sup>3</sup>). Die Substanz wird sowohl oral, als auch dermal und inhalativ resorbiert. AGE wirkt alkylierend [1,2].

Die Halbwertszeit als Maß für die Stabilität von Allylglycidylether (AGE) in Wasser bei 37°C wird mit 224 Stunden angegeben [3].

24 Stunden nach einmaliger i.p.-Injektion von 0,56 bzw. 1,3 mmol AGE (64 bzw. 148 mg)/kg KGW wurde bei männlichen C3H/HeJ-Mäusen ein Hämoglobinbindungsindex (HBI) von 1,1 bzw. von 1,2 pmol/mg Hämoglobin/mmol/kg KGW gemessen, der in etwa dem HBI von Propylenoxid entspricht [3].

**Genotoxizität:**

AGE zeigt eine mutagene Wirkung im Ames-Test (+/- S9-Mix) sowie im Mutationstest an *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* (- S9-Mix). Bei Inkubation von V 79-Zellen oder CHO-Zellen mit AGE kommt es zu Schwesterchromatid-Austauschen sowie zu Chromosomenaberrationen.

AGE war im geschlechtsbezogenen Rezessiv-Letal-Test und im Test auf Ring-X-Chromosomenverlust an *Drosophila melanogaster* positiv; ein reziproker Translokationstest an *Drosophila* verlief negativ [1].

Ebenfalls negativ verliefen ein Ames-Test mit dem Urin von weiblichen ICR- bzw. B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen nach viermaliger oraler Gabe von je 1000 mg/kg KGW/Tag sowie ein UDS-Test in vitro an mononukleären Humanleukozyten (Konzentrationsbereich 1-500 ppm) [4].

Im Host-mediated Assay führte die an weibliche ICR-Mäuse verabreichte fünfmalige orale Gabe von 1000 mg/kg KGW/Tag zwar zu einer deutlich erhöhten Mutationsrate beim Indikatororganismus *S. typhimurium*. Da aber gleichzeitig eine hohe Bakterientoxizität auftrat, ist dieses Ergebnis als Artefakt zu werten [4].

Es wurde ein Mikronucleus-Test an weiblichen B6D2F<sub>1</sub>-Mäusen durchgeführt. Dazu erhielten 10 Tiere einmal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen orale Applikationen von AGE (keine konkreten Angaben; wahrscheinlich 1000 mg/kg KGW/Tag). 4 Stunden nach der letzten Gabe wurden die Tiere getötet und die Mikronuclei-Rate im Knochenmark bestimmt. AGE erwies sich als nicht klastogen unter diesen Bedingungen [4].

Weiterhin wurde ein Dominant-Letal-Test an B6D2F<sub>1</sub>-Mäusen durchgeführt. Dazu erhielten die männlichen Tiere dreimal wöchentlich für mindestens 8 Wochen dermale Applikationen von je 2000 mg AGE/kg KGW. Anschließend wurden die behandelten Männchen mit unbehandelten Weibchen verpaart. Ca. 16-17 Tage nach Beginn der Paarungszeit wurden die weiblichen Tiere getötet und eingehend untersucht.

AGE hatte keinen Einfluss auf die Zahl der toten Implantate oder die Trächtigkeitsrate; lediglich die Zahl der Implantate/trächtigen Tier war in der 1. Woche nach der AGE-Behandlung erhöht gegenüber den Kontrollen [4].

### **Kanzerogenität:**

Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von AGE liegt eine neuere Kanzerogenesestudie an Osborne-Mendel-Ratten und an B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen vor mit inhalativer Applikation.

Je 50 Tiere/Spezies, Geschlecht und Dosis wurden für 6 Stunden täglich an 5 Tagen/Woche für 102 bzw. 103 Wochen gegenüber AGE-Dampf-Konzentrationen von 0; 5 bzw. 10 ppm (= 23,7 bzw. 47,4 mg/m<sup>3</sup>) exponiert. Die Mortalität blieb unbeeinflusst; die Körpergewichtsentwicklung war nur bei den exponierten Mäusen geringfügig verzögert. Bei allen exponierten Tieren traten eitrige Entzündungen in den Nasenwegen, Metaplasien des olfaktorischen Epithels sowie Hyperplasien und Metaplasien des respiratorischen Epithels auf. Zusätzlich kam es zur Degeneration des olfaktorischen bzw. respiratorischen Epithels bei exponierten Ratten bzw. Mäusen.

Bei den männlichen Ratten der 10 ppm-Gruppe traten bei 3/43 Tieren Nasentumore (1 Adenom und 2 Karzinome) auf und bei den männlichen Mäusen der 10 ppm-Gruppe kam es bei 3/50 Tieren zur Bildung von benignen Nasentumoren. Bei den weiblichen Mäusen der 10 ppm-Gruppe war die Inzidenz an Adenomen der Harderschen Drüse erhöht [5].

### **Reproduktionstoxizität:**

Gruppen von je 20 männlichen und weiblichen Osborne-Mendel-Ratten und B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen an 5 Tagen pro Woche für 6 Stunden täglich gegenüber AGE-Dampf-Konzentrationen von 0; 30; 100 oder 200 ppm (Ratten; 0; 142; 474 bzw. 949 mg/m<sup>3</sup>) bzw. von 0; 4; 10 oder 30 ppm (Mäuse; 0; 19; 47 bzw. 142 mg/m<sup>3</sup>) exponiert. Am 2. Tag nach der letzten Exposition wurden männliche Kontrolltiere mit weiblichen Kontrolltieren und mit behandelten Weibchen sowie behandelte Männchen mit weiblichen Kontrolltieren verpaart. Ein Teil der weiblichen Tiere wurde am 17. (Mäuse) bzw. am 19. (Ratten) Trächtigkeitstag, die restlichen Weibchen zusammen mit den Jungtieren am 21. Tag post partum getötet. Am 13.-14. Tag nach Expositionsende wurden je 8 männliche Tiere/ Gruppe getötet zur Sperma-Untersuchung.

Bei den Ratten kam es bereits ab der mit 30 ppm niedrigsten Konzentration zu deutlichen Reizeffekten an der Nase mit entsprechenden histologischen Veränderungen. In der 200 ppm-Gruppe starben 2/20 Männchen vor dem Ende der 8-wöchigen Expositionszeit und die Weibchen wiesen eine Verminderung der Corpora lutea sowie der Implantationsstellen auf; die Organgewichte von Plazenta und graviden Uteri sowie das maternale Körpergewicht blieben unbeeinflusst. An den Feten und Jungtieren aller weiblichen Behandlungsgruppen wurden keine Schädigungen festgestellt.

Die Paarung von weiblichen Kontrolltieren mit behandelten Männchen führte zu einer dosisabhängig verringerten Trächtigkeitsrate; ebenfalls dosisabhängig stark verringert waren die Zahl der Implantationsstellen/Muttertier und die Anzahl lebender Jungtiere/Wurf. Keines der mit Männchen der 200 ppm-Gruppe verpaarten Weibchen wurde trächtig oder wies Implantationsstellen auf. Die Anzahl lebender von behandelten Männchen gezeugter Jungtiere war deutlich erniedrigt gegenüber derjenigen von unbehandelten Männchen; fetale Missbildungen traten unter den wenigen auswertbaren Feten und Jungtieren nicht auf. Die Spermienmotilität und -zahl blieben unbeeinflusst; die Männchen der 200 ppm-Gruppe wiesen jedoch mit  $1,11 \pm 0,26\%$  eine signifikant erhöhte Anzahl abnormer Spermien auf (Kontrolle:  $0,64 \pm 0,20\%$ ).

Bei den Mäusen starben 1 Weibchen der Kontrollgruppe, 2 Weibchen der 10 ppm und 1 Männchen der 30 ppm-Gruppe während der Expositionszeit. Die AGE-Behandlung hatte keinen Einfluss auf die Reproduktion oder auf die Motilität, Anzahl und Morphologie der Spermien [5].

Männliche Ratten erhielten am 1., 2., 8. und 9. Versuchstag je eine intramuskuläre Applikation von 400 mg AGE/kg KGW und wurden am 12. Versuchstag getötet. Bei einem von 3 überlebenden Tieren wurde eine fokale Nekrose des Hodens festgestellt. In einem parallel durchgeführten Versuch wirkte die dreimalige Gabe der gleichen Dosis toxisch (Atrophie oder Verlust von Lymphgewebe und verringerte Leukozytenzahl) (keine näheren Angaben) [6].

## **Fazit:**

### Genotoxizität:

Allylglycidylether (AGE) zeigt in bakteriellen Testsystemen in vitro vor allem ohne Zusatz von S9-Mix eine mutagene Wirkung. An V79- oder an CHO-Zellen in vitro führt AGE zu Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austauschen. Demgegenüber verliefen ein UDS-Test in vitro, ein Host-Mediated Assay und ein Mikronucleus-Test am Knochenmark der Maus mit oraler Gabe sowie ein Dominant-Letal-Test an der Maus mit dermalen Applikation negativ. Insgesamt scheint die genotoxische Wirkung von AGE nur sehr schwach ausgeprägt zu sein, wenngleich auch eine kovalente Bindung an Hämoglobin nach i.p.-Applikation nachgewiesen werden konnte, die hinsichtlich des CBI mit Propylenoxid vergleichbar ist.

Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (M: -).

#### Kanzerogenität:

Allylglycidylether (AGE) führt im chronischen Inhalationsversuch bei männlichen Ratten und männlichen Mäusen zu Nasentumoren.

Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher eine Einstufung als krebserzeugend Kategorie 2 (C: 2).

#### Reproduktionstoxizität/Fertilität:

Allylglycidylether (AGE) führt nach Inhalation bei männlichen Ratten, nicht jedoch bei weiblichen Ratten oder bei männlichen und weiblichen Mäusen, zu einer dosisabhängig verminderten Reproduktionsleistung trotz unveränderter Spermienzahl und -motilität. Lediglich der Anteil abnormer Spermien ist bei 200 ppm erhöht; dieser Effekt allein erscheint jedoch als nicht ausreichend, um die verminderte Fertilität der männlichen Ratten zu erklären. Nach wiederholter i.m.-Gabe einer allerdings bereits systemisch toxisch wirkenden AGE-Dosis kommt es zu Hodenatrophien bei der männlichen Ratte.

Angesichts dieser insgesamt deutlichen reproduktionstoxischen Effekte des AGE bei der männlichen Ratte bei aber gleichzeitig negativem Befund an der Maus und bisher nicht klarem Wirkmechanismus ergibt sich gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung von Allylglycidylether in die Kategorie 3 (R<sub>F</sub>:3).

#### Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

In den 8-Wochen-Inhalationsstudien an Ratte und Maus ergeben sich keine Hinweise für eine entwicklungsschädigende Wirkung von Allylglycidylether. Gemäß den EU-Einstufungskriterien kommt daher keine Einstufung in Betracht (R<sub>E</sub>: -).

#### Literatur:

- [1] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: 1-Allyloxy-2,3-epoxypropan. WILEY-VCH, Weinheim (1992)
- [2] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: Allylglycidäther. WILEY-VCH, Weinheim (1973)
- [3] Licea Perez, H., Plna, K., Osterman-Golkar, S.: Dosimetry of glycidyl ethers in mice by quantification of hemoglobin adducts. Chem.-Biol. Interactions 103, 1-16 (1997)
- [4] Legator, M.S.: Final report on the epoxides evaluated for mutagenicity. University of Texas Medical Branch, unveröffentlichter Bericht an Dow Chemical Company (1977)

- [5] National Toxicology Program (NTP): Toxicology and carcinogenesis studies of allylglycidyl ether (CAS-No. 106-92-3) in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 376 (NIH Publ.-No. 90-2831) (1990)
- [6] Lane, J.M.: Glycidyl ethers. *Vet. Hum. Toxicol.* 22 (2), 99-101 (1980).

(Stand: Mai 1999)