

1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan

(CAS-Nr. 2426-08-6)

Glycidylether finden hauptsächlich in Epoxidharzsystemen als Reaktivverdünner Verwendung. Bei der beruflichen Exposition ist wegen des lipophilen Charakters dieser Stoffe die dermale Aufnahme dominant. Ein weiterer Expositionsweg ist die Inhalation [1].

1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan (n-Butylglycidylether; nBGE) ist deutlich toxischer als die beiden verwandten Verbindungen t-Butylglycidylether und iso-Propylglycidylether. Er wirkt reizend auf die Schleimhäute von Auge, Respirations- und Gastrointestinaltrakt sowie auf die Haut und verursacht Übelkeit mit Erbrechen, starke Kopfschmerzen und Ataxie [1].

Genotoxizität:

Im Salmonella-Mutagenitätstest (Ames-Test, Spot-Test) war nBGE mutagen und bewirkte an den Stämmen TA 100 und TA 1535, unabhängig vom Zusatz eines Metabolisierungssystems, Basenpaarsubstitution [2-6].

Im SOS-Chromotest mit *Escherichia coli* PQ37 führte die Einwirkung von n-BGE ab einer Konzentration von 3,3 mmol/l (geprüfter Konzentrationsbereich: 0,3-10,0 mmol/l) zu einer dosisabhängig verstärkten Synthese von β -Galaktosidase [7].

n-BGE induzierte konzentrationsabhängig erhöhte SCE-Raten in V79-Zellen des Chinesischen Hamsters in vitro [8].

Untersuchungen zur DNA-Reparatur führten in verschiedenen Testsystemen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So war der UDS-Test in vitro an peripheren Lymphozyten von gesunden Frauen im Alter von 20 bzw. 21 Jahren positiv. Der überprüfte Konzentrationsbereich lag zwischen 10 und 1000 $\mu\text{g/ml}$ (Expositionsdauer 5 Stunden), wobei bei 333 $\mu\text{g/ml}$ der Thymidineinbau am höchsten war [9].

Auch die Untersuchungen von Pullin [4] an Humanmonozyten (G_0 -Phase) wiesen sowohl mittels Szintillationszählung als auch im autoradiographischen Test (untersuchter Bereich: 1-500 ppm; Expositionsdauer 5 Std.) dosisabhängige positive Ergebnisse auf.

Dagegen verlief die DNA-Reparatur an W38-Humanzellen im Konzentrationsbereich von 218-1090 $\mu\text{g/ml}$ ohne Aktivierung (Expositionsdauer 3 Std.) und mit Aktivierung (Expositionsdauer 1 Std.) negativ [5].

Im Test an der Maus-Lymphomzelllinie L5178Y TK^{+/+} zeigte n-BGE im untersuchten Konzentrationsbereich von 84-800 $\mu\text{g/ml}$ bei einer 4-stündigen Expositionsdauer deutlich dosisabhängige positive Befunde [5].

Der Transformationstest an BALB/3T3-A31-1-13 Maus-Embryozellen verlief dagegen negativ (überprüfter Konzentrationsbereich: 10-670 µg/ml, Expositionsdauer 2 Std.) [3].

Die im Mikrokerntest an Knochenmarkszellen von weiblichen B₆D₂F₁-Mäusen erhaltenen Ergebnisse lieferten bei verschiedenen Applikationsarten und Dosierungen unterschiedliche Aussagen. Bei oraler Gabe von in Maisöl gelöstem n-BGE (Dosen: 10 bzw. 200 mg/kg KGW, Behandlungsdauer: einmal täglich, 5 Tage) konnte keine erhöhte Anzahl von Mikrokernen nachgewiesen werden [3,4], jedoch wurde bei intraperitonealer Applikation eine Zunahme der Mikrokern im Knochenmark beobachtet [3]. Die verwendeten Dosierungen betragen 225, 450, 675 bzw. 900 mg/kg KGW und wurden einmal täglich an jeweils 2 Tagen verabreicht. Sowohl nach dem ersten als auch nach dem 2. Behandlungstag wurde bei Dosen von 675 und 900 mg/kg KGW ein signifikanter Anstieg von Mikrokernen im Knochenmark festgestellt.

Harnanalysen ergaben bei weiblichen CR-Mäusen (Applikationsart: Intubation; Dosis: 200 mg/kg KGW, einmal täglich, 4 Tage) und bei männlichen B₆D₂F₁-Mäusen (Applikationsart: perkutan, Dosis: 1500 mg/kg KGW, dreimal wöchentlich für 8 Wochen bzw. 750, 1500 oder 3000 mg/kg KGW, dreimal wöchentlich für 16 Wochen) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98 und TA 1535 mit und ohne Zusatz von β-Glucuronidase negative Ergebnisse [3]. Ebenfalls negative Resultate wurden nach oraler Gabe von 200 mg/kg KGW n-BGE in Maisöl, einmal täglich an 4 Tagen verabreicht an 10 weibliche B₆D₂F₁-Mäuse und an 10 weibliche CR-Mäuse, erhalten [4,10].

In 3 Studien wurde der Dominant-Letal-Test zur Überprüfung der stadienspezifischen Wirkung von n-BGE an männlichen B₆D₂F₁-Mäusen (Applikationsart: perkutan, unbedeckt) angewandt:

In einer 8-wöchigen Studie bei einer Dosis von 1500 mg/kg KGW (Behandlung dreimal wöchentlich) wurden ein signifikanter Anstieg der fötalen Todesrate und der Präimplantationsverluste gegenüber der Kontrolle bei gleichzeitig verringerter Trächtigkeitsrate nachgewiesen [4].

Diese Ergebnisse wurden in einer anderen Untersuchung bestätigt [10]. In dieser Arbeit wurden über 16 Wochen Dosen von 750, 1500 bzw. 3000 mg/kg KGW (Behandlung dreimal wöchentlich) an männliche Mäuse verabreicht. Es zeigte sich ein Anstieg in der fötalen Todesrate bei der höchsten Dosis, eine signifikante Reduktion in den Trächtigkeitsraten bei Dosen von 1500 und 3000 mg/kg KGW gegenüber der Kontrolle, und es wurden dosisbezogene Präimplantationsverluste nach der 1. Verpaarungswoche (bei Dosen von 1500 und 3000 mg/kg KGW) beobachtet. Die histologischen Untersuchungen von Lungengewebe, Leber und Hoden waren ohne Befund.

In einer weiteren 8-wöchigen Studie (Behandlung dreimal wöchentlich) bei Dosen von 375, 750 bzw. 1500 mg/kg KGW zeigten dagegen keine dosisbezogenen Präimplantationsverluste und ebenfalls keinen Rückgang in den Trächtigkeitsraten. Jedoch war die fötale Todesrate bei 1500 mg/kg KGW in der 1. Versuchsreihe nach der 1. Verpaarungswoche deutlich erhöht. Die histologische Untersuchung der Hoden ergab keinen Befund [11].

Das aufgrund der Epoxid-Struktur zu erwartende genotoxische Potential von n-BGE wurde in Kurzzeittests bestätigt. Die in vitro durchgeführten Versuche verliefen bis auf den Zelltransformationstest mit BALB/3T3-Zellen der Maus und den DNA-Reparatur-Test an W38-Humanzellen positiv und zeigten schwache bis mäßig starke dosisbezogene Effekte. Eine metabolische Aktivierung war nicht erforderlich.

Die durch n-BGE bedingte Zunahme an Mikrokernen im Knochenmark von Mäusen bei systemischer Exposition bestätigt, dass mutagene Effekte in vivo induziert werden. Die bei oraler Gabe an Mäusen erhaltenen negativen Ergebnisse werden von den Autoren auf eine Inaktivierung der Substanz beim Eintritt in das Körpergewebe (Darm) bzw. auf eine ungenügende Absorption der Substanzen zurückgeführt [3]. Dadurch werden die in diesem Test angesprochenen Zielzellen (Erythrozyten des Knochenmarks) nicht erreicht.

Im Dominant-Letal-Test verursacht n-BGE in den hier zitierten Studien eine Schädigung des genetischen Materials der Keimzellen, die sich durch eine erhöhte fötale Todesrate, durch den Rückgang der Trächtigkeitsrate und durch Implantationsverluste ausdrückt. Die zu diesem Test parallel durchgeführte Untersuchung des Mäuseharns im Ames-Test lieferte negative Ergebnisse. Die Ursache dafür könnte nach Ansicht des Autors durch unterschiedliche Metabolisierungswege oder durch die unterschiedlichen genetischen Endpunkte beider Testsysteme (Chromosomenmutation/Dominant-Letal-Test, Genmutation/Harnanalyse) bedingt sein.

Kanzerogenität:

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von n-BGE liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität:

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität von n-BGE liegen nicht vor.

Sensibilisierung:

Für n-BGE wurden beträchtliche hautsensibilisierende Wirkungen sowohl im Tierversuch als auch am Menschen beobachtet [1].

Fazit:

Kanzerogenität:

Aufgrund fehlender Untersuchungsbefunde ist gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung nicht möglich (C:-).

Genotoxizität:

Aufgrund der positiven Genotoxizitätsbefunde, besonders im Dominant-Letal-Test, wird n-BGE gemäß den EU-Einstufungskriterien als erbgutverändernd Kategorie 2 eingestuft.

Reproduktionstoxizität:

Aufgrund fehlender Untersuchungsbefunde ist gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung nicht möglich (R_{F,E}:-)

Sensibilisierung:

Wegen der bei Mensch und Tier beobachteten hautsensibilisierenden Wirkung wird n-BGE gemäß den EU-Einstufungskriterien als hautsensibilisierend eingestuft (R 43).

Wegen der guten Hautresorption wird der Eintrag n-BGE mit "H" markiert.

Literatur:

- [1] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: 1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan und 1-tert.-Butoxy 2,3-epoxypropan. VCH, Weinheim (1987)
- [2] Canter, D.A., Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmans, K., Speck, W.: Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutat. Res.* 172, 105-138 (1986)
- [3] Connor, T.H., Ward, J.B., Meyne, J., Pullin, T.G., Legator, M.S.: The evaluation of the epoxide diluent, n-butylglycidyl ether, in a series of mutagenicity assays. *Environ. Mutagen.* 2, 521-530 (1980)
- [4] Pullin, T.G.: Integrated mutagenicity testing program on several epoxy compounds. Unveröffentlichter Bericht an Dow Chemical Company vom 28.12.1977
- [5] Thompson, E.D., Coppinger, W.J., Piper, C.E., McCarroll, N., Oberly, T.J., Robinson, D.: Mutagenicity of alkylglycidyl ethers in three shortterm assays. *Mutat. Res.* 90, 213-231 (1981)
- [6] Wade, M.J., Mayer, J.W., Hine, C.H.: Mutagenic action of a series of epoxides. *Mutat. Res.* 66, 367-371 (1979)
- [7] von der Hude, W., Seelbach, A., Basler, A.: Epoxides: Comparison of the induction of SOS repair in Escherichia coli PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test. *Mutat. Res.* 231, 205-218 (1990)
- [8] von der Hude, W., Carstensen, C., Obe, G.: Structureactivity relationships of epoxides: induction of sisterchromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Mutat. Res.* 249, 55-70 (1991)
- [9] Frost, A.F., Legator, M.S.: Unscheduled DNA synthesis induced in human lymphocytes by butylglycidyl ethers. *Mutat. Res.* 102, 193-200 (1982)
- [10] Pullin, T.G.: Mutagenic evaluation of several industrial glycidyl ethers. Dissertation. The University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences at Galveston (1978)
- [11] Whorton, E.B., Pullin, T.G., Frost, A.F., Onofre, A., Legator, M.S., Folse, D.S.: Dominant lethal effects of n-butylglycidyl ether in mice. *Mutat. Res.* 124, 225-233 (1983).