

N-Methylolchloracetamid

(CAS-Nr.: 2832-19-1)

Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität:

Zur Frage der kanzerogenen oder reproduktionstoxischen Wirkung von N-Methylolchloracetamid (CAM) liegen keine experimentellen Daten vor [1].

Genotoxizität:

Im Ames-Test ist N-Methylolchloracetamid (CAM) an den gängigen Salmonella-Stämmen (alle uvrB-defizient) sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9-Mix negativ (getesteter Konzentrationsbereich: 1,6-5000 µg/Platte) [1,2].

In einem Mutationstest an E. coli K 12 (uvrB⁺) zeigte CAM eine dosisabhängige mutagene Wirkung (beginnend bei 15 mM); ein Test an einem uvrB-defizienten E. coli-Stamm verlief jedoch negativ. Dies deutet auf eine entscheidende Rolle des uvrB-abhängigen Excision-Repair-Mechanismus bei der CAM-bedingten genotoxischen Wirkung hin. Die Autoren vermuten, dass CAM zu Quervernetzungen an der DNA führen könnte (DNA-DNA oder DNA-Protein) [3].

Die Inkubation von isolierter Kalbsthymus-DNA mit 50 µl CAM (markiert mit ¹⁴C am Methylol- bzw. am Carbonylrest des Moleküls) führte zu einer messbaren DNA-Bindung (0,38 bzw. $1,0 \times 10^{-12}$ mol/mg DNA). Ein Teil der gebundenen Radioaktivität könnte jedoch auch durch die mögliche Verunreinigung der DNA mit Protein (Proteingehalt maximal ca. 0,5 %) bedingt sein [2].

Ein Chromosomenaberrationstest in vitro an Humanlymphozyten führte ab einer CAM-Konzentration von 25 µg/ml (ohne S9-Mix) bzw. 50 µg/ml (mit S9-Mix) zu einer leicht aber signifikant erhöhten Aberrationsrate [1,2].

Es wurden mehrere Mikronucleus-Tests an der Maus mit CAM durchgeführt:

Die zweimalige i.p.-Gabe von je 144 mg CAM/kg KGW im 24-stündigen Abstand führte zu einer signifikant erhöhten Mikronuclei-Rate zum Zeitpunkt 24 Stunden nach der letzten Applikation; bei der Dosis von 2 x 90 mg/kg war die Rate schwach, aber nicht signifikant erhöht [1,2].

Bei einmaliger i.p.-Applikation von 144 mg/kg KGW kam es ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der Mikronuclei-Rate 24 Stunden nach der Behandlung. Die einmalige orale Gabe von 144 mg/kg KGW führte nach 24 Stunden zu einer schwach, aber nicht signifikant erhöhten Mikronuclei-Rate; die Dosis von 288 mg/kg KGW wirkte zu 100 % letal. Beim Tötungszeitpunkt

48 Stunden nach der letzten Applikation entsprachen die Mikronuclei-Raten nach zweimaliger i.p.- und nach einmaliger oraler Gabe den Kontrollwerten [1,2].

Ein weiterer Mikronucleus-Test mit Parmetol A 23, enthaltend 14% (w/v) CAM, verlief bei einer zweimaligen i.p.-Gabe im 24-Stunden-Abstand von je 480 mg/kg KGW (= je 67,2 mg CAM/kg KGW) negativ (Tötungszeitpunkt 24 und 48 Stunden nach der letzten Applikation) [4], wahrscheinlich bedingt durch die zu niedrige anteilige CAM-Dosis [2].

Sensibilisierung:

Die Substanz hat sowohl im Tierversuch als auch bei exponierten Personen eine hautsensibilisierende Wirkung gezeigt [1].

Fazit:

Genotoxizität:

Die mutagene Wirkung von N-Methylolchloracetamid wird auf die Freisetzung von Formaldehyd zurückgeführt, wobei die Verbindung insgesamt relativ stabil ist. Es wird eine Parallele zum Hexamethylphosphoramid (HMPA), einer ebenfalls Formaldehyd freisetzenden Substanz, gesehen. Bei oraler Gabe ist im Sinne eines "first pass"-Effektes eine weitgehende Detoxifizierung in der Leber nicht auszuschließen, so dass das Knochenmark nicht erreicht wird. Bei intraperitonealer Gabe dagegen kommt es zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit der Ausgangssubstanz. Damit wäre der intraperitoneale Test zur Bewertung heranzuziehen, insbesondere bezüglich einer möglichen lokalen Wirkung der Substanz. Dementsprechend wird N-Methylolchloracetamid gemäß den EU-Einstufungskriterien als erbgutverändernd Kategorie 3 eingestuft.

Kanzerogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

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

Sensibilisierung:

Aufgrund der hautsensibilisierenden Effekte bei Mensch und Tier wird die Substanz gemäß den EU-Einstufungskriterien als hautsensibilisierend eingestuft (R 43).

Literatur:

- [1] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: N-Methylolchloracetamid. Teil "Kühlschmierstoffe". VCH, Weinheim (1992)
- [2] Ashby, J., Richardson, C.R., Lefevre, P.A., Callander, R.D., Styles, J.A.: Chloracetamide-N-metholol: an example of an in vitro clastogen which is non-mutagenic to Salmonella. Mutat. Res. 156, 19-32 (1985)
- [3] Zijlstra, J.A.: Liquid holding increases mutation induction by formaldehyde and some other crosslinking agents in Escherichia coli K 12. Mutat. Res. 210, 255-261 (1989)
- [4] Richardson, R.A., Styles, J.A., Burlinson, B.: Evaluation of some formaldehyde-release compounds and other biocides in the mouse micronucleus test. Mutat. Res. 124, 241-246 (zitiert in [2]).

Stand: November 1996