

Ausgabe: November 2015

Stand: Mai 2014

**2-Nitropropan (2-NP)****1. ERB (Exposition-Risiko-Beziehung)**

<b>Toleranzrisiko (4:1000):</b>	<b>1,8 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Akzeptanzrisiko (4:10000):</b>	<b>180 µg/m<sup>3</sup></b>
<b>Akzeptanzrisiko (4:100000):</b>	<b>18 µg/m<sup>3</sup></b>

Überschreitungsfaktor: 8

Da es sich bei 2-NP durchweg um systemische Wirkungen handelt, denen auch eine metabolische Aktivierung vorgeschaltet ist, kann ein Expositionsspitzenwert mit dem Faktor 8 vertreten werden, solange die Tagesdosis nicht überschritten wird.

Wegen der anzunehmenden guten Hautresorption wird mit „H“ gewarnt.

**2. Stoffcharakterisierung**

Summenformel:	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	
Strukturformel:	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{NO}_2 \end{array}$	
Molekulargewicht:	89,09	
CAS-Nr.:	79-46-9	
Schmelzpunkt:	-93 °C	
Siedepunkt:	120 °C	
Dampfdruck bei 20 °C:	17,33 mbar	
Wasserlöslichkeit:	17 g /L (25 °C)	
Verteilungskoeffizient (log Pow):	0,93	
Umrechnungsfaktoren:	<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b> <b>1 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>= 3,7 mg/m<sup>3</sup></b> <b>= 0,27 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Einstufung:	EU: R10, Carc Cat 2; R45, Xn; R 20/22; EU CLP VO (EG) Nr. 1272/2008: Flam. Liq. 3 (H226), Carc. 1B (H350), Acute Tox. 4 * (H332), Acute Tox. 4 * (H302)	

### 3. Einleitung

2-Nitropropan (2-NP) ist wegen seiner toxikologischen Eigenschaften (CMR-Stoff) nach REACH-Tier-1 registriert. Das toxikologische Wirkprofil von 2-Nitropropan ist zusammenfassend in den MAK-Dokumentationen der DFG (1981; mit den Nachträgen 1989 und 2006) dargestellt. Es existieren weitere Übersichten von DECOS (1999) und OECD (2010).

Details zur Datenlage von 2-NP können diesen Dokumentationen entnommen werden.

### 4. Toxikokinetik / Metabolismus / DNA-Reaktivität

2-NP ist dermal resorbierbar. Dies lässt sich von der Struktur her vermuten und eine in-vitro-Untersuchung an Human-Haut belegt dies (ECHA).

Nach Gabe von C-14-markiertem 2-NP erfolgt eine relativ gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität in allen Geweben (Haas-Jobelius, 1988). Doch findet offenbar nur oder vor allem in der Leber - wie auch die ausgeprägte Toxizität an diesem Zielorgan beweist - eine signifikante metabolische Aktivierung statt. Die reaktiven Metaboliten reagieren am Ort ihres Entstehens offenbar auch wieder ab.

Rattenlebermikrosomen bewirken zusammen mit NADPH eine reduktive Denitrifizierung (Ullrich et al., 1978). Dabei kommt es zu einer Freisetzung von Nitrit, welches auch im Urin nachgewiesen werden kann (Dequidt et al., 1972).

Nach 6-stündiger Inhalation von 20 ppm in 2-Position markiertem C-14-NP wurden 3,7 % der Radioaktivität innerhalb von 48 Stunden wieder abgeatmet und zu weniger als 5 % in Makromoleküle der Leber inkorporiert. Bei 154 ppm wurden 21,9 % wieder abgeatmet; die relative Inkorporation in Makromoleküle war hingegen nicht höher, eher etwas geringer (Nolan et al., 1982). Somit lässt sich die hohe Lebertoxizität von 2-NP durch eine organspezifische Aktivierung zu toxischen Metaboliten erklären, die allerdings im Falle ihrer Bindung an Makromoleküle kein C-14 mehr enthalten, sondern Addukte mit Hydroxy-Radikalen und Nitrenium-Kationen aus dem Nitronat-Abbau bilden.

Genauere toxikokinetische Untersuchungen (Kessler et al., 1989; Denk et al., 1989) nach Inhalation von Konzentrationen von 1 - 3000 ppm bei SD-Ratten zeigten, dass bis zu Atemluft-Konzentrationen von 10 ppm allein das Atemzeitvolumen die Stoffaufnahme und die Geschwindigkeit der Biotransformation bestimmt. Mit steigenden Konzentrationen differenzierten sich dann eine sättigbare Kinetik nach Michaelis-Menten und eine zusätzliche nicht-sättigbare Kinetik 1.Ordnung. Die Sättigung war bei den männlichen Tieren bereits bei ca. 30 ppm erkennbar. Bei dieser Konzentration wurde die halbmaximale Metabolisierungsgeschwindigkeit erreicht ( $V_{max}$  ca. 50  $\mu\text{mol/h/kg}$ ). Oberhalb von 60 ppm überwog dann bei den männlichen Tieren ein 2-NP-Anteil, der nicht mehr über den sättigbaren Stoffwechselweg umgesetzt wurde. Die weiblichen Tiere erreichten die halbmaximale Metabolisierungsgeschwindigkeit erst bei 70 ppm ( $V_{max}$  115  $\mu\text{mol/h/kg}$ ); ein relatives Überwiegen des nicht-sättigbaren Stoffwechselfades fand erst bei 180 ppm statt. Die Geschwindigkeit des Gesamtmetabolismus war bei beiden Geschlechtern gleich.

Es ist nicht vollständig gesichert, welche toxisierenden und detoxifizierenden Biotransformationsschritte im Einzelnen den sättigbaren und den nicht sättigbaren Anteilen zuzuordnen sind. Denkbar ist, dass der reduktive Stoffwechselschritt zu

Nitrosopropan und seinem Tautomer Acetonoxim sättigbar ist, aber auch der oxidative Stoffwechselweg zu Aceton, CO<sub>2</sub> und Nitrit.

Nicht sättigbar erscheint die Umlagerung von 2-NP zum 2-NP-Nitronat, der eine Zunahme von 8-Hydroxy-Guanin zur Folge hat (vgl. Formelschema im Annex (Sodum et al., 1993/94; Kreis et al., 1998; Andrae et al., 1999; Pabel et al., 1993). Andrae et al. (1999) zeigten darüber hinaus an mit Sulfonyltransferasen-transfizierten V79-Zellen die Bedeutung eines weiteren Stoffwechselschrittes: das Nitronat ist ein Substrat für Sulfonyltransferasen und führt zu Acetonoxim-O-sulfonat und Hydroxylamin-O-sulfonat. Dabei entsteht ein den mutagenen Estern der Methansulfonsäure vergleichbares Aminat, nur werden (anders als bei Methansulfonaten) keine Alkylgruppen übertragen, sondern Aminogruppen (Sodum et al., 1993/1994; Sodum und Fiala, 1998). Dementsprechend wurde mit 2-NP ein positiver UDS-Test an den Sulfotransferase-enthaltenden V79-Zellen gefunden (Andrae et al., 1999). Wie Schauer et al. (2000) zeigten, können auch Hydroxylamin und das (aus 2-NP nicht entstehende) Methylethylketoxim sulfatiert werden. Hingegen ist Acetonoxim offenbar kein Substrat für Sulfotransferasen (Andrae et al., 1999).

Die tierexperimentellen Daten zur Lebertoxizität und Leberkanzerogenität lassen eine starke Disproportionalität im Anstieg zytotoxischer Metaboliten annehmen und insofern auch eine (durch die beobachteten Tumordaten gestützte) „Knickfunktion“ in der kanzerogenen Wirkung oberhalb von 25 ppm. Andererseits lässt sich nach bisherigem Wissen für den Niedrigdosis-Bereich eine Biotransformation zu mutagenen Metaboliten nicht ausschließen (vgl. Kap. 9 zur Frage einer Linearextrapolation).

Mit Hydroxylammoniumsulfat (Salz von Hydroxylamin) gibt es im Übrigen eine 2-Jahre-Trinkwasserstudie an der Ratte (BASF, 2001). Dabei waren keine Lebertumoren aufgetreten, sondern nur Milztumoren (wohl auch als Folge einer MethHb-Bildung). Allerdings ist die Zufuhr von Hydroxylamin über das Trinkwasser nicht unbedingt mit dessen intrazellulärer Entstehung innerhalb der Leber und daselbst weiterer Umsetzung gleichzusetzen.

Männliche Ratten erwiesen sich als empfindlicher gegenüber 2-NP im Hinblick auf dessen Lebertoxizität und Leberkanzerogenität als weibliche Tiere, denn bei den männlichen Tieren lag bei 100 ppm der Tumor-Manifestationszeitpunkt früher. Dies kann durchaus mit der bei männlichen Tieren früher erfolgenden Sättigung der Michaelis-Menten-Kinetik und dem hieraus folgenden höheren Anteil an Nitronat-Metaboliten zusammenhängen. Zudem weisen männliche Ratten eine deutlich höhere Sulfotransferase-Aktivität auf (Greim, 1997; Kadlubar et al., 1976; Okuda et al., 1989).

Erwähnt sei hier allerdings auch, dass sich männliche Ratten nicht nur bei mit 2-NP verwandten Stoffen wie Acetoxim (Mirvish et al., 1982) oder Hydroxylammoniumsulfat (BASF, 2001), sondern auch bei anderen Stoffen wie FeNTA (DFG; MAK-Dokumentation: NTA) als empfindlicher gegenüber oxidativem Stress erwiesen haben als weibliche Tiere.

## **5. Toxizität nach wiederholter Belastung (*ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung*)**

2-Nitropropan führt neben Methämoglobinämie (diese ist in der Regel beim Menschen stärker ausgeprägt als bei der Ratte) zu Hämorrhagien, Schäden am Gefäßendothel und

ZNS und zu einer ausgeprägten Lebertoxizität. Letztere, z. T. auch mit letalem Verlauf, wurde auch beim Menschen schon verschiedentlich berichtet. Hierzu beitragen kann eine Resorption über die Haut und auch die mit 160 ppm hohe Geruchsschwelle.

Die letale Dosis bei der Ratte beträgt nach oraler Aufnahme ca. 500 mg/kg bw (DFG, 1981).

Am Kaninchen beträgt die LD<sub>50</sub> nach oraler Aufnahme ca. 400 mg/kg bw (Treon und Dutra, 1952); nach einer anderen Untersuchung 500 – 750 mg/kg bw (ECHA).

Die akute dermale Toxizität wurde ebenfalls am Kaninchen geprüft (LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg, okklusiv getestet; ECHA).

Nach Inhalation über 4 Stunden wurde eine letale Dosis an der Ratte von 1513 ppm und bei der Katze von 2550 mg/m<sup>3</sup> angegeben (MAK-Dokumentation).

Bei der Katze führten 280 ppm über 7 Stunden und 750 ppm über 4,5 Stunden zu MetHb (15 - 25 bzw. 25 % MetHb; ACGIH).

Von Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Rhesus-Affen wurden nach einer älteren Untersuchung (Treon et al., 1952) 328 ppm über 7 Stunden pro Tag vertragen, offenbar über mehrere Tage. Katzen entwickelten unter diesen Bedingungen innerhalb von 7 Tagen letale Leberschäden. Der Negativ-Befund an der Ratte ist fragwürdig, denn er steht im Widerspruch zu späteren Studien (Lewis et al.; 1979, Griffin et al., 1978), wonach SD-Ratten bei 207 ppm innerhalb von 3 Monaten ausgeprägte Leberschädigungen entwickelten.

An Kaninchen hat sich 2-NP als nicht hautreizend erwiesen (ECHA).

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor.

## 6. Gentoxizität

### In vitro

2-NP ist im Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung mutagen (Hite und Skeggs, 1979; Speck et al., 1982).

2-NP war auch an V79-Zellen mutagen und induzierte 6-TG-Resistenz zwischen 0.3 mM und 10 mM, wenn man sie zuvor mit Sulfotransferasen transfiziert hatte (Glatt et al., 2000).

Im UDS-Test an V79-Zellen induzierte 2-NP DNA Reparatur, wenn diese Zellen mit Sulfotransferase transfiziert waren (Andrae et al., 1999; vgl. Kap. 4).

Auch das Nitronat-Ion war in diesen transfizierten Zellen gentoxisch, erzeugte DNA-Reparatur und 8-Amino- und 8-Hydroxyguanine (Kreis et al., 2000).

Auch im Ames-Test ist das Nitronat mutagen (Dayal et al., 1989). Abgesehen von der bereits beschriebenen Sulfatierung zu mutagenen Metaboliten kann das Nitronat auch weiter reagieren zu Peroxiden, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Hydroxyradikalen (Porter und Bright, 1983; Kuo und Fridovich, 1986). Damit ist eine metabolische Situation geschaffen, die zu oxidativem Stress und entsprechenden DNA-Folgeschäden führt. Neben 8-OH-Guanosin, welches bei männlichen Ratten gegenüber weiblichen Tieren um 64 % nach 48 Stunden bei 100 mg/kg KGW vermehrt erschien, fanden Guo et al. (1990) noch eine weitere strukturell nicht genau identifizierte Basenmodifikation, die bei männlichen gegenüber weiblichen Ratten um 14 % vermehrt war. Ob dies an einer geschlechtsspezifisch vermehrten Bildung einer metabolisch entstehenden Noxe liegt oder an Unterschieden in Elimination/Reparatur der Basenveränderungen, geht aus den Daten nicht hervor. Acetonoxim führt zu ähnlichen Schäden und kann wohl auch zu 2-Nitropropan oxidiert werden (Kuo und Fridovich, 1986).

### **In vivo**

In einem in vivo DNA-Reparatur Test (UDS) an Ratten zeigte 2-NP (20 – 80 mg/kg bw) einen positiven Effekt in allen Dosisgruppen. Die Wirkung war bei männlichen Tieren ausgeprägter als bei weiblichen Tieren (Andrae, 1988; Fiala et al., 1995).

In einem Mikronukleus-Test (MNT) am Knochenmark von jeweils 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen wirkte 2-NP (1 x i.p.) in einer Dosis von 0,1 mg/10 g bw nicht klastogen (Kliesch und Adler, 1987).

Auch an der Ratte fanden George et al. (1989) ein negatives Ergebnis im MNT am Knochenmark (50 – 200 mg/kg KGW oral), hingegen ein positives Ergebnis im MNT an der Leber (25 – 75 mg/kg oral).

### **Fazit:**

2-NP ist eine gentoxisch wirkende Verbindung. Welche Metaboliten in welchen Dosisbereichen für die kanzerogene Wirkung verantwortlich sind, welche geschlechtsspezifischen metabolischen Unterschiede auch die höhere Empfindlichkeit der männlichen Ratten erklären, ist noch unbekannt. Mehrere Möglichkeiten kommen in Frage: ein höherer Anteil an Nitronat oder an Sulfotransferase bei männlichen Ratten (vgl. Kap. 4) oder eine allgemein höhere Empfindlichkeit männlicher Tiere gegenüber oxidativem Stress.

## **7. Kanzerogene Wirkung**

2-NP ist nach den vorliegenden Untersuchungen an der Ratte als komplettes Kanzerogen zu werten (vgl. 7.2) und aufgrund der positiven Gentoxizitätsbefunde auch als Tumorigen. Hinzu kommt allerdings auch eine ausgeprägte tumorpromovierende Wirkung.

## 7.1 Beobachtungen am Menschen

Es gibt mehrere Berichte über schwere Lebertoxizität (DFG, 1981) unter dem Bilde einer toxischen Hepatitis, z. T. auch mit letalem Verlauf. Über kanzerogene Wirkungen beim Menschen finden sich keine Berichte. Für die quantitative Ermittlung des tumorigenen Risikos kann man sich daher nur auf die Untersuchungen an der Ratte stützen.

## 7.2 Tierexperimentelle Daten

Lewis et al. (1979) exponierten jeweils 10 männliche Ratten gegenüber 27 bzw. 207 ppm über 7 Stunden/Tag (5 Tage/Woche) über 2 Tage, 10 Tage, 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate. Bei 207 ppm waren erhöhte Lebergewichte ab 1 Monat Exposition und erhöhte SGPT-Werte ab 10 Tagen Exposition zu verzeichnen. Nach 6 Monaten hatten alle 10 Tiere multiple Leberzellkarzinome. Ferner wurden jeweils 5 Kaninchen über 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate exponiert; diese Tiere zeigten keine Effekte.

In einer weiteren Studie an 50 männlichen und 50 weiblichen Tieren zeigte sich ein ähnliches Ergebnis mit 100 % Leberkarzinomen bei 200 ppm (6 Monate Exposition, 6 Monate Nachbeobachtung; Griffin et al., 1980, 1981). Im Rahmen dieser beiden Publikationen und einer weiteren Publikation zum inerten 1-Nitropropan (Griffin et al., 1982) wird erwähnt, dass auch 100 ppm 2-NP zu Lebertumoren geführt haben, und zwar bei männlichen Tieren nach 12 Monaten und bei weiblichen Tieren nach 18 Monaten.

In einer weiteren Studie (Griffin et al., 1980, 1981) an SD-Ratten über 22 Monate (7 Stunden /Tag) gab es nur eine Dosisgruppe mit 25 ppm und eine Kontrollgruppe. Diese Arbeit ist allerdings, was die Tierzahlen betrifft, wenig transparent. Nach Angaben der Autoren betrug die Anzahl der Tiere zu Anfang der Studie 125 pro Dosisgruppe und Geschlecht. Danach verminderte sie sich durch Zwischentötungen, sodass nach 22 Monaten in der Dosisgruppe, den Tabellen nach, anscheinend nur noch 27 männliche und 29 weibliche Tiere übrig waren. In der Kontrollgruppe lebten nach 22 Monaten offenbar noch 63 männliche und 48 weibliche Tiere. Die Autoren berichten über 3/250 „hepatic cellular nodules“ in der Kontrollgruppe und 13/249 in der exponierten Gruppe.

Histologisch handelte es sich hierbei um wenig abgegrenzte Areale mit hypertrophischen Zellen und zytoplasmatischer Vakuolisierung bei normalen Zellkernen ohne Kompensationszeichen auf anderes Parenchym oder Zentralvene. Unter dieser Beschreibung wurden früher große Foci, Adenome oder auch gut differenzierte Leberzellkarzinome zusammengefasst. Die Auffassung der Autoren, die in der Inzidenz dieses Befundes offenbar keinen Hinweis auf Kanzerogenität mehr sahen, wird hier nicht übernommen, sondern von einem schwachen, aber noch erfassbaren kanzerogenen Effekt ausgegangen, den man mit Einschränkung noch zur Berechnung heranziehen kann (s. Kap. 8). Offenbar befindet sich die Dosis-Wirkungsbeziehung bei 25 ppm am unteren Ende eines Knickes mit sehr steilem Anstieg, bevor dann bei 100 ppm nahezu alle Ratten Leberkarzinome entwickeln. Es liegt nahe, hierin eine Parallele zur dosisabhängigen Kinetik zu sehen (vgl. Kap. 4), welche im kritischen Dosisbereich die Sättigung eines Stoffwechselweges aufweist und mit einer relativen Vermehrung weiterer Metaboliten mit kanzerogenen Eigenschaften einhergeht.

Die kanzerogene Wirkung von 2-NP zeigte sich auch nach oraler Verabreichung: jeweils 22 männliche Ratten erhielten 3 x pro Woche 0 bzw. 40 mg/kg KGW über 16 Wochen (Nachbeobachtung: 61 Wochen). Alle Tiere zeigten danach an der Leber entweder Adenome oder Karzinome (Fiala et al. 1987).

Ferner gab es eindeutige Hinweise auf eine tumor-initiiierende Wirkung in einem „rat liver foci bioassay“ an neugeborenen Sprague-Dawley-Ratten (männlich + weiblich) nach 3-wöchiger Inhalation (25, 40, 50, 80 und 125 ppm) mit anschließender 8-wöchiger Clophen-Promotion (Denk et al., 1990).

Die beobachteten Tumoren sind nach bisheriger Kenntnis als relevant für den Menschen anzusehen, wobei es im Hinblick auf Zielorgane und –gewebe keine exakte Äquivalenz zwischen der Ratte und dem Menschen geben muss.

## **8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität**

Die primäre Genotoxizität von 2-Nitropropan ist in mehreren in vitro- und in vivo-Studien belegt. Durch metabolische Aktivierung entsteht ein reaktives Intermediat, welches mit der DNA kovalente Addukte bilden kann. Die promutagenen DNA-Addukte wurden identifiziert. Insofern kann bei dieser Substanz auch im niedrigen Dosisbereich von einer direkten Interaktion mit der DNA und - unterhalb des POD - linearer Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellenwert ausgegangen werden. Oberhalb des POD kommen massive sekundäre genotoxische und tumor-promovierende Wirkungen hinzu, die zu einer hohen Kanzerogenität bei 100 und 200 ppm führen. Der relevante POD liegt bei 25 bzw. 29,5 ppm (Kap. 9). Bei dieser Dosis war nur noch schwache Tumorigenität zu verzeichnen. Insofern ist die von hier ausgehende lineare Extrapolation konservativ.

## **9. Ableitung der ERB**

### **9.1. Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen**

2-NP hat im Inhalationsexperiment an der Ratte zu Lebertumoren geführt. Diese sind als relevant für den Menschen anzusehen. Nicht ausschließbar ist, dass es beim Menschen auch zu weiteren Zielorganen/Tumortypen kommen könnte. Die Tumorinzidenzen finden sich in Annex 1.

Quantifizierbar für eine ERB ist die Griffin-Studie (1980/1981), deren einzige Dosisgruppe (25 ppm; 7 Stunden/Tag) mit ihrer Tumorinzidenz eine annähernde  $T_{25}$  liefert, und zwar für „hepatic cellular nodules“.

Ferner zeigen frühere Studien bei 100 und 200 ppm eine 100 %ige Lebertumorinzidenz. Im Vergleich mit der 25-ppm-Studie zeigt dies einen ausgeprägten Knick der Dosis-Wirkungsbeziehung oberhalb von 25 ppm. Dies steht offenbar im Zusammenhang mit einer Sättigungskinetik (vgl. Kap. 4).

Aus den Daten der Griffin-Studie (1980/1981) (25 ppm; 7 Stunden/Tag) lässt sich unter einigen Zusatzannahmen ein POD konstruieren. Würde man unabhängig von der Geschlechterverteilung und unterschiedlich langen Expositionszeiten einfach 13/247 „foci“ – im Folgenden als Tumoren bezeichnet - in der Dosisgruppe den 3/250 in der Kontrollgruppe gegenüberstellen, wie das die Autoren getan haben, so ergibt sich eine

Differenz von 4 % - und wenn man von 7 Stunden auf 8 Stunden täglicher Expositionszeit und von 22 Monaten auf 24 Monate hochrechnet, eine Differenz von 5 % für 25 ppm. Es wird allerdings vermutet, dass die foci erst gegen Ende der Versuchsperiode aufgetreten sind, zumal sich keine gesicherten Karzinome mehr aus ihnen entwickelt haben. Daher wird vorgeschlagen, die 13 Tumoren ausschließlich den 56 Tieren, die bis zu 22 Monaten exponiert waren, zuzuordnen - das sind ca. 23 % - und diesen die ca. 3 % Tumoren in den 111 nach 22 Monaten noch übrig gebliebenen Kontrolltieren gegenüberzustellen und daraus eine  $T_{25}$  zu berechnen.

### **Berechnung einer $hT_{25}$**

Die  $T_{25}$  als POD erscheint hier verlässlicher als eine BMD-Kalkulation, für die keine ausreichende Datenlage existiert.

Die  $T_{25}$  standardisiert auf 6 Stunden Expositionszeit und unter Berücksichtigung von 96 Wochen Beobachtungs- und Expositionszeit berechnet sich nach folgender Formel:

$$T_{25} = 25 \text{ ppm} \times 0,25 / (0,232 - 0,027) \times (1 - 0,027) \times 7 \text{ h} / 6 \text{ h} \times 96 / 104 \times 96 / 104 = 29,5 \text{ ppm}.$$

Die  $hT_{25}$  bei Berücksichtigung des Faktors für erhöhtes Atemvolumen von 1/2 ist dann  $29,5 \text{ ppm} \times 75 \text{ Jahre} / 40 \text{ Jahre} \times 52 \text{ Wochen} / 48 \text{ Wochen} \times 1/2 = 30 \text{ ppm}$ .

## **9.2 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung**

Die niedrigsten Effektdosen ergaben sich in Studien zu tumorigenen Wirkungen ab 100 ppm. Dabei fand sich neben der Leberkanzerogenität an der Ratte auch eine ausgeprägte Lebertoxizität. Bei 25 ppm waren solche Wirkungen noch nicht zu verzeichnen. Es ist auch aufgrund des metabolischen Sättigungsprofils zwischen 30 und 60 ppm ab 30 ppm mit solchen Wirkungen zu rechnen.

Lebertoxische Wirkungen, teilweise mit letalem Verlauf, wurden auch bei exponierten Personen beobachtet.

Unter Expositionsbedingungen, die mit dem Toleranzrisiko korrespondieren, sind keine nicht-karzinogenen Wirkungen zu erwarten.

## **9.3 Schlussfolgerung**

Nach den Berechnungen in „Kap. 9.1“ lauten die Risikozahlen (zusätzliches nominelles Risiko bei inhalativer Exposition über Arbeitslebensdauer) an Krebs bzw. einer Vorstufe zu erkranken:



Risiko	Konzentration
“Point of Departure”: hT <sub>25</sub>	111 mg/ m <sup>3</sup> ; 30 ppm
4:1.000 (Toleranzrisiko)	1,78 mg/ m <sup>3</sup> ; 0,48 ppm
4:10.000 (Akzeptanzrisiko bis 2013)	178 µg/ m <sup>3</sup> ; 48 ppb
4:100.000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018)	17,8 µg/ m <sup>3</sup> ; 4,8 ppb

Danach entspricht die Risikozahl von 4:1000 einer Atemluftkonzentration von **0,48 ppm**.

Die experimentelle Basis bilden Inhalationsstudien an der Ratte (bis zu 22 Monate), die Analyse von Tumorinzidenzen und deren linearer Extrapolation in den Niedrigdosisbereich.

Bei Konzentrationen am Toleranzrisiko ist nicht mit relevanten systemischen Effekten zu rechnen und das Risiko für nicht kanzerogene systemische Toxizität von 2-NP ist von untergeordneter Bedeutung.

#### 9.4 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Eine niederländische Arbeitsplatzbewertung (DECOS, 1999) kommt zu einem jährlichen Krebsrisiko von 10<sup>-6</sup>/y bei 0,036 mg/m<sup>3</sup> (0.01 ppm) und damit zu einem recht ähnlichen Ergebnis.

Die US American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) empfiehlt einen TLV-Wert (TWA) von 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) (ACGIH, 2001 und 2007). Dabei handelt es sich nicht um einen risikobasierten Grenzwert, der dem gentoxischen Potential nicht ausreichend Rechnung trägt. Zudem werden die Befunde bei 25 ppm in der Griffin-Studie nicht als advers interpretiert.

## 10. Literatur

ACGIH: TLV-Dokumentation (2001)

ACGIH: TLV Werte (2007)

Andrae, U., Homfeldt, H., Vogl, L., Lichtmanegger, J., Summer, K.H. (1988)  
2-Nitropropane induced DNA repair synthesis in rat hepatocytes in vitro and in vivo  
Zitiert in Andrae, U. et al., Mut. Res. 439, 191-197

Andrae, U., Kreis, P., Coughtrie, M.W.H., Pabel, U., Meinl, W., Bartsch, I., Glatt, H. (1999)  
Activation of propane 2-nitronate to a genotoxicant in V79-derived cell lines  
engineered for the expression of rat hepatic sulfotransferases  
Mut. Res. 439, 191-197

BASF (2001)

Bis-(hydroxylammonium/sulphate – Carcinogenicity Study in Wistar rats –  
Administration in drinking water for 24 months  
Unpublished data

Dayal, R. et al. (1989)

Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

DECOS (1999)

Health-based calculated cancer risk values for 2-Nitropropane

Denk, B., Baumann, M., Filser, J.G: (1989)

Pharmacokinetics and hepatotoxicity of 2-nitropropane in rats.  
Arch.Toxicol. Suppl.13, 330-332

Denk, B., Filser, J.G., Deml, E. Kessler, Shen,J., Oesterle (1990).

Dose-dependent emergence of preneoplastic foci in rat livers after exposure to  
2-nitropropane.  
Arch. Toxicol. 64, 329-331

Dequidt, J.P. et al. (1972)

Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

DFG (1981, 1989 und 2006)

MAK-Dokumentationen: 2-Nitropropan

ECHA-Dossier

(<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>)

Fiala E.S., Czerniak R, Castonguay A, Conaway CC, Rivenson A. (1987)

Assay of 1-nitropropane, 2-nitropropane, 1-azoxypropane and 2-azoxypropane for  
carcinogenicity by gavage in Sprague-Dawley rats.  
Carcinogenesis 8(12):1947-1949.

Fiala, E.S., Sodum, R.S., Hussain, N.S., Riverson, A., Dolan, L. (1995)

Secondary nitroalkanes: Induction of DNA repair in rat hepatocytes, activation by aryl sulfontransferase and hepatocarcinogenicity of 2-nitrobutane and 3-nitropentane in male F344 rats  
Toxicology, 99, 89-97

George, E., Burlinson, B., Gatehouse, D. (1989)  
Genotoxicity of 1- and 2-nitropropane in the rat  
Carcinogenesis, 10, 2329-2334

Glatt, H., Engelke, C.E.H, Pabel, U., Teubner, W., Jones, A.L., Coughtrie, M.W.H., Andrae, U., Falany, C.N., Meinel, W. (2000)  
Sulfotransferases: genetics and role in toxicology  
Tox. Letters, 112-113, 341-348

Greim, H., Bury, D., Klimisch, H.J., Oeben-Negele, M., Ziegler-Skyalakalis (1997)  
Toxicity of aliphatic amines: structure-activity relationship  
Chemosphere, 36, 271-295

Griffin, T.B., Coulston, F., Stein, A.A. (1980)  
Chronic Inhalation Exposure of Rats to Vapors of 2-Nitropropane at 25 ppm  
Ecotox. Environ. Safety, 4, 267-281

Griffin, T.B., Stein, A.A., Coulston, F. (1981)  
Histologic Study of Tissues and Organs from Rats Exposed to Vapors of 2-Nitropropane at 25 ppm  
Ecotox. Environ. Safety, 5 194-201

Griffin, T.B., Stein, A.A., Coulston, F. (1982)  
Inhalation Exposure of Rats to Vapors of 1-Nitropropane at 100 ppm  
Ecotox. Environ. Safety, 6, 268-282

Guo, N., Conaway, C.C., Hussain, N.S., Fiala, E.S. (1990)  
Sex and organ differences in oxidative DNA and RNA damage due to treatment of Sprague-Dawley rats with acetoxime or 2-nitropropane  
Carcinogenesis, 11, 1659-1662

Haas-Jobelius, M. (1988)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

Hite, M., Skeggs, H. (1979)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

Hussain, N.S., Conaway, C.C., Guo, N., Asaad, W., Fiala, E.S. (1990)  
Oxidative DNA and RNA damage in rat liver due to acetoxime: Similarity to effects of 2-nitropropane  
Carcinogenesis, 11, 1013-1016

Kadlubar, F.F., Miller, J.A., Miller, E.C. (1976)  
Hepatic Metabolism of N-Hydroxy-N-methyl-4-aminoazobenzene and Other N-Hydroxy Arylamines to Reactive Sulfuric Acid Esters

Cancer Res. 36, 2350-2359

Kessler, W. et al. (1989)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

Kliesch, U., Adler, I.D. (1987)  
Micronucleus test in bone marrow of mice treated with 1-nitropropane, 2-nitropropane and cisplatin  
Mut. Res., 192, 181-184

Kreis, P., Brandner, S., Coughtrie, M.W.H., Pabel, U., Meinel, W., Glatt, H, Andrae, U. (2000)  
Human phenol sulfotransferases hP-PST and hM-PST activate propane 2-nitronate to a genotoxicant  
Carcinogenesis, 21, 295-299

Kreis, P., Degen, G.H., Andrae, U. (1998)  
Sulfotransferase-mediated genotoxicity of propane 2-nitronate in cultured ovine seminal vesicle cells  
Mut. Res., 413, 69-81

Kuo, C.F., Fridovich, I. (1986)  
Free-radical chain oxidation of 2-nitropropane initiated and propagated by superoxide  
Biochem. J., 237, 505-510

Lewis, T.R., Ulrich, C.E., Busey, W.,M. (1979)  
Subchronic inhalation toxicity of nitromethane and 2-nitropropane  
J. Environ. Path. Toxicol., 2, 233-249

Mirvish, S.S., Salmasi, S., Runge, R.G. (1982)  
Carcinogenicity test of acetoxime in MRC-Wistar rats  
J. of Nat. Canc. Inst., 69, 961-962

Nolan, R.J. et al. (1982)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

OECD / SIDS- Dokument (2010)  
2-Nitropropane

Okuda, H., Nojima, H., Watanabe, N., Watabe, T. (1989)  
Sulphotransferase-mediated activation of the carcinogen 5-hydroxymethyl-chrysene. Species and sex differences in tissue distribution of the enzyme activity and a possible participation of hydroxysteroid sulphotransferases  
Biochemical Pharmacology, 38, 3003-3009

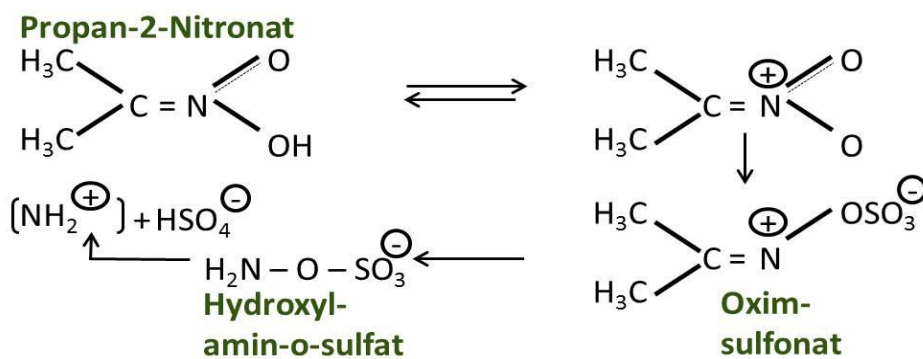
Pabel, U. (2003)  
Stabile Expression von Sulfotransferasen – allein oder in Kombination mit Cytochrom P450 – in Zelllinien für Mutagenitätsuntersuchungen  
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam

- Porter, D.J., Bright, H.J. (1983)  
The mechanism of oxidation of nitroalkanes by horseradish peroxidase  
J. Biol. Chem., 258, 9913-9924
- Schauer, U., Friedewald, M., Derelanko, M., Dekant, W. (2000)  
DNA-damage by hydroxylamine O-sulfate and methyl ethyl ketoxime O-sulfate  
Toxicol. Sci., 54, Suppl., 219-220
- Sodum, R.S., Nie, G., Fiala, E.S. (1993)  
8-Aminoguanine: a base modification produced in rat liver nucleic acids by the  
hepatocarcinogen 2-nitropropane  
Chem. Res. Toxicol., 6, 269-276
- Sodum, R.S., Sohn, O.S., Nie, G., Fiala, E.S. (1994)  
Activation of the liver carcinogen 2-nitropropane by aryl sulfotransferase  
Chem. Res. Toxicol., 7, 344-351
- Sodum, R.S., Fiala, E.S. (1998)  
N2-amination of guanine to 2-hydrazinohypoxanthine, a novel in vivo nucleic acid  
modification produced by the hepatocarcinogen 2-nitropropane  
Chem. Res. Toxicol., 11, 1453-1459
- Speck, W.T. et al. (1982)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989
- Treon, J.F., Dutra, F.R. (1952)  
Physiological response of experimental animals to the vapor of 2-nitropropane  
Arch. Ind. Hyg., 5, 52-61
- Ullrich, V.G. et al. (1978)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989
- Williams, G.M. (1980)  
Zitiert in MAK-Dokumentation 1989

**Annex 1****2-Nitropropan; CAS: 79-46-9**

**Einstufung EU:** R 20/22 – 45, GHS: Flam. Liq. 3 (H226), Carc. 1B (H350), Acute Tox. 4 \* (H332), Acute Tox. 4 \* (H302)

<u>Wirkprinzip:</u>		mutagene Metaboliten MetHb-Bildung Hepatotoxizität
<u>Metabolismus:</u>		
a) oxidativ	→	Nitrit + Aceton (PB- und MCA-induzierbar)
b) reduktiv	→	(Nitroreduktase) → Acetonoxim, Isopropylhydroxylamin, 2-Aminopropan
c) Umlagerung	→	Nitronat

Akute Toxizität:

- Ratte, oral LD<sub>50</sub> 720 mg/kg b.w.
- Ratte, inhalativ LC<sub>50</sub> 400 ppm (6 Std.)
- Katze, inhalativ 750 ppm (4,5 Std.) → 25 % MetHb  
280 ppm (7 Std.) → 15 – 25 % MetHb

Beim Menschen toxische Hepatitis, z. T. mit letalem Verlauf (Hautresorption möglich, Geruchsschwelle 160 ppm)

Mutagenität:

- Ames-Test mit TA100 positiv (mit + ohne S-9 mix); bei Nitroreduktase-Defizienz abgeschwächte Effekte
- TGR an V79-Zellen positiv, besonders wenn Sulfotransferase transfiziert (Glatt et al., 2000)
- UDS an Rattenhepatozyten positiv (G. Williams, 1980)
- MNT an Maus i.p. negativ (Hite & Skeggs, 1979), aber positiv bei Maus oral (Knochenmark, Leber)
- Strangbrüche, 8-OH-Guanin, LacI positiv

Toxizität bei wiederholter Exposition:

328 ppm inhalativ, 7 Std./Tag:

-->Katze: letale Leberschäden innerhalb von 7 Tagen

--> Ratte, Kaninchen, Rhesus-Affe, Meerschweinchen: o. B. (Treon et al., 1952)

Cave: War Dosisangabe richtig? Widerspruch zu späterer Studie!

SD-Ratten, 207 ppm und 27 ppm (n = 50). Obere Dosis, 3 Monate → deutliche Leberschäden (**nicht** an 15 Kaninchen) (Lewis et al., 1979; Griffin et al., 1978)

Kanzerogenität:

- Ratte (n = 10), inhalativ, 207 ppm; 6 Monate → 100 % Lebertumoren
- Ratte (SD; n = 50 ♂/50 ♀), inhalativ, 200 ppm; 7 Std./Tag, 6 Monate Exposition, 6 Monate Nachbeobachtung  
→ 100 % Lebertumoren  
(Griffin et al., 1978, 1980, 1981)  
Darin nur rudimentär beschrieben: 100 ppm, 12 Monate → Leberkarzinome (♂)  
100 ppm, 18 Monate → Leberkarzinome (**auch** an ♀ Ratten)
- Ratte (Sprague-Dawley), inhalativ, 25 ppm, 7 Std./Tag, bis zu 22 Monate  
→ foci:

Dosis	Anzahl Tiere (♂ / ♀)	Foci
0 ppm	125 / 125	3 / 110
25 ppm	125 / 125	13 / 56