

**1,3,5-Tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion  
(Triglycidylisocyanurat)**

**(CAS-Nr.: 2451-62-9)**

**Genotoxizität:**

Zur Frage der Genotoxizität von Triglycidylisocyanurat (TGIC) liegen Ergebnisse aus in vitro- und aus in vivo-Studien vor.

Im Ames-Test und im E. coli Mutagenitätstest ist TGIC mit und ohne Zusatz von S9-Mix mutagen [1,2,3]. Ebenfalls positiv verliefen ein Maus-Lymphom-Test (+/- S9-Mix; nur bei gleichzeitiger starker Zytotoxizität) und ein UDS-Test in vitro an Rattenhepatozyten (Expositionszeit 18 h). Demgegenüber ergaben sich in einem Zelltransformationstest an Balb 3T3-Zellen (Mäusefibroblasten; mit und ohne Zusatz von S9-Mix), in einem UDS-Test in vitro an Humanlymphozyten (Expositionszeit 5 h ohne S9-Mix) sowie im zytogenetischen Test an Humanlymphozyten (Expositionszeit 3 h; mit und ohne Zusatz von S9-Mix) keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung [1,2].

Im zytogenetischen Test an CHO-Zellen in vitro führte TGIC mit und ohne S9-Mix vermehrt zu Chromosomenaberrationen [3,4] und zu SCE's [4]. Ein Chromosomenaberrationstest an CHL-Zellen in vitro war nur ohne S9-Mix positiv [5].

Beim Chinesischen Hamster führte die zweimalige orale Gabe von 280 bzw. 560 mg/kg KGW in 24-stündigem Abstand im Knochenmark zu Zellkernanomalien (Mikronuclei, Polyploidie); die einmalige Gabe von 280 oder 560 mg/kg KGW mit der Schlundsonde hatte eine erhöhte SCE-Rate im Knochenmark zur Folge. Bei niedrigerer Dosierung traten keine Effekte auf. Ein Fellfleckentest an der Maus mit einmaliger i.p.-Applikation von maximal 54 mg/kg KGW am 10. Tag der Trächtigkeit blieb ohne Befund [1,2].

Die Ganzkörper-Exposition von CD-1 Mäusen gegenüber 10 bzw. 50 mg TGIC/m<sup>3</sup> (6 h/d, 5 d) führte zu einer dosisabhängig verringerten Zahl der auswertbaren Spermatogonien in der Metaphase, zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Mitose-Index in den Spermatogonien sowie zu einer erhöhten Chromosomenaberrationsrate in den Spermatogonien. Abgesehen von einer Abnahme des Körpergewichts (signifikant bei 50 mg/m<sup>3</sup>) traten keine klinischen Symptome auf. Die Konzentration von 2,5 mg TGIC/m<sup>3</sup> blieb ohne Effekt [1,2,6].

Die Nose-only Exposition von Mäusen gegenüber 7,8 mg TGIC techn. Grade/m<sup>3</sup> (entsprechend ca. 7 mg TGIC/m<sup>3</sup>) blieb unter sonst gleichen Testbedingungen ohne Effekt [1,2].

Im Chromosomenaberrationstest in vivo an der Maus kam es ab einer oralen Gabe von 28 mg/kg KGW (1x/d, 5 d) bzw. ab einer Konzentration von 10 mg/m<sup>3</sup> (Staub-Aerosol, 6 h/d, 5 d) zu Chromosomenaberrationen in den Spermatozoen, verbunden mit einer deutlich ausgeprägten Zytotoxizität. In primären oder sekundären Spermatozyten traten jedoch bei oralen Dosierungen bis zu 96 mg/kg KGW (1x/d, 5 d) keine Effekte auf [1,2].

Im Dominant-Letal-Test an der männlichen Maus blieb die Exposition gegenüber maximal 50 mg/m<sup>3</sup> (6 h/d, 5 d) ohne mutagene Wirkung; allerdings war diese Dosierung bereits toxisch (10% Mortalität, Körpergewichtsabnahme, Augenreizung). Ab 10 mg/m<sup>3</sup> war bereits das Paarungsverhalten der Männchen beeinträchtigt. Die Fertilität der Männchen war bei 10 mg/m<sup>3</sup> leicht und bei 50 mg/m<sup>3</sup> deutlich verringert bedingt durch die zytotoxische Wirkung von TGIC auf die reifen Spermien, Spermatozoen und Spermatozoen. Die Konzentration von 2,5 mg/m<sup>3</sup> blieb ohne Effekt [1,2,7].

Die einmalige orale Gabe von 480 mg/kg KGW führte zu einer Verdopplung der fetalen Mortalität. Niedrigere Dosierungen sowie auch die Dosis von 550 mg/kg KGW in einer anderen Studie blieben ohne Wirkung [1,2].

Bei der Maus konnten nach oraler Gabe von 5; 17 bzw. 200 mg <sup>14</sup>C-TGIC/kg KGW DNA-Ad-dukte in Leber, Magen und Hoden nachgewiesen werden. Die Höhe des DNA-Bindungsindex war dosisabhängig mit CBI's von 10 im Magen, von 2 in der Leber und von 0,5 in den Hoden [1,2].

### **Kanzerogenität:**

Im Rahmen einer Initiations-Promotions-Studie erhielten je 24 männliche und 24 weibliche CF-1 Mäuse eine einmalige dermale Applikation von 150 mg Dimethylbenzanthracen als Initiator. Nach 3 Wochen erhielten je 6 männliche und 6 weibliche Tiere zweimal wöchentlich für 26 Wochen dermale Applikationen von TGIC (2,5%ig w/v in Aceton; keine genaue Dosisangabe) und wurden nach einer weiteren Woche Nachbeobachtungszeit getötet. Bei 1 Weibchen wurde eine schwere Acanthose und bei 2 Männchen wurden Hautulcerationen festgestellt; Tumoren traten weder in den Kontrollgruppen (unbehandelt bzw. Aceton-Kontrolle) noch nach TGIC-Gabe auf. In einer weiteren Gruppe (Positiv-Kontrolle), die über 26 Wochen mit  $\beta$ -Propiolacton dermal behandelt worden war, wurden Hauttumoren festgestellt. Damit ergaben sich in dieser Studie keine Hinweise auf eine tumorpromovierende Wirkung von TGIC [8].

### **Reproduktionstoxizität:**

Zur Frage der Reproduktionstoxizität liegt der Bericht einer 13-Wochen-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten vor. In der dazugehörigen Dosisfindungsstudie wurden bei 160 ppm im Futter für 19 Tage (ca. 11 mg/kg KGW/Tag) verkleinerte Samenvesikel und bei 40 ppm (ca. 3 mg/kg KGW/Tag) sowie bei 160 ppm bei je 1/6 Tieren eine verkleinerte Prostata beobachtet. In der Hauptstudie blieb auch die mit 100 ppm im Futter (ca. 7 mg/kg KGW/Tag) höchste Dosierung bei Elterntieren und Nachkommen sowohl in Bezug auf Fertilität als auch bezüglich entwicklungsschädigender Effekte ohne Befund. Auch die mikroskopisch-histopathologische Untersuchung von ausgewählten Organen (einschließlich Hoden,

Nebenhoden und Prostata) der Männchen der 100 ppm-Gruppe erbrachte keinen Hinweis auf mögliche Fertilitätsstörungen, wahrscheinlich bedingt durch eine zu niedrige Dosierung im Vergleich zur Dosisfindungsstudie. Allerdings führte TGIC zu einer dosisabhängigen Verringerung der Spermatozoen (siehe nachfolgende Tabelle), die jedoch zu keiner sichtbaren Beeinträchtigung der männlichen Fertilität führte [9].

**Tabelle:**

Zahl und Lebensfähigkeit der Spermatozoen von Ratten nach 13-wöchiger Fütterung mit TGIC [9]

|                              | Kontrolle         | 10 ppm            | 30 ppm            | 100 ppm           |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Spermatozoen/mm <sup>3</sup> | 362000 ±<br>54724 | 343600 ±<br>78778 | 313200 ±<br>89682 | 278400 ±<br>73520 |
| Lebensfähigkeit (%)          | 83 ± 8            | 75 ± 12           | 95 ± 5            | 79 ± 9            |

Hinweise auf Beeinträchtigungen der männlichen Fertilität bei der Maus ergeben sich aus:

- dem Dominant-Letal-Test (ab 10 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/d, 5d: toxische Effekte auf reife Spermienreifende Spermatiden und Typ B-Spermatogonien),
- Chromosomenaberrationstesten (Spermatogonien-Zytotoxizität ab 28 mg/kg KGW/Tag, 5 Tage bzw. ab 10 mg/m<sup>3</sup> Ganzkörper-Exposition, 6 h/d, 5d).

**Sensibilisierung:**

Zur Frage der hautsensibilisierenden Wirkung liegt eine Studie an Meerschweinchen mit positivem Befund vor. Außerdem wurde verschiedentlich über Hautsensibilisierungen beim Menschen berichtet [1,2].

**Fazit:**

Kanzerogenität:

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

## Genotoxizität

Die vorliegenden Daten zur Genotoxizität belegen, dass TGIC und/oder seine Metaboliten die Keimzellen erreichen und dort zu Chromosomenaberrationen führen. Aufgrund der neben Leber und Magen auch in den Testes von Mäusen nachgewiesenen DNA-Adduktbildung nach oraler Gabe ergibt sich gemäß den EU-Einstufungskriterien insgesamt eine Einstufung als mutagen Kategorie 2 (M: 2).

## Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung

In Genotoxizitätsstudien an Mäusen wurden wiederholt TGIC-bedingte Schädigungen der männlichen Keimzellen festgestellt. Bei Ratten wurde eine TGIC-bedingte Abnahme der Spermienzahl beobachtet ohne nachweisbare Beeinträchtigung der Fertilität und bei höherer Dosierung traten histologische Veränderungen an männlichen Reproduktionsorganen auf (verkleinerte Prostata, verkleinerte Samenvesikel). Aufgrund von Unsicherheiten bei der Extrapolation von spermien-toxischen Effekten vom Tier auf den Menschen erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung als fertilitätsmindernd Kategorie 3 (R<sub>F</sub>: 3)

## Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

In einer erst kürzlich abgeschlossenen 13-Wochen-Fütterungsstudie an Ratten ergeben sich keine Hinweise auf eine entwicklungsschädigende Wirkung von TGIC. Gemäß den EU-Einstufungskriterien ergibt sich daher keine diesbezügliche Einstufung (R<sub>E</sub>: -).

## Sensibilisierung:

Aufgrund der im Tierversuch und bei exponierten Personen festgestellten hautsensibilisierenden Wirkung wird TGIC gemäß den EU-Einstufungskriterien als hautsensibilisierend eingestuft (R 43).

## Literatur:

- [1] TGIC-Einstufungsdossier vom Oktober 1993
- [2] Weideli, H.J.: Toxicological Review of Araldite PT 810 (TGIC). Ciba-Geigy AG, unveröffentlichter Bericht vom 06.04.1994
- [3] Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K.: Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 substances. Environ. Mol. Mutagen. 19 (Suppl. 21), 2-141 (1992)
- [4] Loveday, K.S., Anderson, B.E., Resnick, M.A., Zeiger, E.: Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V.: Results with 46 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 16, 272-303 (1990)

- [5] Sofuni, T., Matsuoka, A., Sawada, M., Ishidate Jr., M., Zeiger, E., Shelby, M.D.: A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. *Mutation Res.* 241, 175-213 (1990)
- [6] Vergnes, J.S., Morabit, E.R.: PL90-810: Chromosomal aberrations assay in mouse spermatogonial cells. Bushy Run Research Center, unveröffentlichter Bericht Nr. 54-520 vom 05.03.1992
- [7] Neeper-Bradley, T.L.: Dominant-lethal assay of inhaled PL90-810 dust in CD-1 mice Bushy Run Research Center, unveröffentlichter Bericht Nr. 54-515 vom 12.05.1992
- [8] Shell Research Ltd.: The potential skin tumour promoting properties in the mouse of the diglycidyl esters of tetrahydrophthalic acid and hexahydrophthalic acid and of triglycidylisocyanurate. Unveröffentlichter Bericht (1971); zitiert in [2]
- [9] Fabreguettes, C.: 13-Week toxicity/embryotoxicity study by oral route (dietary admixture) in male rats: PT 810 (TGIC). Centre International de Toxicologie (CIT, Evreux/Frankreich), unveröffentlichter Bericht (Study No. 11099 TCR) an Ciba Geigy/Basel und Nissan Chem. Ind./Tokyo (1995).