

1-Phenylazo-2-naphthol (C.I. Solvent Yellow 14)
(CAS-Nr.: 842-07-9)

Stoffidentität

CAS-Nummer:	842-07-9
Synonyme:	1-Phenylazo-2-naphthol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O
Molekulargewicht:	248.3
Schmelzpunkt:	134° C

Kanzerogenität

C.I. Solvent Yellow 14 wurde F-344 Ratten und B6C3F1 Mäusen über 103 Wochen mit dem Futter verabreicht (1). Die Konzentration des Stoffes im Futter betrug für Ratten 250 ppm bzw. 500 ppm (ca. 15 bzw. 30 mg/kg KG/Tag) und für Mäuse 500 ppm bzw. 1000 ppm (ca. 60 bzw. 120 mg/kg KG/Tag).

Die Körpergewichte der exponierten Ratten und Mäuse waren im Vergleich zu den Kontrolltieren leicht vermindert. Substanzbedingte klinische Anzeichen von Toxizität oder Todesfälle traten nicht auf.

Bei Ratten trat eine dosisabhängig erhöhte Inzidenz von neoplastischen Leberknötchen auf, die in der hohen Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht war (siehe Tab. 1). Die historische Inzidenz für Leberknötchen bei Ratten beträgt 3-5 % (NTP-interne historische Kontrollen). Leberkarzinome traten bei jeweils 2 Tieren der hohen Dosisgruppe auf.

Tab. 1: Inzidenz von neoplastischen Leberknötchen und Leberkarzinomen bei Ratten

		Kontrolle	250 ppm	500 ppm
Neoplastische	Männchen	5/50 (10 %)	10/50 (20 %)	30/50 (60 %)
Leberknötchen	Weibchen	2/50 (4 %)	3/49 (6 %)	10/48 (21 %)
Leberkarzinome	Männchen	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)
	Weibchen	0/50 (0%)	0/49 (0 %)	2/48 (4 %)

Bei Mäusen wurde ein vermehrtes Auftreten von Leukämien und Lymphomen beobachtet (siehe Tab. 2). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung liegt allerdings nicht vor.

Eine statistisch signifikante Erhöhung lag lediglich bei den weiblichen Tieren der niedrigen Dosisgruppe vor. Die historische Inzidenz (NTP-interne historische Kontrollen) für Leukämien oder Lymphome bei weiblichen Mäusen beträgt 23 % (20-32 %).

Tab. 2: Inzidenz von Leukämien und Lymphomen bei Mäusen

	Kontrolle	500 ppm	1000 ppm
Männchen	5/49 (10 %)	10/50 (20 %)	10/50 (20 %)
Weibchen	12/50 (24 %)	23/50 (46 %)	17/50 (34 %)

Aus älteren Studien wird über das, im Vergleich zu Kontrolltieren, gehäufte Auftreten von Blasenkarzinomen bei Mäusen nach Implantation von C.I. Solvent Yellow 14 in die Harnblase berichtet (22). Der Stoff wurde in Paraffinpellets eingebettet. Entsprechend den Angaben in dem NTP-Bericht kann das Paraffinpellet selbst bereits eine Proliferation von Epithelzellen der Harnblase bewirken (23).

Genotoxizität

Die Daten zur Genotoxizität von C.I. Solvent Yellow 14 sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tab. 3: Genotoxizität von C.I. Solvent Yellow 14 in in vitro Testsystemen

Test	Stamm/Zellen	Metabol. Aktiv.	Ergebnis	Lit.
Ames	n. a.	n. a.	positiv	2,3
Ames	n. a.	n. a.	positiv	4
Ames	n. a.	n. a.	negativ	5
Ames	TA 1535, 1537 1538, 98	+/- S9 (Ratte) +/- S9 (Hamster)	positiv (nur bei TA 1538 mit Hamster-S9)	6
Ames (Prival) ¹	TA 98, TA 100	+ S9 (Hamster)	negativ	6
Ames	TA 1535, 1537, 1538, 98, 100	+ S9 (Ratte) + S9 (Maus)	negativ (S9, Ratte) schwach positiv (S9 Maus)	7
Ames	TA 1535, 1537, 1538, 98, 100	+/- S9 (Ratte) + Na ₂ S ₂ O ₄	negativ ^{2,3} negativ	8
Ames	TA 1538	+/- S9 (Ratte)	negativ ⁴	9
HGPRT	CHO	+/- S9 (Ratte)	negativ ⁵	10
MOLY	L 51784-Maus- Lymphoma	n. a.	positiv	11,12
MOLY (TK +/-)	L 51784-Maus- Lymphoma	+/- S9 (Ratte)	positiv	5
CA	CHO	n. a.	negativ	13,14
SCE	CHO	n. a.	positiv	13,14
UDS	Hepatozyten (Ratte)		negativ	15

¹ Prival-Modifikation (Präinkubation, Zugabe von FMN)

² keine Negativkontrollen mitgeführt

³ negativ auch mit anaerober Inkubation vor der aeroben Inkubation

⁴ enger Konzentrationsbereich; nur 2 Konzentrationen getestet

⁵ vereinzelte stat. sign. Mutationsraten, jedoch fehlende D/W-Beziehung (bei -S9)

Tab. 4: Genotoxizität von C.I. Solvent Yellow 14 in in vivo Testsystemen

Test	Spezies	Applikation	Ergebnis	Lit.
MK (Knochenmark)	Ratte	oral (250 mg/kg-1500 mg/kg)	positiv ¹	16
MK (Knochenmark)	Ratte	oral (5000 mg/kg)	schwach positiv ^{2,3}	18
MK (Knochenmark)	Maus	oral (500-2000 mg/kg)	negativ ¹	16
MK (Knochenmark)	Maus	oral 2000, 5000 mg/kg	schwach positiv ^{2,3}	18
CA	n.a.	n.a.	negativ	20
SCE	n.a.	n.a.	positiv	20
UDS (Leber)	Ratte	oral (500-2000 mg/kg)	negativ	16,17,19

¹ % PE: nicht verändert

² PCE/NCE: nicht wesentlich verändert

³ Verfärbung des Urins bei exponierten Tieren

C.I. Solvent Yellow 14 ist genotoxisch in vivo:

Bei der Ratte wurde eine erhöhte Rate von Mikrokernen in polychromatischen Erythrozyten nach oraler Gabe festgestellt. Bei Mäusen fiel der Mikrokerntest negativ bzw. schwach positiv aus.

In vitro war der Stoff positiv im Maus-Lymphoma-Test und verursachte eine erhöhte Rate von Schwester-Chromatid-Austauschen in CHO-Zellen. Negative Ergebnisse wurden im HGPRT-Test und Chromosomenaberrationstest mit CHO-Zellen sowie im UDS-Test erhalten. Der Ames-Test fiel nur vereinzelt positiv aus.

Reproduktionstoxizität

Zur Frage der Reproduktionstoxizität liegen keine Daten vor.

Sensibilisierung

In der Literatur wird über das Auftreten von Kontaktdermatitiden bei einem gegenüber Farbstoffen exponierten Arbeitnehmer sowie bei mehreren Personen nach Anwendung von Kosmetika, die C.I. Solvent Yellow 14 als Hauptverunreinigung enthalten, berichtet. Die daraufhin durchgeführten Patch-Tests erbrachten positive Reaktionen u.a. gegenüber C.I. Solvent Yellow 14 (24,25).

In Tierversuchen (u.a. Magnusson-Kligman-Test) zeigte der Stoff eine deutliche hautsensibilisierende Wirkung (26).

Fazit

C.I. Solvent Yellow 14 hat bei Ratten nach Verabreichung über das Futter zu einer dosisabhängig erhöhten Inzidenz von neoplastischen Leberknötchen geführt. Die bei Mäusen aufgetretenen Leukämien und Lymphome zeigen keine klare Dosisabhängigkeit und liegen zum Teil im Bereich von Kontrollwerten. Nach oraler Gabe hat der Stoff bei Ratten zu einer erhöhten Rate von Mikrokernen in polychromatischen Erythrozyten geführt, während bei Mäusen der Mikrokerntest negativ bzw. schwach positiv ausfiel.

Aufgrund der bei Ratten aufgetretenen neoplastischen Leberknötchen, die als kanzerogene Vorstufen angesehen werden, und der genotoxischen Wirksamkeit in-vivo, sollte C.I. Solvent Yellow 14 als kanzerogen Kategorie 3 (K: 3) und als mutagen Kategorie 3 (M: 3) eingestuft werden. Hinsichtlich reproduktionstoxischer Wirkungen kann der Stoff nicht eingestuft werden (R_{F,E}: -), da keine Daten vorliegen. Aufgrund der hautsensibilisierenden Wirkung bei Versuchstieren und beim Menschen sollte der Stoff als hautsensibilisierend eingestuft (R 43) werden.

Literatur

- [1] NTP TR No. 226, 1982 Carcinogenesis Bioassay of C.I. solvent Yellow 14 in F344/N rats and B6C3F₁ Mice (Feed Study)
- [2] NTP, 1989 Chemical test results for mutagenicity in salmonella assay in FY 1988 NTP Annual Report, 48-50
- [3] NTP 1985 Chemical test results for mutagenicity in salmonella assay in FY 1984
- [4] Zeiger E. et al. Salmonella mutagenicity tests IV. Results from the testing of 300 chemicals Environ. Mol. Mutagen. 11(12), 1-158 (1988)
- [5] Casella OECD 471 "Ames test" using Salmonella typhimurium, Project No. 10/301, 1988
- [6] Cameron T.P. et al. Mutagenic activity of 27 dyes and related chemicals in the Salmonella/microsome and mouse lymphoma TK[±] assay Mutat. Res. 189, 223-261, 1987
- [7] Busk L, Albanus L On the mutagenicity of some azo-dyes Mutat. Res. 53, 161-162, 1978
- [8] Brown J.P. et al. Mutagenicity testing of certified food colors and related Azo, Xanthene and Triphenylmethane Dyes with the Salmonella/Microsome System Mutat. Res. 56, 249-271, 1978
- [9] Garner R.C., Nutman C.A. Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using Salmonella typhimurium TA 1538 Mutat. Res. 44, 9-19, 1977
- [10] HRC Report Fett-Orange R Chinese hamster ovary/HPRT Locus Assay CFM 11/931144, 1993

- [11] NTP, 1987 Chemical test results for mutagenicity in L5178Y mouse lymphoma cells in FY 1986 NTP Annual Report, 81-87
- [12] McGregor D.B. et al. Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V: 27, Coded chemicals, Environ. Mol. Mutagen 17, 196-219, 1991
- [13] NTP, 1987 Chemical test results for cytogenetic effects in Chinese hamster ovary cells in FY 1986 NTP Annual Report 87-88
- [14] Ivett, J.L. et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary cells in vitro IV. Results with 15 chemicals Environ. Mol. Mutagen. 14, 165-187,
- [15] Kornbrust, D; Barfknecht T. Testing of 24 food, drug, cosmetic, and fabric dyes in the in vitro and the in vivo/in vitro rat hepatocyte primary culture/DNA repair assay Environ. Mutagen. 7, 101-120, 1985 in: 5)
- [16] Westmoreland, C; Gatehouse D.G. The differential clastogenicity of Solvent Yellow 14 and FD&C Yellow No. 6 in vivo in the rodent micronucleus test (observation on species and tissue specificity) Carcinogenesis 12(8), 1403-1407, 1991
- [17] Mirsalis, J.C. et al. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds Environ. Mutagenesis 14, 155-164, 1989 in: 16)
- [18] Zeneca, 1993 Rat and mouse bone marrow micronucleus assay, Summary CTL/T/2835
- [19] Zeneca, 1990 In Vivo Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes CTL/L/3451
- [20] NTP 1993 Chemical test results for in vivo cytogenetic assay in FY 1992 NTP Annual Report 49
- [21] IARC 8, 225-231, 1975
- [22] Bonser et al. 1956, 1962, 1963; Clayson et al. 1965, 1968 in: 1), 21)
- [23] Jull 1979 in: 1)
- [24] Fujimoto K. et al. Occupational pigmented contact dermatitis from azo-dyes Contact Dermatitis 12(1), 15-17, 1985 in: TOXLINE 1981-1989 (abstract)
- [25] Kozuka, T. et al. Brilliant Lake Red R as a cause of pigmented contact dermatitis Contact Dermatitis 5, 297-304, 1979
- [26] Sato Y. et al. A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens Contact Dermatitis 7, 225-237, 1981