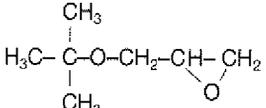


1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan H S

MAK	vgl. Abschn. III B; MAK-Werte-Liste 1987
Datum der letzten Festsetzung:	1987
Synonyma:	Butylglycidether n-Butylglycidylether 2,3-Epoxypropylbutylether Glycidylbutylether Butyloxymethyl-oxiran
Chemische Bezeichnung:	1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan
Formel:	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH-CH}_2$  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$
Molekulargewicht:	130,21
Schmelzpunkt:	keine Angabe
Siedepunkt:	164 °C
Dampfdruck bei 20 °C:	keine Angabe

1-tert-Butoxy-2,3-epoxypropan

H S

MAK	vgl. Abschn. III B; MAK-Werte-Liste 1987
Datum der letzten Festsetzung:	1987
Synonyma:	t-Butylglycidylether ((1,1-Dimethylethoxy)methyl)-oxiran t-Butyloxymethyl-oxiran
Chemische Bezeichnung:	1-t-Butoxy-2,3-epoxypropan
Formel:	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$
Molekulargewicht:	130,21
Schmelzpunkt:	keine Angabe
Siedepunkt:	150-152 °C
Dampfdruck bei 20 °C:	keine Angabe

↑
keine
Dade

1 ml/m³ (ppm) = 5,40 mg/m³

1 mg/m³ = 0,185 ml/m³ (ppm)

Allgemeiner Wirkungscharakter

Von den beiden Isomeren n-Butylglycidylether (nBGE) und tert-Butylglycidylether (tBGE) wird vor allem nBGE technisch genutzt und ist daher die besser untersuchte Substanz.

Toxische Konzentrationen von nBGE wirken reizend auf den Atmungs- und Gastrointestinaltrakt und dämpfend auf das ZNS. Beschrieben wurden im Tierversuch in zeitlicher Reihenfolge Tränen- und Speichelfluß, erhöhte Schleimabsonderung in der Nase, später Inkoordination, Ataxie, Dyspnoe, Luftschlucken, Agitation, Delirium und evtl. Tod nach Lungenödem und Koma.

Beim Menschen verursacht nBGE nach akuter Inhalation außer Schleimhautreizungen vor allem Nausea mit Erbrechen, starke Kopfschmerzen, Ataxie und Anorexie.

nBGE ist sehr lipophil und wird sehr gut durch die Haut aufgenommen. Am Menschen wurden beträchtliche Sensibilisierungen beobachtet.

tBGE soll die gleichen toxischen Symptome zeigen, nur in schwächerer Form. Detaillierte Angaben dazu fehlen jedoch.

Beide Isomeren sind in verschiedenen Kurzzeittests mutagen. Untersuchungen zur Teratogenität und Kanzerogenität liegen bisher weder für nBGE noch für tBGE vor.

Angaben zur Pharmakokinetik

n[1-¹⁴C]BGE (99% radiochemische Reinheit) wurde als einmalige orale Dosis (20 mg/kg) 5 männlichen Wistar-Ratten per Sonde bzw. 2 männlichen New-Zealand-Kaninchen per doppelter Gelatinekapsel verabreicht. Der Stoff wurde rasch aufgenommen und metabolisiert. Der größte Teil der verabreichten Substanzmenge – 86% bei Ratten und 78% bei Kaninchen – wurde nach 24 Stunden im Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung über die nächsten 3 Tage war minimal, nach 96 Stunden hatten die Ratten 91,5% und die Kaninchen 80% der aufgenommenen Radioaktivität im Harn ausgeschieden. Hauptmetabolit im Rattenharn war 3-Butoxy-2-acetylaminopropionsäure (23%); 3-Butoxy-2-hydroxy-propionsäure und Butoxyessigsäure wurden zu 9% bzw. 10% gefunden. Im Kaninchenharn wurden 3-Butoxy-2-hydroxy-propionsäure (35%) und Butoxyessigsäure (5%) gefunden [1, 2] (vgl. Metabolisierungsschema Abb. 1).

Die Bildung von 3-Butoxy-2-aminopropionsäure durch Addition von Ammoniak an das Oxiran, wie von Eadsforth et al. [1] vorgenommen, ist wenig wahrscheinlich.

Angaben über die Verteilung von nBGE im Organismus sowie Angaben zur Pharmakokinetik von tBGE liegen nicht vor.

Bindungsstudien

Die Alkylierungsfähigkeit von nBGE wurde fluorimetrisch mit Guanosin und Desoxyguanidin als Nucleophile bestimmt. Es bildete sich zu 70% das N-7-Alkylderivat des Guanosins [3].

Erfahrungen beim Menschen

Außer vagen Angaben zur Reizwirkung von nBGE und einer Unfallbeschreibung liegen Felduntersuchungen an Arbeitern, die nBGE oder tBGE ausgesetzt waren, nicht vor.

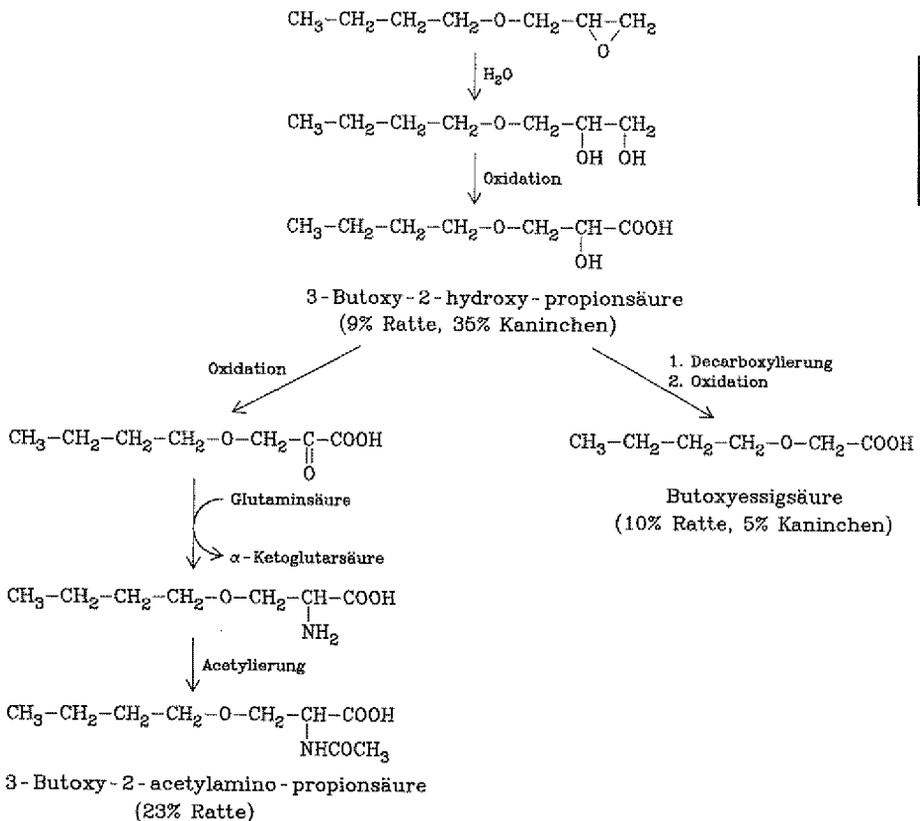


Abb. 1. Metabolismus von n-Butylglycidylether in Ratten und Kaninchen, modifiziert nach [1].

So wurde bei 8 Arbeitern, die 3 Monate lang in einer Fabrik mit der Verarbeitung von nBGE beschäftigt waren (keine näheren Angaben), retrospektiv kein Fall von Dermatitis registriert [4].

Beim Durchführen von Tierversuchen im Labor wurde nBGE von den Untersuchern als reizend an Augen, Nase und Atmungstrakt empfunden [4].

Beim Entladen von Waren in einem Lagerhaus verschütteten zwei Arbeiter 3,5 l einer nBGE-enhaltenden flüssigen Spachtelmasse (keine Angaben über Zusammensetzung und nBGE-Gehalt) und bedeckten die Lache mit Absorbiergranulat. Ungeachtet des starken Geruchs, an den sie sich gewöhnten, arbeiteten sie weiter. Innerhalb von 1-1,5 Stunden nach Beginn der Exposition entwickelte der eine Arbeiter (21 Jahre alt) Schleimhautreizungen, Husten, Ataxie, Kopfschmerzen und starkes Erbrechen. Während eines 24stündigen Krankenhausaufenthaltes dauerte sein Brechreiz weitere 18 Stunden an und eine Gedächtnislücke über 5 Stunden wurde bei ihm festgestellt. Die Kopfschmerzen hielten 7-8 Tage, die Appetitlosigkeit 10 Tage lang an. In den nächsten 9 Wochen litt der Patient an Schüben von Nausea und Erbrechen bis zu Hämatemesis. In

4 1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan

der Folge entwickelten sich starke zentral-abdominale Schmerzen, die eine Blinddarmoperation veranlaßten.

Dem zweiten Arbeiter wurde 1,5 Stunden nach Exposition schwindlig. Bei dem Versuch auszuruhen, schlief er ein, nach 2 Stunden wachte er mit Übelsein und Erbrechen auf und hatte einen unsicheren Gang. Bei der Einlieferung ins Krankenhaus bestanden Nausea, Erbrechen, Husten, Ataxie, starke Kopfschmerzen, blutunterlaufene Augen und Diplopie. Die Augenreizungen waren am nächsten Tag abgeklungen, die Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche hielten noch eine Woche lang an. Nach 4 Wochen brach er an seinem Arbeitsplatz mit Hämatemesis und Melaena zusammen. Eine Gastroskopie ließ keine Ulzerationen oder Entzündungen sichtbar werden. Die Hämoglobinwerte sanken während der Untersuchung von 12,3 auf 11,6 g/dl. Nach 3 Monaten klagte er immer noch über krampfartige Kopfschmerzen, Lethargie, Anorexie und zeitweiliges blutiges Erbrechen. Der Autor hebt hervor, daß die aufgrund der Tierversuche zu erwartende Reizung des Atmungstrakts nur gering war im Vergleich zu den massiven gastrointestinalen Beschwerden der beiden Betroffenen [5].

Das Hautirritations- und Sensibilisierungspotential von nBGE wurde an Probanden beiderlei Geschlechts zwischen 23 und 35 Jahren (Weiße) getestet. Ein Baumwolltupfer mit der Substanz, bzw. Substanzlösung in Petroleum wurde auf den Rücken der Probanden okklusiv fixiert und nach 48 Stunden – bei unerträglichem Reiz auch schon früher – entfernt. Die reine Substanz, an 5 Probanden getestet, löste bei allen starke Hautirritationen mit Erythemen, Ödemen, Bläschenbildung und oberflächlichen Ulzerationen aus. Bei Versuchen mit niedrigeren Konzentrationen war der Grad der Hautreizung dosisabhängig: es reagierten 17 von 25 Testpersonen (68%) auf eine 10%ige nBGE-Lösung in Petroleum, 8 von 25 (32%) auf eine 5%ige, 1 von 25 (4%) auf eine 2,5%ige und keiner von 25 Probanden auf eine 1,25%ige Lösung. Zwei Wochen nach diesem Versuch wurden die Probanden mit 1,25%iger Lösung auf Sensibilisierung getestet, 5 von 25 reagierten positiv [6].

In einem anderen Versuch wurde jeweils 1 ml 10%ige nBGE-Lösung nach der „patch-test“-Methode auf die Unterarme von 24 männlichen Probanden (zwischen 18 und 50 Jahren, 90% Farbige) 5mal 48 Stunden lang im Abstand von 24 Stunden aufgetragen. Nach dieser Induktionsbehandlung waren 19 von 24 Probanden sensibilisiert. Der Autor stuft nBGE als starkes Allergen ein (Grad 4 einer 5gradigen Skala) [7].

nBGE wurde auch an Personen getestet, von denen man wußte, daß sie eine Kontaktallergie auf Epoxidharze vom Bisphenol-A-Diglycidylether-Typ hatten. 3 von 20 Probanden reagierten allergisch auf einen „patch-test“ mit 0,25%iger nBGE-Lösung in Aceton [8].

Zum Hautirritations- und Sensibilisierungspotential von tBGE liegen keine Untersuchungen am Menschen vor.

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Die dominierenden Anzeichen der toxischen Wirkung sind von der Art der Zufuhr abhängig. Toxische Konzentrationen von nBGE führen nach intragastraler Applikation im Tierversuch zu Depression des ZNS, Inkoordination, Ataxie, Agitation, Delirium

und Tod nach Koma. Dieselben Symptome, aber eine leicht erhöhte Toxizität werden nach intraperitonealer Injektion beobachtet [4].

Schleimhautreizungen und Dyspnoe sind nach Inhalation deutlich stärker ausgeprägt als nach intragastraler Applikation. Die Tiere sterben nach Depression des ZNS, Delirium und Lungenödem.

Bei perkutaner Zufuhr sind die äußeren Vergiftungszeichen auch nach letalen Dosen minimal, es wird keine Dämpfung des ZNS beobachtet. Der Tod tritt durchschnittlich nach 17 Stunden, vereinzelt nach bis zu 5 Tagen ein. Nähere Angaben zur Todesursache fehlen [4] (s. auch Tabelle 1).

nBGE wird sehr gut durch die Haut aufgenommen. Die perkutanen LD_{50} -Werte für Kaninchen liegen sehr nahe denen der intragastralen Verabreichung an Ratten und Mäusen (vgl. Tabelle 1). Werden 1500 mg/kg unverdünnt auf 15–20% geschorene Rückenfläche von Mäusen aufgetragen, so wird die Substanz sofort über die Haut resorbiert, ohne daß es zu einem Überschuß oder Abtropfen kommt [9]. Zur akuten Inhalationstoxizität liegen nur wenige aussagekräftige Untersuchungen vor (s. Tabelle 2); bedingt durch den niedrigen Dampfdruck sollen Konzentrationen über 3500 ml/m^3 bei einer Raumtemperatur von 25°C praktisch nicht erreichbar sein [4].

Tab. 1. Akute Toxizität von n-Butylglycidylether nach unterschiedlichen Verabreichungen.

Tierart	Anzahl ♂	Dosis mg/kg	Applika- tionsart	Applikations- dauer	Beobachtungen	Lit.
Maus (Webster)	5	1530	Schlund- sonde	einmalig	LD_{50}	[4]
Maus (Webster)	5	700	i.p.	einmalig	LD_{50}	[4]
Ratte (Carworth- Wistar)	5	2050	oral	einmalig	LD_{50}	[11, 12]
Ratte (Long Evans)	6	2260	oral	einmalig	LD_{50}	[4]
Ratte (Carworth- Wistar)	n.a.	2500	oral	einmalig	LD_{50}	[13]
Ratte (Long Evans)	5	1140	i.p.	einmalig	LD_{50}	[4]
Ratte (Long Evans)	5	400	i.m.	1×/d, 3 d lang, 4 d Pause, 1×/d, 3 d lang	Nur hämatologische Untersuchungen durch- geführt: leichter, nicht signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl. LD_{50} ; Zeichen einer pharmakol. Aktivität mi- nimal. Keine Dämpfung des ZNS.	[14]
Kaninchen (New Zealand)	4	2520	perkutan (okklusiv)	24 h		[11, 12]
Kaninchen (New Zealand)	5	4930	perkutan (okklusiv)	7 h	LD_{50}	[4]

n.a. = nicht angegeben.

Tab. 2. Angaben zur akuten Inhalationstoxizität von n-Butylglycidylether.

Tierart	Anzahl ♂ ♀	nominelle Kon- zentr. ml/m ³	Appl.- dauer	Beobachtungen	Lit.
Maus (Webster)	k. A.	3500	4 h	LC ₅₀	[4]
Ratte (Long Evans)	6	1030	8 h	LC ₅₀	[4]
Ratte (Carworth-Wistar)	6	4000	4 h	1/6 †	[11, 12]
Ratte (Carworth-Wistar)	6	nahezu gesättigt in Luft ^{*)}	2 h	alle Tiere überlebten	[11, 12]
Ratte (c-G TIF: RAIF)	2 + 2	2590	4 h	LC ₅₀	[15]

*) Als Sättigungskonzentration werden 4200 ml/m³ angegeben [10].

k. A. = keine Angabe.

Pathologische Untersuchungen nach allen Applikationsarten von nBGE sowohl an verendeten als auch an den nach 10 Beobachtungstagen getöteten Tieren zeigten hauptsächlich Lungenirritationen mit mikroskopisch nachweisbarer Pneumonitis sowie vereinzelt Entzündungsherde und Stauungen in den Lebern [4].

t-BGE soll eine toxisch gleichartige, aber schwächere Wirkung zeigen. Es liegt ein LD₅₀-Wert von 2000 mg/kg für Ratten nach oraler Applikation vor. Weitere Angaben fehlen [10].

Haut- und Schleimhauttoxizität

Die Verträglichkeitsuntersuchungen, die mit nBGE am Kaninchenauge und an der Kaninchenhaut durchgeführt wurden, lieferten widersprüchliche Resultate.

0,1 ml unverdünnter nBGE auf die Hornhaut von Kaninchenaugen aufgebracht, führte in einem Versuch zu milder Irritation (4 nach der Skala von Draize) [4].

In einem anderen Versuch verursachten bereits 0,005 ml der unverdünnten Substanz starke Verätzung am Kaninchenauge (Grad 5 einer 10gradigen Skala) [11, 12].

Nach gleicher Versuchsanordnung konnten andere Autoren jedoch nur eine milde Irritation (Grad 1 einer 10gradigen Skala) feststellen [16].

In einer weiteren Arbeit wird von einer starken Irritation am Kaninchenauge 24 Stunden nach Applikation von 750 µg (= 0,82 µl) nBGE berichtet [17].

Nach 24- und 48stündiger okklusiv-kutaner Applikation von 0,5 ml unverdünntem nBGE auf die geschorenen Rücken und Seiten von New Zealand Kaninchen kam es an der intakten wie an der skarifizierten Haut zu milder Irritation (2,8 nach der Skala von Draize), nach wiederholtem Auftragen von 0,2 ml unverdünnter Substanz auf den unbedeckten Kaninchenrücken (1 Stunde/Tag, 5 Tage/Woche) wurde nach der siebenten Applikation bereits ein Irritationsmaximum von 3,3 (nach Draize) mit Erythembildung beobachtet [4].

Nach Applikation von 0,01 ml unverdünntem nBGE wurde nach 24 Stunden am geschorenen, bedeckten Kaninchenbauch eine mittlere Irritation (Grad 5 nach Draize) [16], am unbedeckten Kaninchenbauch keine Irritation beobachtet [11].

In einer weiteren Studie verursachten 500 mg (= 0,54 ml) nBGE nach 24 Stunden auf der Kaninchenhaut eine mittlere Irritation (keine näheren Angaben) [17].

Untersuchungen zur Haut- und Schleimhauttoxizität von tBGE liegen nicht vor.

Subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen zur Langzeit-Inhalationstoxizität liegen nur für nBGE vor, die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Es wurden Wachstumsverzögerungen, Hodenatrophien, erhöhte relative Leber-, Lungen- und Nierengewichte, Veränderungen der Glukose-, Hämoglobin- und Lymphozytenwerte, sowie eine erhöhte Sterblichkeitsrate beobachtet [10, 15].

Histopathologische Untersuchungen ergaben dosisabhängige, reversible Degenerationen der Nasenschleimhäute und hyperplastisch-metaplastische Veränderungen des Ciliarepithels des Respirationstrakts [15].

Tab. 3. Langzeit-Inhalationstoxizität von n-Butylglycidylether.

Konzentr. ml/m ³	Tierart	Geschlecht Anzahl/Gr.	Expositions-dauer	Beobachtungen	Lit.
18,5	Ratte	250 ♀ 200 ♂	6 h/d, 5 d/Wo, 28 d lang	Lymphozytenzahl sign. erhöht	[15]
37	Ratte	10(?) ♂	7 h/d, 50 d lang	keine äußeren Anzeichen einer Intoxi- kation	[10]
75	Ratte	10(?) ♂	7 h/d, 50 d lang	Hodenatrophie bei 1/10 Tieren	[10]
92,5	Ratte	350 ♀ 300 ♂	6 h/d, 5 d/Wo, 28 d lang	Lymphozytenzahl sign. erhöht; MCV erhöht, Degeneration der Nasen- schleimhaut, hyperplast.-metaplast. Veränderung des Ciliarepithels des Re- spirationstrakts (deutlicher bei m)	[15]
150	Ratte	10(?) ♂	7 h/d, 50 d lang	Wachstumsverzögerungen, Hoden- atrophie bei 1/9 Tieren	[10]
185	Ratte	450 ♀ 400 ♂	6 h/d, 5 d/Wo, 28 d lang	sign. Erniedrigung des Nüchternblut- zuckerspiegels (keine histopath. Ver- änderung der Bauchspeicheldrüse), Aspartat-Transferasespiegel erhöht, MCV erhöht; Degeneration der Nasen- schleimhaut, hyperplast.-metaplast. Veränderung des Ciliarepithels des Re- spirationstrakts (deutlicher bei m) bei m: nach der 2. Woche sign. Gewichtsreduktion, Lebergewicht/ Gehirngewicht erniedrigt	[15]
300	Ratte	10(?) ♂	7 h/d, 50 d lang	Wachstumsverzögerung, Anstieg der Mortalität, struppiges Fell, sign. er- höhte relative Lungen- und Nierenge- wichte, Hodenatrophie bei 4/5 Tieren	[10]

MCV = mean corpuscular volume.

Zur subchronischen und chronischen Toxizität von tBGE liegen keine Untersuchungen vor.

Sensibilisierungstests

Nach 8 intrakutanen Injektionen (3mal pro Woche, an jedem 2. Tag) von 0,1 ml nBGE-Lösung (keine nähere Angabe zur Konzentration) wurde nach einem 3wöchigen behandlungsfreien Intervall an 16 von 17 Meerschweinchen Sensibilisierung ausgelöst [12]. In einem anderen Versuch („maximization-test“ nach Magnusson und Kligmann [18]) wurden 12 Meerschweinchen je 0,1 ml einer 10%igen nBGE-Lösung in Propylenglykol und Freund-Adjuvans intrakutan injiziert und nach einer Woche Tupfer mit derselben nBGE-Lösung auf den Injektionsstellen 48 Stunden lang okklusiv fixiert. Zwei Wochen nach der topischen Applikation reagierten 6 von 12 Tieren positiv auf einen „patch-test“ mit 0,1%iger nBGE-Lösung, was einem mittleren Sensibilisierungspotential (Grad 3 einer 5gradigen Skala) entspricht.

Von denselben Autoren wurde bei allen 12 Tieren eine Kreuzallergie des nBGE zu Alkylglycidylether (Kettenlänge C₁₂-C₁₄) und bei 8 von 12 Tieren zu Kresylglycidylether beobachtet [19, 20]. Diese Glycidylether werden in der Industrie häufig zusammen mit nBGE in der Epoxidharzherstellung verwendet.

0,1 ml nBGE wurde 10 Meerschweinchen 4mal in 10 Tagen topisch auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Beim dritten Mal wurden 0,2 ml Freund-Adjuvans intrakutan direkt neben die Applikationsstelle injiziert. Nach zwei Wochen bewirkte die auslösende Dosis keine Reaktion (0/10) [21].

Sensibilisierungstests mit tBGE liegen nicht vor.

Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung

Wie aus Tabelle 4 zu ersehen ist, sind beide Isomeren von BGE im Ames-Test mutagen und bewirken fast ausschließlich Basenpaarmutationen an *Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 1535. Dabei ist nBGE etwas stärker mutagen und cytotoxisch als tBGE. Im UDS-Test (unplanmäßige DNA-Synthese) *in vitro* war nBGE mutagen an Mauslymphomzellen (L 5178 Y TK^{+/+}) und an Humanlymphozyten (HPBL). Negativ verliefen dagegen Mutagenitätsuntersuchungen an WI 38-Humanzellen und Balb/3T3-A31-1-13-Embryonalzellen der Maus (s. Tabelle 5).

Der Dominant-Letal-Test an Mäusen mit nBGE wurde wegen der erhöhten fötalen Todesrate, dem Rückgang der Trächtigkeitsrate, sowie möglicher Implantationsverluste positiv bewertet (s. Tabelle 6), ebenfalls positiv war ein Mikronukleustest für nBGE. Dagegen war ein „host-mediated-assay“ mit nBGE negativ, ebenso die Mäuseharnanalyse an *S. typhimurium* (s. Tabelle 6).

tBGE bewirkte keinen Anstieg der Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen, war jedoch positiv in einem UDS-Test an Humanlymphozyten. Ebenfalls positiv verlief die Untersuchung von Mäuseharn an *S. typhimurium* TA 98 und TA 1535 nach Zugabe von β -Glucuronidase (s. Tabellen 5 und 6).

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung

liegen bisher nicht vor.

Tab. 4. Übersicht über Mutagenitätsuntersuchungen der beiden Isomeren n-Butylglycidylether und tert-Butylglycidylether.

Stoff	Konz. µg/Platte	TA 100			TA 1535			TA 98			TA 1537			TA 97			TA 1538	Lit.
		-S9	+S9 R	+S9 H	-S9	+S9 R	+S9 H	-S9	+S9 R	+S9 H	-S9	+S9 R	+S9 H	-S9	+S9 R	+S9 H		
nBGE	8,2	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[22]	
	24,7	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[22]	
	100	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	130,21	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[24]	
	222,2	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[22]	
	260	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[24]	
	333	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	1000	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	3333	+,s	+,s	+,s	+,s	+,s	+,s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	5208,4	-	-	-	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[24]	
10000	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[25]		
n.a.	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	[23]		
tBGE	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	333	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	1000	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	3333	+,s	+	+	+,s	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	6666	n.a.	+	+	+,s	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[23]	
	n.a.	+	+	+	+	+	+	-	+w	-	+w	-	-	-	-	-	[23]	

R = Ratte
H = Hamster
s = schwach toxisch
t = toxisch
+w = schwach positiv
n.a. = nicht angegeben
-S9 = ohne metabolische Aktivierung
+S9 = mit metabolischer Aktivierung



Tab. 5. Übersicht zu weiteren in vitro Kurzzeit-Tests mit n-Butylglycidylether und tert-Butylglycidylether.

Stoff	Test	Zellkultur	überprüfter Konz.- bereich µg/ml	Expositionsdauer	Beobachtungen	Lit.
nBGE in DMSO	UDS	Lymphozyten von gesunden Frauen HPBL	10-1000	5 h	positiv ab 100 µg/ml. Thymidineinbau bei 333 µg/ml am höchsten	[26, 27]
		Humanzellen WI 38	218-1090	3 h o.A. 1 h m.A.	negativ	[22]
		Mauslymphomzellen L 5178Y TK ^{+/+}	84- 800	4 h	direkt positiv	[22]
	Trans- forma- tion	Maus Embryozellen, Balb/3T3-A31-1-13	10- 670	2 h, 24 h Pause, 2 h	negativ	[24]
tBGE	UDS	Lymphozyten von gesunden Frauen HPBL	10-1000	5 h	positiv ab 100 µg/ml. Thymidineinbau bei 333 µg/ml am höchsten	[26, 27]

o.A. = ohne Aktivierung

m.A. = mit Aktivierung

Tab. 6. Übersicht zu in vivo Tests mit n-Butylglycidylether und tert-Butylglycidylether.

Stoff	Test	Tierart (Stamm + Gesch.)	Anz.	Appl.- art	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandl.	Zeitpunkt d. Behandl. (Verpaarungszeit)	Resultate	Lit.
nBGE (unver- dünnt)	Dominant- Letal-Test	Maus (B ₆ D ₂ F ₁ , m)	6	perkutan (unbe- deckt)	375, 750, 1500	3×/Wo, 8 Wo lang	vor d. Verpaar. (3× 1 Wo)	Fötale Todesrate bei der höchsten Dosis der ersten Versuchsreihe (1. Verpaarungswoche) sign. erhöht Hoden: histologisch o.B.	[9]
nBGE (unver- dünnt)	Dominant- Letal-Test	Maus (B ₆ D ₂ F ₁ , m)	6	perkutan (unbe- deckt)	1500, 3000	3×/Wo, 16 Wo lang	vor d. Verpaar. (3× 1 Wo)	Präimplantationsverluste bei beiden Konzentrationen. Rückgang der Trächtigkeitsrate. Erhöhte fötale Todesrate bei 3000 mg/kg. Lungengewebe, Leber, Hoden: Histologisch o.B.	[28]
nBGE (in Maisöl)	Mikronu- kleustest	Maus (n.a.)	6(?)	oral	125– 1000(?)	1×/d, 5 d lang		negativ	[29]
nBGE (in Maisöl)	Mikronu- kleustest	Maus (B ₆ D ₂ F ₁ , w)	10	oral	10, 200	1×/d, 5 d lang		negativ	[24]
nBGE (in Maisöl)	Mikronu- kleustest	Maus (B ₆ D ₂ F ₁ , w)	5	i.p.	225, 450, 675, 900	1×/d, 2 d lang		positiv; sign. Anstieg der Mikronuklei im Knochenmark bei 675 und 900 mg/kg. sowohl nach dem 1. als auch nach dem 2. Behandlungstag	[24]
nBGE (n.a.)	host- mediated- assay	Maus (n.a.)	6	oral	125– 1000(?)	1×/d, 5 d lang	vor Inokulation von S. typhimurium (Stamm n.a.)	negativ (6 Stunden nach Inokulation überprüft)	[29]
nBGE (in Maisöl)	Harn- analyse	Maus (CR, w)	40	Intubation	200	1×/d, 4 d lang		negativ an S. typhimurium TA 1535 und TA 98 mit und ohne β-Glucuronidase	[24]

Tab. 6. (Fortsetzung)

Stoff	Test	Tierart (Stamm + Gesch.)	Anz.	Appl.- art	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandl.	Zeitpunkt d. Behandl. (Verpaarungszeit)	Resultate	Lit.
nBGE (unver- dünnt)	Harn- analyse	Maus (B ₆ D ₂ F ₁ , m)	40	perkutan	1500	3×/Wo, 8 Wo lang		negativ an <i>S. typhimurium</i> TA 1535 und TA 98 mit und ohne β-Glucuronidase	[24]
nBGE (unver- dünnt)	Harn- analyse	Maus (B ₆ D ₂ F ₁ , m)	40	perkutan	750, 1500, 3000	3×/Wo, 16 Wo lang		negativ an <i>S. typhimurium</i> TA 1535 und TA 98 mit und ohne β-Glucuronidase	[24]
tBGE	Mikronu- kleustest	Maus (n.a.)	?	oral	100, 200, 400	1×/d, 5 d lang		negativ	[27]
tBGE	Harn- analyse	Maus (n.a.)	?	Intubation	100, 200, 400	1×/d, 4 d lang		positiv an <i>S. typhimurium</i> TA 1535 und TA 98 nur nach Zu- gabe von β-Glucuronidase	[27]

Zur Frage eines MAK-Wertes

Es liegen nur wenige tierexperimentelle Kurzzeit-Studien vor, Langzeit-Untersuchungen fehlen. Der bestehende MAK-Wert (50 ml/m^3) ist nicht schlüssig zu begründen. Er wird daher ausgesetzt.

Das von der Epoxidstruktur her zu erwartende genotoxische Potential wurde in zahlreichen Kurzzeit-Tests bestätigt. Kanzerogenitätsuntersuchungen fehlen bisher, doch läßt sich von der chemischen Struktur und den Mutagenitätsversuchen ein krebserregendes Potential ableiten, wie es auch z. B. für Phenylglycidylether und Diglycidylether angenommen wird. Die Substanz wird deshalb in den Abschnitt IIIB der MAK-Werte-Liste eingestuft.

Wegen der sehr guten Hautgängigkeit und dem starken Sensibilisierungsvermögen erhält die Substanz die Kennzeichen H und S.

Literatur

1. Eadsforth, C. V., D. H. Hutson, C. J. Logan, B. J. Morrison: *Xenobiotica* 15, 579 (1985)
2. Eadsforth, C. V., C. J. Logan, J. A. Page, P. D. Regan: *Drug Metab. Dispos.* 13, 263 (1985)
3. Hemminki, K., H. Vainio: *Develop. Toxicol. environm. Sci.* 8, 241 (1980)
4. Hine, Ch. H., I. K. Kodama, J. S. Wellington, M. K. Dunlap, H. H. Anderson: *Arch. industr. Hlth* 14, 250 (1956)
5. Wallace, E.: *J. Soc. occup. Med.* 29, 142 (1979)
6. Lea, W. A., W. B. Block, H. H. Cornish: *Arch. Derm.* 78, 304 (1958)
7. Kligmann, A. M.: *J. invest. Derm.* 47, 393 (1966)
8. Fregert, S., H. Rorsmann: *Acta allerg. (Kbh.)* 19, 296 (1964)
9. Whorton, E. B., T. G. Pullin, A. F. Frost, A. Onofre, M. S. Legator, D. S. Folse: *Mutat. Res.* 124, 225 (1983)
10. Hine, Ch. H., V. K. Rowe, E. R. White, K. Darmer, G. T. Youngblood: in Clayton, G. D., F. E. Clayton (eds.): "Patty's Industrial Hygiene and Toxicology", 3rd rev. ed., Vol. 2A, p. 2201, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1981
11. Smyth, H. F., Ch. P. Carpenter, C. S. Weil, U. C. Pozzani, J. A. Striegel: *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 23, 95 (1962)
12. Weil, C. S., N. Condra, C. Haun, J. A. Striegel: *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 24, 305 (1963)
13. Technical Information-Safety-Profile-Epoxide No 7 and Epoxide No 8. Newcastle, England, Procter and Gamble Ltd, Industrial Chemicals Sales Division 1976, zit. in *Criteria for a Recommended Standard, Occupational Exposure to Glycidylethers*, NIOSH, USA, 1978
14. Hine, Ch. H., I. K. Kodama, R. I. Guzman, M. K. Dunlap, R. Lima, G. S. Loguam: *Arch. environm. Hlth* 2, 29, 31, 37, 50 (1961)
15. Gatz, R. N.: "Final report on the toxic effects of a 28-day inhalation exposure to butyl glycidyl ether (TK-10 408) in the rat", BATELLE, Centre for Toxicology and Biosciences 7, route de Drize, 1227 Carouge-Genf, Schweiz, 1985
16. Cornish, H. H., W. D. Block: *Arch. industr. Hlth* 20, 390 (1959)
17. Marhold, J. V.: „Sbornik Vysledku Toxicologickeho Vyetreni Latek A Pripravku“, Institut Pro Vycokowu Vedocucu Prakovniku Chemickeho Prumylu Praha, Czechoslovakia, S. 135, 1972, zit. in *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Supplement 1983*, p. 1240, NIOSH, U.S.D.H.H.S., USA
18. Magnusson, B., A. M. Kligmann: *J. invest. Derm.* 52, 268 (1969)
19. Thorgeirsson, A., S. Fregert, B. Magnusson: *Berufsdermatosen* 23, 178 (1975)
20. Thorgeirsson, A., S. Fregert: *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 57, 253 (1977)
21. Rao, K. S., J. E. Betso, K. J. Olson: *Drug. chem. Toxicol.* 4, 331 (1981)
22. Thompson, E., W. J. Coppinger, C. E. Piper, N. McCarroll, T. J. Oberly, D. Robinson: *Mutat. Res.* 90, 213 (1981)

14 **1-n-Butoxy-2,3-epoxypropan**

23. Canter, D. A., E. Zeiger, S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck: *Mutat. Res.* 172, 105 (1986)
24. Connor, T. H., J. B. Ward, J. Meyne, T. G. Pullin, M. S. Legator: *Environm. Mutag.* 2, 521 (1980)
25. Wade, M. J., J. W. Mayer, Ch. H. Hinc: *Mutat. Res.* 66, 367 (1979)
26. Frost, A. F., M. S. Legator: *Mutat. Res.* 102, 193 (1982)
27. Connor, T. H., T. G. Pullin, I. Meyne, A. F. Frost, M. S. Legator: *Environm. Mutag.* 2, 284 (1980)
28. Pullin, T. G.: *Dissertation Abstracts International* 39, 4795 (1979)
29. Pullin, T. G., M. S. Legator: *Integrated Mutagenicity Testing Program*. Unpublished report, Dow Chemical Co., USA, 1977, zit. in *Criteria for a Recommended Standard, Occupational Exposure to Glycidylethers*, NIOSH, USA, 1978

abgeschlossen am 15. 6. 1987