

# Perfluorbutylethylen

<b>MAK-Wert</b>	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Synonyma</b>	–
<b>Chemische Bezeichnung</b>	3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluor-1-hexen
<b>CAS-Nr.</b>	19430-93-4
<b>Formel</b>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_9$
<b>Molmasse</b>	246,08
<b>Schmelzpunkt</b>	n.a.
<b>Siedepunkt bei 1013 hPa</b>	59 °C
<b>Dichte bei 20 °C</b>	1,42 g/cm <sup>3</sup>
<b>Dampfdruck bei 20 °C</b>	200 hPa
<b>log P<sub>ow</sub></b>	4,13
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 10,21 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,10 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Perfluorbutylethylen wird in wässrigen oder nichtwässrigen Formulierungen zur Verminderung der Oberflächenspannung eingesetzt. In Verbindung mit Plastikstoffen kann es bei Gussverfahren eingesetzt werden, um die Freigabe des Produkts aus der Gussform zu gewährleisten. Über einen speziellen Katalysator kann es auch polymerisiert werden zu Produkten mit spezifischen Eigenschaften hinsichtlich Löslichkeit, Biegsamkeit, Stabilität oder Flüchtigkeit.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Daten zum Verlauf der Resorption, des Metabolismus und der Verteilung im Organismus sind nicht verfügbar. Perfluorbutylethylen zeigt in Tierversuchen eine geringe

## **2 Perfluorbutylethylen**

akute Toxizität. Bei Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten ist Perfluorbutylethylen mässig reizend. In subakuten inhalativen Toxizitätsstudien führen hohe Konzentrationen ( $46\,300\text{ ml/m}^3$  bei männlichen,  $46\,800\text{ ml/m}^3$  bei weiblichen Tieren) bei Ratten zu einer Veränderung der Gewichte von Leber und Nieren; bei  $10\,000\text{ ml/m}^3$  werden vereinzelt histopathologische Veränderungen wie alveoläre Histiozytose und leichte fokale, interstitial entzündliche Zellinfiltration in der Lunge, minimale fokale, submucose entzündliche Zellinfiltrationen im Larynx-Bereich oder hepatozelluläre, zytoplasmatische Vakuolisierung festgestellt. Die Abnahme der Thromboplastinzeit bei den männlichen Tieren nach Exposition gegenüber  $10\,000\text{ ml/m}^3$  wird mit einer erhöhten Proteinsynthese in der Leber in Zusammenhang gebracht. Die Daten einer inhalativen Pilotstudie mit geringer Tierzahl ergeben keinen Hinweis auf eine reproduktionstoxische Wirkung. In In-vitro-Testsystemen und In-vivo-Studien an Mäusen ist Perfluorbutylethylen nicht genotoxisch. Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

Konkrete Informationen zu Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Perfluorbutylethylen im Organismus von Versuchstieren liegen nicht vor. Die bei halogenierten Olefinen mögliche Ausbildung eines Epoxids könnte als metabolischer Zwischenschritt in Betracht gezogen werden. Aufgrund der nach Exposition gegenüber  $50\,000\text{ ml Perfluorbutylethylen/m}^3$  im Harn von Ratten nachgewiesenen erhöhten Konzentration von Fluorid (Kennedy 1990) ist von einer von anderen Fluor-Kohlenwasserstoffverbindungen bekannten Defluorierung auszugehen.

## **4 Erfahrungen beim Menschen**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## **5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **5.1 Akute Toxizität**

#### **5.1.1 Inhalative Aufnahme**

An Mäusen, die über 1 Stunde gegenüber  $7178\text{ ml Perfluorbutylethylen/m}^3$  ( $73\,290\text{ mg/m}^3$ ) exponiert waren, wurde keine akute toxische Wirkung beobachtet (Kennedy 1990).

### **5.1.2 Orale Aufnahme**

Die orale Applikation von 25 000 mg Perfluorbutylethylen/kg KG (Reinheit 99%) führte bei 10 männlichen CD-Ratten in einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen nicht zum Tod. Bei einem Tier zeigte sich Blutandrang (k. w. A.) und zu Beginn geringer Gewichtsverlust (DuPont 1980 c).

## **5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

### **5.2.1 Inhalative Aufnahme**

In einem 2-Wochen-Inhalationsversuch an Ratten (Gruppen zu je 20 Tieren) gegenüber 0, 500, 5000 oder 50 000 ml/m<sup>3</sup> (0, 5100, 51 050 oder 510 500 mg/m<sup>3</sup>) Perfluorbutylethylen über 6 Stunden pro Tag an 5 Tagen der Woche wurden keine Zeichen einer adversen Wirkung gesehen. Eine geringe Erhöhung des Fluoridgehalts im Urin wurde bei der höchsten Expositionsgruppe festgestellt (k. w. A.; Kennedy 1990). In einer nach OECD-Richtlinie 412 durchgeführten Inhalationsstudie über 28 Tage wurden je Gruppe 5 weibliche oder männliche Wistar-Ratten (Alter ca. 8 Wochen) eingesetzt. Die Tiere wurden über die Nase gegenüber unbelasteter Luft oder gegenüber 400, 2000 oder 10 000 ml Perfluorbutylethylen/m<sup>3</sup> (4084, 20 420 oder 120 100 mg/m<sup>3</sup>) exponiert. Die Expositionsdauer betrug 6 Stunden/Tag über 28 aufeinander folgende Tage. Die Probennahme zur Bestimmung hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter und zur Urinanalyse wurde nach dem Expositionszeitraum durchgeführt. Nach Tötung der Tiere wurde bei allen Tieren eine Nekropsie und bei den Tieren der Kontrollgruppe sowie der höchsten Konzentrationsgruppe eine histologische Untersuchung der entnommenen Proben durchgeführt. Zur Bestimmung des NOAELs wurden auch Proben der Leber von den Tieren der mittleren und niedrigsten Konzentrationsgruppe genommen. Bei den klinisch-chemischen und hämatologischen Parametern zeigten die weiblichen Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe reduzierte Phosphatkonzentration. Die Abnahme der Thromboplastinzeit bei den männlichen Tieren der Konzentrationsgruppe 10 000 ml/m<sup>3</sup> wird mit einer erhöhten Proteinsynthese in der Leber in Zusammenhang gebracht. Bei 10 000 ml/m<sup>3</sup> trat keine relevante Abweichung bezüglich der Organgewichte auf. Jedoch wird in dieser Gruppe von vereinzelten, sehr leichten bis leichten histopathologischen Veränderungen einzelner Organe berichtet. Bei je 1 von 5 Tieren wurde eine alveoläre Histiozytose festgestellt. 1 der 5 weiblichen Versuchstiere zeigte eine sehr leichte, fokale, interstitielle entzündliche Zellinfiltration. Im Bereich Larynx konnte weiterhin bei einem von 5 männlichen und bei 2 von 5 weiblichen Tieren eine minimale fokale bis multifokale submuköse entzündliche Zellinfiltration festgestellt werden. Weiterhin war bei 4 von 5 der männlichen Versuchstiere eine hepatozelluläre zytoplasmatische Vakuolisierung feststellbar. Der NOAEL wurde mit 2000 ml/m<sup>3</sup> angegeben (DuPont 2001 a).

### **5.2.2 Orale Aufnahme**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## **4 Perfluorbutylethylen**

### **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

#### **5.3.1 Haut**

Bei 6 männlichen Albino-Kaninchen wurden in einem okklusiven Test je 0,5 ml (710 mg) der unverdünnten Testsubstanz (Reinheit 99%) auf die rasierte Haut aufgetragen. Die Auswertung nach 24-stündiger Applikation und 24 Stunden nach der Applikation ergab keine positive Reaktion (DuPont 1980 b).

#### **5.3.2 Auge**

Am Kaninchenauge wurde 0,1 ml (142 mg) unverdünntes Perfluorbutylethylen (Reinheit 99%) bei einem männlichen Tier in den Konjunktivalsack eingetragen. Untersuchungen der Cornea, der Iris und der Bindehaut wurden 1 und 4 Stunden sowie 1, 2 und 3 Tage nach Applikation durchgeführt. Die beobachtete leichte Konjunktivitis sowie die schwache Eintrübung der Cornea war innerhalb von 2 Tagen vollständig reversibel. Die Substanz ist schwach reizend am Auge. Ein primärer Reizindex ist nicht angegeben (DuPont 1980 a).

### **5.4 Allergene Wirkung**

Nach OECD-Richtlinie 406 wurde an 15 männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen ein Maximierungstest zum hautsensibilisierenden Potenzial von Perfluorbutylethylen (100%) durchgeführt. Als Positiv-Kontrollen dienten Tiere des gleichen Stamms, die in einem anderen Versuch mit Benzocain behandelt worden waren. Während der Induktionsphase des Tests, nach intrakutaner Applizierung des reinen, unverdünnten Stoffes, waren nach 25 bzw. 48 Stunden bei allen Versuchstieren geringfügige bis mäßige Erytheme feststellbar. Weiterhin konnte nach einer durch Auftragung von Laurylsulfat initiierten Irritation und anschliessender Applikation von unverdünntem Perfluorbutylethylen bei allen Versuchstieren nach 49 Stunden mässige Reizerscheinungen der behandelten Hautflächen herbeigeführt werden. Eine hautsensibilisierende Wirkung zeigte sich nicht (DuPont 2001 d).

### **5.5 Reproduktionstoxizität**

In einem orientierenden Versuch wurden CD-Ratten (7 Tiere pro Gruppe) vom Tag 6–15 der Trächtigkeit inhalativ gegen Perfluorbutylethylen exponiert (0, 1000, 70000 ml/m<sup>3</sup>; 6 Stunden/Tag). Alle Tiere überlebten die Expositionen und wurden am Tag 21 der Trächtigkeit getötet. Die Feten wurden gewogen und nach Anfärbung auf äußerlich erkennbare Skelettveränderungen untersucht. Eine makroskopische Untersuchung der Organe erfolgte nach deren Entnahme. An den Muttertieren der niedrigsten Expositionsgruppe konnten keine substanzbedingten Effekte beobachtet werden. In der höchsten Expositionsgruppe kam es hingegen zu einer deutlich geringeren Gewichtszunahme (minus 30%) der Tiere über den Expositionszeitraum, einhergehend mit verminderter Futteraufnahme. Bei den Feten zeigten sich keine konzentrationsabhängigen Befunde. Aufgrund der geringen Tierzahl ist jedoch eine abschließende Bewertung des Endpunktes Reproduktionstoxizität nicht möglich (DuPont 1981 b).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Die extrem geringe Löslichkeit von Perfluorbutylethylen in wässrigen Medien ist für die technische Durchführung von Genotoxizitätstests in vitro und für die Ergebnisbewertung ein gravierendes Hindernis.

Im Platteninkorporationstest mit den *Salmonella-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537, die mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix) durchgeführt wurden, zeigte die Substanz bis 10000 µg/Platte keine mutagene Wirkung. Zytotoxizität wurde bei dieser Konzentration nicht beobachtet. Höhere Konzentrationen wurden nicht getestet (DuPont 1980 d). Eine weitere Untersuchung erfolgte mit dem HPRT-Test, durchgeführt an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters. Der Test erfolgte ohne metabolische Aktivierung. Bedingt durch die schlechte Löslichkeit des Perfluorbutylethylens, selbst unter Zuhilfenahme entsprechender Lösungsvermittler, wurde die übliche Nährlösung durch die reine, unverdünnte Testsubstanz (ohne Zellkulturmedium) über 0 bis 4 Stunden ersetzt. Unter diesen Bedingungen ergab die Auswertung des Testes, nach Inkubation über 1, 2 und 3 Stunden, keine Erhöhung der Anzahl mutierter Zellen. Bei der Auswertung des Zellwachstums (plating efficiency) war eine Abnahme der Zellen auf 71 bis 47% der mit der Testsubstanz behandelten Kulturen festzustellen (DuPont 2001 b).

### 5.6.2 In vivo

Ein Mikronukleustest mit 4 Gruppen von je 10 NMRI-Mäusen (5 männliche, 5 weibliche Tiere; Positivkontrollgruppe, Negativkontrollgruppe, zwei Gruppen behandelter Tiere) erfolgte mit einer einmaligen oralen Applikation 2000 mg Perfluorbutylethylen/kg KG als Emulsion in 1%iger Carboxymethylcellulose-Lösung. Alle behandelten Tiere überlebten ohne Anzeichen von Schädigung. Nach 24 und 48 Stunden betrugen die Inzidenzen mikrokernhaltiger Erythrozyten bei den Perfluorbutylethylen-behandelten Tieren 0,51 und 0,46%; der entsprechende Wert der Lösungsmittelkontrolle lag bei 0,46%, der der Positiv-Kontrolle mit Cyclophosphamid bei 4,26%. Ein Effekt der Perfluorbutylethylen-Behandlung ist somit nicht erkennbar, jedoch liegen die Werte der Kontrollgruppe und der Perfluorbutylethylen-behandelten Gruppen im Vergleich zum historischen Kontrollwert desselben Labors von ca. 0,2% insgesamt ungewöhnlich hoch (DuPont 2001 c).

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Bewertung

Dokumentierte Daten der Wirkung von Perfluorbutylethylen auf den Menschen liegen nicht vor. Bei einer 28-Tages-Studie an Ratten wurde ein NOAEL von 2000 ml/m<sup>3</sup> bestimmt. Aufgrund der Hinweise auf eine erhöhte Fluorid-Ausscheidung im Urin von

## 6 Perfluorbutylethylen

Ratten wären längerfristige Untersuchungen erforderlich, um einen MAK-Wert aufzustellen. Perfluorbutylethylen wird daher dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung haben zu negativen Ergebnissen geführt. Diese wurden von der Kommission evaluiert. Da jedoch keine Studien zum Metabolismus der Substanz vorliegen, kann auch nicht eindeutig geklärt werden, inwieweit diese Ergebnisse durch die Schwerlöslichkeit der Substanz in den eingesetzten Medien bedingt sind. Daten zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

Mangels geeigneter Daten wird eine Markierung mit „H“ nicht vorgenommen. Wegen des negativen Sensibilisierungstests wird nicht mit „S“ markiert. Eine Einstufung als Keimzellmutagen ist auf der Basis der vorhandenen Daten nicht angezeigt.

## 7 Literatur

- DuPont (1980 a) Eye irritation test in rabbits. Haskell Laboratory data, MR-3931-001, HL-1005-80, unveröffentlichte Studie
- DuPont (1980 b) Skin irritation test on rabbits. Haskell Laboratory data, MR-3931-001, HL-1006-80, unveröffentlichte Studie
- DuPont (1980 c) Oral LD<sub>50</sub> test in rats. Haskell Laboratory data, MR-3931-001, HL-1007-80, unveröffentlichte Studie
- DuPont (1980 d) Mutagenicity evaluation in Salmonella/typhimurium. Haskell Laboratory data, MR-3931-002, HL-1072-80, unveröffentlichte Studie
- DuPont (1981 b) Embryofetal toxicity and teratogenicity study of perfluorobutylethene (PFBE) by inhalation in the rat. Bio/Dynamics, Division of Biology and Safety Evaluation Project No. 81-2571. MR-4122-001, HLR-93-82, unveröffentlichte Studie
- DuPont (2001 a) 28-Day inhalation toxicity study of Zonyl® PFBE in Wistar (WU) rats, Fraunhofer ITA (Institut Toxikologie und Aerosolforschung), Study No. 02 G 01001, unveröffentlichte Studie
- DuPont (2001 b) In vitro mammalian cell HPRT-Test (V79 Chinese Hamster cells) with Zonyl®, Fraunhofer ITA, Study No. 02 G 01010, unveröffentlichte Studie
- DuPont (2001 c) Micronucleus test with Zonyl® in mice, Fraunhofer ITA, Study No. 02 G 01011, unveröffentlichte Studie
- DuPont (2001 d) Examination of Zonyl® PFBE in guinea-pigs according to Magnusson and Kligman, LPT (Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG) Report No. 13610/00, unveröffentlichte Studie
- Kennedy Jr GL (1990) Toxicology of fluorine-containing monomers. Crit Rev Toxicol 21: 149–170

abgeschlossen am 28.02.2002