# AKTUELLE INFORMATION ZUR TOXIKOLOGISCHEN SITUATION VON CHINOSOL W

E. Ebert und K.-H. Leist, Hoechst Aktiengesellschaft

Einleitung: 8-Hydroxychinolinsulfat ist ein gelbes, kristallines Pulver von safranartigem Geruch, das bei oralem Kontakt einen intensiven salzigen, bitteren Geschmack verursacht. In wässrigen Medien ist 8-Hydroxychinolinsulfat unter Freisetzung von 8-Hydroxychinolin sehr gut löslich. Von den chemischen Eigenschaften des 8-Hydroxychinolin ist die Fähigkeit zur Bindung von Schwermetallkationen durch Chelat-Bindung herauszuheben. Aufgrund seiner biologischen Wirkung besitzt 8-Hydroxychinolin bzw. das Sulfatsalz ausgeprägte fungizide und bakterizide Eigenschaften, aus denen sich zahlreiche humantherapeutische Anwendungen ableiten. In der Bundesrepublik Deutschland ist 8-Hydroxychinolinsulfat zur Zeit als Dermatikum (Chinosol®-Vaseline), in Form wässriger Lösungen (0,1 - 0,2 %ig) als Desinfektionsmittel sowie Antiseptikum (Chinosol®) und als Mund- und Rachentherapeutikum in Form von Gurgeltabletten als Arzneimittel zugelassen.
Unter der Bezeichnung Chinosol W findet 8-Hydroxychinolinsulfat aufgrund seiner fungiziden Wirkung als Pflanzenschutzmittel der Hoechst AG in Form von 0,1 und 0,5 %igen wässrigen Lösungen Anwendung bei der Botrytisbekämpfung im Rahmen der Propfrebenherstellung.
Diese Zulassung ist in der Bundesrepublik Deutschland aus formalen Gründen (kommunikative Schwierigkeiten zwischen BBA und Hoechst AG), nicht jedoch aus toxikologischen Gründen am 31. Oktober 1984 erloschen. Eine baldige Wiedererlangung der Zulassung von Chinosol W wird erwartet. Auf die Registrierungs-Situation wird im nächsten Vortrag noch im Detail eingegangen. In den USA ist das Kupfersalz von 8-Hydroxychinolin bei der EPA als Fungizid registriert.

## Aktueller toxikologischer Erkenntnisstand zu Chinosol W

Akute Toxizität: Die Prüfung der akuten Toxizität von Chinosol W ergab unter Berücksichtigung der praxisrelevanten Applikationswege folgende LD50-Werte:

| Spezies | Geschlecht | Applikationsart | LD50 (mg/kg Kgw.) |
|---|---|---|---|
| Ratte | männlich | oral | 2038 - 3100 |
| Ratte | weiblich | oral | 2330 - 4050 |
| Hund | männlich | oral | > 2520 ≤ 3180 |
| Hund | weiblich | oral | > 1200 ≤ 2520 |
| Ratte | männl. u. weibl. | dermal | > 4000 |
| Ratte, Kaninchen Katze, Meerschwein | | inhalativ 4 h, 0,5 %ig | > 4200 mg/m³ |

Als Vergiftungssymptome wurden nach Verabreichung subletaler und letaler Dosen u.a. Sedation, Ataxie und Koma, bei den Hunden zusätzlich Emesis und Salivation beobachtet. Der Tod trat zumeist nach klonisch-tonischen Krämpfen ein. Nach dermaler sowie inhalativer Applikation konnten keine Vergiftungssymptome erfaßt werden. Aufgrund dieser Toxizitätsdaten besitzt Chinosol W eine geringe akute Giftigkeit und ist somit nicht klassifizierungspflichtig.

- Wirkung an Auge und Haut: Die Prüfung der Reizwirkung am Auge von Kaninchen ergab, daß bis zu 5 %ige wässrige Lösungen von Chinosol W nicht reizend sind. Höhere Konzentrationen von Chinosol W verursachen leichte reversible Augenreizungen sowie kurzzeitige lokale Schmerzreaktionen. In der Prüfung zur dermalen Reizwirkung erwiesen sich 90 %ige wässrige Lösungen als nicht reizend. Aus der langjährigen dermatologischen Anwendung ergeben sich jedoch Hinweise auf eine schwach allergene Wirkung von Chinosol W.

Fütterungsstudien an Ratte und Maus mit 8-Hydroxychinolin

Subakute orale Toxizität: In einer subakuten (14 Tage) Fütterungsstudie an Ratten und Mäusen wurde 8-Hydroxychinolin (freie Base von Chinosol W) in Konzentrationen von 3 000 bis 50 000 ppm über das tägliche Futter verabreicht. Aufgrund dieser Untersuchungen ergaben sich folgende 'No Observable Effect Level' (NOEL):

Ratte - 6 000 ppm  Maus - 3 000 ppm

Subchronische orale Toxizität: In einer subchronischen (13 Wochen) Fütterungsstudie wurde 8-Hydroxychinolin an Ratten in Prüfkonzentrationen von 800 bis 12 000 ppm und an Mäusen in Prüfkonzentrationen von 400 bis 6 000 ppm über das tägliche Futter verabreicht. In dieser Studie ergaben sich folgende 'No Observable Effect Level' (NOEL):

Ratte - 1 500 ppm  Maus - 3 000 ppm

Chronische orale Toxizität und Kanzerogenität: Zur Beurteilung der krebserzeugenden Wirkung von 8-Hydroxychinolin lagen bis 1976 unter Verwendung verschiedener Applikationswege mehre-re Untersuchungen vor. In ihrer Bewertung von 1977 kam die Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer der WHO zu dem Schluß, daß diese Daten zur Beurteilung des onkogenen Potentials für den Menschen unzureichend sind.
Neuere aussagekräftige chronische Fütterungsstudien an Ratten (Prüfkonzentrationen 1 000 bzw. 1 500 und 3 000ppm) und Mäusen (Prüfkonzentrationen 1 500 und 3 000 ppm) haben jedoch keine Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung von 8-Hydroxychinolin erkennen lassen. In diesen Studien ergaben sich folgende 'No Observable Effect Level' (NOEL):

Ratte - 1 500 ppm  Maus - 1 500 ppm

Die Verträglichkeit der vergleichsweise hohen Prüfkonzentrationen nach chronischer Verabreichung ist sicherlich auch darauf zurückzuführen, daß 8-Hydroxychinolinsulfat - wie an Hunden und Ratten nachgewiesen - äußerst rasch vollständig über den Harn ausgeschieden werden.

Mutagenität: Aufgrund der vorliegenden 'in vitro' Mutagenitätsprüfungen an Zellkulturen von menschlichen Lymphozyten ergeben sich Hinweise auf Effekte an Chromosomen durch 8-Hydroxychinolinsulfat.
Die Relevanz der Ergebnisse sollte durch 'in vivo' Experimente, unter Berücksichtigung der in Praxis möglichen Exposition überprüft werden.

Schlußfolgerung: Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten, die zur Abschätzung eines toxikologischen Risikos durch Chinosol W geeignet sind, einschließlich der langjährigen Erfahrungen am Menschen ergeben sich aus dem sachgemäßen Umgang mit Chinosol W keine besonderen gesundheitlichen Risiken. Dies gilt insbesondere da nur eine kurzfristige dermale Exposition im Rahmen der fungiziden Behandlung von Reisern durch Eintauchen in stark verdünnte wässrige Lösungen von Chinosol W möglich ist.

Reuß, Hans-Ulrich; Pross Ludwig

Verkauf Landwirtschaft
- Reg. Pflanzenschutz -

Möglichkeiten und Methoden zur Beseitigung von Restbrühen des Chinosols

Sehr geehrte Damen und Herren,

erlauben Sie mir bitte, an den Anfang meines Referates einige Anmerkungen zu stellen, die mit meinem Thema nicht unmittelbar in Zusammenhang stehen. Mein Kollege, Herr Dr. Ebert, hat Ihnen soeben über den aktuellen Stand der Toxikologie von Chinosol W berichtet. Ich will Sie nun kurz über die aktuelle Zulassungssituation informieren. Leider unbestreitbare Tatsache ist, daß in der Bundesrepublik Deutschland für Chinosol W wegen Zeitablaufs der Zulassungsfrist im Augenblick keine Zulassung mehr besteht.

Dies ist auf zwei Umstände zurückzuführen. Zum einen konnte zwischen der Biologischen Bundesanstalt und uns nicht mehr rechtzeitig genug geklärt werden, daß in 1984 ein Wiederzulassungsantrag durch uns zu stellen gewesen wäre. Infolge besonderer Gegebenheiten, auf die ich hier nicht eingehen möchte, dürfte ~~gewiß~~ dieser Sachverhalt nicht zu unseren Lasten gehen. Zum anderen kann nicht zuletzt wegen des enormen zeitlichen und finanziellen Aufwandes erst im 1. Quartal 1985 die toxikologische Situation, einen Überblick haben Sie ja vorhin bekommen, soweit entsprechend den neuen Zulassungsanforderungen belegt werden, daß dem Bundesgesundheitsamt eine Bewertung ermöglicht wird.

Wenn Sie den Vergleich mit dem "Königlichen Spiel" erlauben, liegt hier gewissermaßen eine Pattsituation vor. Auf der einen Seite, eine wenn auch nur theoretisch gegebene Voraussetzung eine Pauschalverlängerung einzuklagen, auf der anderen Seite die verständliche Haltung des Bundesgesundheitsamtes, den Zulassungsrahmen nicht zuletzt wegen der öffentlichen Diskussion um die Pflanzenschutzmittel enger zu fassen. Ich möchte aber hier ganz eindeutig betonen, daß es mir mit diesem kurzen Aufzeigen der derzeit bestehenden Problematik nicht um den unzulässigen Versuch einer Schuldzuweisung geht. Wir hoffen jedoch, in kurzer Zeit in ausreichendem Maße die Voraussetzung für eine Einvernehmenserklärung seitens des BGA geschaffen zu haben.

Ich sollte in diesem Zusammenhang aber auch erwähnen, daß der Wirkstoff 8-Hydroxychinolin im humanmedizinischen Bereich die Zulassung noch bis 1989 hat und, wie immer wieder in der medizinischen Fachliteratur belegt ist, mit Erfolg in der dermatologischen Praxis angewendet wird.