

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**

**TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG**

**Ausgabe 06/00**

ISSN 0937-4248

# Chloracetamid

**Nr. 8**

CAS-Nr. 79-07-2



**BG Chemie**

Berufsgenossenschaft der  
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie  
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg  
Telefon: 06221 523 (0) 400  
E-Mail: [praevention@bgchemie.de](mailto:praevention@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de](http://www.bgchemie.de)

# Chloracetamid

## Chloroacetamide

### 1 Zusammenfassung und Bewertung

Chloracetamid erweist sich bei akuter oraler bzw. dermaler Applikation als giftig. Die orale LD<sub>50</sub> für die Ratte liegt bei 138 mg/kg Körpergewicht und für die Maus bei 150 mg/kg Körpergewicht. Bei der dermalen Applikation von 400 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht an Kaninchen starben nach 1- bis 3maliger Behandlung 3 von 5 Tieren.

Chloracetamid wirkt leicht hautreizend, wenn es für 4 Stunden mit physiologischer Kochsalzlösung angeteigt auf die geschorene Haut von Kaninchen appliziert wird. Untersuchungen mit verdünnten Lösungen von Chloracetamid am Kaninchen und Meerschweinchen weisen auf eine hautreizende Wirkung nach einmaliger Applikation hin. Nach wiederholter Applikation auf die Kaninchenhaut entwickeln sich entzündliche degenerative Hautveränderungen. Chloracetamid besitzt augenreizende Wirkungen. Im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 406 wirkt Chloracetamid am Meerschweinchen eindeutig hautsensibilisierend, während sich in älteren, nicht den heutigen Prüfrichtlinien entsprechenden Untersuchungen kein hautsensibilisierendes Potential der Verbindung gezeigt hat. Somit kommt dem Stoff eine hautsensibilisierende Wirksamkeit im Tierversuch zu.

In 30-Tage-Versuchen an weiblichen Kaninchen ist es in letalen Dosen  $\geq 25$  mg/kg Körpergewicht dosisabhängig zu Lähmungserscheinungen der Extremitäten bei der subkutanen und intravenösen Applikation von Chloracetamid gekommen, während histopathologische Befunde an den Organen nicht festgestellt worden sind und auch die Urinalysen normal gewesen sind. Nach Behandlung mit 25 mg/kg Körpergewicht ist der Hämoglobingehalt vermindert gewesen. Alle mit höheren Dosen (50 und 100 mg/kg Körpergewicht) behandelten Tiere sind verendet. In einem entsprechenden Versuch mit dermaler Applikation sind ab 100 mg/kg Körpergewicht Fett-einlagerungen in Leber und Herz und Hämosiderin-Ablagerungen in der Milz beobachtet worden. Bis zu 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (subkutan und intravenös) sind von Kaninchen schädigungslos vertragen worden, 25

mg/kg Körpergewicht/Tag haben bei dermalen Verabreichung noch zu lokalen, nicht aber zu systemischen Veränderungen geführt. In einem 90-Tage-Fütterungsversuch an Ratten ist es bei einer täglichen Dosis von ca. 50 mg/kg Körpergewicht zu verzögerter Körpergewichtsentwicklung, Leukozytose und bei den männlichen Tieren zu Hodenschädigungen gekommen, die auch nach einer 4wöchigen Nachbeobachtungszeit nur teilweise reversibel gewesen sind. Tägliche Dosen von 10 und 20 mg/kg Körpergewicht sind ohne substanzbedingte Veränderungen vertragen worden. Eine weitere Studie an Ratten über 3 Monate bestätigt diese Befunde: Mit einer täglichen Dosis von 50 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht ist bei den männlichen Tieren eine deutliche Erniedrigung der Hodengewichte sowie eine ausgeprägte Störung der Spermatogenese erzeugt worden. Die weiblichen Tiere haben mit einer Vergrößerung der Schilddrüse reagiert. Auch eine Dosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht hat noch diese Effekte gezeigt, wenn auch in abgeschwächter Form. Andere substanzbedingte Schädigungen sind nicht nachgewiesen worden.

Chloracetamid wirkt *in vitro* im Salmonella/Mikrosomen-Test weder mit noch ohne metabolische Aktivierung genotoxisch. Auch *in vivo* im Chromosomenaberrationstest am Chinesischen Hamster mit Befundung des Knochenmarks und der Spermatogonien, im Mikronukleustest am Chinesischen Hamster und an der Maus und im Dominant-Letal-Test an der Maus ist Chloracetamid nicht mutagen. Nur ein *in vitro*-Fluktuationstest mit *Klebsiella pneumoniae* ist positiv gewesen. Somit kann eine mutagene Wirkung von Chloracetamid nach den vorliegenden Befunden nicht angenommen werden.

Die vorliegenden orientierenden Teratogenitätsuntersuchungen an Ratten mittels einmaliger Applikation (subkutan oder intraperitoneal) an bestimmten Trächtigkeitstagen und in einem Fall Aufzucht der Jungtiere ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung von Chloracetamid, jedoch sind 50 % der Jungtiere nach der Geburt verendet, wenn die Muttertiere mit einer hohen Dosis (ca. 70 % der LD<sub>50</sub>) behandelt worden sind. Werden männliche Mäuse in einem Dominant-Letal-Test einmalig mit einer im Bereich der LD<sub>50</sub> liegenden Dosis an Chloracetamid intraperitoneal behandelt und dann in wöchentlichen Abständen verpaart, so kommt es innerhalb der ersten 3 Wochen zur Reduzierung des Fertilitätsindex, der Anzahl an Implantationen und an lebensfähigen Feten. Bei der Behandlung männlicher Ratten mit sonst kaum toxischen Dosen an Chloracetamid (2, 10 und 50

mg/kg Körpergewicht/Tag) über 3 Monate wird eine Verkleinerung und Gewichtserniedrigung von Hoden und Nebenhoden bei der höchsten Dosis beobachtet. Histopathologisch wird eine starke Störung der Spermatogenese und Zytotoxizität beobachtet. Am Ende einer Nachbeobachtungszeit von 29 Tagen finden sich Zeichen einer teilweisen Regeneration im Bereich der Hodentubuli. In einer weiteren Studie, in der männliche Ratten ebenfalls über 3 Monate 12,5 und 50 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht täglich erhalten haben, treten bei beiden Dosierungen dosisabhängig Erniedrigungen der Hodengewichte und starke Störungen der Spermatogenese bis zum vollständigen Verschwinden der ausgereiften Spermien auf. Die Ergebnisse zeigen, daß Chloracetamid erhebliche Schädigungen an den Hoden von Ratten verursacht und die männliche Fertilität beim Versuchstier beeinträchtigen kann.

Hohe Dosen von Chloracetamid führen sowohl in vitro als auch in vivo zu einer Verringerung des Glutathion-Gehaltes der Leberzellen, zur Steigerung der Lipidperoxidation und zu degenerativen Leberveränderungen.

Beim Menschen wirken verdünnte wäßrige Lösungen von Chloracetamid nicht reizend an der Haut. Es ist jedoch durch zahlreiche Berichte belegt, daß Chloracetamid Kontaktallergien beim Menschen auslösen kann.

Chloracetamid wurde in die Kategorie R<sub>F</sub>3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) des Menschen zur Besorgnis Anlaß geben“ in der TRGS 905 gemäß den EU-Einstufungskriterien legal eingestuft und mit R43 als sensibilisierend gekennzeichnet (TRGS 905, 2000).

## **Summary and assessment**

*Chloroacetamide proves to be toxic upon acute oral administration and dermal application. The oral LD<sub>50</sub> values for the rat and the mouse are 138 mg/kg body weight and 150 mg/kg body weight, respectively. Following application of 400 mg chloroacetamide/kg body weight to the skin of rabbits, 3 out of 5 animals died after 1 to 3 treatments.*

*Chloroacetamide has a slightly irritant effect on the skin when made into a paste with physiological saline solution and applied to the shorn skin of rabbits. Studies with diluted solutions of chloroacetamide indicate a skin-irritating potential in rabbits and guinea pigs following a single application. On repeated application to the skin of the rabbit, inflammatory degenerative skin changes develop. Chloroacetamide has an irritant effect on the eye. In the Magnusson and Kligman maximisation test carried out in accordance with OECD guideline No. 406, chloroacetamide causes clear sensitisation of the guinea pig skin. This is in contrast, however, to less recent studies which were not carried out in accordance with current guidelines for testing. Those studies did not show the substance to have any skin-sensitising potential. Chloroacetamide is therefore now assessed as having a skin sensitising potential in animal studies.*

*In 30-day studies in female rabbits, lethal doses of  $\geq 25$  mg/kg body weight resulted in dose-dependent paralysis of the extremities following subcutaneous and intravenous administration of chloroacetamide. However, no histopathological changes were observed in the organs, and urinalysis findings were normal. Upon treatment with 25 mg/kg body weight, haemoglobin content was decreased. All animals treated with higher doses (50 and 100 mg/kg body weight) died. In a corresponding study with dermal application, fatty infiltration of the liver and the heart and deposition of haemosiderin in the spleen were observed at doses of 100 mg/kg body weight and above. Doses of up to 10 mg/kg body weight/day (subcutaneous and intravenous administration) were tolerated by rabbits without causing any damage; 25 mg/kg body weight/day applied to the skin caused local but not systemic changes. In a 90-day feeding trial in rats, a daily dose of approx. 50 mg/kg body weight resulted in retarded body weight development, leucocytosis and, in the male rats, testicular damage. These signs of toxicity were not fully reversible even after a follow-up observation period of 4 weeks. Daily doses of 10 mg/kg and 20 mg/kg body weight were tolerated*

*without any substance-related changes. These findings were confirmed by a further study in rats which was conducted over a period of 3 months. In that study, a daily dose of 50 mg chloroacetamide/kg body weight caused a marked reduction in testicle weights in the males as well as severe impairment of spermatogenesis. The female rats reacted to the substance with enlarged thyroid glands. These effects were seen even at the low dose of 12.5 mg/kg body weight, but they were less pronounced. No other types of substance-related damage have been detected.*

*In the Salmonella/microsome assay in vitro, chloroacetamide does not exhibit any genotoxic potential, either with or without metabolic activation. In vivo, as well, chloroacetamide is not mutagenic in the Chinese hamster chromosome aberration test with examination of the bone marrow and the spermatogonia, in the Chinese hamster and mouse micronucleus tests and in the dominant lethal test in the mouse. Only one in vitro fluctuation test in Klebsiella pneumoniae has given a positive result. Based on the available data, chloroacetamide can not be assumed to have a mutagenic potential.*

*Following single subcutaneous or intraperitoneal administration on particular days of gestation in exploratory teratogenicity studies, one of which included subsequent rearing, no indications of a teratogenic potential were found. However, 50% of the pups in the litters died after birth if the mothers were treated with a high dose of chloroacetamide (approx. 70% of the LD<sub>50</sub>). In the dominant lethal test, if male mice are treated once with an intraperitoneal dose of chloroacetamide in the LD<sub>50</sub> range and then mated at intervals of one week, decreases in fertility index and in the numbers of implantations and viable foetuses are observed in the first three weeks. Treatment of male rats with otherwise hardly toxic doses of chloroacetamide (2, 10 and 50 mg/kg body weight/day) for 3 months was observed to result in a reduction in testicular and epididymal size and weight at the highest dose. Histopathological examination revealed severe impairment of spermatogenesis, and cytotoxicity. At the end of the 29-day observation period there were signs of partial regeneration of the testicular tubules. In a further study, in which male rats were similarly treated for 3 months with 12.5 and 50 mg/kg body weight per day, both dosages resulted in dose-dependent reduction in testicular weights and severe impairment of spermatogenesis to the extent of complete absence of fully mature sperm cells. The results demonstrate that chloroacetamide causes considerable damage to*



*the testes of the rat and is capable of producing male hypofertility in experimental animals.*

*High doses of chloroacetamide lead to reduction in glutathione content in hepatocytes, increased lipid peroxidation and degenerative changes in the liver, both in vitro and in vivo.*

*In humans, diluted aqueous solutions of chloroacetamide are not irritating to the skin. However, numerous reports demonstrate that chloroacetamide can produce contact allergies in humans.*

*In the Federal Republic of Germany, chloroacetamide has been legally classified in the TRGS 905 and placed into category R<sub>F</sub>3 of substances potentially toxic to reproduction (i.e. substances which cause concern for human fertility); furthermore it has been assigned the risk phrase R43 indicating sensitisation (TRGS 905, 2000).*

## 2 Stoffname

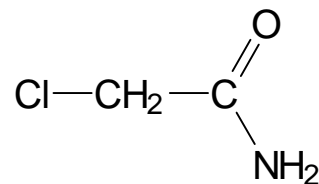
2.1	Gebrauchsname	Chloracetamid
2.2	IUPAC-Name	2-Chloracetamid
2.3	CAS-Nr.	79-07-2
2.4	EINECS-Nr.	201-174-2

## 3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Chloressigsäureamid  
 $\alpha$ -Chloroacetamide  
2-Chloroacetamide  
Mergal AF  
Microcide

## 4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel  $C_2H_4ClNO$

## 5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	93,5	
5.2	Schmelzpunkt, °C	121	(Lide und Frederikse, 1996)
		114 - 118	(Hoechst, 1981)
5.3	Siedepunkt, °C	225	(Lide und Frederikse, 1996)
		Zersetzungstemperatur über der Schmelztemperatur	(Hoechst, 1981)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,07 (bei 20 °C)	(Hoechst, 1981)
5.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	keine Information vorhanden	

5.6	Löslichkeit in Wasser	gut löslich 90 g/l (bei 20 °C) 170 g/l (bei 40 °C)	(Hoechst, 1981)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	leicht löslich in Dimethylsulfoxid und N-Dimethylformamid, in Isopropanol 40 g/l (bei 20 °C), in Butanol 35 g/l (bei 20 °C)	(Hoechst, 1977)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden	
5.9	pH-Wert	3,8 - 4,1	(Hoechst, 1985)
5.10	Umrechnungsfaktor	-	

## 6 Herstellung und Verwendung

### 6.1 Herstellung

Reaktion von Chloressigsäureethylester mit Ammoniak bzw. Chloracetylchlorid mit Ammoniumacetat (Berndt, 1991).

### 6.2 Verwendung

Als Konservierungsmittel mit sehr weiter Verbreitung, z. B. in Kosmetika, Arzneimitteln, Klebern, Haushaltsreinigern und industriellen Ölen (Hoechst, 1977; Berndt, 1991; BgVV, 1999).

## 7 Experimentelle Befunde

### 7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

### 7.2 Akute und subakute Toxizität

#### ***Akute Toxizität***

Die Daten zur akuten Toxizität von Chloracetamid sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

<b>Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von Chloracetamid</b>					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, Wistar, weiblich	oral	138	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	14 Tage	Hoechst, 1976
Maus	oral	150	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	Hoechst, 1981
Ratte, Long Evans	i.p.	50	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	Thiersch, 1971
Maus	i.p.	100	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	RTECS, 1997
Maus	intravenös	180	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	RTECS, 1997
Ratte	subkutan	70	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	von Kreybig et al., 1969
Maus	keine Angaben	155	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	Chung-hua, 1978
Kaninchen	keine Angaben	122	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	Chung-hua, 1978
Hund	keine Angaben	31	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angaben	Chung-hua, 1978
* soweit Angaben vorhanden sind					

Angaben über Vergiftungssymptome, Sektion, Nachbeobachtungszeit fehlen. Zum Teil ist den Literaturzitate auch der Zufuhrweg nicht zu entnehmen. Es kann aber trotzdem aus den recht einheitlichen Befunden geschlossen werden, daß es sich bei Chloracetamid um einen akut toxischen Stoff handelt, der als „giftig“ anzusehen ist. Die Bestimmung einer inhalativen Toxizität von Chloracetamid ist wegen des sehr geringen Dampfdruckes nicht möglich.

### ***Subakute Toxizität***

Gruppen von je 5 weiblichen Kaninchen (Gelbsilber, 1,6 bis 2,9 kg schwer) erhielten 25, 50, 100, 200 und 400 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht dermal an 30 aufeinanderfolgenden Tagen auf die enthaarte Nackenhaut verabreicht. Um ein Ablecken zu verhindern, wurden Kunststoffmanschetten um den Hals der Tiere gelegt. Chloracetamid wurde als 40prozentige Suspension in Wasser in den verschiedenen Dosierungen appliziert. Die Körpergewichtskontrolle erfolgte 3mal wöchentlich. Vor Versuchsbeginn und nach Abschluß der Substanzgabe wurden Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Heinz-Körper) und Harn (Eiweiß,

Zucker, Sediment) untersucht. Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Ovarien, Pankreas, Gehirn, Hypophyse, Schilddrüse wurden histopathologisch untersucht. Die Befunde sind in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Tabelle 2. Befunde nach 30tägiger dermaler Verabreichung von Chloracetamid an Kaninchen (Hoechst, 1967 a)</b>		
Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Befunde
25	0/5	Krustenbildung und Verdickung der Applikationsstelle
50	1/5	Krustenbildung und Verdickung der Applikationsstelle, sonst ohne Befund
100	0/5	Krustenbildung und Verdickung der Applikationsstelle, Körpergewichtsabnahme; Fetteinlagerungen in Leber und Herz, Hämosiderin-Ablagerungen in der Milz
200	0/5	gleiche Veränderungen wie bei 100 mg/kg Körpergewicht
400	3/5 (nach 1- bis 3maliger Behandlung)	Krustenbildung und Verdickung der Applikationsstelle, Körpergewichtsabnahme, Fetteinlagerungen in Leber und Herz, Hämosiderin-Ablagerungen in der Milz
Kontrollen (unbehandelt)	0/5	ohne Befund

Die 30malige Applikation von Chloracetamid in Dosen von 25 und 50 mg/kg Körpergewicht (als 40prozentige wäßrige Suspension) auf die Haut wurde außer lokalen Hautveränderungen ohne resorptive Schädigungen vertragen. Ab 100 mg/kg Körpergewicht kam es dosisabhängig zu Körpergewichtsabnahme sowie zu histopathologischen Veränderungen an Leber, Herz und Milz. 400 mg/kg Körpergewicht wirkten bei 3/5 Tieren tödlich. Die lokalen wie die histopathologischen Befunde an Leber, Niere und Milz waren ausgeprägter als bei den geringeren Dosen. Die Blut- und Urinanalysen zeigten in allen Dosisgruppen keine pathologischen Befunde (Hoechst, 1967 a).

In einem Versuch mit subkutaner Applikation wurde Chloracetamid an 30 aufeinanderfolgenden Tagen in Dosierungen von 2, 10, 25, 50 und 100 mg/kg Körpergewicht an weibliche Kaninchen verabreicht (Kontrolle 1 ml 0,9prozentige Kochsalzlösung/kg Körpergewicht; Versuchsaufbau, Untersuchungsparameter, Histologie etc. wie bei dem 30-Tage-Versuch mit dermaler Applikation; Hoechst, 1967 a). Die Befunde sind in Tabelle 3 dargestellt:

<b>Tabelle 3. Befunde nach 30tägiger subkutaner Verabreichung von Chloracetamid an Kaninchen (Hoechst, 1967 b)</b>		
Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Befunde
2	0/5	ohne Befund
10	0/5	ohne Befund
25	1/5	Lähmung der hinteren Extremitäten, Durchfall, Injektionsstelle verdickt; Abnahme des Hämoglobins
50	5/5 (nach 7 bis 13 Injektionen)	Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten, Verdickung der Nackenhaut, Durchfall; histopathologisch keine Veränderungen; Laboruntersuchungen nicht durchgeführt
100	5/5 (nach 1 bis 2 Injektionen)	keine Vergiftungssymptome berichtet; Laboruntersuchungen und Sektion nicht durchgeführt
Kontrollen (physiologische Kochsalzlösung)	0/5	ohne Befund

Chloracetamid führte somit bei subkutaner Applikation ab 25 mg/kg Körpergewicht zu dosisabhängigen Lähmungserscheinungen und zum Tod der Versuchstiere. Ein schädigender Einfluß auf das Blutbild ist nicht auszuschließen. Die histopathologischen Untersuchungen erbrachten keine Organveränderungen. Die Urinuntersuchungen waren ohne Befund (Hoechst, 1967 b).

In einem entsprechenden 30-Tage-Versuch (Versuchsaufbau, Untersuchungsparameter, Histologie etc. wie bei subkutaner Applikation; Hoechst, 1967 b) wurde Chloracetamid intravenös an 30 aufeinanderfolgenden Tagen weiblichen Kaninchen appliziert. Die Befunde sind in Tabelle 4 dargestellt.

<b>Tabelle 4. Befunde nach 30tägiger intravenöser Verabreichung von Chloracetamid an Kaninchen (Hoechst, 1967 c)</b>		
Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Befunde
2	0/5	ohne Befund
10	0/5	ohne Befund
25	1/5	Extremitätenlähmungen ab 13. Injektion, Durchfall, Körpergewichtsabnahme; geringe Abnahme des Hämoglobins; Organe histopathologisch ohne Befund
50	5/5 (nach 6 bis 15 Injektionen)	Extremitätenlähmungen ab 7. Injektion, Durchfall; Laboruntersuchungen nicht durchgeführt; Organe histopathologisch ohne Befund
100	5/5 (nach 1 bis 2 Injektionen)	keine Vergiftungssymptome berichtet; Laboruntersuchungen und Sektion nicht durchgeführt
Kontrollen	0/5	ohne Befund

Chloracetamid führte bei 30maliger intravenöser Applikation an Kaninchen ab 25 mg/kg Körpergewicht zu dosisabhängigen Lähmungserscheinungen und zum Tod der Versuchstiere. Die histopathologischen Untersuchungen erbrachten keine Organveränderungen. Die Urinuntersuchungen waren ohne Befund (Hoechst, 1967 c).

### **7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit**

Eine Prüfung auf hautreizende Eigenschaften wurde mit Chloracetamid an 3 Albino-Neuseeländer-Kaninchen (2,5 bis 2,8 kg schwer, 3 bis 5 Monate alt) entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 404 durchgeführt. Jedem Tier wurden 500 mg Chloracetamid (angeteigt mit 0,25 ml 0,9prozentiger Kochsalzlösung) auf die geschorene Haut im dorsalen Bereich des Rumpfes appliziert und mit einem semiokklusiven Verband abgedeckt. Nach einer Einwirkungszeit von 4 Stunden wurde der Verband entfernt und die Haut mit lauwarmem Wasser abgewaschen. Die Beurteilung erfolgte 30 Minuten, eine Stunde, 1, 2, 3 und 7 Tage nach Abnahme des Verbandes. Eines der Tiere zeigte eine Stunde bis 3 Tage nach Verbandabnahme eine sehr leichte Erythem- und Ödembildung, ein weiteres Tier eine mittlere Erythem- und Ödembildung und das dritte Tier eine schwere Erythembildung und eine mittlere Ödembildung. 7 Tage nach Verbandabnahme waren alle Reizerscheinungen reversibel. Die Autoren bezeichneten danach Chloracetamid als leicht reizend (Hoechst, 1993 a)

In einer Studie zur subakuten Toxizität (siehe Kapitel 7.2) wurde weiblichen Kaninchen der Gelbsilber-Rasse (1,9 bis 3,1 kg schwer) täglich Chloracetamid als 40prozentige Suspension in Wasser auf die enthaarte Nackenhaut appliziert und das Ablecken durch eine Kunststoffmanschette am Hals der Tiere verhindert, so daß der Stoff während des ganzen Tages auf der Applikationsstelle verblieb. Bei der Gruppe mit der niedrigsten Behandlungsdosis (0,063 ml/kg Körpergewicht der Suspension, entsprechend 25 mg/kg Körpergewicht) wurden bereits am ersten Tag „Verkrustungen“ der Haut beobachtet. Ab dem 4. bis 5. Behandlungstag waren Teile der behandelten Hautstellen „verhärtet“ (keine weiteren Angaben; Hoechst, 1967 a).

Wurden Meerschweinchen (Pirbright White) an der geschorenen Rückenhaut einmalig über 24 Stunden mit wäßriger Chloracetamid-Lösung behandelt, so wurden bei der Einwirkung von 0,5 ml einer 25prozentigen Lösung Erytheme beobachtet. Eine 9prozentige Lösung ergab keine Effekte (IBR, 1985).

In einem Maximierungstest am Meerschweinchen wurde Chloracetamid gelöst in Aceton eingesetzt. Es wurde berichtet, daß eine 3prozentige Lösung eine Entzündungsreaktion auf der Haut bei den Kontrolltieren auslöste (keine weiteren Angaben; Agren et al., 1980).

„CA 24“ (Abmischung von 70 % Chloracetamid und 30 % Natriumbenzoat) in 5prozentiger wäßriger Lösung (3,5 % Chloracetamid und 1,5 % Natriumbenzoat) bewirkte im Draize-Test (24stündige okklusive Applikation auf die rasierte und skarifizierte Haut des Kaninchens) keine Hautreizungen (IBR, 1981 a).

An 3 Albino-Neuseeländer-Kaninchen (2,9 bis 3,4 kg schwer, 3 bis 5 Monate alt) wurde ein Augenreiztest entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 405 mit Chloracetamid durchgeführt. Jedem Tier wurden einmalig 100 mg Chloracetamid in den Bindehautsack des linken Auges appliziert. Nach 24 Stunden wurde das Auge mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich ausgewaschen. Die Beurteilung der Augenschäden erfolgte 1, 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation. Das rechte Auge diente jeweils als Kontrolle. Nach einer bis 7 Stunden zeigten die Bindehäute der Tiere eine kräftige Rötung und Schwellung. Daneben trat eine Hornhauttrübung auf. Die Effekte bildeten sich nur langsam zurück und waren 21 Tage nach der Applikation reversibel. Die Autoren bezeichneten danach Chloracetamid als augenreizend (Hoechst, 1993 b).

An den Schleimhäuten des Kaninchenauges (6 Albino-Kaninchen) bewirkten 0,1 ml einer 5prozentigen „CA 24“-Lösung (Zusammensetzung siehe oben) keine Reizungen (IBR, 1981 b).

#### **7.4 Sensibilisierende Wirkung**

In einer Untersuchung zur sensibilisierenden Wirkung des Chloracetamids wurden Gruppen von je 5 Meerschweinchen (Stamm Dunkin-Hartley, 250 bis 450 g schwer) im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman (OECD-Richtlinie Nr. 406) mit Freundschem Adjuvans und Chloracetamid (pro analysi) in wäßriger Lösung intradermal behandelt. Chloracetamid wurde in Konzentrationen von 0,003, 0,01, 0,03, 0,1 und 0,3 % eingesetzt. Die Kontrollgruppe erhielt nur Freundsches Adjuvans. 7 Tage später wurde eine Chloracetamid-Lösung von 0,3 oder 30 % ohne Adjuvans in einem Polyethylenglykol-/Wasser-Gemisch 1 : 7 für 48 Stunden auf die Haut der Versuchstiere mit einem Okklusivverband aufgetragen. Die Kontrolltiere er-



hielten nur das Vehikel. Nach weiteren 12 Tagen erfolgte die Auslösung der Sensibilisierungsreaktion mit einer 5prozentigen Chloracetamid-Lösung in Polyethylenglykol-/Wasser-Gemisch 1 : 7 in allen Gruppen, einschließlich der Kontrollen, in dem die Lösung durch Okklusivverband 24 Stunden auf die geschorene Haut fixiert wurde. Die Ergebnisse wurden 24, 48 und 72 Stunden nach Abnahme des Okklusivverbandes abgelesen. Eine zweite Auslösung erfolgte 7 Tage nach der ersten in der gleichen Weise. Unabhängig von den eingesetzten Chloracetamid-Konzentrationen reagierten nach der ersten Auslösung 60 bis 100 % der mit Chloracetamid behandelten Tiere positiv (Kontrollen 0/5). Bei der zweiten Auslösung waren auch die Kontrolltiere durch die erste Auslösung sensibilisiert worden und 80 % der Tiere reagierten positiv. Die Autoren schlossen daraus, daß Chloracetamid ein starkes sensibilisierendes Potential besitzt, da ein hoher Anteil der Tiere in diesem Versuch sensibilisiert wurde und sogar die Kontrolltiere durch die erste Auslösung eine Allergie gegen Chloracetamid entwickelten und in der zweiten Auslösung eindeutig positive Befunde zeigten (Boman et al., 1996).

Die folgenden 4 Untersuchungen mit weitgehend negativen Befunden genügen nicht den in neuerer Zeit üblichen Prüfrichtlinien und weisen erhebliche methodische Mängel auf. So sind die für die Induktion und die Auslösung der allergischen Reaktion hier eingesetzten Chloracetamid-Konzentrationen im allgemeinen zu niedrig. Es kann daher nicht der Schluß gezogen werden, daß für Chloracetamid am Tier keine sensibilisierenden Eigenschaften nachgewiesen werden können:

In einer Untersuchung zur Sensibilisierung nach einer Methode von Magnusson und Kligman wurde Chloracetamid an 20 Meerschweinchen (Pirbright White) mit entsprechenden Kontrolltieren geprüft. Bei der Induktionsbehandlung kam eine 9prozentige wäßrige Lösung zur Anwendung, die im Vorversuch bei der Prüfung der primären Reizwirkung ohne Reaktion vertragen worden war, während 25- und 50prozentige Lösungen bzw. das unverdünnte Produkt Erytheme auslösten (bei Einwirkung über 24 Stunden). Die Prüfung einer eingetretenen Hautsensibilisierung wurde 14 Tage nach der letzten Behandlung im „Closed Patch Test“ mit Konzentrationen von 3, 1 und 0,3 % Chloracetamid in Wasser vorgenommen (entsprechend der Vorgabe des Auftraggebers). Zeichen einer Hautsensibilisierung wurden dabei nicht gesehen (IBR, 1985).

In einem offenen Epikutantest ohne Freundsches Adjuvans wurden je 10 weibliche Albino-Meerschweinchen (Pirbright White) jeweils über 4 Wochen 5mal wöchentlich lokal an der rasierten Flankenhaut mit einer 3- bzw. 1prozentigen Chloracetamid-Lösung (Reinheitsangaben über das Produkt, Angaben über Hautreaktionen fehlen) behandelt. 10 Tage nach Abschluß dieser Vorbehandlung wurde mit einer 0,2prozentigen Lösung an der gegenüberliegenden, unbehandelten Flankenhaut die Erfolgsreaktion ausgelöst. Sichere allergische Reaktionen konnten bei Verwendung einer 0,2prozentigen Chloracetamid-Lösung bei den vorbehandelten Meerschweinchen in beiden Gruppen nicht ausgelöst werden. In seinem sehr kurz gehaltenen Gutachten diskutiert der Autor, daß „früher bereits festgestellt worden wäre, daß bei Verwendung von Freundschem Adjuvans ein sensibilisierender Effekt von Chloracetamid bei Meerschweinchen nachzuweisen sei“ (keine weiteren Angaben; Schulz, 1984).

Es liegt eine weitere Untersuchung zur sensibilisierenden Wirkung mit dem Konservierungsmittel „CA 24“ (70 % Chloracetamid und 30 % Natriumbenzoat) nach einer modifizierten Buehler-Methode vor. 20 Meerschweinchen wurden mit 0,5 ml einer 0,3prozentigen „CA 24“-Lösung (Konzentration wurde vom Auftraggeber angegeben) einmal pro Woche über 3 Wochen an der geschorenen Haut der linken Flanke dermal behandelt. Das behandelte Hautareal wurde für 6 Stunden abgedeckt. 14 Tage nach der letzten Behandlung wurden die 20 behandelten und 10 Kontrollmeerschweinchen an der geschorenen Haut der rechten Flanke entsprechend mit einer 0,3prozentigen „CA 24“-Lösung behandelt und die Hautreaktion nach 2, 24 und 48 Stunden mit den Kontrollen verglichen. Dabei fanden sich keine Anzeichen einer Hautsensibilisierung (keine weiteren Angaben; IBR, 1981 c).

Ebenfalls an Meerschweinchen wurde mit Chloracetamid ein modifizierter Draize-Test durchgeführt. 10 Tiere von etwa 350 g Gewicht wurden verwendet und einer 2maligen Induktion und Auslösung (keine Angaben zu den verwendeten Konzentrationen) mit Chloracetamid unterzogen. Eines der 10 Tiere zeigte eine positive allergische Reaktion. Die Autoren diskutierten selbst, daß ihre Methode nur wenig sensibel sei und das negative Resultat mit Vorsicht interpretiert werden müsse (Johnson und Goodwin, 1985).

## 7.5 Subchronische und chronische Toxizität

In einem 90-Tage-Fütterungsversuch (10 männliche und 10 weibliche junge Wistar-Ratten von etwa 80 g Gewicht/Versuchsgruppe, Stamm Hoe: WISKf(SPF71)) wurde Chloracetamid in Dosen von 0 (Kontrollen), 20, 100 und 500 mg/kg Futter (entsprechend der Autoren 0, 2, 10 und 50 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 90 Tage verabreicht. Je 5 männliche und 5 weibliche Ratten wurden nach Abschluß der Behandlungsperiode 29 Tage nachbeobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung war nur in der höchsten Dosisgruppe (500 mg/kg Futter = 500 ppm) bei männlichen und weiblichen Tieren negativ beeinflusst. Der Futterverbrauch war bei dieser Dosis in den ersten 30 Tagen erniedrigt. Die Blutuntersuchungen, klinisch-chemische Untersuchungen und Harnanalysen zeigten auch in der höchsten Versuchsgruppe bei Versuchsende keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen bis auf eine Leukozytose bei männlichen und weiblichen Ratten, die aber reversibel war. In der höchsten Dosis wurde am Versuchsende bei den männlichen Ratten eine signifikante Erniedrigung der Hodengewichte beobachtet, die auch nach einer 29tägigen Nachbeobachtungszeit noch vorhanden war. Hoden und Nebenhoden waren verkleinert. Histopathologisch fand sich unmittelbar nach Versuchsende eine Depression bzw. ein Sistieren der Spermio-genese sowie eine mäßige Proliferation der Leydigischen Zwischenzellen. In den Nebenhoden wurden weder reife Spermien noch Vorstufen derselben gesehen, sondern nur vernetztes Eiweiß. Am Ende der 29tägigen Nachbeobachtungszeit fanden sich Zeichen einer teilweisen Regeneration im Bereich der Hodentubuli. Weitere histopathologische Veränderungen wurden bei den männlichen Tieren nicht beobachtet. Die weiblichen Tiere aller Dosisgruppen waren zu beiden Untersuchungszeitpunkten histopathologisch ohne Befund. Die Follikelreifung erwies sich als ungestört. In den Gruppen 100 und 20 mg/kg Futter (etwa 10 bzw. 2 mg/kg Körpergewicht/Tag) wurden keine substanzbedingten Organveränderungen gesehen (Hoechst, 1985).

In einem kurzen zusammenfassenden Bericht wird eine Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten beschrieben, die über 3 Monate Chloracetamid im Futter erhielten. Gruppen von je 10 weiblichen und 10 männlichen Ratten wurden mit 0 (Kontrollen), 12,5 oder 50 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht täglich behandelt. In der Gruppe, die 50 mg/kg Körpergewicht erhielt, zeigte sich ab der 4. bis 6. Behandlungswoche eine leichte Sedierung, die Körpergewichtsentwicklung war signifikant reduziert und die Futtermittelaufnahme verringert. Bei der Sektion am Ende der Behandlungszeit wurde bei den männli-

chen Tieren eine deutliche Erniedrigung der Hodengewichte beobachtet und bei den weiblichen Tieren eine Vergrößerung der Schilddrüse. Die mit der kleineren Dosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht behandelten Tiere zeigten die gleichen Effekte in deutlicher, aber abgeschwächter Form. Die Beobachtung des Verhaltens, die hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen und die Urinanalyse sowie die Prüfung des Hör- und Sehvermögens gaben keine Anhaltspunkte für durch die Prüfsubstanz bewirkte Effekte. Die histopathologische Untersuchung ergab in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis eine sehr starke Störung der Spermatogenese bis zum vollständigen Verschwinden ausgereifter Spermien. Die anderen Organe wiesen keine histopathologischen Veränderungen auf (Hoechst, 1992).

In einem 90-Tage-Versuch mit dermalen Applikation wurde das im Handel befindliche Konservierungsmittel „CA 24“ (Abmischung aus 70 % Chloracetamid und 30 % Natriumbenzoat, Angaben über die Reinheit der beiden Komponenten fehlen) auf die geschorene Haut männlicher Wistar-Ratten von etwa 210 g Gewicht aufgebracht (Angaben über Häufigkeit der Applikation/Woche fehlen). „CA 24“ wurde je 10 Ratten 3- und 1prozentig in Lanette und 2prozentig in Aqua dest. appliziert (entsprechend 1,4- und 0,7prozentig in Lanette und 1,4prozentig in Aqua dest. als Chloracetamid). Eine Kontrollgruppe erhielt Lanette. Appliziert wurde „CA 24“ in Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht (35 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht), 12,5 mg/kg Körpergewicht (8,75 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht) in Lanette und 50 mg/kg Körpergewicht (35 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht) in wässriger Lösung. Eine Begründung für die gewählten Dosierungen wurde nicht gegeben. Die untersuchten Parameter, wie Körpergewicht, Futterverbrauch und histopathologische Untersuchung von Hoden und Nebenhoden, erbrachten bei den angewandten Dosen keine auf die Substanz zurückzuführenden pathologischen Veränderungen. Angaben zur Wirkung des Stoffes auf die Haut unter der Behandlung liegen nicht vor (keine weiteren Angaben; IBR, 1971).

## **7.6 Gentoxizität**

### **7.6.1 In vitro**

Im Salmonella/Mikrosomen-Test nach Ames (Standard-Platteninkorporationstest) war Chloracetamid bei den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535

und TA 1537 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor induzierter Rattenleber) in Konzentrationen von 4 bis 2500 µg/Platte nicht mutagen (Hoechst, 1979). Angaben darüber, ob die Substanz bis in den toxischen Bereich untersucht wurde, fehlen.

In einem Salmonella/Mikrosomen-Test nach Ames, durchgeführt als Standard-Platteninkorporationstest, erwies sich das Konservierungsmittel „CA 24“ (70 % Chloracetamid, 30 % Natriumbenzoat) in Konzentrationen von 0 bis 1000 µg/Platte (0,35 bis 700 µg Chloracetamid/Platte) weder ohne noch mit S9-Mix als mutagen; in den hohen Dosen zeigten sich bakteriotoxische Effekte (keine weiteren Angaben; IBR, 1979 a).

In einem weiteren Standard-Platteninkorporationstest mit Salmonella typhimurium der Stämme TA 98, TA 100 und TA 1537 ohne und mit metabolischer Aktivierung durch S9-Mix aus mit Aroclor induzierter Rattenleber war ebenfalls keine mutagene Wirkung von Chloracetamid nachzuweisen. Untersucht wurden Chloracetamid-Konzentrationen von 0,05 bis 10 mg/Platte. Bei einer Konzentration von 20 mg/Platte fand kein Wachstum der Bakterien mehr statt. In keinem Fall konnte eine Erhöhung der Zahl der Revertanten durch Chloracetamid nachgewiesen werden (Voogd et al., 1989).

Bei der Durchführung eines Fluktuationstestes mit Klebsiella pneumoniae wurde eine mutagene Aktivität von Chloracetamid nachgewiesen. Die Bakterien wurden für 20 Stunden in Rinderbouillon inkubiert, der Chloracetamid in Konzentrationen von 0,1 bis 2 g/l zugesetzt war. Durch anschließende Inkubation auf Agarplatten, denen teilweise Streptomycin zugefügt wurde, konnte die Zahl der zur Streptomycinresistenz mutierten Bakterien ermittelt werden. Mit Chloracetamid stieg ab einer Konzentration von 0,5 g/l die Mutationsfrequenz konzentrationsabhängig bis auf das 10fache an. Bei dieser Konzentration bestand noch keine deutliche Bakteriotoxizität des Chloracetamids. Bei 2 g/l wurden 80 bis 85 % der Bakterien getötet (Voogd et al., 1989).

### **7.6.2 In vivo**

In einem nur als Zusammenfassung vorliegenden Bericht wurde festgestellt, daß eine 2malige intraperitoneale Injektion des Konservierungsmittels „CA 24“ (70 % Chloracetamid, 30 % Natriumbenzoat) in Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht (1/3 der LD<sub>50</sub>, entsprechend 35 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht), 25 mg/kg Körpergewicht (1/6 LD<sub>50</sub>, entsprechend 17,5 mg

Chloracetamid/kg Körpergewicht) und 12,5 mg/kg Körpergewicht (1/12 LD<sub>50</sub>, entsprechend 8,75 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht) im Abstand von 24 Stunden beim Chinesischen Hamster keine strukturellen oder numerischen Chromosomenaberrationen im Knochenmark und in den Spermato gonien bewirkte; auch eine Erhöhung der Anzahl von Mikronuklei wurde im Knochenmark nicht beobachtet (Einzelheiten über Versuchsdurchführung, Auswertung etc. fehlen; IBR, 1979 b).

An NMRI-Mäusen wurde ein weiterer Mikronukleustest mit Chloracetamid (technisch rein) durchgeführt. Gruppen von je 5 weiblichen und 5 männlichen Mäusen erhielten zweimalige orale Applikationen im Abstand von 24 Stunden mit Dosierungen von 0 (Kontrollen), 1, 10 oder 100 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht mit der Schlundsonde verabreicht. Im Vorversuch hatte sich die zweimalige Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht als maximal verträgliche Dosis erwiesen. Als Positivkontrolle wurde Cyclophosphamid in einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht mitgeführt. 6 Stunden nach der zweiten Applikation wurden die Tiere getötet, das Knochenmark aus den Oberschenkelknochen gewonnen, auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt. Pro Tier wurden 2000 polychromatische Erythrozyten auf das Vorkommen von Mikrokernen untersucht, das Verhältnis von Jugendformen zu Normozyten bestimmt und die Zahl der mikrokernhaltigen Normozyten ermittelt. Chloracetamid führte bei keinem der gemessenen Parameter zu einer signifikanten Änderung gegenüber der Kontrolle, während durch Cyclophosphamid eine deutliche Erhöhung der Anzahl von Mikrokernen bewirkt wurde (Hoechst, 1982).

In einem Dominant-Letal-Test mit dem Konservierungsmittel „CA 24“ (70 % Chloracetamid, 30 % Natriumbenzoat) an der NMRI-Maus (ca. 20 g Gewicht) wurden je 10 männlichen Mäusen einmal 114 bzw. 123 mg/kg Körpergewicht (79,8 bzw. 86 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht) intraperitoneal verabreicht. Die Kontrollen erhielten 10 ml/kg Körpergewicht der für die Herstellung der Suspension verwendeten 0,5prozentigen Methylzellulose. Die LD<sub>50</sub> (24 Stunden) war mit 130 mg/kg Körpergewicht (91 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht) bestimmt worden. Die behandelten männlichen Mäuse wurden über 10 Wochen mit je 3 virginellen weiblichen Mäusen/Woche gepaart. Die Implantationen waren nach der 1., 2. und 3. Woche, der Fertilitätsindex nach der 1. und 2. Woche reduziert. Auch die Anzahl der Feten war nach der 1., 2. und 3. Woche eindeutig geringer im Vergleich zu den Kontrollen. Nach der 4. Woche waren die Effekte nicht mehr

zu beobachten. Diese genannten Veränderungen waren nach Ansicht der Verfasser auf eine toxische Wirkung des „CA 24“ auf die Männchen in den ersten 3 Wochen zurückzuführen. Die Anzahl der Resorptionen, der Mutagenitätsindex und die Zahl tot entwickelter Feten war während der gesamten Versuchsperiode unverändert, woraus die Autoren schlossen, daß ein mutagener Effekt nicht anzunehmen ist (keine weiteren Angaben; IBR, 1979 c).

## **7.7 Kanzerogenität**

Keine Information vorhanden.

## **7.8 Reproduktionstoxizität**

Zur Prüfung der teratogenen Wirkung wurde Chloracetamid Ratten (Stamm CD und BDIX, Anzahl nicht angegeben) am 13. oder 14. Tag der Gravidität einmalig subkutan in einer Dosis bis zu 50 mg/kg Körpergewicht verabreicht, was etwa 71 % der LD<sub>50</sub> entsprach (LD<sub>50</sub> subkutan 70 mg/kg Körpergewicht). Diese Dosis wirkte toxisch und führte zum postnatalen Tod von 50 % der Jungtiere. Mißbildungen wurden in keinem Fall festgestellt. Die Entwicklung der überlebenden Tiere verlief normal. Über die Beurteilungskriterien bei den postnatal gestorbenen und den überlebenden Jungtieren sowie über die Toxizität bei den Muttertieren wurden keine Angaben gemacht (von Kreybig et al., 1968, 1969).

Wurde Chloracetamid (LD<sub>50</sub> intraperitoneal 50 mg/kg Körpergewicht) an trächtige Long-Evans-Ratten in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal entweder einmalig am 7. oder am 11. und 12. Tag der Gravidität verabreicht und wurden in beiden Gruppen nach Schnittentbindung am 21. Tag der Gravidität die Implantationen, die Gewichte der Plazenten und die Fetengewichte bestimmt sowie die Feten auf Mißbildungen untersucht, so fanden sich in keinem Fall embryotoxische oder teratogene Wirkungen. Auch die Muttertiere zeigten keine Vergiftungssymptome (keine weiteren Angaben; Thiersch, 1971).

In zwei vorliegenden 90-Tage-Studien an Ratten (siehe auch Kapitel 7.5) mit Gaben von Chloracetamid bis zu 50 mg/kg Körpergewicht mit dem Futter wurden bei Versuchsende deutliche Erniedrigungen der Hodengewichte beobachtet. Hoden und Nebenhoden waren verkleinert. Die histopathologi-

sche Untersuchung ergab eine sehr starke Störung der Spermatogenese und insgesamt eine deutliche Zytotoxizität im Hoden. In einer der Untersuchungen traten diese Effekte in den niedrigen Dosierungen von 2 und 10 mg/kg Körpergewicht nicht mehr auf und in der hohen Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht fanden sich am Ende einer Nachbeobachtungszeit von 29 Tagen Zeichen einer teilweisen Regeneration im Bereich der Hodentubuli. Bei den weiblichen Tieren erwies sich die Follikelreifung als ungestört (Hoechst, 1985). In der zweiten Untersuchung wurden die bei einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht beobachteten Hodenschäden auch noch bei Gaben von 12,5 mg/kg Körpergewicht beobachtet, wenn auch in abgeschwächter Form (Hoechst, 1992).

In einem Dominant-Letal-Test (siehe auch Kapitel 7.6.2), in dem männlichen Mäusen einmalig Chloracetamid (123 mg „CA 24“/kg Körpergewicht) intraperitoneal verabreicht wurde und diese dann über mehrere Wochen mit unbehandelten Weibchen verpaart wurden, kam es zu einer Reduzierung des Fertilitätsindex und einer reduzierten Anzahl an Implantationen sowie an lebensfähigen Feten in den ersten 2 bis 3 Wochen nach Applikation. Wurde die Verpaarung 4 Wochen nach der Behandlung der männlichen Tiere vorgenommen, waren keine Effekte mehr zu beobachten. Die Autoren sahen diese Befunde als Ausdruck einer toxischen Beeinträchtigung der männlichen Tiere während der ersten 3 Wochen nach Chloracetamid-Behandlung an (IBR, 1979 c).

## **7.9 Wirkungen auf das Immunsystem**

Keine Information vorhanden.

## **7.10 Neurotoxizität**

Keine Information vorhanden.

## **7.11 Sonstige Wirkungen**

Chloracetamid führt sowohl in vitro als auch in vivo zu einer Verringerung des Glutathion-Gehaltes in Leberzellen, zur Steigerung der Lipidperoxidation und damit zur Schädigung der Hepatozyten:



Primäre Rattenhepatozyten, mit der Kollagenase-Perfusionsmethode aus Sprague-Dawley-Ratten gewonnen, wurden 4 bis 5 Stunden mit dem Zusatz von 18,7 µg Chloracetamid/ml Serum inkubiert. Es kam zu einem sehr starken Abfall des Glutathion-Gehaltes der Zellen bereits in der ersten Stunde, zu einer erheblichen Steigerung der Lipidperoxidation (gemessen als Anhäufung von Malondialdehyd im Inkubationsansatz) und zu einer ausgeprägten Lysis der behandelten Zellen. Durch den Zusatz von Methionin, das die Glutathion-Synthese in der Leberzelle stimuliert, konnten alle beschriebenen Effekte deutlich zurückgedrängt werden (Anundi et al., 1979).

Nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 75 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht an männliche Sprague-Dawley-Ratten (180 bis 200 g schwer) kam es in der ersten Stunde zur Abnahme des Glutathion-Gehaltes in der Leber um etwa 90 %, die von einem Wiederanstieg der Werte bis wenig über die Normalwerte innerhalb von 48 bis 72 Stunden gefolgt war. 3 bis 6 Stunden nach der Chloracetamid-Gabe entwickelten sich Schäden im peripheren und intermediären Bereich der Leberläppchen (Schwellung und hydropische Degeneration). Gleichzeitig wurde eine Steigerung der Lipidperoxidation mit Hilfe des Thiobarbitursäure-Testes gemessen. Die hydropische Degeneration der Leberläppchen war eine Woche nach Behandlung um 1/3 zurückgegangen. Dabei reagierten Ratten nach 24stündigem Futterentzug empfindlicher. Eine einmalige intraperitoneale Dosis von 37,5 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht hatte keine Wirkung auf die Leberzellmorphologie bei Ratten. Bei intraperitonealer Gabe von 112,5 mg/kg Körpergewicht bestand eine hohe Mortalität innerhalb von 5 bis 6 Stunden; die Lebern dieser Tiere zeigten histopathologisch fettige Degeneration, Nekrosen und Leukozyteninfiltration. Wiederholte intraperitoneale Gaben von 37,5 mg Chloracetamid/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag führten ebenfalls zu Leberzellschwellung und hydropischer Degeneration innerhalb von 2 Wochen. Diese Veränderungen waren vergleichbar mit denen einer einmaligen Dosis von 75 mg/kg Körpergewicht (Anundi et al., 1980).

In einer anderen Studie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten (210 bis 260 g schwer) wurde der Effekt von Chloracetamid auf die Lipidperoxidation in vivo mit dem Ethan-Pentan-Test geprüft. Chloracetamid wurde intraperitoneal in Dosierungen von 70, 80 und 150 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die behandelten Tiere wurden dann sofort in geschlossene Atmungskammern mit Luftumwälzung verbracht und die ausgeatmete Menge an Ethan und Pentan innerhalb von 2 bzw. 4 Stunden gemessen. Die aus-

geatmete Menge an Ethan und Pentan war bei einer Dosierung von 70 mg/kg Körpergewicht nach 4 Stunden nur wenig, bei 80 mg/kg Körpergewicht nach 4 Stunden deutlich und bei 150 mg/kg Körpergewicht bereits nach 2 Stunden sehr deutlich erhöht. Bei der höchsten Dosis starben die Tiere nach 2 Stunden. Die Autoren sahen damit die Befunde von Anundi et al. (1980) zur Stimulierung der Lipidperoxidation in vivo durch Chloracetamid mit einer unabhängigen Methode bestätigt (Cluet und Boudène, 1983).

## 8 Erfahrungen beim Menschen

In einer Studie zur Prüfung der hautschädigenden Eigenschaften des Konservierungsmittels „CA 24“ (70 % Chloracetamid und 30 % Natriumbenzoat) wurde bei 10 hautgesunden Probanden 14 Tage lang täglich an der selben Stelle eine 0,1prozentige wäßrige Lösung des „CA 24“ auf die Haut gebracht und eingerieben. Bei keinem der Probanden kam es bei dieser sehr niedrigen Konzentration zu Reizerscheinungen (Röckl, 1970).

Zur Auslösung von Kontaktallergien durch Chloracetamid beim Menschen liegt eine große Zahl von Fallbeschreibungen und Berichten zu positiven Patch-Testen mit unterschiedlichen Kollektiven vor. In der folgenden Tabelle 5 sind zunächst Fallbeschreibungen beispielhaft zusammengestellt, die zwischen 1971 und 1999 in der Literatur belegt sind. Diese Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Anfang Tabelle 5

<b>Tabelle 5. Durch Chloracetamid ausgelöste allergische Hautreaktionen, Fallbeschreibungen</b>				
Patient (Alter)	Vorliegende Schädigung	Kontakt mit Chloracetamid	Auslösekonzentration im Patch-Test	Literatur
Weiblich (25)	Dermatitis an den Fingerseiten	Körperlotion für Babies	0,18 %	Nater, 1971
Männlich (45)	Dermatitis an der Hand	Tapetenkleister	0,10 %	Bang Pedersen und Fregert, 1976
Männlich (52)	Dermatitis an der Hand	Tapetenkleister	0,10 %	Bang Pedersen und Fregert, 1976
Weiblich (27)	Ekzeme der Fingerspitzen	Körpermassagecreme	0,10 %	Dooms-Goossens et al., 1981
Männlich (30)	Dermatitis auf dem Handrücken	kosmetische Handlotion	0,20 %	Suhonen, 1983
Weiblich (40)	Dermatitis des Gesichtes	adstringierendes Gesichtsspray	0,20 %	Koch et al., 1985

<b>Tabelle 5. Durch Chloracetamid ausgelöste allergische Hautreaktionen, Fallbeschreibungen</b>				
Patient (Alter)	Vorliegende Schädigung	Kontakt mit Chloracetamid	Auslösekonzentration im Patch-Test	Literatur
Männlich (34)	Dermatitis der Hände	gewerbliches Schneidöl	2,00 %	Lama et al., 1986
Weiblich (46)	brennende Schwellung der Augenlider	Kosmetikum gegen Falten	0,20 %	de Groot und Weyland, 1986
Weiblich (25)	Erytheme im Mundbereich, an den Ohren	Salbe zur Herpes-therapie	0,07 %	Detmar und Agathos, 1988
Männlich (48)	Ekzem der Hände	Anstrichfarben	0,20 %	Jones und Kennedy, 1988
Männlich (27)	Dermatitis auf Rücken und Sohlen der Füße	imprägniertes Schuhleder (vermutet)	0,20 %	Jelen et al., 1989
Männlich (71)	Rötung, Schwellung und Schuppung des Lippenrandes	Zahnpasta	0,20 %	Machackova und Smid, 1991
Männlich (51)	Dermatitis der Unterarme	Gel gegen Mückenstiche	0,001 %	Wantke et al., 1993
Weiblich (33)	Dermatitis im Gesicht und Nacken	„Umwelt-Raumfarbe“	0,10 %	Finkbeiner und Kleinhans, 1994
Weiblich (55)	Dermatitis im Gesicht, an Händen und Achselhöhlen	Roller-Deodorant	0,20 %	Taran und Delaney, 1997
Weiblich (55)	Dermatitis im Nackenbereich	Haarfärbemittel	keine Angaben	Assier-Bonnet und Revuz, 1999
Männlich (36)	Dermatitis an Handflächen und Fingerspitzen	Tapetenkleister	0,20 %	Pereira et al., 1999

Ende Tabelle 5

Ein weiteres Beispiel ist ein Bericht aus Holland. Dort wurden in der Zeit von August 1969 bis Dezember 1970 insgesamt 27 Patienten untersucht, die eine Kontaktallergie gegen Hirudinsalben entwickelt hatten, welche zur Therapie von Thrombophlebitis und Hämatomen eingesetzt wurde. Bei 17 dieser Patienten konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß diese Allergie auf Chloracetamid zurückzuführen war, welches in den Salben als Konservierungsmittel enthalten war (Smeenk und Prins, 1972).

In Tabelle 6 sind Befunde zusammengestellt, die an Patienten erhoben wurden, um festzustellen, ob sie eine Überempfindlichkeit gegenüber Chloracetamid entwickelt hatten. Auch diese Zusammenstellung ist nicht vollständig und als beispielhaft anzusehen. Sie zeigt, daß in Patientenkol-

lektiven dermatologischer Kliniken immer wieder Personen mit einer erworbenen Kontaktallergie gegen Chloracetamid vorkommen. Die Häufigkeit dieses Auftretens in den Patientengruppen schwankt zwischen 0,3 und 2,8 %.

<b>Tabelle 6. Häufigkeit der durch Chloracetamid ausgelösten Kontaktallergie in Patientenkollektiven</b>					
Anzahl der getesteten Personen	Art des Kollektives	Vorschädigung	Testkonzentration	Anzahl positiver Tests	Literatur
209	Patienten	Ekzeme	0,35 %	keine	Schmidt-La Baume und Pfister, 1966
200	stationäre Patienten	unterschiedliche Hautkrankheiten	0,07 %	keine	Röckl, 1970
189	aktiv tätige Anstreicher	bestehende Hauterkrankungen	0,10 %	5 (2,8 %)	Högberg und Wahlberg, 1980
3254	Personen im Routine-Patch-Test	Verdacht auf Allergien	0,10 %	10 (0,3 %)	Agren et al., 1980
465	Patienten	Ekzeme	0,10 %	7 (1,5 %)	Meynadier et al., 1982
296	Patienten	Verdacht auf Kontaktallergie	0,20 %	7 (2,4 %)	Schulz, 1984
1081	Patienten	Verdacht auf Kontaktekzeme	2,0 %	18 (1,7 %)	Auth et al., 1984
501	Patienten	vermutete Kontaktdermatitis	0,2 %	3 (0,6 %)	de Groot et al., 1986
5202	Personen im Routine-Patch-Test	Verdacht auf Kontaktallergien	keine Angabe	17 (0,3 %)	Broeckx et al., 1987
1832	Patienten	Verdacht auf Kontaktallergie	keine Angabe	30 (1,6 %)	COLIPA, 1987
8521	Personen im Routine-Patch-Test	Verdacht auf Kontaktallergie	keine Angabe	20 (0,25 %)	Goossens et al., 1997

Zur Prüfung der sensibilisierenden Potenz von Chloracetamid wurden 205 männliche hautgesunde Probanden über 3,5 Wochen mit Chloracetamid behandelt. Alle 2 bis 3 Tage wurden 0,5 g des Stoffes (1,25 % Chloracetamid in Salbenbasis) auf die selbe Stelle des Unterarmes aufgetragen und unter einem Okklusivverband 48 oder 72 Stunden dort belassen (10 epikutane Applikationen = Induktionsphase). Nach einer Wartezeit von 2 Wochen ohne Behandlung wurde abermals mit einer 1,25prozentigen Chloracetamid-Anmischung in Salbenbasis (entsprechend 0,5 g Chloracetamid) versucht, eine Kontaktallergie auszulösen. Der Hautkontakt wurde durch Okklusivverband für 72 Stunden aufrecht erhalten und danach die Hautveränderungen ausgewertet. Bei 35 der behandelten Probanden, entspre-

chend 17 % des Kollektives, konnte eine Kontaktallergie eindeutig nachgewiesen werden. Zur Reinheit des in dieser Studie verwendeten Chloracetamids liegen keine Angaben vor (Marzulli und Maibach, 1973).

In einer weiteren Studie, in der 117 männliche und 33 weibliche hautgesunde Probanden eingesetzt wurden, wurde bei insgesamt 47 % der Behandelten eine Kontaktallergie gegen Chloracetamid nachgewiesen. In der Induktionsphase wurde eine 0,5prozentige wäßrige Lösung von Chloracetamid 9mal über jeweils 48 bis 72 Stunden mit Okklusivverband aufgetragen. 2 Wochen später wurde die gleiche Lösung zur Auslösung der Allergie 2mal hintereinander je 48 Stunden mit Okklusivverband auf die Haut der Probanden gebracht. Auffällig war, daß die weiblichen Probanden wesentlich häufiger reagierten (19/33, 58 %) als die männlichen (28/114, 25 %). Zur Reinheit des verwendeten Chloracetamids liegen auch hier keine Angaben vor (Jordan und King, 1977).

In einer Auswertung der Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) der Jahre 1992 bis 1995 zur Formaldehyd-Allergie wird angegeben, daß von 81 gegen Formaldehyd eindeutig sensibilisierten Frauen 5 % auch eine Allergie gegen Chloracetamid entwickelt hatten. Bei den Männern waren es 9 % von 34 untersuchten Formaldehyd-Allergikern. Die Daten für nicht gegen Formaldehyd sensible Personen lagen deutlich niedriger, bei 11630 erfaßten Frauen bei 1 % und bei 6389 Männern bei < 1 % für Chloracetamid-Allergiker. Die Autoren interpretieren ihre Befunde als „expositionsbedingte Koppelungsallergien“ (Schnuch und Geier, 1997).

## **9 Grenzwerte**

Chloracetamid wurde in die Kategorie R<sub>F</sub>3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) des Menschen zur Besorgnis Anlaß geben“ in der TRGS 905 gemäß den EU-Einstufungskriterien legal eingestuft und mit R43 als sensibilisierend gekennzeichnet (TRGS 905, 2000).

## **10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der hautsensibilisierenden Wirkung.

## Literatur

- Agren, S., Dahlquist, I., Fregert, S., Persson, K.  
Allergic contact dermatitis from the preservative N-methylol-chloracetamide  
Contact Dermatitis, 6, 302 - 303 (1980)
- Anundi, I., Högberg, J., Stead, A.H.  
Glutathione depletion in isolated hepatocytes: its relation to lipid peroxidation and cell damage  
Acta Pharmacol. Toxicol., 45, 45 - 51 (1979)
- Anundi, I., Rajs, J., Högberg, J.  
Chloroacetamide hepatotoxicity: hydropic degeneration and lipid peroxidation  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 55, 273 - 280 (1980)
- Assier-Bonnet, H., Revuz, J.  
Chloroacetamide as a cause of contact dermatitis in hairdressing  
Contact Dermatitis, 40, 284 - 285 (1999)
- Auth, R., Pevny, I., Gernot, P.  
Ein Beitrag zur Wollwachsalkohol-Allergie  
Akt. Dermatol., 10, 215 - 220 (1984)
- Bang Pedersen, N., Fregert, S.  
Occupational allergic contact dermatitis from chloroacetamide in glue  
Contact Dermatitis, 2, 122 - 123 (1976)
- Berndt, W.O.  
Final report on the safety assessment of chloroacetamide  
J. Am. Coll. Toxicol., 10, 21 - 32 (1991)
- BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin)  
schriftliche Mitteilung (8-2818-03-29/99) vom 23.04.1999
- Boman, A., Dyring Jacobsen, S., Klastrup, S., Svendsen, O., Wahlberg, J.E.  
Potency evaluation of contactallergens - dose-response studies using the guinea pig maximization test  
Nordic Council of Ministers, TemaNord 1996:570 (1996)
- Broeckx, W., Blondeel, A., Dooms-Goossens, A., Achten, G.  
Cosmetic intolerance  
Contact Dermatitis, 16, 189 - 194 (1987)
- Chung-hua I Hsueh Tsa Chih/Peking, 58, 462 - 466 (1978)  
Studies on the snail extermination effect of chloroacetylamine and method for its detoxication  
zitiert in: Chem. Abstr., 92, 192639 J
- Cluet, J.L., Boudène, C.  
Toxicologie - Effets de dérivés organiques halogénés sur l'émission d'éthane et de pentane dans l'air expiré  
C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. III, 296, 275 - 278 (1983)

COLIPA (Comité de Liaison des Associations Européennes de l'Industrie de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et de Toilette)  
The sensitising action of 2-chloroacetamide  
COLIPA: P 27, Submission II (1985)

COLIPA (Comité de Liaison des Associations Européennes de l'Industrie de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et de Toilette)  
Note to CEC on 2-chloroacetamide  
COLIPA: P 27, Submission V (1987)

de Groot, A.C., Weyland, J.W.  
Contact allergy to chloroacetamide in an „anti-wrinkle serum“  
Contact Dermatitis, 15, 97 - 98 (1986)

de Groot, A.C., Bos, J.D., Jagtman, B.A., Bruynzeel, D.P., van Joost, T., Weyland, J.W.  
Contact allergy to preservatives - II  
Contact Dermatitis, 15, 218 - 222 (1986)

Detmar, U., Agathos, M.  
Contact allergy to chloroacetamide  
Contact Dermatitis, 19, 66 - 67 (1988)

Dooms-Goossens, A., Degreef, H., Vanhee, J., Kerkhofs, L., Chrispeels, M.T.  
Chlorocresol and chloracetamide: allergens in medications, glues, and cosmetics  
Contact Dermatitis, 7, 51 - 52 (1981)

Finkbeiner, H., Kleinhans, D.  
Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints  
Contact Dermatitis, 31, 275 - 276 (1994)

Goossens, A., Claes, L., Drieghe, J., Put, E.  
Antimicrobials: preservatives, antiseptics and disinfectants  
Contact Dermatitis, 39, 133 - 134 (1997)

Hoechst AG, Pharma-Forschung/Laboratorium für Gewerbe- und Arzneimitteltoxikologie  
Chloracetamid - Dermale Toxizität an Kaninchen, 30 Tage-Versuch  
unveröffentlichter Bericht Nr. 111/67 (1967 a)  
siehe auch: NTIS/OTS 053694

Hoechst AG, Pharma-Forschung/Laboratorium für Gewerbe- und Arzneimitteltoxikologie  
Chloracetamid - Subcutane Toxizität an Kaninchen, 30 Tage-Versuch  
unveröffentlichter Bericht Nr. 109/67 (1967 b)

Hoechst AG, Pharma-Forschung/Laboratorium für Gewerbe- und Arzneimitteltoxikologie  
Chloracetamid - Intravenöse Toxizität an Kaninchen, 30 Tage-Versuch  
unveröffentlichter Bericht Nr. 110/67 (1967 c)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxicology  
Acute oral toxicity of chloracetamide in female SPF-Wistar rats  
Bericht Nr. 452/76 (1976)  
NTIS/OTS 0536947

Hoechst AG  
Organische Chemikalien, Technische Konservierungsmittel - Chloracetamid (1977)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie  
Ames-Test - Substanz 128/79 - Chloracetamid  
unveröffentlichter Bericht Nr. 351/79 A (1979)

Hoechst AG  
Sicherheitsdatenblatt Chloracetamid (1981)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie  
Bericht über die Prüfung von Chloracetamid (Wirkstoff) auf mutagene Wirkung im Mikro-  
nukleus-Test an NMRI-Mäusen nach oraler Verabreichung  
unveröffentlichter Bericht Nr. 358/82 (1982)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie  
Chloracetamid - 3 Monate Fütterung (90 Tage) an der Wistar-Ratte  
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.0899 (1985)

Hoechst Celanese Corporation  
Letter from Hoechst Celanese Corporation to USEPA submitting information concerning  
a chloracetamide toxicity study in Sprague-Dawley rats with attachments (1992)  
NTIS/OTS 0536952

Hoechst AG, Pharma Entwicklung Zentrale Toxikologie  
Chloracetamid - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen  
unveröffentlichter Bericht Nr. 93.0560 (1993 a)

Hoechst AG, Pharma Entwicklung Zentrale Toxikologie  
Chloracetamid - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen  
unveröffentlichter Bericht Nr. 93.0600 (1993 b)

Högberg, M., Wahlberg, J.E.  
Health screening for occupational dermatoses in house painters  
Contact Dermatitis, 6, 100 - 106 (1980)

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
3 Monate, dermale Toxizitätsprüfung von CA 24 bei der Ratte  
unveröffentlichter Bericht (1971)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
Mutagenicity evaluation of Konservierungsmittel CA 24 in the Ames Salmonella/micro-  
some plate test  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 0-0-513-78 (1979 a)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
Die Einwirkung von „CA 24 / Biochema Schwaben“ auf die Chromosomen des Kno-  
chenmarks und des Hodengewebes beim chinesischen Hamster  
unveröffentlichter Bericht (1979 b)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
Prüfung von Konservierungsmittel „CA 24“ im Dominant-Letal-Test an der Maus  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 2-1-183-79 (1979 c)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen



IBR (International Bio-Research, Hannover)  
Prüfung von Konservierungsmittel CA 24 im Hautreiztest am Kaninchen  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 1-3-418-81 (1981 a)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
Prüfung von Konservierungsmittel CA 24 im Augenreiztest am Kaninchen  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 1-3-417-81 (1981 b)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
„Konservierungsmittel CA 24“ - Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften modifiziert  
nach E. V. Buehler  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 2-5-419-81 (1981 c)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

IBR (International Bio-Research, Hannover)  
2-Chloracetamide - Delayed contact hypersensitivity in guinea-pigs, modified method of  
B. Magnusson and A. M. Kligman  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 2-5-454-85 (1985)  
im Auftrag der Biochema Schwaben Dr. Lehmann & Co, Memmingen

Jelen, G., Cavelier, C., Protois, J.P., Foussereau, J.  
A new allergen responsible for shoe allergy: chloroacetamide  
Contact Dermatitis, 21, 110 - 111 (1989)

Johnson, A.W., Goodwin, B.F.J.  
The Draize test and modifications  
Curr. Probl. Dermatol., 14, 31 - 38 (1985)

Jones, S.K., Kennedy, C.T.C.  
Cloracetamide as an allergen in the paint industry  
Contact Dermatitis, 18, 304 - 305 (1988)

Jordan, W.P., jr., King, S.E.  
Delayed hypersensitivity in females. The development of allergic contact dermatitis in  
females during the comparison of two predictive patch tests  
Contact Dermatitis, 3, 19 - 26 (1977)

Koch, S.E., Mathias, T., Maibach, H.I.  
Chloracetamide: an unusual cause of cosmetic dermatitis  
Arch. Dermatol., 121, 172 - 173 (1985)

Kreybig, von, T., Preussmann, R., Schmidt, W.  
Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte. I. Carbonsäureamide,  
Carbonsäurehydrazide und Hydroxamsäuren  
Arzneimittelforsch., 18, 645 - 657 (1968)

Kreybig, von, T., Preussmann, R., von Kreybig, I.  
Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte. II. N-Alkylharnstoffe,  
N-Alkylsulfonamide, N,N-Dialkylacetamide, N-Methylthioacetamid, Chloracetamid  
Arzneimittelforsch., 19, 1073 - 1076 (1969)

- Lama, L., Vanni, D., Barone, M., Patrone, P., Antonelli, C.  
Occupational dermatitis to chloroacetamide  
Contact Dermatitis, 15, 243 (1986)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)  
CRC Handbook of chemistry and physics  
77th ed., p. 3-4  
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Machackova, J., Smid, P.  
Allergic contact cheilitis from toothpastes  
Contact Dermatitis, 24, 311 - 312 (1991)
- Marzulli, F.N., Maibach, H.I.  
Antimicrobials: experimental contact sensitization in man  
J. Soc. Cosmet. Chem., 24, 399 - 421 (1973)
- Meynadier, J.M., Meynadier, J., Colmas, A., Castelain, P.Y., Ducombs, G., Chabeau, G., Lacroix, M., Martin, P., Ngangu, Z.  
Allergie aux conservateurs  
Ann. Dermatol. Venereol., 109, 1017 - 1023 (1982)
- Nater, J.P.  
Allergic reactions due to chloracetamide  
Dermatologica, 142, 191 - 192 (1971)
- Pereira, F., Rafael, M., Pereira, M.A.  
Occupational allergic contact dermatitis from a glue, containing isothiazolinones and N-methylol-chloroacetamide, in a carpenter  
Contact Dermatitis, 40, 283 - 284 (1999)
- Röckl, H., Universitäts-Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Würzburg  
Bericht über Untersuchungen des Konservierungsmittels CA 24 auf hautschädigende Eigenschaften (1970)  
im Auftrag der Firma Biochema Schwaben, Memmingen
- RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)  
Acetamide, 2-chloro, RTECS-Number AB5075000  
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1997)
- Schmidt-La Baume, Pfister, R.  
Unveröffentlichter Expertenbericht (1966)  
zitiert in: COLIPA (1985)
- Schnuch, A., Geier, J.  
Formaldehydallergie: aktuelle Trends im internationalen Vergleich - Auswertungen der IVDK - Daten der Jahre 1992-1995  
Allergologie, 20, 205 - 214 (1997)
- Schulz, K.H., Universitäts-Hautklinik, Hamburg  
Allergologische Untersuchungen mit Chloracetamid (1984)  
im Auftrag der Firma Biochema Schwaben, Memmingen

Smeenck, G., Prins, F.J.  
Allergic contact eczema due to chloracetamide  
*Dermatologica*, 144, 108 - 114 (1972)

Suhonen, R.  
Chloracetamide - a hidden contact allergen  
*Contact Dermatitis*, 9, 161 (1983)

Taran, J.M., Delaney, T.A.  
Contact allergy to chloroacetamide  
*Australas. J. Dermatol.*, 38, 95 - 96 (1997)

Thiersch, J.B.  
Investigations into the differential effect of compounds on rat litter and mother  
in: *Congenital malformations of mammals*, p. 95 - 113  
Masson und Cie, Paris (1971)

TRGS (Technische Regeln für Gefahrstoffe) 905  
Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender  
Stoffe  
Ausgabe Juni 1997/Fassung Februar 2000  
Carl Heymanns Verlag KG, Köln (2000)

Voogd, C.E., van der Stel, J.J., van Bruchem, M.C., Peters, R.J.B., de Leer, E.W.B.,  
Versteegh, J.F.M.  
Een onderzoek naar de mutagene werking van chloreringsprodukten van cyaanazijn-  
zuur in waterig milieu  
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven, Rapport-  
Nr. 718629003 (1989)

Wantke, F., Demmer, C.M., Götz, M., Jarisch, R.  
Sensitization to chloroacetamide  
*Contact Dermatitis*, 29, 213 - 214 (1993)