Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

BG RCI
Berufsgenossenschaft
Rohstoffe und chemische Industrie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

BG RCI

Kurfürsten-Anlage 62 · 69115 Heidelberg
Telefon: 06221 5108-28451
E-Mail: toxikologischebewertungen@bgrci.de
Internet: www.bgrci.de/toxikologischebewertungen

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 02/05
(redaktionell überarbeitet 04/06)

Chlorameisen-säureethyl-ester

Nr. 77

CAS-Nr. 541-41-3

BG Chemie
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Dieses Dokument enthält Einzelseiten im DIN A4-Format. Viele Drucker ermöglichen eine verkleinerte doppelseitige Ausgabe. Sie können so einen Ausdruck im DIN A5-Format (ähnlich wie die ursprünglichen TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN in Heftform zum Abheften in die Ringbuchordner) erstellen.

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: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

Chlorameisensäureethylester

Chloroformic acid ethyl ester

Neben Chlorameisensäureethylester (Nr. 77) existieren noch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu den Chlorameisensäureestern Chlorameisensäuremethylester (Nr. 36), Chlorameisensäurepropylester (Nr. 159) und Chlorameisensäurebutylester (Nr. 160), die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Chlorameisensäureethylester ist bei akuter oraler Aufnahme gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte oral ca. 205 bis 470 mg/kg Körpergewicht). Bei inhalativer Aufnahme ist Chlorameisensäureethylester deutlich giftig. Als LC_{50}-Werte bei 1-stündiger Exposition sind für die Ratte Konzentrationen von ca. 652,5 bis 890 mg/m³ ermittelt worden. Konzentrationen von ≥ ca. 900 mg/m³ haben bei 1-stündiger Exposition zum Tod der Mehrzahl bzw. aller eingesetzter Tiere geführt. Besonders augenfällig hat sich die hohe akute inhalative Toxizität von Chlorameisensäureethylester aufgrund seiner stark ätzenden Wirkung in Verbindung mit seiner hohen Flüchtigkeit im Inhalations-Risiko-Test gezeigt, in dem bereits die nur 3-minütige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampfatmosphäre zum Tod von 11/12 Ratten geführt hat. Bei dermaler Applikation ist Chlorameisensäureethylester systemisch gering toxisch (LD_{50} Kaninchen dermal > 2280 bzw. 7120 mg/kg Körpergewicht), führt aber im Applikationsbereich zu starken Verätzungen. Dyspnoe, Apathie, Taumeln, Bauch- und Seitenlage sowie Zuckungen sind als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben worden. Bei inhalativer Exposition wird die Symptomatik mit Schleimhautreizungen, geschlossenen Augen und ausgeprägten Atemstörungen durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt. Auch bei den Sektionsbefunden sind insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt worden: nach inhalativer Aufnahme in den Lungen Hämorrhagien, Emphysem sowie Ödem mit stark erhöhten Lungengewichten, nach oraler Aufnahme dunkelrote Verfärbungen der Magenschleimhaut und rötlicher Darminhalt und nach intraperitonealer Applikation Adhäsionen im Bauchraum.

In einer orientierenden subakuten Inhalationsstudie sind Ratten 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 2 Wochen gegenüber 20 ppm Chlorameisensäureethylester (ca. 90 mg/m³) bzw. über 4 Wochen gegenüber 5 oder 1 ppm (ca. 22,5 oder 4,5 mg/m³) ganzkörperexponiert worden. Die 10-malige Exposition gegenüber 20 ppm Chlorameisensäureethylester hat zu Reizerscheinungen, Atembeschwerden, schlechtem Allgemeinzustand sowie Körpergewichtsverlust geführt. Bei der Sektion sind geblähte, hämorrhagische Lungen festgestellt worden. Die 20-malige Exposition gegenüber 5 ppm hat lediglich eine Körpergewichtsretardierung zur Folge gehabt und die 20-malige Exposition gegenüber 1 ppm ist von den Ratten ohne Befund vertragen worden.

An der Haut und an den Augen von Kaninchen wirkt Chlorameisensäureethylester ätzend. Eine 5-minütige Applikation führt an der Haut bereits zu leichten Nekrosen.

Im als Präinkubationstest gemäß OECD-Richtlinie Nr. 471 durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 zeigt sich weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ein mutagenes Potenzial von Chlorameisensäureethylester.

In einer orientierenden Kanzerogenesestudie sind männliche Sprague-Dawley-Ratten 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 30 Tage gegenüber 1,5, 3,0 bzw. 6,0 ppm Chlorameisensäureethylester (ca. 6,75, 13,5 bzw. 27 mg/m³ Luft) ganzkörperexponiert und anschließend über die Lebenszeit nachbeobachtet worden. Bei einem der 50 gegenüber 6 ppm exponierten Tiere, das im Alter von ca. 2 Jahren (700 Tage) befundet worden ist, ist ein Plattenepithelkarzinom an der Nasenschleimhaut festgestellt worden. Keines der 98 Kontrolltiere, die unter gleichen Bedingungen substanzfreier Luft exponiert worden sind, hat einen entsprechenden Tumor aufgewiesen. Von den mit 6 ppm Chlorameisensäureethylester behandelten Tieren haben 15/50 (30 %) eine Plattenepithelmetaplasie der Nasenschleimhaut und 45/50 (90 %) eine Rhinitis gehabt; in der Kontrollgruppe haben 9/98 (9,1 %) eine Plattenepithelmetaplasie und 80/98 (ca. 82 %) eine Rhinitis aufgewiesen. Eine Auswertung zur Signifikanz der Befunde haben die Autoren nicht vorgenommen. In weiteren orientierenden Kanzerogenesestudien ist bei weiblichen ICR/Ha-Swiss-Mäusen (30 bis 50 Tiere/Gruppe) nach lebenslanger (18 bis 22 Monate) dermaler bzw. subkuta-

ner Applikation von Chlorameisensäureethylester die Tumorhäufigkeit im Vergleich zu den Kontrollen nicht erhöht gewesen. Chlorameisensäureethylester ist den 30 bis 50 Tieren/Gruppe dermal 3-mal wöchentlich in Dosierungen von 3, 4,3 bzw. 5,5 mg/Applikation und subkutan einmal wöchentlich in Dosierungen von 0,3 bzw. 1,1 mg/Applikation verabreicht worden. Nach Angaben der Autoren haben die oberen applizierten Dosierungen jeweils der maximalen tolerierten Dosis (MTD) entsprochen. Parallel ist von den selben Autoren auch ein Initiations-/Promotionstest mit einmaliger dermaler Applikation von 5,5 mg Chlorameisensäureethylester und, nach einem 14-tägigen applikationsfreien Intervall, lebenslanger 3-mal wöchentlicher dermaler Applikation von Phorbolmyristatacetat (PMA) als Promotor durchgeführt worden. Bei den mit Chlorameisensäureethylester und PMA behandelten Tieren ist nach Diskussion der Autoren die Tumorinzidenz (6/50 Tieren mit Tumoren, 4 Papillome und 2 Plattenepithelkarzinome) marginal erhöht gewesen ($p < 0,05$). Da unklar ist, mit welcher PMA-Menge die Tiere nach der Initiation mit Chlorameisensäureethylester behandelt worden sind und damit unklar ist, welche PMA-Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen worden ist, kann diese Bewertung jedoch nicht eindeutig nachvollzogen werden.

Beim Menschen sind nach akzidentellem Kontakt mit Chlorameisensäureethylester Reizungen der Augen und des Atemtraktes sowie Zyanose und Lungenödem beobachtet worden. Chlorameisensäureethylester ist in eine Gruppe von Verbindungen eingeordnet worden, die beim Menschen zu toxisch bedingten obstruktiven Atemwegserkrankungen, gekennzeichnet durch eine toxische Schleimhautschädigung, vorwiegend im Bereich der mittleren und tieferen Atemwege, führt.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat sich auf Anregung der BG Chemie mit Chlorameisensäureethylester befasst. Chlorameisensäureethylester ist in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 in die Kategorie 3B der Krebs erzeugenden Stoffe eingestuft worden: „Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig. Aus in vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erfor-

derlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.“.

2 Stoffname

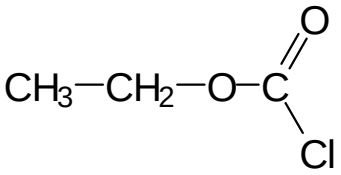
2.1	Gebrauchsname	Chlorameisensäureethylester
2.2	IUPAC-Name	Chlorameisensäureethylester
2.3	CAS-Nr.	541-41-3
2.4	EINECS-Nr.	208-778-5

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Aethylchlorkohlensäureester
CAEE
Carbonochloridic acid, ethyl ester
Carbonochloridsäureethylester
Cathyl chloride
Chlorkohlensäureethylester
Chlorocarbonic acid ethyl ester
Chloroformic acid ethyl ester
ECF
Ethoxycarbonyl chloride
Ethyl carbonochloridate
Ethylchlorameisensäureester
Ethylchlorcarbonat
Ethylchlorformiat
Ethylchlorkohlensäureester
Ethylchlormethanat
Ethyl chlorocarbonate
Ethyl chloroformate
Ethyl chloromethanoate
Formic acid, chloro-, ethyl ester

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_3H_5O_2Cl$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	108,53	
5.2	Schmelzpunkt, °C	ca. -80	(BASF, 1982)
		-80,6	(Lide und Frederikse, 1996; Sax, 1995)
		-81	(Bayer, 1992)
5.3	Siedepunkt, °C	93 (bei 1013 hPa)	(Bayer, 1992)
		93 - 95	(Hawley, 1995; BASF, 1982)
		94 (bei 1013 hPa)	(Böhm, 2001; Damle, 1992)
		95	(Lide und Frederikse, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	54 (bei 20 °C)	(BASF, 1988 a)
		55 (bei 20 °C)	(Bayer, 1992)
		217 (bei 50 °C)	(BASF, 1988 a)
5.5	Dichte, g/cm³	1,1442 (bei 15 °C)	(Sax, 1995)
		1,13 (bei 20 °C)	(BASF, 1982)
		1,1352 (bei 20 °C)	(Lide und Frederikse, 1996)
		1,138 (bei 20 °C)	(Damle, 1992)
		1,135 - 1,139 (bei 20 °C)	(Hawley, 1995)
		1,14 (bei 20 °C)	(Bayer, 1992)
		1,1403 (bei 20 °C)	(Böhm, 2001)
5.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich (Hydrolyse)	(BASF, 1982; Damle, 1992)
		Hydrolyse	(Hawley, 1995; van Duuren et al., 1987)
		Hydrolyserate $t_{½}$ (bei 30 °C) 19 Minuten	(Sellakumar et al., 1987)

5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit fast allen gebräuchlichen aprotischen Lösemitteln (BASF, 1982) mischbar mit bzw. sehr gut löslich in Alkohol, Ether, Benzol und Chloroform (Hawley, 1995; Lide und Frederikse; 1996; Sax, 1995)
5.8	Löslichkeit in Fett	gut löslich in Fett (Hansen und Andersen, 1988)
5.9	pH-Wert	keine Information vorhanden
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) ≙ 4,5 mg/m³ 1 mg/m³ ≙ 0,22 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Phosgen und wasserfreiem Ethanol (Böhm, 2001; Damle, 1992).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Vielseitiges Zwischenprodukt zur Herstellung von z. B. Peroxid-Verbindungen, Farbstoffkomponenten, Herbiziden, Insektiziden, Flotationsmitteln sowie Pharmazeutika (BASF, 1982, 1988 b; Böhm, 2001; Damle, 1992). Lösemittel in der Fotoindustrie (Böhm, 2001).

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 Chlorameisensäureethylester nach oraler, inhalativer, dermaler und intraperitonealer Applikation sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäureethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht[1]	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte	oral	< 50	k.A.	LD_{50}	k.A.	Eastman Kodak, ohne Jahreszahl
Ratte	oral	ca. 205 (180 mm³), als 0,1- - 1-prozentige wässrige Emulsion mit Traganth appliziert	k.A.	LD_{50}; Dyspnoe, Apathie, Taumeln, Bauch- und Seitenlage, zuweilen Zuckungen; Sektion: dunkelrote Verfärbungen der Magenschleimhaut, rötlicher Darminhalt	14 Tage	BASF, 1970
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	oral	270	k.A.	LD_{50}	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	oral	411	k.A.	LD_{50}	14 Tage	Warf Institute, 1972
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	oral	470	k.A.	LD_{50}	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	inhalativ	ca. 652,5 (145 ppm), eine Stunde	k.A.	LC_{50}	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	inhalativ	ca. 765 (170 ppm), eine Stunde	k.A.	LC_{50}	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte, Fischer 344, männlich	inhalativ	840 (185 ppm), eine Stunde	k.A.	LC_{50}; Körpergewichtsretardierung; Sektion der verendeten Tiere und bei Versuchsende: stark erhöhte Lungengewichte, alveoläre Hämorrhagie, rote Verfärbung der Lungen; 210 mg/m³ ohne Befund	14 Tage	Battelle, 1981

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäureethylester						
Spezies, Stamm, Geschlecht[1]	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Fischer 344, weiblich	inhalativ	890 (196 ppm), eine Stunde	k.A.	LC_{50}; Körpergewichtsretardierung; Sektion der verendeten Tiere und bei Versuchsende: stark erhöhte Lungengewichte, alveoläre Hämorrhagie, rote Verfärbung der Lungen; 210 mg/m³ ohne Befund	14 Tage	Battelle, 1981
Ratte	inhalativ	ca. 900 (198 ppm), eine Stunde	k.A.	Mortalität: 9/10; Schleimhautreizung, Schnappatmung; Sektion: Blutfülle und Ödem der Lungen, Hydrothorax	k.A.	BASF, 1970
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	inhalativ	1620 (356 ppm), eine Stunde	k.A.	Mortalität: 10/10 innerhalb eines Tages; geschlossene Augen, ausgeprägte Atemstörungen; Sektion: starke Hämorrhagien in allen Lungenlappen und einigen Bereichen der Trachea	k.A.	Warf Institute, 1972
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	inhalativ	3240 (713 ppm), eine Stunde	k.A.	Mortalität: 10/10 innerhalb von 2 Stunden; geschlossene Augen, ausgeprägte Atemstörungen	k.A.	Warf Institute, 1972
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Dampfatmosphäre, 3 Minuten	k.A.	Mortalität: 11/12; heftiges Fluchtverhalten, stärkste Schleimhautreizungen, Schnappatmung; Sektion: Blutfülle, Ödem und Emphysem der Lungen	k.A.	BASF, 1970
Maus	inhalativ	2260, 10 Minuten	k.A.	LC_{Lo} (keine weiteren Angaben)	k.A.	RTECS, 2001
k.A.	inhalativ	1090, eine Stunde	k.A.	LC_{50}	k.A.	Damle, 1992
Kaninchen, Albino, männlich	dermal	ca. 2280 (2 ml), 24 Stunden okklusiv appliziert	k.A.	Mortalität: 0/2; auch in den zwei weiteren geprüften Dosierungen von 0,5 bzw. 1,0 ml/kg Körpergewicht Mortalität 0/2; keine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung, Applikationsbereiche verätzt	14 Tage	Warf Institute, 1972
Kaninchen, Neuseeland	dermal	7120, 24 Stunden appliziert	k.A.	LD_{50}	k.A.	Vernot et al., 1977
Maus	intraperitoneal	> ca. 57 (50 mm³), als 0,1-prozentige wässrige Emulsion mit Traganth appliziert	k.A.	LD_{50}; Dyspnoe, Bauchlage; Sektion: Adhäsionen im Bauchraum	14 Tage	BASF, 1970
Maus	intraperitoneal	15	k.A.	LD_{Lo} (keine weiteren Angaben)	k.A.	RTECS, 2001

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäureethylester						
Spezies, Stamm, Geschlecht[1]	Zufuhr-weg	Dosis (mg/kg Kör-pergewicht bzw. mg/m³)	Rein-heit	Effekt	Nachbe-obach-tung	Literatur
Maus	intrape-ritoneal	< 14,25 (12,5 mm³), als 0,5-prozentige wässrige Emulsion mit Traganth appli-ziert	k.A.	LD_{50}; Dyspnoe, Bauchlage; Sektion: Adhäsionen im Bauchraum	14 Tage	BASF, 1970
[1] soweit angegeben k.A. keine Angaben						

Ende Tabelle 1

Bei oraler Applikation erwies sich Chlorameisensäureethylester mit den in Studien an der Ratte ermittelten LD_{50}-Werten von 270 bis 470 mg/kg Körpergewicht als gesundheitsschädlich (Vernot et al., 1977; Warf Institute, 1972). Bei inhalativer Aufnahme war Chlorameisensäureethylester deutlich giftig. Als LC_{50}-Werte bei einer 1-stündigen Exposition wurden für die Ratte Konzentrationen von ca. 652,5 bis 890 mg/m³ ermittelt (Vernot et al., 1977; Battelle, 1981). Konzentrationen ≥ ca. 900 mg/m³ führten bei 1-stündiger Exposition zum Tod der Mehrzahl bzw. aller eingesetzter Tiere (BASF, 1970; Warf Institute, 1972). Besonders augenfällig wurde die hohe akute inhalative Toxizität von Chlorameisensäureethylester aufgrund seiner hohen Flüchtigkeit im Inhalations-Risiko-Test, in dem bereits die nur 3-minütige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampfatmosphäre zum Tod von 11/12 Ratten geführt hat (BASF, 1970). Bei dermaler Applikation war Chlorameisensäureethylester systemisch gering toxisch (LD_{50} Kaninchen dermal > 2280 bzw. 7120 mg/kg Körpergewicht), führte aber im Applikationsbereich zu starken Verätzungen (Vernot et al., 1977; Warf Institute, 1972). Dyspnoe, Apathie, Taumeln, Bauch- und Seitenlage sowie Zuckungen wurden als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben (BASF, 1970). Bei inhalativer Exposition war die Symptomatik mit Schleimhautreizungen, geschlossenen Augen und ausgeprägten Atemstörungen durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt (BASF, 1970; Warf Institute, 1972). Auch bei den Sektionsbefunden wurden insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt: nach inhalativer Aufnahme in den Lungen Hämorrhagien, Emphysem sowie Ödem mit stark erhöhten Lungengewichten, nach oraler Aufnahme dunkelrote Verfärbungen der Magenschleimhaut und rötlicher Darminhalt und nach intraperitonealer Appli-

kation Adhäsionen im Bauchraum (BASF, 1970; Battelle, 1981; Warf Institute, 1972).

Chlorameisensäureethylester hydrolysiert in wässriger Lösung (siehe auch Kapitel 5.6). Daher sind die mit wässrigen Traganthemulsionen von Chlorameisensäureethylester ermittelten LD_{50}-Werte (Ratte oral ca. 205 mg/kg Körpergewicht, Maus intraperitoneal > ca. 57 bzw. < ca. 14,25 mg/kg Körpergewicht; BASF, 1970) zur Beurteilung der akuten Toxizität der Verbindung nur bedingt geeignet, da nicht auszuschließen ist, dass die Testsubstanz in den Formulierungen in zum Teil hydrolysierter Form vorlag. Die ausschließlich aus Sekundärquellen verfügbaren Daten zur akuten Toxizität (LD_{50} Ratte oral < 50 mg/kg Körpergewicht (Eastman Kodak, ohne Jahreszahl), LC_{50} (eine Stunde) 1090 mg/m³ (Damle, 1992) sowie LCLo Maus inhalativ (10 Minuten) 2260 mg/m³ und LDLo Maus intraperitoneal 15 mg/kg Körpergewicht (RTECS, 2001)) sind zur Beurteilung der akuten Toxizität von Chlorameisensäureethylester ebenfalls nur bedingt geeignet, da die wesentlichen Angaben zu Versuchsdurchführung, Spezies und Auswertung in den Sekundärquellen nicht oder nur unvollständig wiedergegeben worden sind.

Subakute Toxizität

Neben 108 weiteren Stoffen wurde Chlorameisensäureethylester in einer orientierenden subakuten Inhalationsstudie geprüft. Je 4 männliche und je 4 weibliche ca. 200 g schwere Alderley-Park-Ratten wurden 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 2 Wochen gegenüber 20 ppm Chlorameisensäureethylester (ca. 90 mg/m³) bzw. über 4 Wochen gegenüber 5 oder 1 ppm (ca. 22,5 oder 4,5 mg/m³) ganzkörperexponiert. Kontrollgruppen wurden nicht mitgeführt. Die Befundung umfasste klinische Symptome, Körpergewichtsentwicklung, Sektion und die histologische Untersuchung von mindestens Lungen, Leber, Nieren, Milz und Nebennieren. Klinisch-chemische oder hämatologische Untersuchungen wurden bei den mit Chlorameisensäureethylester behandelten Tieren vermutlich nicht durchgeführt. Die 10-malige Exposition gegenüber 20 ppm Chlorameisensäureethylester bewirkte Reizerscheinungen, Atembeschwerden, schlechten Allgemeinzustand sowie Körpergewichtsverlust. Bei der Sektion zeigten sich geblähte, hämorrhagische Lungen. Die 20-malige Exposition gegenüber 5 ppm führte lediglich zu einer Körpergewichtsretardierung und die 20-malige Exposition

gegenüber 1 ppm wurde von den Ratten ohne Befund vertragen (keine weiteren Angaben; Gage, 1970).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die akute Hautreizwirkung von unverdünntem Chlorameisensäureethylester (keine Angabe zur Reinheit) wurde an Kaninchen geprüft. Der Stoff wurde auf die Rückenhaut für 1, 5 bzw. 15 Minuten sowie für 20 Stunden und auf die Ohrhaut für 20 Stunden appliziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 8 Tage. Wie in der unten stehenden Tabelle 2 dargestellt, zeigte sich an der behandelten Haut in Abhängigkeit von der Applikationsdauer eine starke Reiz- und Ätzwirkung von Chlorameisensäureethylester. Nekrosen traten bei einer Applikationsdauer von ≥ 5 Minuten auf (BASF, 1970).

Tabelle 2. Reizwirkung von Chlorameisensäureethylester an der Kaninchenhaut in Abhängigkeit der Applikationsdauer (nach BASF, 1970)

Applikationsort	Einwirkzeit	Befund nach 24 Stunden	Befund nach 8 Tagen
Rücken	1 Minute	leichte Rötung	starke Rötung
Rücken	5 Minuten	starke Rötung	leichte Nekrosen mit starker Rötung an den Rändern, leichtes Ödem
Rücken	15 Minuten	leichte Rötung, zum Teil anämisch	starke Nekrosen mit starker Rötung an den Rändern
Rücken	20 Stunden	leichte Nekrose, anämisch, starke Rötung an den Rändern	starke Nekrosen mit starker Rötung an den Rändern
Ohr	20 Stunden	leichte Rötung, starkes Ödem, leichte Nekrose	starke Nekrose

Zur Validierung einer Testmethode, mit der eine differenzierte Einstufung eines Stoffes als ätzend bzw. reizend an der Haut möglich sein soll, wurde in einer Reihenprüfung auch Chlorameisensäureethylester getestet. Je 6 weißen Neuseeland-Kaninchen (Gewicht 2 bis 4 kg) wurde ein Patch mit 0,5 ml unverdünntem Chlorameisensäureethylester (keine Angabe zur Reinheit) auf die enthaarte unverletzte Flankenhaut für 1 oder 4 Stunden sowohl semiokklusiv als auch okklusiv einmalig appliziert. An jedem Tier wurden 4 Testungen parallel durchgeführt. Die Befundungen nach 1, 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 Tagen erfolgten gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404. Ohne Nennung der Einzelbefunde gaben die Autoren an, dass Chlorameisensäureethylester bei 1-stündiger semiokklusiver und okklusiver sowie bei 4-

stündiger semiokklusiver Applikation reizend und bei 4-stündiger okklusiver Applikation ätzend an der Haut gewirkt hat (Potokar et al., 1985).

Ohne Angabe der Einzelbefunde wurde mitgeteilt, dass die 24-stündige semiokklusive Applikation von 0,5 ml Chlorameisensäureethylester auf die intakte oder skarifizierte enthaarte Rücken- oder Flankenhaut von Albino-Kaninchen zu einer irreversiblen Schädigung der Haut geführt hat. Die Befunderhebungen erfolgten 24 und 72 Stunden nach Applikationsbeginn. Chlorameisensäureethylester wurde von den Autoren als ätzend an der Haut bewertet (Warf Institute, 1972).

Chlorameisensäureethylester zeigte in einer Prüfung am Kaninchen eine stark ätzende Wirkung am Auge. Eine Stunde nach der Applikation von 50 µl Chlorameisensäureethylester (keine Angabe zur Reinheit) in das Kaninchenauge wurden eine starke Rötung, ein starkes Ödem und eine starke Trübung befundet und 24 Stunden nach der Applikation zusätzlich Blutungen. Nach 8 Tagen hatte sich die stark ätzende Wirkung weiter manifestiert; es wurden leichtes Ödem, starke Trübung und starke Rötung, Staphylom sowie Eiterung festgestellt. Die als Negativkontrolle mit Natriumchlorid behandelten Tiere waren zu allen Untersuchungszeitpunkten ohne Befund (BASF, 1970).

In einer weiteren Studie wurden je 100 mg Chlorameisensäureethylester in jeweils ein Auge von 6 Neuseeland-Kaninchen appliziert und die Tiere 72 Stunden nachbeobachtet. Der Stoff wurde weder verdünnt noch wurden die Augen ausgewaschen. Als Befund gaben die Autoren an, dass die Schleimhäute irreversibel geschädigt wurden. Sie bewerteten Chlorameisensäureethylester als ätzend am Auge (Warf Institute, 1972).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test gemäß OECD-Richtlinie Nr. 471 wirkte Chlorameisensäureethylester (Reinheit 98 %) weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) mutagen. In der als Präinkubationstest durchgeführten Prüfung wurden die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100 sowie TA 1537 mit 0,0005 bis 0,4 µl Chlorameisensäureethylester/Platte und der Stamm TA 1535 mit 0,0005 bis 5,0 µl Chlorameisensäureethylester/Platte inkubiert. Als Formulierungsmittel wurde Ethanol verwendet. Bei Zusatz des S9-Mixes wirkten Konzentrationen von ≥ 0,2 µl/Platte und ohne metabolische Aktivierung bereits Konzentrationen von ≥ 0,015 µl/Platte bakteriotoxisch. Die Inkubation der Salmonella typhimurium-Stämme mit Chlorameisensäureethylester führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Revertantenzahlen. Die Prüfungen mit den Positivkontrollen 2-Aminoanthracen, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin, 4-Nitro-o-phenylendiamin, 9-Aminoacridinchlorid Monohydrat und Dimethylcarbamylchlorid ergaben die erwarteten Ergebnisse (BASF, 1988 c).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Je 50 männliche Sprague-Dawley-Ratten (Alter 9 bis 10 Wochen, Körpergewicht 325 ± 16,8 g) wurden über 30 Tage (5 Tage/Woche) 6 Stunden täglich gegenüber 1,5, 3,0 bzw. 6,0 ppm Chlorameisensäureethylester (ca. 6,75, 13,5 bzw. 27 mg/m³ Luft) ganzkörperexponiert und anschließend über die Lebenszeit nachbeobachtet. Die Kontrolltiere (98 Tiere) wurden unter den gleichen Bedingungen substanzfreier Luft exponiert. Der verwendete Chlorameisensäureethylester hatte eine Reinheit von > 95 % und die analytisch gemessenen Konzentrationen betrugen 1,5 ± 0,07, 2,9 ± 0,1 sowie 6,0 ± 0,2 ppm. Die Wahl des Dosierungsschemas erfolgte in Abhängigkeit von der Hydrolyserate (Chlorameisensäureethylester $t_{½}$ bei 30 °C = 19 Minuten), da die Autoren von der Hypothese ausgingen, dass die Tumorantwort bei elektrophilen Substanzen umgekehrt proportional mit der Hyd-

rolyserate korreliert. Bei der Sektion wurden zuerst die Nasengänge mit 10-prozentiger Formalin-Lösung perfundiert und anschließend der gesamte Kopf und andere Organe ebenfalls in 10-prozentiger Formalin-Lösung fixiert. Der Schädel wurde entkalzifiziert und senkrechte Gewebeschnitte, schrittweise beginnend bei den Nasengangöffnungen bis zu den Augenhöhlen, angefertigt. Weitere Gewebeschnitte wurden von jedem Lungenlappen, der Luftröhre, dem Kehlkopf, der Leber, den Nieren, den Hoden und allen makroskopisch veränderten Organen angefertigt und untersucht. Die erhobenen Befunde sind in der folgenden Tabelle 3 wiedergegeben:

Tabelle 3. Kanzerogene Wirkung von Chlorameisensäureethylester bei der Ratte nach 30-tägiger Exposition und anschließender lebenslanger Nachbeobachtung (nach Sellakumar et al., 1987)

Konzentration (ppm)	Anzahl der Tiere	Mittlere Überlebenszeit (Tage)	Anzahl der Tiere mit Befunden an der Nasenschleimhaut		
			Rhinitis	Plattenepithelmetaplasie	Plattenepithelkarzinom
0 (Kontrolle)	98	613	80	9	0
1,5	50	576	44	13	0
3,0	50	573	43	12	0
6,0	50	617	45	15	1

Als Ergebnis zeigte sich, dass 1/50 Tieren (2 %) in der höchsten Dosisgruppe im Alter von ca. 2 Jahren (700 Tage) ein Plattenepithelkarzinom an der Nasenschleimhaut aufwies. Das übrige Tumorspektrum war dem der Kontrolltiere sowie den Tieren der niedrigeren Dosisgruppen vergleichbar. Angaben zu nicht tumorigenen Befunden in den weiteren untersuchten Organen finden sich in der Arbeit nicht. Das Fehlen einer eindeutigen Tumorantwort ist nach Meinung der Autoren, trotz der Berücksichtigung der Hydrolyserate, auf einen zu niedrigen geprüften Konzentrationsbereich zurückzuführen (Sellakumar et al., 1987).

Chlorameisensäureethylester (Reinheit > 99 %) wurde von van Duuren et al. (1987) neben weiteren Stoffen in drei verschiedenen Kanzerogenesestudien an der Maus, einem Initiations-/Promotionstest mit dermaler Applikation und zwei chronischen Studien mit dermaler bzw. subkutaner Applikation, hinsichtlich einer tumorigenen Wirkung geprüft. Die Dosiswahl für diese Untersuchungen erfolgte nach nicht näher beschriebenen 6 bis 8 Wochen dauernden Vorversuchen an je 5 Mäusen/untersuchter Dosis. Als maximale Dosis für die Langzeitversuche (MTD) wurde die Dosis gewählt,

die in diesen Vorversuchen nur zu geringen oder keinen Reizeffekten an der Applikationsstelle und zu keinen klinischen Symptomen einer Intoxikation geführt hatte und durch die die Gewichtsentwicklung nicht beeinträchtigt worden war (keine weiteren Angaben). Im Verlauf der drei Untersuchungen wurde die Körpergewichtsentwicklung erfasst und die Tiere hinsichtlich des Auftretens von Tumoren täglich beobachtet. Interkurrent gestorbene bzw. moribunde Tiere wurden seziert, makroskopisch untersucht und Gewebeschnitte von der Applikationsstelle, den Lungen, der Leber, den Nieren, der Milz, dem Darm, der Harnblase sowie von den veränderten Organen für die histopathologische Untersuchung angefertigt. In allen drei Teilversuchen wurden 6 bis 8 Wochen alte weibliche ICR/Ha-Swiss-Mäuse, die nach Angaben der Autoren auch als Hsd:ICR(BR)-Mäuse bezeichnet werden, über die Lebenszeit (18 bis 22 Monate) behandelt:

Versuch 1: In dem Initiations-/Promotionstest erhielten 50 weibliche ICR/Ha-Swiss-Mäuse einmal 5,5 mg Chlorameisensäureethylester/Tier, in 0,1 ml Aceton formuliert, auf die rasierte Haut zwischen den Schulterblättern appliziert. Nach einer 14-tägigen applikationsfreien Periode wurde den Tieren 3-mal wöchentlich über die Lebenszeit Phorbolmyristatacetat (PMA) als Promotor, ebenfalls in 0,1 ml Aceton formuliert, dermal auf die selbe Stelle appliziert. Ob die Tiere mit 0,0025 oder mit 0,005 mg PMA/Tier und Applikation behandelt worden sind, geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor. Zwei Gruppen von 50 bzw. 30 Tieren wurde nur der Promotor PMA in einer Dosierung von 0,0025 bzw. 0,005 mg/Tier, wie oben beschrieben, verabreicht. In drei Vehikelkontrollgruppen wurden insgesamt 110 Tiere (zwei Gruppen mit je 30 Tieren und eine Gruppe mit 50 Tieren) mit 0,1 ml Aceton/Tier und Applikation behandelt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4. Ergebnisse einer Initiations-/Promotionsstudie an der weiblichen ICR/Ha-Swiss-Maus mit einmaliger dermaler Gabe von Chlorameisensäureethylester (CAEE) und nach einem 14-tägigen behandlungsfreiem Intervall dermaler Applikation von Phorbolmyristatacetat (PMA) 3-mal pro Woche über die Lebenszeit (nach van Duuren et al., 1987)				
	5,5 mg CAEE/Tier einmalig und anschließend PMA über die Lebenszeit 3-mal pro Woche[1]	0,0025 mg PMA/Tier 3-mal pro Woche über die Lebenszeit	0,005 mg PMA/Tier 3-mal pro Woche über die Lebenszeit	0,1 ml Aceton/Tier 3-mal pro Woche über die Lebenszeit (Vehikelkontrollen)
mittlere Überlebenszeit (Tage)[2]	545/640	455/635	> 490/490	515/665 > 575/575 > 610/610
Manifestation des ersten Tumors (Tage)	135	-	420	-
Anzahl der Tiere mit Tumoren an der Applikationsstelle/Anzahl der eingesetzten Tiere	6/50	0/50	3/30	0/110
Anzahl und Art der Tumoren an der Applikationsstelle	4 Papillome 2 Plattenepithelkarzinome ($p < 0,05$)[3]	0	2 Papillome 1 Sarkom	0

[1] Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob 0,0025 oder 0,005 mg PMA/Tier und Applikation verabreicht wurden. Vermutlich wurden aber 0,0025 mg/Tier appliziert, da bei Verabreichung von 0,005 mg/Tier die entsprechenden Kontrolltiere deutlich zu früh getötet worden wären.

[2] Die Bedeutung der zweiten Zahl wird in der Publikation nicht spezifiziert. Wahrscheinlich handelt es sich um die maximale Lebenszeit bzw. den Zeitpunkt der Terminierung der Gruppe.

[3] Signifikanzniveau (p-Wert) im Vergleich zur PMA-Kontrolle.

Im Vergleich zu den zwei PMA-Kontrollgruppen, in denen 0/50 bzw. 3/30 Tiere Tumoren (2 Papillome, ein Sarkom) entwickelten, wurden nach einmaliger Initiation mit Chlorameisensäureethylester und lebenslanger Verabreichung des Promotors PMA bei 6/50 Tieren Tumoren gefunden (4 Papillome, 2 Plattenepithelkarzinome). Die Tumorinzidenz war nach Diskussion der Autoren marginal signifikant erhöht ($p < 0,05$; keine weiteren Angaben). In den Vehikelkontrollgruppen traten keine Tumoren auf. Anmerkung: Da unklar ist, mit welcher PMA-Menge die Tiere nach der Initiation mit Chlorameisensäureethylester behandelt worden sind und damit unklar ist, welche PMA-Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen wurde, kann die Bewertung durch die Autoren nicht eindeutig nachvollzogen werden.

Versuch 2: In der zweiten Untersuchung wurde weiblichen ICR/Ha-Swiss-Mäusen Chlorameisensäureethylester in Dosierungen von 3 (50 Tiere), 4,3 (30 Tiere) bzw. 5,5 (50 Tiere) mg/Tier, in 0,1 ml Aceton formuliert, 3-mal

pro Woche über die Lebenszeit auf die rasierte Haut zwischen den Schulterblättern appliziert. Die Vehikelkontrollen entsprachen denen der Initiations-/Promotionsstudie. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5. Ergebnisse einer Langzeitkanzerogenesestudie an der weiblichen ICR/Ha-Swiss-Maus mit dermaler Gabe von Chlorameisensäureethylester (CAEE) 3-mal pro Woche über die Lebenszeit (nach van Duuren et al., 1987)

	3,0 mg CAEE/Tier	4,3 mg CAEE/Tier	5,5 mg CAEE/Tier	0,1 ml Aceton/Tier (Vehikelkontrolle)
mittlere Überlebenszeit (Tage)[1]	480/660	> 565/565	490/660	515/665 > 575/575 > 610/610
Anzahl der Tiere mit Tumoren an der Applikationsstelle/Anzahl der eingesetzten Tiere	0/50	1/30	0/50	0/110
Anzahl und Art der Tumoren an der Applikationsstelle	0	1 Sarkom	0	0

[1] Die Bedeutung der zweiten Zahl wird in der Publikation nicht spezifiziert. Wahrscheinlich handelt es sich um die maximale Lebenszeit bzw. den Zeitpunkt der Terminierung der Gruppe.

Nach dermaler Applikation von Chlorameisensäureethylester über die Lebenszeit zeigte sich keine signifikant erhöhte Tumorinzidenz bei weiblichen ICR/Ha-Swiss-Mäusen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (keine weiteren Angaben).

Versuch 3: In dem dritten Teilversuch erhielten weibliche ICR/Ha-Swiss-Mäuse über die Lebenszeit einmal wöchentlich Chlorameisensäureethylester in 0,05 ml Tricaprylin (auch Trioctanoin genannt) formuliert subkutan in Dosierungen von 0,3 bzw. 1,1 mg/Tier in die linke Flanke appliziert. In drei Vehikelkontrollgruppen wurden insgesamt 130 Tiere (zwei Gruppen mit je 50 Tieren und eine Gruppe mit 30 Tieren) mit 0,05 ml Tricaprylin/Tier über die Lebenszeit einmal wöchentlich subkutan behandelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6. Ergebnisse einer Langzeitkanzerogenesestudie an der weiblichen ICR/Ha-Swiss-Maus mit subkutaner Applikation von Chlorameisensäureethylester (CAEE) einmal pro Woche über die Lebenszeit (nach van Duuren et al., 1987)			
	0,3 mg CAEE/Tier	1,1 mg CAEE/Tier	0,05 ml Tricaprylin/Tier (Vehikelkontrollen)
mittlere Überlebenszeit (Tage)[1]	480/660	> 590/590	> 595/595 490/660 > 525/560
Anzahl der Tiere mit Tumoren an der Applikationsstelle/Anzahl der eingesetzten Tiere	1/50	0/30	0/30 2/50 0/50
Anzahl und Art der Tumoren an der Applikationsstelle	1 Plattenepithelkarzinom	0	2 Hämangiome[2]

[1] Die Bedeutung der zweiten Zahl wird in der Publikation nicht spezifiziert. Wahrscheinlich handelt es sich um die maximale Lebenszeit bzw. den Zeitpunkt der Terminierung der Gruppe.
[2] Tumoren von den Autoren im Text als subkutane Sarkome bezeichnet.

Nach subkutaner Applikation von Chlorameisensäureethylester über die Lebenszeit zeigte sich bei weiblichen Swiss-Mäusen keine signifikant erhöhte Tumorinzidenz im Vergleich zu den Kontrollen (keine weiteren Angaben).

In den oben dargestellten, von van Duuren et al. (1987) durchgeführten Langzeituntersuchungen an der weiblichen ICR/Ha-Swiss-Maus fanden sich keine signifikant erhöhten Tumorinzidenzen nach dermaler und subkutaner Applikation von Chlorameisensäureethylester über die Lebenszeit. Nach Diskussion der Autoren war die Tumorinzidenz marginal signifikant erhöht, wenn Chlorameisensäureethylester einmal dermal appliziert wurde (Initiation) und Phorbolmyristatacetat dermal über die Lebenszeit verabreicht wurde (Promotion). Über weitere vermutlich befundete Parameter (z. B. Gewichtsentwicklung, klinische Symptome, Sektionsbefunde, histopathologische Veränderungen, andere Todesursachen etc.) wurden keine Angaben gemacht (van Duuren et al., 1987).

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Ratten wurden 7 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 6 Wochen gegenüber 3 verschiedenen Konzentrationen von Chlorameisensäureethylester exponiert. Als Maß für eine direkte kanzerogene Wirkung wurde die Proliferationsrate des nasalen Epithels mit Hilfe des so genannten „3H-TdR pulse labeling indexes“ bestimmt. Der Proliferationsindex war innerhalb von 18 Stunden dosisabhängig erhöht, blieb während der 6-wöchigen Expositionszeit gleichbleibend auf diesem erhöhten Niveau und fiel nach Expositionsende wieder ab. Die Autoren haben keine Kriterien zur Bewertung ihrer Messungen angegeben (keine weiteren Angaben; Burns et al., 1989).

8 Erfahrungen beim Menschen

Bei einem Arbeiter, der bei einem Betriebsunfall mit Chlorameisensäureethylester in Kontakt kam, entwickelten sich nach einer anfänglichen Reizung der Augen sowie der Schleimhäute des Respirationstraktes etwa 3½ Stunden nach der Exposition starke Atembeschwerden mit Zyanose. Klinische und röntgenologische Untersuchungen ergaben ein Lungenödem, das nach entsprechender Behandlung ohne Komplikationen abheilte. Der Arbeiter, der Overall, Schürze, Sicherheitsschuhe, lange Handschuhe und Atemschutz mit Frischluftzufuhr trug, wurde bei einer Leckage am Bein mit Chlorameisensäureethylester benetzt. Unter Beibehaltung des Atemschutzes wusch er unmittelbar nach der Kontamination die benetzte Kleidung und die darunter liegende Haut mit fließendem Wasser. Danach duschte er, wobei sich die kontaminierte Kleidung innerhalb der Dusche befand. Der Autor vermutete, dass erst in der Dusche, begünstigt durch die Wärme, Chlorameisensäureethylester von der kontaminierten Kleidung und der benetzten Haut verdampfte und eine inhalative Aufnahme erfolgte. Die

Haut unter der mit Chlorameisensäureethylester benetzten Kleidung war nur leicht gerötet (Bowra, 1981).

Chlorameisensäureethylester wurde in eine Gruppe von Verbindungen eingeordnet, die zu toxisch bedingten obstruktiven Atemwegserkrankungen, gekennzeichnet durch eine toxische Schleimhautschädigung, vorwiegend im Bereich der mittleren und tieferen Atemwege, führt (Reichel, 1984).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat sich auf Anregung der BG Chemie mit Chlorameisensäureethylester befasst. Chlorameisensäureethylester ist in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 in die Kategorie 3B der Krebs erzeugenden Stoffe eingestuft worden: „Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig. Aus in vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.“ (DFG, 2004; Greim, 2004).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 23 (obstruktive Atemwegserkrankungen) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Bei einer akuten Vergiftung sollten diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen wie nach Phosgen-Inhalation ergriffen werden (siehe auch Merkblatt M 015 „Phosgen“ der BG Chemie; BG Chemie, 1997).

Literatur

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Aethylchlorkohlensäureester - Gewerbetoxikologische Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XIX 351 (1970)

BASF AG
Datenblatt Ethylchlorformiat (1982)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 27.12.1988 a

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 14.06.1988 b

BASF AG, Department of Toxicology
Report on the study of chloroformic acid ethylester (ZST test substance No.: 87/261) in the Ames test (preincubation test with Salmonella typhimurium)
unveröffentlichter Bericht, Project No. 40M0261/874087 (1988 c)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Battelle Columbus Laboratories
Acute vapor inhalation LC_{50} and toxicity study of ethyl chloroformate in rats
Bericht, Project Number N0920-4400 (1981)
im Auftrag der PPG Industries, Incorporated, Pittsburgh, Pennsylvania
NTIS/OTS 0555045

Bayer AG
AIDA-Grunddatensatz Carbonochloridic acid, ethyl ester (1992)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)
Merkblatt M 015 - Phosgen
Jedermann-Verlag Dr. Otto Pfeffer oHG, Heidelberg (1997)

Böhm, S.
Chloroformic esters
in: Ullmann‘s encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2001)

Bowra, G.T.
Delayed onset of pulmonary oedema following accidental exposure to ethyl chloroformate
J. Soc. Occup. Med., 31, 67 - 68 (1981)

Burns, F.J., Patil, G., Sellakumar, A., Snyder, C.
The proliferative response of rat nasal epithelium to 6 direct acting carcinogens
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 30, 192, Abstract 761 (1989)

Damle, S.B.
Carbonic and carbonochloridic esters
in: Kroschwitz, J.I., Howe-Grant, M. (eds.)
Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology
4th ed., vol. 5, p. 77 - 97
John Wiley Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1992)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte Liste 2004
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

Duuren, Van, B.L., Melchionne, S., Seidman, I.
Carcinogenicity of acylating agents: chronic bioassays in mice and structure-activity relationships (SARC)
J. Am. Coll. Toxicol., 6, 479 - 487 (1987)

Eastman Kodak, Laboratory of Industrial Medicine (ohne Jahreszahl)
zitiert in: Fassett, D.W., Irish, D.D. (eds.)
Patty‘s industrial hygiene and toxicology
2nd ed., vol. II, p. 1883
John Wiley Sons, New York, London (1963)

Gage, J.C.
The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals
Brit. J. Ind. Med., 27, 1 - 18 (1970)

Greim, H. (Hrsg.)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)
Wiley-VCH GmbH, Weinheim (2004)

Hansen, C.M., Andersen, B.H.
The affinities of organic solvents in biological systems
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 49, 301 - 308 (1988)

Hawley’s condensed chemical dictionary
12th ed.
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1995)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-111
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Potokar, M., Grundler, O.J., Heusener, A., Jung, R., Mürmann, P., Schöbel, C., Suberg, H., Zechel, H.J.
Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals
Food Chem. Toxicol., 23, 615 - 617 (1985)

Reichel, G.
Obstruktive Atemwegserkrankungen aus chemisch irritativer und toxischer Ursache
Atemw.-Lungenkrkh., 10 (9), 457 - 462 (1984)

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
Formic acid, chloro-, ethyl ester, RTECS Number LQ6125000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2001)

Sax's dangerous properties of industrial materials
9th ed.
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1995)

Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Albert, R.E.
Inhalation carcinogenesis of various alkylating agents
J. Natl. Cancer Inst., 79, 285 - 289 (1987)

VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Haun, C.C., Kinkead, E.R.
Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions
Toxicol. Appl. Pharmacol., 42, 417 - 423 (1977)

Warf Institute Inc., Madison, Wisconsin
Ethyl chloroformate - defined oral LD_{50}, primary skin irritation, Draize eye irritation, acute dermal LD_{50}, acute inhalation
Bericht, Project No. 2092422 (1972)
im Auftrag der Chemetron Corporation, Newport, Tennessee
NTIS/OTS 0546189