

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 01/97 (ersetzt Ausgabe 05/91)

ISSN 0937-4248

4-Chlor- phenyliso- cyanat

Nr. 78

CAS-Nr. 104-12-1



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

Vergleichende Betrachtung der toxikologischen Wirkung von

Nr. 78	4-Chlorphenylisocyanat
Nr. 198	Phenylisocyanat
Nr. 249	4-Isopropylphenylisocyanat

Außer zu 4-Chlorphenylisocyanat (Nr. 78) liegen TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu Phenylisocyanat (Nr. 198) und 4-Isopropylphenylisocyanat (Nr. 249) vor. Eine vergleichende Betrachtung der drei Isocyanate kommt zu dem nachfolgenden Ergebnis.

Alle drei Isocyanate bewirken bei der Inhalation starke Reizungen an den Schleimhäuten der Augen und der Atmungsorgane. Hauptzielorgan ist die Lunge, wo es in Abhängigkeit von Konzentration und Einwirkungszeit zu Schädigungen der Bronchien, der Bronchiolen und der Alveolen kommt. Mit besonderer Methodik sind beim Phenylisocyanat bei der Ratte auch Veränderungen nachgewiesen worden, die für eine allergische Reaktion sprechen.

Akut ist 4-Isopropylphenylisocyanat bei der Inhalation am toxischsten (LC_{50} Ratte, 4 Stunden $< 1 \text{ mg/m}^3$), gefolgt von Phenylisocyanat (LC_{50} Ratte, 4 Stunden 22 mg/m^3) und 4-Chlorphenylisocyanat (LC_{50} Ratte, 4 Stunden $113 \text{ bis } 272 \text{ mg/m}^3$). Der Unterschied hinsichtlich der akuten Inhalationstoxizität umfasst also drei Zehnerpotenzen. Bei oraler Zufuhr sind die drei Isocyanate weniger toxisch. Die LD_{50} für die Ratte liegt beim 4-Chlorphenylisocyanat zwischen $138 \text{ und } > 500 < 1000 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht, beim Phenylisocyanat zwischen $800 \text{ und } 2750 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht und beim 4-Isopropylphenylisocyanat bei ca. 5000 mg/kg Körpergewicht. Im Gegensatz zur inhalativen Aufnahme ist also 4-Isopropylphenylisocyanat bei oraler Zufuhr am wenigsten toxisch. Die dermale Toxizität ist bei den beiden geprüften Isocyanaten vergleichsweise gering (Phenylisocyanat: LD_{50} Kaninchen dermal $> 2000 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht, LD_{50} Ratte dermal $\geq 5000 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht; 4-Chlorphenylisocyanat: LD_{50} Kaninchen dermal $> 2000 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht).

Ein Vergleich der subakuten Inhalationstoxizität der drei Isocyanate ist nicht möglich, da nur für Phenylisocyanat valide Untersuchungsergebnisse vorliegen. Im Versuch über 4 Wochen mit Ratten kommt es ab $2,79 \text{ mg Phenylisocyanat/m}^3$ konzentrationsabhängig zu Veränderungen in den At-

mungsorganen, wobei sich eine Goblet-Zellhyperplasie als empfindlichstes Kriterium erwies. Als no effect level haben sich 0,83 mg/m³ ergeben.

Phenylisocyanat und 4-Isopropylphenylisocyanat wirken an der Haut von Kaninchen stark reizend bis ätzend, während sich 4-Chlorphenylisocyanat in der Mehrzahl der Studien als nicht bis leicht reizend erwiesen hat. Am Kaninchenauge sind alle drei Isocyanate stark reizend bis ätzend.

Untersuchungen zur dermalen Sensibilisierung beim Meerschweinchen liegen für alle drei Isocyanate vor. Danach wirkt Phenylisocyanat sensibilisierend, 4-Isopropylphenylisocyanat sehr stark sensibilisierend und 4-Chlorphenylisocyanat nicht sensibilisierend. Darüber hinaus verursacht Phenylisocyanat beim Meerschweinchen und wahrscheinlich auch bei der Ratte Sensibilisierungen der Atemwege. Die beiden anderen Isocyanate sind auf ihre lungensensibilisierende Potenz nicht untersucht worden.

Es liegen nur unzureichend dokumentierte Studien mit subchronischer inhalativer Applikation von 4-Chlorphenylisocyanat über 45 oder 80 Tage bzw. 4 und 5 Monate an Ratten und Mäusen vor. Aufgrund der ungenügenden Dokumentation von Versuchsdurchführung und Versuchsergebnissen sind diese Studien zur Beurteilung der systemischen Wirkung einer wiederholten Exposition gegenüber 4-Chlorphenylisocyanat nur sehr eingeschränkt geeignet.

Alle drei Isocyanate wirken im Salmonella/Mikrosomen-Test nicht mutagen und Phenylisocyanat sowie 4-Chlorphenylisocyanat im Mikronukleustest an der Maus nach intraperitonealer Applikation nicht chromosomenschädigend. 4-Isopropylphenylisocyanat ist nicht untersucht worden.

Zur Frage der Kanzerogenität der drei Isocyanate liegen keine Untersuchungen vor.

Phenylisocyanat besitzt in orientierenden Studien an Mäusen keine embryotoxische Wirkung, doch lässt der Versuchsansatz keine abschließende Bewertung zu. 4-Chlorphenylisocyanat und 4-Isopropylphenylisocyanat sind hinsichtlich eines reproduktionstoxischen Effektes nicht untersucht worden.

Beim Menschen sind nach wiederholtem Kontakt mit 4-Chlorphenylisocyanat juckende Erytheme beobachtet worden. Mit Phenylisocyanat und 4-Isopropylphenylisocyanat sind spezielle Erfahrungen beim Menschen nicht beschrieben. Aufgrund der Strukturanalogie sind jedoch durch alle drei Isocyanate lokale Schleimhautreizungen und pulmonale Sensibilisierungen grundsätzlich möglich.

4-Chlorphenylisocyanat

4-Chlorphenylisocyanate

1 Zusammenfassung und Bewertung

4-Chlorphenylisocyanat erweist sich bei oraler Gabe als giftig bzw. gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte oral 138 bis $> 500 < 1000$ mg/kg Körpergewicht; LD_{50} Maus oral 450 bzw. 530 mg/kg Körpergewicht) und bei Inhalation als sehr giftig (LC_{50} Ratte, 4 Stunden, 113 bis 272 mg/m³; LC_{50} Maus, 2 Stunden, 53 mg/m³). Inhalations-Risiko-Teste an Ratten werden ab einer Expositionszeit von 30 Minuten von keinem der eingesetzten Tiere überlebt. Nach einmaliger dermaler Applikation ergeben sich beim Kaninchen LD_{50} -Werte von > 2000 mg/kg Körpergewicht. An klinischen Symptomen zeigen sich nach einmaliger oraler und dermaler Applikation Lethargie, Schwäche, leichte Diarrhö und Gewichtsverlust. Nach einmaliger Inhalation von 4-Chlorphenylisocyanat-Dämpfen werden bei der Ratte Reizerscheinungen an den Augen und den Schleimhäuten der oberen Luftwege, Schnappatmung und Atemschwierigkeiten beobachtet. Makroskopisch werden Lungenödem, Bronchitis, Pleuritis, blasse Nieren und Milz sowie geblähter Magen und Dünndarm beschrieben.

Bei wiederholter oraler Gabe von 4-Chlorphenylisocyanat in Dosen von 950 mg/kg Körpergewicht über 14 Tage finden sich bei der Ratte erhöhte Mortalität und Nierenveränderungen. In einer weiteren Studie über die gleiche Versuchsdauer sind 100 mg/kg Körpergewicht ohne Befunde vertragen worden. Bei wiederholter Inhalation von 25 bis 30 mg/m³ für 4 Stunden täglich über 17 Tage werden bei der Ratte Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie, Lungenemphysem und Lungenödem beschrieben.

4-Chlorphenylisocyanat erweist sich an der Kaninchenhaut in der Mehrzahl der Studien als nicht bis leicht reizend und am Kaninchenauge als stark reizend bis ätzend.

An der Meerschweinchenhaut wirkt 4-Chlorphenylisocyanat nicht sensibilisierend.

Es liegen nur unzureichend dokumentierte Studien mit subchronischer inhalativer Applikation von 4-Chlorphenylisocyanat an Ratten und Mäusen

über 45 und 80 Tage bzw. 4 und 5 Monate vor. Aufgrund der ungenügenden Dokumentation von Versuchsdurchführung und Versuchsergebnissen sind diese Studien zur Beurteilung der systemischen Wirkung einer wiederholten Inhalation von 4-Chlorphenylisocyanat jedoch nur sehr eingeschränkt geeignet.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 sowie im Mikrokerntest an der Maus mit intraperitonealer Gabe zeigt 4-Chlorphenylisocyanat kein gentoxisches Potenzial.

Beim Menschen ist bei wiederholtem Kontakt mit 4-Chlorphenylisocyanat ein juckendes Erythem und eine Trockenheit beobachtet worden, die sich nach Beendigung der Exposition zurückgebildet haben. Reizungen am Auge werden von Freiwilligen noch bei Konzentrationen von 0,8 mg/m³ bemerkt. Die Geruchsschwelle wird mit 0,015 mg/m³ angegeben. Konzentrationen von 0,0029 mg/m³ sollen noch Veränderungen im EEG bewirkt haben.

2 Stoffname

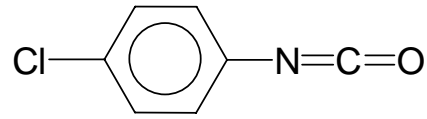
2.1	Gebrauchsname	4-Chlorphenylisocyanat
2.2	IUPAC-Name	4-Chlorphenylisocyanat
2.3	CAS-Nr.	104-12-1
2.4	EINECS-Nr.	203-176-9

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Benzene, 1-chloro-4-isocyanato- (9CI)
4-Chloroisocyanatobenzene
1-Chloro-4-isocyanatobenzene
p-Chlorophenylisocyanate
p-Chlorophenyl isocyanate
p-Chlorphenylisocyanat
4-Chlorphenylisocyanursäure
Isocyanic acid p-chlorophenyl ester
PCPI

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel C_7H_4NOCl

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	153,57	
5.2	Schmelzpunkt, °C	31	(Lewis, 1995)
		29,9	(Sax und Lewis, 1987)
5.3	Siedepunkt, °C	204	(Lewis, 1995)
5.4	Dampfdruck, hPa	1 (bei 20 °C)	
		1,33 (bei 35 °C)	
		13,3 (bei 78 °C)	(Hoechst, 1986)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,26 (bei 30 °C)	(Hoechst, 1986)
5.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich	(Hoechst, 1986)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Toluol, Mono- und Dichlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff, Ethylacetat	(Frolova, 1967)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden	
5.9	pH-Wert	-	
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,26 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,16 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Verwendung

Zwischenprodukt für die Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln (Bayer, 1981; Sax und Lewis, 1987).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Die Ergebnisse der akuten Toxizitätsuntersuchungen bei verschiedenen Applikationswegen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Danach erwies sich 4-Chlorphenylisocyanat nach einmaliger oraler Gabe als giftig bzw. gesundheitsschädlich, nach einmaliger dermaler Applikation als gering toxisch und nach einmaliger inhalativer Applikation als sehr giftig.

Tabelle 1. Akute Toxizität von 4-Chlorphenylisocyanat					
Spezies	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeit (Tage)	LD ₅₀ /LC ₅₀ (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Literatur
Ratte (Sprague-Dawley)	männlich	oral	14	335 (232 - 484)	Mobay, 1975
	weiblich	oral	14	138 (85 - 225)	
Ratte	männlich	oral	keine Angaben	> 500 < 1000	Bayer, 1960
Ratte (Sprague-Dawley)	keine Angaben	oral	14	6000 (5340 - 6720)*	Younger Laboratories, 1978
Ratte (Sprague-Dawley)	männlich/weiblich	oral	keine Angaben	4750**	Scientific Associates, 1954
Maus	keine Angaben	oral	14	530	Frolova, 1966
Maus	keine Angaben	oral	14	450	Izmerov, 1982
Ratte	keine Angaben	dermal	keine Angaben	> 1000 (Expositionszeit 2 bzw. 4 Stunden)	Bayer, 1960
Kaninchen (Weiße Neuseeländer)	männlich/weiblich	dermal	14	> 2000 (Expositionszeit 24 Stunden)	Mobay, 1975
Kaninchen	keine Angaben	dermal	keine Angaben	< 300**	Izmerov, 1982
Kaninchen (Weiße Neuseeländer)	keine Angaben	dermal	14	> 5010* (Expositionszeit 24 Stunden)	Younger Laboratories, 1978
Kaninchen	männlich/weiblich	dermal	7	4400 - 6000 (minimale letale Dosis)	Scientific Associates, 1954
Ratte	männlich	intraperitoneal	keine Angaben	63	Bayer, 1960
Ratte (Wistar)	männlich	Inhalation (4 Stunden)	21	113 - 272	Bayer, 1981
	weiblich		21	ca. 113	
Maus	keine Angaben	Inhalation (2 Stunden)	30	53	Frolova, 1966, 1967

* Testsubstanz wurde auf 45 °C erwärmt.
 ** Diese Werte fallen aus dem Rahmen aller anderen Untersuchungen und wurden deshalb zur Bewertung nicht herangezogen.

Bei einmaliger oraler Zufuhr (siehe Tabelle 1) wurde bei den Ratten an klinischen Symptomen Lethargie (Mobay, 1975; Scientific Associates, 1954), Gewichtsverlust, leichte Diarrhö und Schwäche (Frolova, 1966; Younger Laboratories, 1978; Scientific Associates, 1954) beobachtet. Die Tiere starben innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation. Bei der Sektion der

verendeten Tiere wurden Entzündungen im Magen-Darm-Trakt sowie Hyperämie in Lunge, Leber und Nieren festgestellt. Die nach einer 14-tägigen Nachbeobachtungszeit getöteten Tiere ließen bei der Sektion keine pathologischen Veränderungen der inneren Organe erkennen (Mobay, 1975; Younger Laboratories, 1978; Scientific Associates, 1954).

Bei der Bestimmung der dermalen Toxizität von 4-Chlorphenylisocyanat (siehe Tabelle 1) wurden weder bei Ratten noch bei Kaninchen lokale Schädigungen festgestellt (Bayer, 1960; Mobay, 1975). Bei Kaninchen traten an klinischen Symptomen motorische Schwäche, Lethargie und Fressunlust auf (Scientific Associates, 1954). Zudem wurde bei der Sektion eine rote Verfärbung des Nierenkortex beschrieben (Mobay, 1975). Bei dermalen Applikation einer auf 45 °C erwärmten Testsubstanz wurden bei Kaninchen an klinischen Symptomen Gewichtsverlust, motorische Schwäche sowie Todesfälle beobachtet. Die Sektion der verendeten Tiere ergab Hyperämie von Lunge und Leber, vergrößerte Gallenblase, dunkel gefärbte Milz und Nieren sowie Entzündungen im Magen-Darm-Trakt (Younger Laboratories, 1978).

Nach einmaliger Inhalation der Substanz zur Bestimmung der LC_{50} (siehe Tabelle 1) zeigten Ratten (Bayer, 1981; Frolova, 1966, 1967) und Mäuse (Frolova, 1966, 1967) starke Reizerscheinungen an den Augen und den Schleimhäuten der oberen Luftwege mit Tränen- und Speichelfluss und Atemstörungen bis hin zur Schnappatmung. Während der Nachbeobachtungszeit kam es bei den Ratten konzentrationsabhängig zu verminderter Gewichtszunahme. Bei der Sektion der verendeten Tiere zeigten die Lungen eine leberartige Konsistenz, Lungenödem und Pleuritis. Nieren und Milz waren blass (Frolova, 1966, 1967; Bayer, 1981).

Je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (160 bis 200 g schwer) inhalierten in einem Inhalations-Risiko-Test 4-Chlorphenylisocyanat für 3, 10 oder 30 Minuten. Die Testsubstanz wurde bei Raumtemperatur von ca. 20 °C dynamisch verdampft. Die Nachbeobachtungszeit betrug 15 Tage. An klinischen Symptomen zeigten die Tiere unspezifische Verhaltensstörungen, Atembeschwerden, Reizwirkungen an Augen- und Nasenschleimhäuten, vermehrten Tränen- und Speichelfluss sowie ab einer Expositionszeit von 10 Minuten Gewichtsverlust. Die Expositionszeit von 3 Minuten wurde von allen Tieren überlebt. Nach 10-minütiger Expositionszeit starben je 3/5 weiblichen und männlichen Tieren, nach 30-minütiger Expositionszeit

alle Tiere. Makroskopisch wurden bei den gestorbenen Tieren Lungen von leberartiger Konsistenz, Lungenödem, klare Flüssigkeit in der Brusthöhle sowie blasse Milz und Nieren festgestellt. Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurden bei einem Teil der Tiere stark geblähte, blass verfärbte bzw. bezirksweise dunkelrot verfärbte Lungen beobachtet (Bayer, 1981).

In einem weiteren Inhalations-Risiko-Test inhalierten je 5 männliche und weibliche Ratten 4-Chlorphenylisocyanat als Dampf, der bei 70 bis 72 °F (21,1 bis 22,2 °C) erzeugt wurde, für 6 Stunden (durchschnittliche Konzentration 1670 mg/m³). Alle Tiere starben innerhalb von 4 Tagen nach der Exposition. An Symptomen wurden Lethargie, Schnappatmung, Tränenfluss und Diarrhö beobachtet. Makroskopisch wurden dunkle hämorrhagische Lungen, ein geblähter Magen und Dünndarm sowie eine gefleckte Leber gesehen (Mobay, 1975).

Weiterhin sollten 4 männliche Ratten im Inhalations-Risiko-Test 6 Stunden lang gegenüber einer (wahrscheinlich bei Raumtemperatur) gesättigten Atmosphäre von 4-Chlorphenylisocyanat exponiert werden. Nach 2 bis 4 Stunden Exposition waren alle eingesetzten Tiere gestorben. Die Substanz zeigte sich als reizend an der Nasenschleimhaut und verursachte Tränenfluss und Atemschwierigkeiten. Makroskopisch wurden Kongestion der Lunge mit Hämorrhagien beobachtet (Scientific Associates, 1954).

Nach Inhalation von 3600 mg 4-Chlorphenylisocyanat/m³ über 6 Stunden starben 4 von 6 eingesetzten Sprague-Dawley-Ratten (Younger Laboratories, 1978).

Für Kaninchen wurde bei einer Expositionszeit von 40 Minuten für die Änderung der Atemfrequenz ein „Schwellenwert“ von 1,8 bis 2,0 mg/m³ bestimmt (keine weiteren Angaben; Frolova, 1966, 1967).

Über histopathologische Befunde bei Ratten nach einmaliger und wiederholter Inhalation von 4-Chlorphenylisocyanat wurde in einer gesonderten Arbeit berichtet. Bei 2-stündiger Inhalation einer Konzentration von 100 mg/m³ (keine Angaben zur analytischen Kontrolle; Nachbeobachtungszeit 3 Monate) zeigten weiße Ratten (keine Angaben zum Stamm) 20 bis 25 Minuten nach Versuchsbeginn farblose Ausscheidungen aus Mund und Nase sowie erschwerte Atmung. Nach Beendigung der Exposition starben 14/49 Tieren innerhalb der ersten 48 Stunden. 25/49 Tieren verendeten nach 7 bis 14 Tagen. Bei den Tieren, die in den ersten beiden Tagen star-

ben, waren histopathologisch eine fibrinös nekrotisierende Trachitis und Bronchitis, Lungenemphysem, Lungenödem und hyaline Membranen an den Wänden des Atemtraktes zu beobachten. Im späteren Verlauf (nach 1 bis 2 Wochen) kam es zu einer Panbronchitis, obliterierender Bronchitis und Bronchiolitis mit Metaplasien des Bronchialepithels und zu fokalen Pneumonien. Bei den Untersuchungen mit wiederholter Inhalation wurden Ratten gegenüber 4-Chlorphenylisocyanat-Konzentrationen von 25 bis 30 mg/m³ täglich 4 Stunden für 17 Tage exponiert. Fast alle Tiere (keine Angabe zur Anzahl) starben nach 1½ bis 2 Wochen. Histopathologisch fanden sich Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie, Lungenemphysem und Lungenödem sowie eine beginnende bindegewebliche Veränderung der Lunge und Lymphstauungen (Voznesenskaja, 1968).

In einem Inhalationsversuch wurden zunächst ein Kaninchen, ein Meerschweinchen, 2 Ratten und 4 Mäuse gegenüber einer 4-Chlorphenylisocyanat-Konzentration von 2000 mg/m³ als Spray 2 Stunden lang an 5 aufeinander folgenden Tagen exponiert. Während der Behandlungsperiode starben alle eingesetzten Tiere. In einem zweiten Versuch wurden 10 Ratten und 20 Mäuse gegenüber 1000 mg/m³ in gleicher Weise exponiert. Alle Ratten und 16 der 20 Mäuse starben (keine weiteren Angaben; Bayer, 1960).

In einer subakuten Studie mit oraler Applikation wurden 10 Ratten (keine Angaben zum Stamm und Geschlecht) 100 mg 4-Chlorphenylisocyanat/kg Körpergewicht in einer 1-prozentigen öligen Lösung täglich an 14 aufeinander folgenden Arbeitstagen verabreicht. Bei den Tieren wurden keine erkennbaren Störungen beobachtet (keine weiteren Angaben; Bayer, 1960).

Je 3 männliche und weibliche Albino-Ratten (Ausgangsgewicht 165 bis 195 g) erhielten 10-mal innerhalb von 14 Tagen jeweils 950 mg 4-Chlorphenylisocyanat/kg Körpergewicht als 30-prozentige Suspension in Maiskeimöl per Schlundsonde. Vor Behandlungsbeginn und am Versuchsende wurden die Tiere gewogen. 5 bzw. 10 Tage nach der letzten Applikation erfolgte die Sektion der überlebenden Tiere. 2 Tiere starben während des Versuches. An klinischen Symptomen zeigten die Tiere 2 bis 3 Stunden nach der Applikation verringerte Aktivität. Mikroskopisch wurden bei den überlebenden Tieren leichte Hyperämie und Schwellung der Nierenglomeruli, teilweise mit leichter Hämorrhagie, festgestellt. Die Leber erschien, mit Ausnahme von leichten Störungen der Zellstruktur, normal (keine weiteren Angaben; Scientific Associates, 1954).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

An der intakten und skarifizierten Haut weißer Kaninchen (6 Tiere) bewirkten 0,5 ml 4-Chlorphenylisocyanat bei einer Einwirkungszeit von 4 Stunden unter semiokklusiven Bedingungen keine Reizerscheinungen (Score 0). Die Befunde wurden unmittelbar nach Applikationsende sowie nach 24 und 48 Stunden abgelesen. Die Bewertung erfolgte gemäß dem Federal Hazardous Substances Act, Section 191.11 (21 CFR191.11; Mobay, 1975). Somit wirkte die Substanz nicht reizend.

Unverdünnt auf die Innenseite des Kaninchenohres aufgebracht (semiokklusiv) bewirkte 4-Chlorphenylisocyanat nach 8-stündiger Einwirkungszeit eine leichte Rötung und Schwellung der Haut. Nach 24-stündiger Einwirkungszeit waren diese Reizerscheinungen wesentlich stärker (Bayer, 1960). Somit wirkte die Substanz leicht reizend.

Weiterhin wurde mitgeteilt, dass eine einmalige Applikation von 4-Chlorphenylisocyanat auf die Haut von Versuchstieren keine toxischen Wirkungen hervorrief. Nach wiederholter Applikation wurden leichte Hautveränderungen in Form von Hyperämie und Austrocknung beobachtet, die sich nach Beendigung des Experimentes sehr schnell zurückbildeten (keine weiteren Angaben; Frolova, 1966).

Die Hautreizwirkung von 4-Chlorphenylisocyanat wurde nach der Methode von Draize an der intakten Haut von 3 Kaninchen geprüft. Es wurden leichte Erytheme und sehr leichte Ödeme beobachtet, die nach 120 Stunden reversibel waren (durchschnittliches Score nach 24 Stunden 2,1 von maximal 8; keine weiteren Angaben; Scientific Associates, 1954). Somit wirkte die Substanz leicht reizend.

Als mäßig wurde die Hautreizwirkung beim Kaninchen im Draize-Test nach Applikation von 20 mg 4-Chlorphenylisocyanat für 24 Stunden beschrieben (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

In einer weiteren Prüfung zur Hautreizwirkung an 6 weißen Neuseeland-Kaninchen wurde 4-Chlorphenylisocyanat jedoch als eindeutig hautreizend bewertet. 0,5 ml der auf 45 °C erwärmten und somit flüssigen Testsubstanz wurden für 4 Stunden auf die Haut aufgebracht. 24 Stunden nach Versuchsbeginn wurden starke Erytheme und Ödeme festgestellt (Score 8,0). Es wurde von einem stark entfettenden Effekt berichtet und von einer Ablö-

sung der Haut nach 10 bis 14 Tagen (keine weiteren Angaben; Younger Laboratories, 1978).

5 bzw. 3 Albino-Kaninchen erhielten zur Prüfung der Augenreizwirkung 0,1 ml 4-Chlorphenylisocyanat in den Bindehautsack des linken Auges appliziert. Das rechte Auge diente als Kontrolle. Die Augen wurden für 5 Minuten bzw. 24 Stunden exponiert und danach ausgespült. Die Befundung erfolgte eine Stunde nach Expositionsende sowie nach 1, 2, 3, 7, 14 und 21 Tagen. Zu allen Untersuchungszeitpunkten erfolgte eine Untersuchung mit Fluorescein. Die Bewertung erfolgte gemäß des Federal Hazardous Substances Act, Section 191.12 (21 CFR 191). Erfolgte die Spülung nach 5 Minuten, wurden Erytheme, Chemosis, Ulzeration von Cornea und Iris sowie Opazität über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen nach Exposition festgestellt. Bei 4 von 5 Tieren waren die Befunde binnen 14 Tagen nicht reversibel. Ohne Befund waren alle Tiere nach 21 Tagen. Erfolgte die Spülung nach 24 Stunden, waren die gleichen Befunde zu verzeichnen, die nach 21 Tagen ebenfalls reversibel waren. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Substanz als stark reizend und ätzend bewertet (Mobay, 1975).

0,1 ml 4-Chlorphenylisocyanat wurde als 50-prozentige Suspension in Maiskeimöl in den Konjunktivalsack der rechten Augen von 3 Albino-Kaninchen instilliert. Die Befundung erfolgte 1, 24, 48, 72 und 120 Stunden nach der Instillation gemäß Draize. Nach einer Stunde wurden starke Erytheme und Ödeme, ausgeprägter Tränenfluss und eine Trübung von Iris und Cornea festgestellt, die auch nach 5 Tagen nicht reversibel waren (Grad 82,6 einer 110-teiligen Scala; Scientific Associates, 1954). Demnach wirkte die Substanz ätzend.

Auch in einer weiteren Prüfung zur Augenreizwirkung an 6 weißen Neuseeland-Kaninchen wurde 4-Chlorphenylisocyanat als ätzend bewertet. Nach Instillation von 0,1 ml der unverdünnten, auf 45 °C erwärmten und somit flüssigen Substanz wurden starke Erytheme, starke Ödeme und reichlich Sekretion beobachtet. Die Ödeme verhinderten eine Befundung der Cornea. Die Autoren bewerteten die Substanz aufgrund dieser Ergebnisse als ätzend. Unter gleichen Versuchsbedingungen ergab sich in einer zweiten Prüfung bei 3 Kaninchen ein durchschnittliches Score von 36,7 (von maximal 110). Eine Stunde nach Instillation zeigten sich mäßige Erytheme, leichte Ödeme und Sekretion, 24 Stunden nach Instillation starke Erytheme, leichte Ödeme, Sekretion und eine leichte Trübung der Cornea. Die

Iris zeigte keine Reaktion auf Licht. Die Befunde waren nach 14 Tagen reversibel (keine weiteren Angaben; Younger Laboratories, 1978).

Als stark reizend wurde 4-Chlorphenylisocyanat bewertet, nachdem 250 µg der Substanz für 24 Stunden im Draize-Test auf das Kaninchenauge einwirkten (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

10 männlichen Meerschweinchen (Hartley-Stamm) wurde innerhalb von 10 Tagen 4-mal 0,1 ml 4-Chlorphenylisocyanat auf die enthaarte Rückenhaut appliziert. Bei der dritten Applikation wurden außerdem neben der Applikationsstelle 0,2 ml Freundsches Adjuvans intradermal injiziert. Nach 2 Wochen wurde die Testsubstanz auf die geschorene Flankenhaut appliziert und die Hautreaktion (Rötung, Ödem) nach 24 und 48 Stunden beurteilt. Bei keinem der Meerschweinchen wurden Zeichen einer hautsensibilisierenden Wirkung beobachtet (Rao et al., 1981).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

11 Mäuse inhalierten 45 Tage lang täglich für 2 Stunden 4-Chlorphenylisocyanat in einer Konzentration von 20 mg/m³ (keine Angabe zur analytischen Kontrolle). Die Tiere zeigten Gewichtsverlust, Fressunlust und zum Teil Dyspnoe. 6/11 Mäusen verendeten während des Versuches, wobei die ersten Tiere am 7. Expositionstag starben. Makroskopisch wurden Lungenödeme festgestellt (keine weiteren Angaben; Frolova, 1966).

Männliche Albino-Ratten (Stamm nicht angegeben; 15 Tiere/Gruppe, Ausgangsgewicht 200 bis 250 g) inhalierten kontinuierlich 80 Tage lang 4-Chlorphenylisocyanat in Konzentrationen von 0,0015 bzw. 0,03 mg/m³ (keine Angabe zur analytischen Kontrolle). Bei den Ratten der 0,0015 mg/m³-Gruppe wurden keine Effekte auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter beobachtet. In der 0,03 mg/m³-Gruppe kam es zum Anstieg des Gesamt-Globulins im Blut infolge der Zunahme vor allem von γ -Globulin. Die eosinophilen Granulozyten im Blut waren in der ersten Hälfte des Versuches erhöht (26 bis 42 % des Ausgangswertes). Eosinophile Granulozytenzahl und γ -Globulin-Spiegel normalisierten sich wieder im weiteren Versuchsablauf. In der Folge kam es zu einer vermehrten Aus-

scheidung von 17-Ketosteroiden im Harn. Diese Veränderungen wurden von den Autoren als Zeichen eines möglichen sensibilisierenden Effektes von 4-Chlorphenylisocyanat gewertet. Während des Versuches wurden ein Abfall des Vitamin-C-Gehaltes in verschiedenen Organen (Niere, Nebennieren, Leber, Gehirn), eine Abnahme von SH-Gruppen in der Leber, ein Anstieg von Brenztraubensäure in der Leber, eine Zunahme der Serum-Sialsäure (acetylierte Neuraminsäure) und eine Abnahme des Harn-Coproporphyrins beobachtet. Alle genannten Veränderungen bildeten sich während einer 3-wöchigen Nachbeobachtungszeit zurück, was auf ihre funktionelle Natur hinwies. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der ehemaligen UDSSR als Arbeitsplatzgrenzwert eine Konzentration von 0,0015 mg/m³ empfohlen (Zibireva, 1967; Pushkina et al., 1967).

In einem weiteren subchronischen Versuch inhalierten Mäuse und Ratten (Stamm, Geschlecht und Gruppengröße nicht angegeben) 4 Stunden täglich, 6-mal wöchentlich 4 Monate lang Konzentrationen von 1,4 mg/m³ (Mäuse) und 1,2 mg/m³ (Ratten), wobei die Konzentrationen stündlich analysiert wurden (keine Angaben zur Art der analytischen Kontrolle). Die Ratten zeigten keine Anzeichen von klinischen Symptomen. Die Mäuse waren zu Beginn des Versuches in den ersten 5 bis 10 Minuten übererregt und zeigten Reizerscheinungen. Während des zweiten und dritten Monats lag das Gewicht der Mäuse signifikant unter dem der Kontrollen, im 4. Monat hatte sich das Gewicht jedoch dem der Kontrollen wieder angeglichen. Die histologische Untersuchung der Organe (keine weiteren Angaben) erbrachte bei beiden Tierspezies keine auf die Inhalation von 4-Chlorphenylisocyanat zurückzuführenden pathologischen Befunde (Frolova, 1966, 1967).

Nach täglich 4-stündiger Exposition gegenüber 4-Chlorphenylisocyanat in Konzentrationen von 0,1 bis 0,6 mg/m³ über 5 Monate wurden bei männlichen Albino-Ratten keine Veränderungen im Verhalten und bei der Körpergewichtsentwicklung gegenüber einer Kontrollgruppe beobachtet. Bei der makroskopischen und histopathologischen Untersuchung wurden keine Befunde festgestellt (keine weiteren Angaben; Voznesenskaja, 1968).

Aufgrund der nur unzureichenden Dokumentation von Versuchsaufbau und Versuchsergebnissen sind diese Studien zur Beurteilung der systemischen Toxizität von 4-Chlorphenylisocyanat nach inhalativer Applikation nur sehr eingeschränkt geeignet.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

4-Chlorphenylisocyanat (Reinheitsgrad 99,6 %; gelöst in Ethylenglykoldimethylether) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten) in Konzentrationen von 8 bis 5000 µg/Platte auf mutagene Wirksamkeit geprüft. Konzentrationen > 1000 µg/Platte erwiesen sich als bakteriotoxisch. Ab einer Konzentration von 800 µg/Platte wurde eine Ausfällung der Testsubstanz beobachtet, sodass ab 3200 µg/Platte keine Auswertung mehr erfolgen konnte. Bei keinem der geprüften Stämme wurde bis zu einer Konzentration von einschließlich 1000 µg/Platte mit und ohne metabolische Aktivierung eine Erhöhung der Revertanzahlen festgestellt. Somit erwies sich 4-Chlorphenylisocyanat in diesem Testsystem als negativ (Bayer, 1991 a).

7.6.2 In vivo

Zur Untersuchung möglicher klastogener Effekte wurde 4-Chlorphenylisocyanat (Reinheitsgrad 99,6 %) im Mikronukleustest an männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 474 geprüft. Die Testsubstanz, gelöst in Paraffinöl, wurde den Tieren einmalig intraperitoneal in einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Nach der Applikation zeigten die Tiere an klinischen Symptomen Apathie, gestreckte Körperhaltung, gesträubtes Fell, Krämpfe, Atembeschwerden und verminderte Exkretion. Ein Tier starb. Die Präparation des Femurknochenmarks erfolgte 16, 24 bzw. 48 Stunden nach der Applikation. Bei den Testsubstanzgruppen war das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten verändert. Eine erhöhte Anzahl von Mikronuklei wurde zu keinem Präparationszeitpunkt festgestellt. Somit erwies sich 4-Chlorphenylisocyanat unter diesen Versuchsbedingungen als nicht klastogen (Bayer, 1991 b).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

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

4-Chlorphenylisocyanat, gelöst in Erdnussöl, hemmte das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors, wenn die Substanz 1 und 7 Tage nach der Tumorinokulation in Dosen von 20 oder 30 mg/kg Körpergewicht/Tag weiblichen Swiss-ICR/Ha-Mäusen intraperitoneal injiziert wurde. Unter identischen Versuchsbedingungen führte 4-Chlorphenylisocyanat in der Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit von 10,3 (Kontrollen) auf 14,0 Tage (Moos et al., 1971).

8 Erfahrungen beim Menschen

Bei einer von 4 Personen, die mit 4-Chlorphenylisocyanat wiederholt in Kontakt gekommen waren, entwickelten sich auf dem Handrücken und am Handgelenk ein juckendes Erythem und Xerose. Diese Befunde gingen nach Beendigung der Arbeit mit 4-Chlorphenylisocyanat zurück (keine weiteren Angaben; Frolova, 1966).

Als „Schwellenkonzentration“ für das Auftreten subjektiver Befunde bei der Inhalation wurde bei Freiwilligen eine Konzentration von 0,8 mg/m³ gefunden. Die untersuchten Personen klagten hauptsächlich über unangenehme Gefühle an den Augen (keine weiteren Angaben; Frolova, 1967).

Beim Menschen wurde eine Geruchsschwelle von 0,015 mg/m³ bestimmt. Bei Konzentrationen von 0,0029 mg/m³ soll es zu Veränderungen im EEG gekommen sein, eine Lichtüberempfindlichkeit des Auges wurde noch bei

0,0068 mg/m³ beobachtet (Angaben zur Methodik der Untersuchungen und der Konzentrationsbestimmung fehlen; Zibireva, 1967).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Der Stoff ist ein Isocyanat. Demgemäß sind Mitarbeiter an gefährdenden Arbeitsplätzen regelmäßigen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen nach G27 der Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze zu unterziehen. Auf geeignete Arbeitsschutzmaßnahmen (Ausschluss inhalativer Einwirkung) wird hingewiesen.

Literatur

Bayer AG, Toxikologisches und Gewerbehygienisches Laboratorium
m-Chlorphenylisocyanat, p-Chlorphenylisocyanat, 3,4-Dichlorphenylisocyanat
unveröffentlichter Bericht (1960)
siehe auch NTIS/OTS 0543280 und NTIS/OTS 0538092

Bayer AG, Institut für Toxikologie
p-Chlorphenylisocyanat - Akute Inhalationstoxizität
unveröffentlichter Bericht Nr. 9695 (1981)
siehe auch NTIS/OTS 0528429

Bayer AG, Fachbereich Toxikologie
4-Chlorphenylisocyanate - Salmonella/microsome test
unveröffentlichter Bericht Nr. 20448 (1991 a)
siehe auch NTIS/OTS 0529982

Bayer AG, Fachbereich Toxikologie
p-Chlorphenylisocyanate - micronucleus test on the mouse
unveröffentlichter Bericht Nr. 20910 (1991 b)
siehe auch NTIS/OTS 0535112

Frolova, I.N.
Maximum permissible concentration of p-chlorophenyl isocyanate in factory air (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., 31, 481 - 483 (1966)

Frolova, I.N.
Toxikologische Charakteristik der bei der Herbizidherstellung vorkommenden Isocyanate (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 11, 23 - 26 (1967)

Hoechst AG, Sicherheitsüberwachung
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 07.08.1986

Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K.
Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Centre of International Projects GKNT, Moscow (1982)

Lewis, R.J., sr. (ed.)
Sax's dangerous properties of industrial materials
9th ed., vol. II, 811
van Nostrand Reinhold, New York (1995)

Marhold, J.
Prehled prumyslove toxikologie; Organické Latky, S. 931 (1986)
zitiert in: RTECS (1994)

Mobay Chemical Corporation, Chemagro Agricultural Division
Acute toxicity studies of para-chlorophenyl isocyanate
unveröffentlichter Bericht Nr. 44761 (1975)
siehe auch NTIS/OTS 0528437

Moos, G.E., Maguire, J.A., Kitchlew, T.Z., Swyers, W.A., Volk, P.Z., Croft, J.R., Quigley, M.J., Fries, J.R., Oser, N.A., Anderson, L.J.
Inhibition of growth of Ehrlich ascites tumors in ICR/Ha Swiss mice by isocyanates
Cancer Res., 31, 937 - 941 (1971)

Pushkina, N.N., Zibireva, I.A., Khikmatullaeva, S.S.
The effect of low concentrations of thiophene and chloroisocyanates on the ascorbic acid content in the organs of rats (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., 32, 121 - 124 (1967)

Rao, K.S., Betso, J.E., Olson, K.J.
A collection of guinea pig sensitization test results - grouped by chemical class
Drug Chem. Toxicol., 4 (4), 331 - 351 (1981)

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
Isocyanic acid, p-chlorophenyl ester, RTECS Number NQ8575000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1994)

Sax, N.I., Lewis, R.J., sr. (eds.)
Hawley's condensed chemical dictionary
11th ed., p. 270
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1987)

Scientific Associates, St. Louis, Missouri
Toxicological investigation of para-chlorophenyl isocyanate
Bericht Project No. 58-49 (1954)
im Auftrag der Monsanto Chemical Company, St. Louis, Missouri
NTIS/OTS 05282539 und NTIS/OTS 0528442

Voznesenskaja, G.A.
Morphologische Veränderungen in den Atmungsorganen von Versuchstieren bei Parachlorphenylisocyanat-Intoxikation (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 12, 59 - 61 (1968)

Younger Laboratories, Inc.
Toxicity studies on p-chlorophenyl isocyanate
Bericht, Project No. Y-78-26 (1978)
im Auftrag der Monsanto Chemical Company, St. Louis, Missouri
NTIS/OTS 0528538

Zibireva, I.A.
Relative toxicity of microconcentrations of two chloroisocyanates (the para- and meta-isomers) (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., 32, 3 - 10 (1967)