

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**

**TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG**

**Ausgabe 06/00**

ISSN 0937-4248

# **Naphthalsäure- Nr. 256 anhydrid**

CAS-Nr. 81-84-5



**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)

# Naphthalsäureanhydrid

1,8-Naphthalic anhydride

## 1 Zusammenfassung und Bewertung

Naphthalsäureanhydrid ist bei akuter oraler, dermaler und inhalativer Applikation gering toxisch (LD<sub>50</sub> Ratte oral 9600 bzw. 12340 mg/kg Körpergewicht; LD<sub>50</sub> Kaninchen dermal > 2025 mg/kg Körpergewicht; Staubexposition über 4 Stunden gegenüber 420 mg/m<sup>3</sup> von der Ratte ohne Befund vertragen). Bei intraperitonealer Verabreichung liegen die LD<sub>50</sub>-Werte für Ratte und Maus im Bereich von 200 bis 480 mg/kg Körpergewicht. Verringerte Motilität, Schwäche, Piloarrektion, Bradypnoe, Salivation, Ptosis, Krämpfe, Diarrhoe, verstärkte Diurese und Hämaturie sind u. a. als Vergiftungssymptome beschrieben worden. Als Sektionsbefunde nach oraler Applikation letaler Dosen sind eine leicht hämorrhagische Lunge und Verfärbungen von Leber, Milz und Niere berichtet worden. Die Sektion der überlebenden Tiere am Ende der 14tägigen Nachbeobachtungszeit ist ohne Befund gewesen.

Die tägliche orale Verabreichung von Naphthalsäureanhydrid in einer Dosierung von 2000 mg/kg Körpergewicht/Tag über 30 Tage soll bei der Ratte zu einer Verringerung der Erythrozyten- und der Retikulozytenzahl sowie des Hämoglobingehaltes im Blut, zu Hypergammaglobulinämie, einer Erhöhung des relativen Lebergewichtes, des Vitamin C-Gehaltes der Leber und der Zäruoplasminwerte im Blutserum, einer Proteinurie, einer Verringerung der Kreatinin-Konzentration im Harn und einer Erhöhung des relativen Nierengewichtes geführt haben. Ferner soll die 20malige jeweils 4stündige dermale Applikation einer 30prozentigen wässrigen Lösung von Naphthalsäureanhydrid (keine Angabe zur geprüften Spezies) zwar keine Veränderungen der Haut, aber eine Erhöhung des Hämoglobin- und des Chloridwertes sowie der Leukozytenzahl, eine Verringerung der Kupferoxidase-Aktivität sowie Veränderungen der das Zentralnervensystem charakterisierenden Parameter bewirkt haben. Aufgrund der ungenügenden Dokumentation und Durchführung (u. a. nur jeweils eine Dosis geprüft, keine Angaben zu eventuellen Kontrollen, eingesetzten Spezies und/oder Stämmen sowie Tierzahlen, Untersuchungsumfang, Befundungszeitpunkten, Reinheit der Testsubstanz) sind diese Studien zur Beurteilung der systemischen Toxizität von Naphthalsäureanhydrid bei wiederholter Applikation jedoch nicht geeignet.

Im Patch-Test entsprechend der Richtlinie Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41, wirkt Naphthalsäureanhydrid bei 24stündiger okklusiver Applikation weder an der intakten noch an der skarifizierten Haut des Kaninchens reizend. In einer am Kaninchen gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 405 durchgeführten Studie zur Schleimhautreizwirkung hat die Applikation von Naphthalsäureanhydrid geringgradige reversible Reizeffekte am Auge verursacht. In Anwendung der Kriterien der EG-Richtlinie Nr. 67/548/EEC ist es anhand der Befunde dieser Studie als nicht schleimhautreizend bewertet worden.

Beim Meerschweinchen wirkt Naphthalsäureanhydrid im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman hautsensibilisierend.

Ohne weitere Angaben ist berichtet worden, daß in 90-Tage-Fütterungsstudien an Ratte und Hund die Applikation von 500 mg Naphthalsäureanhydrid/kg Futter ohne Befund geblieben ist.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 und im Rec-Assay an Escherichia coli WP2 und WP100 zeigt Naphthalsäureanhydrid keine mutagene Wirkung. Auch im Urin und den Faeces der Ratte sind nach einmaliger oraler Applikation von 4800 mg Naphthalsäureanhydrid/kg Körpergewicht mit dem Salmonella typhimurium-Stamm TA 1538 keine mutagenen Metaboliten nachweisbar gewesen. In vivo im Mikronukleustest am Chinesischen Hamster mit einmaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 3200 mg Naphthalsäureanhydrid/kg Körpergewicht ergeben sich ebenfalls keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Naphthalsäureanhydrid.

Nach den Mitteilungen zweier werksärztlicher Abteilungen sind im Rahmen der Produktion und der Verwendung von Naphthalsäureanhydrid keine Erkrankungen, die im ursächlichen Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Naphthalsäureanhydrid stehen, auch keine Fälle von Atemweg- oder Hautsensibilisierung, beobachtet worden.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Naphthalsäureanhydrid in der MAK- und BAT-Werte-Liste mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert.

## Summary and assessment

*1,8-Naphthalic anhydride exhibits low toxicity following acute oral administration, dermal application and inhalation (LD<sub>50</sub> rat oral 9600 and 12340 mg/kg body weight, depending on the source of information; LD<sub>50</sub> rabbit dermal > 2025 mg/kg body weight; exposure of rats to dust for 4 hours at a concentration level of 420 mg/m<sup>3</sup> was tolerated without findings). Following intraperitoneal administration the LD<sub>50</sub> values for the rat and the mouse range from 200 to 480 mg/kg body weight. Lethargy, weakness, piloerection, decreased respiratory rate, increased salivation, ptosis, tremors, diarrhoea, increased diuresis and blood in the urines, amongst others, have been described as signs of toxicity. Autopsy findings reported after oral administration of lethal doses include slight haemorrhage of the lungs and discolouration of the liver, the spleen and the kidneys. The post-mortems performed on the surviving animals at the end of the 14-day observation period showed no abnormal findings.*

*Daily oral administration to rats of 1,8-naphthalic anhydride given at doses of 2000 mg/kg body weight per day for 30 days has been reported to lead to reductions in the numbers of red blood cells and reticulocytes as well as in the haemoglobin content of the blood, to lead to hypergammaglobulinaemia, increases in relative liver weight, vitamin C content of the liver and elevated ceruloplasmin levels in blood serum, to proteinuria, reduction in creatinine concentration in the urine and to an increase in relative kidney weights. In addition, 20 dermal exposures to a 30-percent aqueous solution of 1,8-naphthalic anhydride, each lasting 4 hours, (no indication of the species used in the test) have been reported not to produce any changes in the skin, but to cause increases in haemoglobin and chloride levels as well as increased leukocyte counts, a reduction in copper oxidase activity and changes in the parameters which characterise the central nervous system. However, on account of the inadequacies in documentation and conduct of the studies in question (e. g. only one dose per test, lack of information on any controls which may have been carried out and the species and/or strains as well as the numbers of animals used, the size and scope of the studies, the time points of observation and the purity of the test substance), these studies are not suitable for the evaluation of the systemic toxicity of 1,8-naphthalic anhydride after repeated administration.*

*In the patch test, which was conducted according to The Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41, 24-hour application of 1,8-naphthalic anhydride under occlusive cover did not exhibit any irritant effect on either the intact or the scarified skin of the rabbit. In a mucous membrane irritation study conducted in rabbits in accordance with OECD guideline No. 405, application of 1,8-naphthalic anhydride produced low-grade reversible irritation of the eye. Applying the criteria laid down in EC guideline No. 67/548/EEC, the substance was not classified as a mucous membrane irritant in the light of the findings of the study.*

*In the guinea pig, 1,8-naphthalic anhydride exerts a sensitising effect in the maximisation test as described by Magnusson and Kligman.*

*Without specifying any details, it has been reported that in a 90-day feeding study in the rat and the dog, administration of 500 mg of 1,8-naphthalic anhydride/kg feed did not lead to appreciable findings.*

*In the Salmonella/microsome test conducted in the Salmonella typhimurium strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 and TA 1538 and the rec assay in Escherichia coli WP2 and WP100, 1,8-naphthalic anhydride did not exhibit any mutagenic effects. The urine and faeces of rats did not contain any detectable amounts of mutagenic metabolites either, as assessed in the Salmonella typhimurium strain TA 1538 following a single oral administration of 4800 mg of 1,8-naphthalic anhydride/kg body weight. In vivo, the micronucleus test in the Chinese hamster did not show any evidence of mutagenic potential following a single intraperitoneal administration of up to 3200 mg of 1,8-naphthalic anhydride/kg body weight.*

*According to communications from two companies' occupational medicine and health care departments, no instances of illness or disease, and in particular no cases of respiratory tract or skin sensitisation, were observed to be causally related to 1,8-naphthalic anhydride exposure in the context of production and use of the substance.*

*The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area ("MAK-Kommission") has designated 1,8-naphthalic anhydride with "Sh" for skin-sensitising chemicals in the List of MAK and BAT Values.*

## 2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Naphthalsäureanhydrid
2.2	IUPAC-Name	1H,3H-Naphtho[1,8-c,d]pyran-1,3-dion
2.3	CAS-Nr.	81-84-5
2.4	EINECS-Nr.	201-380-2

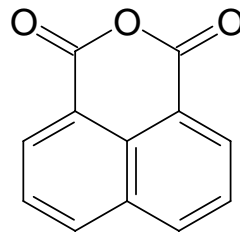
## 3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

1,8-Naphthalenedicarboxylic acid anhydride  
Naphthalene-1,8-dicarboxylic anhydride  
1,8-Naphthalenedicarboxylic anhydride  
Naphthalic acid anhydride  
1,8-Naphthalic acid anhydride  
Naphthalic anhydride  
1,8-Naphthalic anhydride  
1,8-Naphthalindicarbonsäureanhydrid  
Naphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid  
1,8-Naphthoic anhydride  
Naphtho[1,8,8a-c,d]pyran-1,3-dion  
Naphtho[1,8-c,d]pyran-1,3-dione  
1H,3H-Naphtho[1,8,8a-c,d]pyran-1,3-dione  
NSA  
Protect

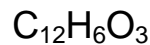


## 4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



## 5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse	198,18	
5.2	Schmelzpunkt, °C	269 - 274 270 - 273 270 - 274 273 - 274 274 275 276	(Weyl, 1991) (Ciba-Geigy, 1989) (Anonym, 1991) (Sax, 1995) (Freitag, 1975; Weast, 1988) (Eastman Kodak, 1970) (Röhrscheid, 1986)
5.3	Siedepunkt, °C	215 (sublimiert; bei 4,4 hPa) 301 (bei 53 hPa) 422 (bei 1013 hPa)	(Röhrscheid, 1986) (Freitag, 1975) (Röhrscheid, 1986)
5.4	Dampfdruck, hPa	keine Information vorhanden	
5.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	0,3 - 0,31 (Schüttdichte)	(Weyl, 1991)
5.6	Löslichkeit in Wasser	< 0,1 g/l (bei 20 °C) 0,1 g/l (bei 23 °C)	(Weyl, 1991) (Rütgerswerke, 1985)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	wenig löslich in Essigsäure gut löslich in Alkohol und in Ether löslich in Dimethylformamid (13,9 g/l)	(Sax, 1995) (Röhrscheid, 1986; Sax, 1995) (Worthing und Walker, 1987)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser, log P <sub>ow</sub> : 0,1536 (gemessen)	(Rütgerswerke, 1991)
5.9	pH-Wert	6,6 (bei 0,1 g/l)	(Rütgerswerke, 1985)

5.10 Umrechnungsfaktor  $1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 8,11 \text{ mg/m}^3$   
 $1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,12 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$   
(bei 1013 hPa und 25 °C)

## **6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung**

### **6.1 Herstellung**

Naphthalsäureanhydrid wird durch Oxidation von Acenaphthen hergestellt. Die Oxidation kann in der Dampfphase mit Luft bei 450 bis 550 °C an Vanadiumpentoxid-Katalysatoren oder in flüssiger Phase in Essigsäure bei 100 bis 150 °C bei Anwesenheit von Kobalt-, Mangan- oder Bromid-Ionen durchgeführt werden (Röhrscheid, 1986).

### **6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge**

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

### **6.3 Verwendung**

Vorprodukt zur Herstellung von Imiden und Imid-Derivaten, insbesondere Imidazol-Farbstoffen und optischen Aufhellern (Röhrscheid, 1986) sowie Saatgutbeizmittel (Worthing und Walker, 1987).

## **7 Experimentelle Befunde**

### **7.1 Toxikokinetik und Metabolismus**

Keine Information vorhanden.

### **7.2 Akute und subakute Toxizität**

Die Ergebnisse der Studien zur akuten Toxizität von Naphthalsäureanhydrid nach oraler, dermalen, inhalativer und intraperitonealer Applikation sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Anfang Tabelle 1

<b>Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Naphthalsäureanhydrid</b>						
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	12340	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Anonym, 1991
Ratte, CFY, männlich, weiblich	oral	9600 (appliziert als 40%ige Suspension (w/v) in wäßriger Methylcellulose (1%ig))	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt nach 23 bis 94 Stunden, verringerte Motilität, Piloarrektion, Bradypnoe, Diarrhoe, verstärkte Diurese, Salivation, Ptosis, Krämpfe; Sektion der verendeten Tiere: leichte Hämorrhagien in der Lunge, Verfärbungen von Leber, Milz und Niere (keine genaueren Angaben); überlebende Tiere: am Ende der Nachbeobachtungszeit frei von klinischen Symptomen, Sektion ohne Befund	14 Tage	HRC, 1977 a
Ratte	oral	> 3200 (10%ig appliziert in 0,5 % Guar-Gummi)	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt nach 1 bis 4 Tagen, dosisabhängig (appliziert wurden 200 bis 3200 mg/kg Körpergewicht) ohne Befund bzw. mäßige Schwäche, Hämaturie, Diarrhoe	14 Tage	Eastman Kodak, 1970
Maus	oral	1600 - 3200 (10%ig appliziert in 0,5 % Guar-Gummi)	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt nach 2 Tagen, dosisabhängig (appliziert wurden 200 bis 3200 mg/kg Körpergewicht) leichte bis ausgeprägte Schwäche, Krämpfe bis 24 Stunden nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1970
keine Angabe (vermutlich aber Ratte und/oder Maus)	oral	6000 - 8000	k.A.	nicht letal	k.A.	Reznichenko et al., 1989
Kaninchen	dermal	> 2025	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Worthing und Walker, 1987
Meerschweinchen	dermal	> 1000	k.A.	LD <sub>50</sub> , keines der 3 eingesetzten Tiere starb, Körpergewichtsretardierung, binnen 2 Wochen reversible Reizeffekte an der Haut (vergleiche Kapitel 7.3)	k.A.	Eastman Kodak, 1970

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Naphthalsäureanhydrid						
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	inhalativ (4 Stunden)	820 mg/m <sup>3</sup> (Staub)	k.A.	ohne Befund	k.A.	Worthing und Walker, 1987
Ratte, weiblich	i.p.	480	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt binnen 8 Tagen, erschwerte Atmung, erhöhte Erregbarkeit, Verengung der Lidspalten, Zuckungen	k.A.	Reznichenko et al., 1989
Ratte	i.p.	200 - 400 (10%ig appliziert in 0,5 % Guar-Gummi)	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt nach 4 Stunden bis 2 Tagen, dosisabhängig (appliziert wurden 200 bis 3200 mg/kg Körpergewicht) leichte bis ausgeprägte Schwäche, leichte Krämpfe, gestäubtes Fell	14 Tage	Eastman Kodak, 1970
Ratte, männlich	i.p.	230	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt binnen 8 Tagen, erschwerte Atmung, erhöhte Erregbarkeit, Verengung der Lidspalten, Zuckungen	k.A.	Reznichenko et al., 1989
Maus, männlich	i.p.	250	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt binnen 8 Tagen, erschwerte Atmung, erhöhte Erregbarkeit, Verengung der Lidspalten, Zuckungen	k.A.	Reznichenko et al., 1989
Maus	i.p.	200 - 400 (10%ig appliziert in 0,5 % Guar-Gummi)	k.A.	LD <sub>50</sub> , Todeseintritt nach 4 Stunden bis 8 Tagen, dosisabhängig (appliziert wurden 200 bis 3200 mg/kg Körpergewicht) leicht bis sehr stark ausgeprägte Schwäche, dunkle Augen, Krämpfe	14 Tage	Eastman Kodak, 1970
* soweit angegeben			k.A. keine Angaben			

Ende Tabelle 1

Bei der Ratte wies Naphthalsäureanhydrid nach oraler Applikation mit LD<sub>50</sub>-Werten von > 3200 bis 12340 mg/kg Körpergewicht eine geringe akute Toxizität auf. Für die Maus wurde in einer orientierenden Studie mit oraler Applikation eine LD<sub>50</sub> im Bereich von 1600 bis 3200 mg/kg Körpergewicht ermittelt (siehe Tabelle 1). In Studien zur akuten dermalen Toxizität am Kaninchen und am Meerschweinchen sowie zur akuten inhalativen Toxizität an der Ratte war Naphthalsäureanhydrid ebenfalls gering toxisch (LD<sub>50</sub> Kaninchen dermal > 2025 mg/kg Körpergewicht; LD<sub>50</sub> Meerschweinchen dermal > 1000 mg/kg Körpergewicht; Staubexposition über 4 Stunden gegenüber 420 mg/m<sup>3</sup> von der Ratte ohne Befund vertragen; Eastman Kodak, 1970; Worthing und Walker, 1987). Bei intraperitonealer Applikation lagen die LD<sub>50</sub>-Werte für die Ratte und die Maus im Bereich von 200 bis 480 mg/kg Körpergewicht (Eastman Kodak, 1970; Reznichenko et al., 1989). Verringerte Motilität, Schwäche, Piloarrektion, Bradypnoe, Salivation, Ptosis, Krämpfe, Diarrhoe, verstärkte Diurese und Hämaturie wurden u. a. als Vergiftungssymptome beschrieben (siehe Tabelle 1). Die Sektion nach oraler Applikation letaler Dosen zeigte eine leicht hämorrhagische Lunge und Verfärbungen von Leber, Milz und Niere. Die Sektion der überlebenden Tiere am Ende der 14tägigen Nachbeobachtungszeit war ohne Befund (HRC, 1977 a).

Die tägliche orale Verabreichung von Naphthalsäureanhydrid in einer Dosierung von 2000 mg/kg Körpergewicht/Tag über 30 Tage soll bei der Ratte zu einer Verringerung der Erythrozyten- und der Retikulozytenzahl sowie des Hämoglobingehaltes des Blutes geführt haben. Nach 5- bzw. 15tägiger Verabreichung wurden eine Hypergammaglobulinämie, eine Erhöhung des relativen Lebergewichtes, des Vitamin C-Gehaltes der Leber und der Zäruloplasminwerte im Blutserum beschrieben. Ferner wurden als behandlungsbedingte Veränderungen noch eine Proteinurie, eine Verringerung der Kreatinin-Konzentration im Harn und eine Erhöhung des relativen Nierengewichtes mitgeteilt. Weiter berichteten die Autoren, daß die 20malige jeweils 4stündige dermale Applikation einer 30prozentigen wäßrigen Lösung von Naphthalsäureanhydrid (keine Angabe zur geprüften Spezies) zwar zu keinen Veränderungen der Haut, aber zu einer Erhöhung des Hämoglobin- und des Chloridwertes sowie der Leukozytenzahl, zu einer Verringerung der Kupferoxidase-Aktivität sowie zu Veränderungen der das Zentralnervensystem charakterisierenden Parameter geführt hat (keine weiteren Angaben; Reznichenko et al., 1989). Aufgrund der ungenügenden Dokumentation und Durchführung (u. a. nur jeweils eine Dosis geprüft, keine Angaben zu eventuellen Kontroll-

len, eingesetzten Spezies und/oder Stämmen sowie Tierzahlen, Untersuchungsumfang, Befundungszeitpunkten, Reinheit der Testsubstanz) sind die Studien zur Beurteilung der systemischen Toxizität von Naphthalsäureanhydrid bei wiederholter Applikation nicht geeignet.

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

Die Hautreizwirkung von Naphthalsäureanhydrid (keine Angabe zur Reinheit) wurde an der geschorenen Rückenhaut von Kaninchen im Patch-Test entsprechend der Richtlinie Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41, geprüft. 6 Kaninchen erhielten jeweils 500 mg der Testsubstanz (in 0,5 ml Aqua dest.) für 24 Stunden auf die intakte bzw. skarifizierte Haut okklusiv appliziert (Applikationsfläche ca. 2,5 cm x 2,5 cm). Die Befunderhebungen unmittelbar nach Abnahme des Verbandes und innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 48 Stunden ließen keinerlei Reizwirkung erkennen und Naphthalsäureanhydrid wurde als nicht reizend an der Kaninchenhaut bewertet (HRC, 1977 b).

Bei 3 Meerschweinchen, denen im Rahmen einer Studie zur akuten dermalen Toxizität mit Wasser angefeuchtete 250 bis 1000 mg Naphthalsäureanhydrid/kg Körpergewicht für 24 Stunden dermal appliziert worden waren, wurden bei Applikationsende mäßige bis ausgeprägte Ödeme, leichte bis mäßige Erytheme und eine Blasenbildung festgestellt (siehe auch Kapitel 7.2, Tabelle 1). Eine Woche nach der Applikation war die Haut verfärbt und schuppig und nach 2 Wochen ohne Befund. Die Hautreizwirkung von Naphthalsäureanhydrid wurde anhand dieser Befunde von den Autoren als leicht bewertet (Eastman Kodak, 1970).

Zur Prüfung der Schleimhautverträglichkeit (durchgeführt gemäß OECD-Richtlinie Nr. 405) erhielten 3 weibliche Neuseeland-Kaninchen jeweils 100 mg Naphthalsäureanhydrid (keine Angabe zur Reinheit) in das linke Auge appliziert. Das unbehandelte rechte Auge diente als Kontrolle. Befundungen erfolgten 1, 24, 48 und 72 Stunden sowie 4 und 7 Tage nach der Applikation. Behandlungsbedingt kam es bei allen 3 Tieren zu einer reversiblen leichten Konjunktivitis und bei einem Tier auch zu einer leichten Iritis. 2 Tiere waren 48 Stunden und das dritte Tier 7 Tage nach der Applikation ohne Befund. Als höchster primärer Reizindex wurde 24 Stunden nach der Applikation ein Wert von 8,3 bei einem maximal möglichen Reizindex von 110 erhoben. Naphthalsäureanhydrid wurde von den Autoren als leicht

schleimhautreizend entsprechend der Bewertungskriterien von Kay und Calandra und als nicht schleimhautreizend entsprechend der EG-Richtlinie Nr. 67/548/EEC bewertet (Hazleton, 1986).

In einer weiteren Prüfung zur Schleimhautverträglichkeit an nur 2 Kaninchen wurde Naphthalsäureanhydrid als leicht reizend am Kaninchenauge bewertet. Nach Applikation der kristallinen trockenen Substanz (keine Angabe zur Reinheit) wurde eine leichte bzw. mäßige Erythembildung der Konjunktiven und der Nickhaut beschrieben. Dieser Befund war bei einem Tier, bei dem die Augen nach der Substanzapplikation ausgewaschen worden waren, nach 24 Stunden und bei dem zweiten Tier, dessen Augen nicht ausgewaschen worden waren, nach 48 Stunden reversibel (Eastman Kodak, 1970).

#### **7.4 Sensibilisierende Wirkung**

Das hautsensibilisierende Potential von Naphthalsäureanhydrid (Reinheit 99,06 %) wurde im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman gemäß der EG-Richtlinie Nr. 92/69/EEC an 20 männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen geprüft. Die Kontrollgruppe umfaßte 10 männliche Tiere und wurde mit dem Formulierungsmittel Alembicol D, einem Kokosölprodukt, behandelt. Einer intradermalen Induktion mit einer 0,1prozentigen Formulierung bei gleichzeitiger intradermaler Applikation von Freund's komplettem Adjuvans folgte nach einer Woche eine 48stündige okklusive dermale Induktion mit einer 50prozentigen Formulierung (minimal reizende Formulierung). Zur dermalen Auslösebehandlung, 14 Tage nach der zweiten Induktionsbehandlung, wurde eine 5prozentige Formulierung auf den vorderen Teil der Flanke und eine 10prozentige Formulierung (maximale nicht reizende Konzentration) auf den hinteren Teil einer Flanke der Tiere für 24 Stunden okklusiv appliziert. Diese Auslösebehandlung führte bei 16 der 20 Tiere zu einer eindeutig positiven und bei 1 der 20 Tiere zu einer fraglich positiven Hautreaktion. Somit zeigte Naphthalsäureanhydrid in diesem Test ein hautsensibilisierendes Potential (Huntingdon, 1996).

#### **7.5 Subchronische und chronische Toxizität**

In 90-Tage-Fütterungsstudien an Ratte und Hund blieb die Applikation von 500 mg Naphthalsäureanhydrid/kg Futter ohne Befund (keine weiteren Angaben; Worthing und Walker, 1987).

## **7.6 Gentoxizität**

### **7.6.1 In vitro**

Im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Naphthalsäureanhydrid. Die Testsubstanz mit einer Reinheit von 91,2 % wurde in Konzentrationen von 5 bis 250 µg/ml eingesetzt (keine weiteren Angaben; Rütgerswerke, 1985).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomentest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98 und TA 100 wirkte Naphthalsäureanhydrid weder mit noch ohne S9-Mix mutagen (keine weiteren Angaben; Nishi et al., 1986).

Bei der Ratte ließen sich nach einmaliger oraler Applikation von 4800 mg Naphthalsäureanhydrid/kg Körpergewicht im Urin und in den Faeces mit dem Salmonella typhimurium-Stamm TA 1538 keine mutagenen Metaboliten nachweisen (keine weiteren Angaben; Rütgerswerke, 1985).

Im Rec-Assay an Escherichia coli WP2 (uvrA<sup>+</sup>, recA<sup>+</sup>) und WP100 (uvrA<sup>-</sup>, recA<sup>-</sup>) zeigte Naphthalsäureanhydrid keine DNA-schädigende Wirkung (keine weiteren Angaben; Nishi et al., 1986).

### **7.6.2 In vivo**

Im Mikrokerntest an Knochenmarkzellen des Chinesischen Hamsters ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Chinesische Hamster erhielten Naphthalsäureanhydrid in einer Dosierung von 320 bzw. 3200 mg/kg Körpergewicht einmalig intraperitoneal verabreicht. Der Anteil mikrokernelhaltiger Knochenmarkzellen stieg nicht über den Normalwert von durchschnittlich 1 % hinaus (keine weiteren Angaben; Rütgerswerke, 1985).

## **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**

Keine Information vorhanden.

# **8 Erfahrungen beim Menschen**

In einer Anlage zur Produktion von Naphthalsäureanhydrid waren im Zeitraum von 1963 bis 1993 insgesamt 61 Arbeiter beschäftigt. Der Personenkreis wurde betriebsärztlich betreut. Bei den Arbeitern sind keine Erkrankungen, die im ursächlichen Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Naphthalsäureanhydrid stehen, festgestellt worden (Rütgerswerke, 1994).

Vom werksärztlichen Dienst einer weiteren Firma wurde berichtet, daß Fälle von Atemweg- oder Hautsensibilisierung beim Umgang mit Naphthalsäureanhydrid nicht beobachtet worden sind (BASF, 1993).

# **9 Grenzwerte**

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Naphthalsäureanhydrid in der MAK- und BAT-Werte-Liste mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert (DFG, 1999).

# **10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

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

## Literatur

Anonym

Farm. Chem. Handbook, p. C 253 (1991)

BASF AG, Werksärztlicher Dienst

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 16.11.1993

Ciba-Geigy

Chemikalien-Kurzmerkblatt Naphthalin-1,8-Dicarbonsaeure-Anhydrid (1989)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)

MAK- und BAT-Werte-Liste 1999, Mitteilung 35

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (1999)

Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine

Toxicity and health hazard summary naphthalic anhydride

Bericht, Acc. No. 903091, Lab. No. 69-430 (1970)

NTIS/OTS 0533580

Freitag, C.E.

Carbonsäuren, aromatische

in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie

4. Aufl., Bd. 9, S. 149 - 154

Verlag Chemie, Weinheim (1975)

Hazleton Laboratories Europe Ltd.

814632: Eye irritation study in the rabbit

unveröffentlichter Bericht Nr. 4943-240/144 (1986)

im Auftrag der Weyl GmbH

HRC (Huntingdon Research Centre)

Acute oral toxicity to rats of naphthalic acid anhydride

unveröffentlichter Bericht Nr. 7816/D15/77 (1977 a)

im Auftrag der Weyl GmbH

HRC (Huntingdon Research Centre)

Irritant effects of naphthalic acid anhydride on rabbit skin

unveröffentlichter Bericht Nr. 7137/14D/77 (1977 b)

im Auftrag der Weyl GmbH

Huntingdon Life Sciences Ltd.

No 256 1,8-Naphthalic anhydride (CAS-No. 81-84-5, Naphthalsäureanhydrid) - skin sensitisation in the guinea-pig

unveröffentlichter Bericht Nr. BGH 58/960818/SS (1996)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Nishi, K., Hata, R., Taniguchi, N., Miwa, M., Taira, M.

Mutagenicity of car soot - polycyclic aromatic hydrocarbon

Bull. Mukogawa Women's Univ., 34, 43 - 50 (1986)

Reznichenko, A.K., Vasilenko, N.M., Muzhikovskij, G.L., Popova, D.P.  
Informationen des Toxikologischen Zentrums der UdSSR - Toxizität von Naphthalsäure-  
anhydrid (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 10, 56 (1989)

Röhrscheid, F.  
Carboxylic acids, aromatic  
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry  
5th ed., vol. A5, p. 255 - 259  
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1986)

Rütgerswerke AG  
Charakterisierung der Prüfsubstanz - Naphthalsäureanhydrid  
unveröffentlichter Bericht Nr. 1724 (1985)

Rütgerswerke AG  
Grunddatensatz für Altstoffe Naphthalsäureanhydrid (1991)

Rütgerswerke AG/Weyl GmbH  
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom  
16.09.1994

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

Weast, R.C. (ed.)  
CRC Handbook of chemistry and physics  
69th ed., p. C-364  
CRC Press, Boca Raton, Florida (1988)

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

Weyl GmbH  
DIN-Sicherheitsdatenblatt Naphthalsäureanhydrid (NSA) (1991)

Worthing, C.R., Walker, S.B. (eds.)  
The pesticide manual  
8th ed., p. 590  
British Crop Protection Council (1987)