

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

Essigsäureiso- Nr. 262 **propenylester**

CAS-Nr. 108-22-5



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

Essigsäureisopropenylester

Isopropenyl acetate

1 Zusammenfassung und Bewertung

Die akute Toxizität von Essigsäureisopropenylester ist gering. Bei oraler Applikation beträgt die LD₅₀ für die Ratte 3000 mg/kg Körpergewicht und bei dermalen Applikation > 2000 mg/kg Körpergewicht. Die einmal 30-minütige Inhalation einer bei Raumtemperatur mit Essigsäureisopropenylester angereicherten Atmosphäre wird von der Ratte überlebt. In einer akuten Inhalationsstudie wird von männlichen und weiblichen Ratten die 4-stündige Ganzkörperinhalation von 22000 mg/m³ (5300 ppm) Essigsäureisopropenylester-Dampf 14 Tage überlebt. Somit beträgt die LC₅₀ für männliche und weibliche Ratten > 22000 mg/m³ (> 5300 ppm). In einer 5-Tage-Ganzkörperinhalationsstudie, in der Ratten täglich 6 Stunden gegenüber Essigsäureisopropenylester-Dampfkonzentrationen von 830, 4150 bzw. 8300 mg/m³ (200, 1000 bzw. 2000 ppm) exponiert worden sind, verursachen die höchste und die mittlere Konzentration eine konzentrationsabhängige Reizung des Respirationstraktes bis hinab zum Bronchialsystem, jedoch keine Todesfälle. In einer 28-Tage-Ganzkörperinhalationsstudie, in der Ratten 5-mal wöchentlich täglich jeweils 6 Stunden gegenüber Essigsäureisopropenylester-Dampfkonzentrationen von 207,5, 830 bzw. 2075 mg/m³ (50, 200 bzw. 500 ppm) exponiert worden sind, verursachen 2075 mg/m³ (500 ppm) eine deutliche, 830 und 207,5 mg/m³ (200 und 50 ppm) eine leichte Reizung des oberen Respirationstraktes, jedoch keine systemisch-toxischen Effekte. Die no observed adverse effect concentration (NOAEC) für die Hyperplasie des Nasenübergangsepithels und für die Degeneration des Riechepithels beträgt 830 mg/m³ (200 ppm). Die NOAEC für die leichte Reizwirkung auf die vorderen Anteile der Nasenschleimhaut ist < 207,5 mg/m³ (50 ppm).

Essigsäureisopropenylester wirkt beim Kaninchen an Haut und Auge nicht reizend.

Im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman am Meerschweinchen zeigt Essigsäureisopropenylester kein hautsensibilisierendes Potenzial.

Essigsäureisopropenylester wirkt im Salmonella/Mikrosomen-Test weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung mutagen. Auch in einem in vivo-Mikrokerntest an Mäusen wirkt Essigsäureisopropenylester nach einmaliger oraler Applikation in Knochenmarkzellen nicht mutagen.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat auf Anregung der BG Chemie für Essigsäureisopropenylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf 10 ml/m³ (ppm, entsprechend 46 mg/m³) festgesetzt.

2 Stoffname

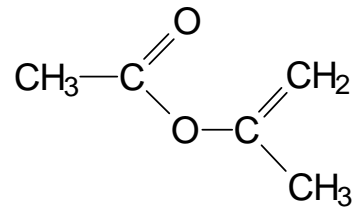
2.1	Gebrauchsname	Essigsäureisopropenylester
2.2	IUPAC-Name	1-Propen-2-ol-acetat
2.3	CAS-Nr.	108-22-5
2.4	EINECS-Nr.	203-562-7

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Acetic acid isopropenyl ester
1-Acetoxy-1-methylethylene
2-Acetoxypropen
2-Acetoxypropene
2-Acetoxy-1-propene
2-Acetoxypropylene
Isopropenylacetat
Isopropenyl acetate
Methylvinylacetat
Methylvinyl acetate
1-Propen-2-ol, acetate
1-Propen-2-yl acetate
UN 2403

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_5H_8O_2$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	100,11	
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 92,9 - 93	(Sax, 1999) (Wacker-Chemie, 1993; Falbe und Regitz, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	96,6 (bei ca. 994 hPa) 97 (bei 1000 hPa) 97	(Sax, 1999) (Wacker-Chemie, 1993) (Falbe und Regitz, 1997)
5.4	Dampfdruck, hPa	23 (bei 20 °C) 62 (bei 38 °C) 115 (bei 50 °C)	(Wacker-Chemie, 1993)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,918 - 0,92 (bei 20 °C) 0,919 (bei 20 °C) 0,9226 (bei 20 °C) 0,93	(Wacker-Chemie, 1993) (Wacker-Chemie, 1989) (Sax, 1999) (Medcon, 1995 a)
5.6	Löslichkeit in Wasser	34 g/l (bei 20 °C)	(Wacker-Chemie, 1993)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	keine Information vorhanden	
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser, log P _{ow} : 5,64	(Wacker-Chemie, 1993)
5.9	pH-Wert	3 (bei 34 g/l Wasser)	(Wacker-Chemie, 1993)

- 5.10 Hydrolyse in wässriger Lösung ist bei pH-Werten von 4 und 7 eine Hydrolyse des Essigsäureisopropenylesters nicht nachweisbar; bei einem pH-Wert von 9 hydrolysieren innerhalb 72 Stunden 30 % der eingesetzten Menge zu Aceton und Essigsäure (Wacker-Chemie, 1996)
- 5.11 Umrechnungsfaktor $1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 4,17 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,24 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$
(bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Keten und Aceton (Budavari et al., 1989).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zwischenprodukt für die Herstellung von Acetylaceton, Comonomer für Kunststoffe, Acetylierungsmittel in der Pharmaindustrie (Wacker-Chemie, 1989; Falbe und Regitz, 1997; Miller et al., 2002).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Zur Ermittlung der akuten oralen Toxizität erhielten je 5 männliche Wistar-Ratten (90 bis 120 g) Essigsäureisopropenylester in einem Dosisbereich von 1000 bis 8000 mg/kg Körpergewicht als wässrige Zubereitung einmalig

per Schlundsonde verabreicht. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Es ergab sich eine LD₅₀ von 3000 mg/kg Körpergewicht (Smyth und Carpenter, 1944; Smyth et al., 1949).

In einer Studie zur akuten dermalen Toxizität von Essigsäureisopropenylester (Reinheit 99,5 %) an der Wistar-Hsd/Cpb:WU-Ratte entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 402 und der Richtlinie 92/69/EWG ergab sich eine dermale LD₅₀ von > 2000 mg/kg Körpergewicht. Die einmal 24-stündige semiokklusive Applikation von 2000 mg Essigsäureisopropenylester/kg Körpergewicht auf die enthaarte Rückenhaut wurde von den 5 männlichen und den 5 weiblichen behandelten Tieren ohne Befund vertragen. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit starb kein Tier und es zeigten sich weder Veränderungen an der Haut, klinische Symptome noch eine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung. Die Sektion am Versuchsende war ohne Befund (Medcon, 1995 a).

Die Prüfung der akuten Inhalationsgefahr durch Essigsäureisopropenylester erfolgte im Inhalations-Risiko-Test an je 6 männlichen Albino-Ratten. Dabei wurde durch den in einer Frittenflasche befindlichen Stoff bei Raumtemperatur Luft geleitet. Es wurde die Expositionszeit ermittelt, die von allen Tieren bei 14-tägiger Nachbeobachtungszeit überlebt wurde. Sie betrug 30 Minuten (Smyth und Carpenter, 1944; Smyth et al., 1949).

Mit Essigsäureisopropenylester (Reinheitsgrad 99,45 %) wurde gemäß OECD-Richtlinie Nr. 403, Richtlinie 92/69/EWG und EPA-Richtlinie OPPTS 870.1130 eine akute Inhalationstoxizitätsstudie als Limittest durchgeführt. Hierfür wurden 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (Stamm Rj:WI(SPF Han)) mit einem Mittelgewicht bei Versuchsbeginn von 309,9 bzw. 207,0 g gegenüber Essigsäureisopropenylester in einem dynamischen System für 4 Stunden ganzkörperexponiert und anschließend 14 Tage nachbeobachtet. Während der Expositionsperiode betrug die Essigsäureisopropenylester-Dampfkonzentration, die gaschromatographisch gemessen wurde, in der Ganzkörperinhalationskammer 22 mg/l, entsprechend ca. 5300 ppm. Während der Exposition und in der ersten Woche der Nachbeobachtungsperiode zeigten die Ratten zum Teil über Stunden und zum Teil auch über Tage verstärkte Atmung, Lidschluss, Sekret und Verkrustungen an den Nasenöffnungen, Apathie, Hockstellung, verschmiertes Fell und Piloarrektion. Während der zweiten Nachbeobachtungswoche waren die Ratten symptomfrei. Während der ersten Woche nahmen die

männlichen Tiere etwas an Körpergewicht ab, erholten sich jedoch in der zweiten Woche. Die weiblichen Ratten nahmen während der 14-tägigen Nachbeobachtungsperiode nicht an Gewicht zu. Todesfälle traten nicht auf und bei keiner der 10 am Ende der 14-tägigen Nachbeobachtungsperiode seziierten Ratten wurden makroskopische Organ- oder Gewebeveränderungen diagnostiziert. Die LC₅₀ betrug für männliche und weibliche Wistar-Ratten > 22000 mg/m³ (> 5300 ppm; BASF, 2000 a).

Zur Festlegung der Konzentrationen für einen 28-Tage-Inhalationsversuch wurde mit Essigsäureisopropenylester (Reinheitsgrad 99,45 %) eine 5-Tage-Ganzkörperinhalationsstudie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412 und Richtlinie 92/69/EWG durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden Gruppen von jeweils 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (Stamm Crl:WI (Glx/BRL/HAN)BR)) mit einem Mittelgewicht bei Expositionsbeginn von 221,8 bzw. 161,0 g gegenüber Essigsäureisopropenylester in einem dynamischen System für täglich 6 Stunden an 5 aufeinander folgenden Tagen in Inhalationskammern ganzkörperexponiert. In den Kammern wurde jede Ratte einzeln in einem Drahtkäfig gehalten. Die angestrebten Zielkonzentrationen waren 830, 4150 und 8300 mg/m³, entsprechend 200, 1000 und 2000 ppm. Die mitgeführten Kontrollratten wurden in entsprechender Weise gegenüber Luft exponiert. Zwecks Adaptation wurden alle Ratten bereits ab dem Tag 5 vor Expositionsbeginn (Tag -5) in den Kammern gehalten und an den Tagen -4 klinische Untersuchungen außerhalb der Kammern und Käfige (so genannte „open field“-Untersuchungen) bzw. an dem Tag -3 ophthalmoskopische Untersuchungen in gleicher Weise wie an den Expositionstagen 3 bzw. 4 durchgeführt. Während der Expositionsperiode wurden die Essigsäureisopropenylester-Konzentrationen in allen 4 Gruppen täglich gaschromatographisch bestimmt und daraus die Mittelwerte der Konzentrationen für die gesamte Versuchsperiode ermittelt.

Tabelle 1. Essigsäureisopropenylester-Konzentrationen in einer 5-Tage-Konzentrationsfindungsstudie (BASF, 2000 b)			
Zielkonzentration		Gemessene Konzentrationen (Mittelwerte ± Standardabweichung)	
mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
0	0	0	0
830	200	858 ± 41,7	207
4150	1000	4277 ± 102	1031
8300	2000	8534 ± 173	2056

Während der Vorperiode wurden die Tiere an Werktagen zweimal, an Sonntagen einmal täglich und während der Expositionsperiode vor, während und nach der Exposition klinisch untersucht. Außerdem wurde der Körpergewichtsverlauf sowie die Futter- und Wasseraufnahme regelmäßig kontrolliert. Nach Versuchsende wurden alle Ratten seziiert, die absoluten und relativen Gewichte aller Hauptorgane ermittelt und die Nasenhöhlen, der Larynx, die Trachea und die Lungen lichtmikroskopisch untersucht. Die Tiere der 200 ppm-Gruppe wiesen keine substanzbedingten Veränderungen auf. Die Ratten der 1000 ppm-Gruppe waren leicht apathisch, zeigten Lidschluss und die Körpergewichtsentwicklung sowie die Futteraufnahme der männlichen Ratten waren im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle leicht vermindert. Histopathologisch wurde bei einigen Ratten in den Nasenhöhlen eine schleimig-eitrige Rhinitis und eine Atrophie des Riechepithels, in der Trachea eine Metaplasie bzw. Hyperplasie des Schleimhautepithels und in den Lungen eine chronische Bronchitis diagnostiziert. Alle männlichen und weiblichen Tiere der 2000 ppm-Gruppe zeigten Zeichen einer Reizung des Respirationstraktes (Putzen der Schnauzen, geschlossene Augenlider, verkrustete Nasen und Atemgeräusche), waren apathisch, zeigten Piloarrektion, nahmen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle weniger an Körpergewicht zu und in Intervallen auch weniger Futter und Wasser auf. Histopathologisch wiesen alle Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe in den Nasenhöhlen schleimig-eitrige Rhinitiden und atrophisches Riechepithel, in der Trachea Schleimhautepithelmetaplasien und in den Lungen chronische Bronchitiden auf. Eine weibliche Ratte hatte außerdem eine fokale Schleimhautepithelmetaplasie im Larynx. Die absoluten und relativen Lebergewichte der Tiere der mittleren und der höchsten Dosisgruppe waren signifikant vermindert. Die höchste und die mittlere Konzentration von Essigsäureisopropenylester verursachten eine signifikante konzentrationsabhängige Reizung des Respirationstraktes bis hinab zum Bronchialsystem, die zu den beschriebenen klinischen Effekten sowie den makroskopischen und histopathologischen Läsionen führte. Aufgrund dieser Versuchsergebnisse sollte in einem 28-Tage-Inhalationsversuch mit Essigsäureisopropenylester die höchste Konzentration nicht größer als 2000 mg/m³ (ca. 500 ppm) sein (BASF, 2000 b).

Gruppen von jeweils 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (Stamm CrI:WI (GLX/BRL/HAN)IGS BR) mit einem Mittelgewicht bei Expositionsbeginn von 184,3 bzw. 154,2 g wurden gegenüber Essigsäureisopropenyles-

ter-Dampf in einem dynamischen System für täglich 6 Stunden an 5 aufeinander folgenden Arbeitstagen/Woche über 28 Tage (insgesamt 20 Expositionen) in Inhalationskammern ganzkörperexponiert. Die Versuche wurden gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412, Richtlinie 92/69/EWG und EPA-Richtlinie OPPTS 870.3465 durchgeführt. Die gaschromatographisch kontrollierte Reinheit des verwandten Essigsäureisopropenylesters betrug vor Versuchsbeginn 99,45 % und nach Ende des Inhalationsversuches 98,9 %. Während der Exposition in den Ganzkörperinhalationskammern und während der expositionsfreien Zeit wurde jede Ratte einzeln in Drahtkäfigen gehalten. Die angestrebten Zielkonzentrationen waren 50, 200 bzw. 500 ppm, entsprechend 207,5, 830 bzw. 2075 mg/m³. Die mitgeführten 5 männlichen und 5 weiblichen Kontrolltiere wurden in entsprechender Weise gegenüber Luft exponiert. Zwecks Adaptation wurden die Ratten 2 Tage vor Expositionsbeginn (Tag -2) täglich für jeweils 6 Stunden in den Ganzkörperinhalationskammern in Einzelkäfigen gehalten und gegenüber Luft exponiert. Die Körpergewichtsentwicklung sowie die Futter- und Wasseraufnahme wurden regelmäßig kontrolliert. An den Tagen -1, 6, 13 und 20 wurden an allen Ratten außerhalb der Inhalationskammern und Käfige eingehende klinische Untersuchungen (so genannte „open field“-Teste) vorgenommen. Ophthalmoskopische Untersuchungen wurden an allen Tieren der 500 ppm-Gruppe und der Kontrollgruppe vor Expositionsbeginn (Tag -2) und am Tag 25 durchgeführt. Eine eingehende passive Beobachtung aller Ratten unter „open field“-Bedingungen, sensomotorische Teste, Reflexprüfungen und Messung der motorischen Aktivität erfolgten am letzten Versuchstag (Tag 28, siehe Kapitel 7.10). Außerdem wurden nach Ende der Expositionsperiode alle Tiere eingehenden hämatologischen, klinisch-chemischen und Urinuntersuchungen unterzogen. Nach Versuchsende wurden alle Ratten seziiert, die absoluten und relativen Gewichte aller Hauptorgane ermittelt, alle makroskopischen Veränderungen sowie 34 Organe und Gewebe jedes Tieres in 4-prozentigem Formaldehyd fixiert und die Hauptorgane aller Ratten der 500 ppm-Gruppe und der Kontrolle sowie die makroskopischen Läsionen, die Nasenhöhlen (4 Ebenen) und die Kehlköpfe (3 Ebenen) von allen Versuchs- und Kontrolltieren histotechnisch aufgearbeitet und lichtmikroskopisch untersucht. Während der Expositionsperiode wurden die Essigsäureisopropenylester-Konzentrationen mit einem Computer gesteuerten System gaschromatographisch bestimmt und daraus die Mittelwerte der Konzentrationen für die gesamte Versuchsperiode ermittelt.

Tabelle 2. Essigsäureisopropenylester-Konzentrationen in einer 28-Tage-Inhalationsstudie (BASF, 2002)			
Zielkonzentration		Gemessene Konzentrationen (Mittelwerte ± Standardabweichung)	
mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
0	0	0	0
207,5	50	209,1 ± 12,3	50,4
830	200	809,0 ± 22,4	195
2075	500	2011,0 ± 65,3	485

Abgesehen von einer verminderten Aufmerksamkeit der Ratten der 500 ppm-Gruppe unterschied sich keines der Versuchstiere in seinem klinischen Verhalten, in den klinischen Funktions- und Verhaltensprüfungen, seiner Körpergewichtsentwicklung, in den ophthalmoskopischen Untersuchungen und in den neurofunktionalen Testen von den mitgeführten Kontrollen. Auch die hämatologischen, klinisch-chemischen und Urinuntersuchungen ergaben keine substanzbedingten pathologischen Veränderungen. Mit Ausnahme der signifikant erniedrigten absoluten und relativen Nebenhodengewichte der 200 ppm-Gruppe unterschieden sich die Gewichte aller anderen Organe der Versuchstiere nicht von denen der mitgeführten Kontrolle. Die erniedrigten Nebenhodengewichte der 200 ppm-Gruppe wurden als Zufallsbefund gewertet, da bei diesen Ratten in den Nebenhoden keine makroskopischen und lichtmikroskopischen Veränderungen gefunden wurden. Lichtmikroskopisch wiesen die Versuchstiere konzentrationsabhängig an Intensität zunehmende Veränderungen im oberen Respirationstrakt auf: minimale bis leichte fokale bis multifokale entzündliche Zellinfiltrate in Ebene I der Nasenhöhle bei 2 Kontrolltieren (ein Männchen, ein Weibchen), bei 2 männlichen Ratten der 50 ppm-Gruppe, bei 2 männlichen und 4 weiblichen Tieren der 200 ppm-Gruppe und bei 3 männlichen und 4 weiblichen Ratten der 500 ppm-Gruppe sowie in Ebene II der Nasenhöhle bei einem Männchen und 2 Weibchen der 500 ppm-Gruppe. Außerdem wurde in der 500 ppm-Gruppe eine fokale bis multifokale minimale bis leichte Degeneration des Riechepithels in der Ebene II der Nasenhöhle bei 3 männlichen und allen 5 weiblichen Ratten und in der Ebene III der Nasenhöhle bei 2 männlichen und einem weiblichen Tier diagnostiziert und bei 4 männlichen und 4 weiblichen Tieren in der Ebene I der Nasenhöhle eine multifokale minimale bis leichte Hyperplasie des Nasenübergangsepithels. In Ebene IV der Nasenhöhle sowie in allen anderen Organen und

Gewebe wurden keine substanzbedingten histopathologischen Veränderungen festgestellt. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen verursachte Essigsäureisopropenylester in der höchsten Konzentration von 2075 mg/m³ (500 ppm) bei den Ratten eine deutliche und in der mittleren und untersten Konzentration eine leichte Reizung des oberen Respirationstraktes. Keine der geprüften Essigsäureisopropenylester-Konzentrationen verursachte systemisch-toxische Effekte. Die no observed adverse effect concentration (NOAEC) für die systemische Toxizität betrug 2075 mg/m³ (500 ppm). Die NOAEC für die Hyperplasie des Nasenübergangsepithels und für die Degeneration des Riechepithels betrug 830 mg/m³ (200 ppm). Eine NOAEC für die leichte Reizwirkung, die zu minimalen bis leichten entzündlichen Zellinfiltraten in den vorderen Anteilen der Nasenschleimhaut führte, konnte nicht ermittelt werden, da diese Veränderungen auch in der niedrigsten geprüften Konzentration von 207,5 mg/m³ (50 ppm) bei 2/5 männlichen, nicht aber bei den 5 weiblichen Ratten in der Schnittebene I der Nasenhöhle gefunden wurden (BASF, 2002). Da minimale entzündliche Zellinfiltrate in Ebene I der Nasenhöhle auch bei je einem männlichen und weiblichen Kontrolltier auftraten, kann die niedrigste Konzentration von 50 ppm als low observed adverse effect concentration (LOAEC) betrachtet werden.

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Verabreichung von unverdünntem Essigsäureisopropenylester auf die enthaarte Bauchhaut von 5 Kaninchen bewirkte keine Hautreizung (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1949).

An der Haut von 2 Pirbright-White-Hsd/Win:DH-Meerschweinchen wurden nach 48-stündiger okklusiver Applikation von unverdünntem Essigsäureisopropenylester (Reinheit 99,5 %) keine Reizeffekte festgestellt (Vorstudie zur unten dargestellten Sensibilisierungsstudie; siehe Kapitel 7.4; keine weiteren Angaben; Medcon, 1995 c).

Zur Prüfung der Schleimhautverträglichkeit von Essigsäureisopropenylester entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 405 und der Richtlinie 92/69/EWG erhielten 3 Neuseeland-Kaninchen jeweils 0,1 ml der unverdünnten Verbindung (Reinheit 99,5 %) in den Konjunktivalsack eines Auges appliziert. Eine Stunde nach der Behandlung wurde bei allen Tieren ei-

ne mäßige Rötung der Konjunktiven und bei einem Tier eine geringgradige Schwellung der Konjunktiven festgestellt. Nach 24 Stunden zeigte sich nur noch bei einem Tier eine geringgradige Rötung der Konjunktiven und 48 Stunden nach der Behandlung waren alle Tiere ohne Befund. Entsprechend der Richtlinie 93/21/EWG und der Gefahrstoffverordnung wurde Essigsäureisopropenylester anhand dieser Befunde als nicht reizend am Auge bewertet (Medcon, 1995 b).

Die Verabreichung von 0,5 ml unverdünntem Essigsäureisopropenylester auf die Cornea des Kaninchenauges bewirkte leichte Reizeffekte (keine weiteren Angaben; Carpenter und Smyth, 1946; Smyth et al., 1949).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Das hautsensibilisierende Potenzial von Essigsäureisopropenylester (Reinheit 99,5 %) wurde im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman gemäß der Richtlinie 92/69/EWG und der OECD-Richtlinie Nr. 406 an je 10 männlichen und 10 weiblichen Pirbright-White-Hsd/Win:DH-Meerschweinchen geprüft. Die intradermale Induktion erfolgte mit einer 5-prozentigen Formulierung in Erdnussöl und mit einer 5-prozentigen wässrigen Formulierung bei gleichzeitiger Applikation von Freund's Adjuvans. Eine Woche nach der intradermalen Induktion wurde die Haut für die dermale Induktion zur Auslösung einer leichten Reizung mit 10 % Natriumlaurylsulfat in Vaseline behandelt und nach weiteren 24 Stunden die unverdünnte Verbindung für 48 Stunden okklusiv appliziert. Die dermale Auslösebehandlung mit unverdünntem Essigsäureisopropenylester (24 Stunden okklusiv appliziert), 14 Tage nach der zweiten Induktionsbehandlung, führte bei keinem der 20 eingesetzten Meerschweinchen zu positiven Hautreaktionen. Somit wirkte Essigsäureisopropenylester in diesem Test nicht hautsensibilisierend (Medcon, 1995 c).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Essigsäureisopropenylester (Reinheit 99,96 %) wurde an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 in Konzentrationen von 1,23 bis 100,0 mg Essigsäureisopropenylester/Platte im Standard-Plattentest entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 471 auf mutagene Eigenschaften überprüft. Mit einer unabhängigen Wiederholung wurden mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) pro Konzentration und Stamm 3 Platten eingesetzt. Die höchste Konzentration (100 mg/Platte) wirkte bei allen Stämmen schwach bakteriotoxisch. Eine mutagene Wirkung wurde weder mit noch ohne metabolische Aktivierung beobachtet (TNO-CIVO, 1988).

Auch in einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 zeigte Essigsäureisopropenylester weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine mutagene Wirkung. In dem entsprechend der EPA-, FDA- und OECD-Richtlinien durchgeführten Standard-Plattentest wurde Essigsäureisopropenylester (keine Angabe zur Reinheit) in Konzentrationen von 100 bis 10000 µg/Platte (3 Platten/Konzentration und Stamm) ohne metabolische Aktivierung sowie unter Zusatz von S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Ratten- und Hamsterleber geprüft. In der obersten Konzentration von 10000 µg/Platte präzipitierte die Testsubstanz. Essigsäureisopropenylester wirkte im geprüften Konzentrationsbereich nicht bakteriotoxisch (Microbiological Associates, 1994 a).

Die mutagene Wirkung von Essigsäureisopropenylester (keine Angabe zur Reinheit) wurde ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) auch an der Maus-Lymphoma-Zelllinie L5178Y TK+/- geprüft. Versuche zur Zytotoxizität zeigten bei einer Behandlungskonzentration von 5000 µg/ml in Kulturen ohne metabolische Aktivierung eine Toxizität von 62 % und in Kulturen mit metabolischer Aktivierung eine vollständige Toxizität. Ein erstes Mutagenitätsexperiment mit Behandlungskonzentrationen von 500 bis 5000 µg/ml ohne und mit S9-Mix konnte wegen extrem hoher Toxizität nicht ausgewertet werden. Ein zweites Mutagenitätsexperiment mit Behandlungskonzentrationen von 500 bis 4000 µg/ml ohne S9-Mix und 1000 bis 2000 µg/ml mit S9-Mix konnte nur

teilweise ausgewertet werden. In den Kulturen mit S9-Mix trat keine Zytotoxizität auf, sodass dieser Teil des Experiments nicht berichtet wurde. Im Telexperiment ohne S9-Mix zeigte sich eine konzentrationsabhängige zytotoxische und gentoxische Wirkung. Im Vergleich zu den Negativ-Kontrollwerten errechnete sich eine Erhöhung der Mutantenhäufigkeit um einen Faktor 4,2 bei einer Toxizität von 75 % nach Behandlung mit 3500 µg/ml. 4000 µg/ml waren mit weniger als 3 % „total growth“ so toxisch, dass eine sinnvolle Berechnung der Mutantenfrequenz nicht möglich war. In einem dritten Mutagenitätsexperiment wurden die Zellen nur in Anwesenheit von S9-Mix mit Konzentrationen von 3000 bis 5000 µg/ml behandelt. Die Toxizität („suspension growth“) lag nach der textlichen Darstellung der Autoren in einem Bereich von 49 bis 92 %. Aus den Tabellen ergibt sich ohne erkennbare Konzentrationsabhängigkeit eine Toxizität im Bereich von 53 bis 78 % (Mittelwerte der jeweils zwei Parallelprüfungen). Die Daten für das „total growth“ lagen konzentrationsunabhängig in einem Bereich von 41 bis 80 % (sämtliche Einzelwerte) bzw. im Bereich von 47,5 bis 62,5 % (Mittelwerte der jeweils zwei Parallelprüfungen). Eine konzentrationsabhängige Erhöhung der Mutationsfrequenz wurde nicht festgestellt. Die mit den Positivkontrollsubstanzen durchgeführten Experimente haben eine deutliche Erhöhung der Mutantenhäufigkeit ergeben. Nach der Schlussfolgerung der Autoren führte die Behandlung der Zellen mit 500 bis 4000 µg/ml der Testsubstanz bei Abwesenheit von S9-Mix zur Induktion von Mutanten, d. h. die Testsubstanz wirkte mutagen, und die Behandlung der Zellen mit 3000 bis 5000 µg/ml bei Anwesenheit von S9-Mix ergab ein nicht eindeutig interpretierbares Ergebnis, da mit den eingesetzten Konzentrationen der zytotoxische Bereich nicht erreicht wurde (equivocal response; Microbiological Associates, 1994 b). Anzumerken ist, dass die Testdurchführung und Behandlungszeiten nicht mitgeteilt wurden. Die im Report tabellarisch dargestellten Experimentalergebnisse sind lückenhaft. Die in der textlichen Zusammenfassung diskutierte Datenbewertung ist wenig differenziert und zum Teil unpräzise. Bei Abwesenheit von S9-Mix zeigen die Daten konzentrationsabhängig in einem Experiment eine mutagene Wirkung bis in einen akzeptablen zytotoxischen Bereich, ein unabhängiges Wiederholungsexperiment wurde aber nicht durchgeführt. Bei Anwesenheit von S9-Mix wurde die Empfehlung der OECD-Richtlinie nicht erfüllt, nach der die höchste eingesetzte Konzentration ein „low level of survival“, also deutliche Toxizität bewirken sollte. Unter dieser Prämisse ist das Experiment nicht adäquat durchgeführt worden und somit die Bewertung der Daten als

„equivocal response“, wie im Report angegeben, nicht ausreichend begründet. Insgesamt stellt daher der Bericht dieses Maus-Lymphoma-Testes keine hinreichende Basis für eine begründete Aussage zum mutagenen Potenzial von Essigsäureisopropenylester in Bezug auf Genmutationen dar. Im Höchstfall könnte für die Testsubstanz eine Tendenz zur Induktion von Genmutationen bei Abwesenheit von S9-Mix aus den berichteten Daten abgeleitet werden.

7.6.2 In vivo

Mit Essigsäureisopropenylester (Reinheitsgrad 99,45 %) wurde gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 und gemäß Richtlinie 92/69/EWG ein Mikrokern-test mit der Befundung der Knochenmarkzellen von männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen mit einem mittleren Anfangsgewicht von 33,6 bzw. 26,8 g durchgeführt. Essigsäureisopropenylester wurde in dem Dosisfindungs- und in dem Hauptversuch als Lösung in demineralisiertem Wasser einmalig oral per Schlundsonde (Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht) verabreicht. In dem Vorversuch wurde Gruppen von jeweils 2 männlichen und 2 weiblichen Mäusen Essigsäureisopropenylester in Dosen von 500, 1000, 1500 und 2000 mg/kg Körpergewicht appliziert. Diese Substanzmengen wurden während der 2-tägigen Nachbeobachtungszeit, abgesehen von leichten vorübergehenden klinischen Symptomen (Verminderung der Spontanaktivität, Apathie und Lidschluss), vertragen. In dem Hauptversuch bestanden jede der 4 Versuchsgruppen (200, 670 und 2 Gruppen zu je 2000 mg Essigsäureisopropenylester/kg Körpergewicht) sowie die Wasserkontroll- und die Positivkontrollgruppe (40 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht) aus jeweils 6 männlichen und 6 weiblichen Mäusen. In dem Hauptversuch wurden mit Ausnahme der Mäuse einer der zwei 2000 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppen alle Versuchs- und Kontrolltiere 24 Stunden nach der Behandlung zwecks Untersuchung der Knochenmarkzellen getötet. Die Tötung der 12 Mäuse der zweiten 2000 mg/kg Körpergewicht-Gruppe erfolgte 48 Stunden nach der Essigsäureisopropenylester-Applikation. Von 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen jeder Gruppe wurden von jeweils 2000 polychromatischen Erythrozyten die Anzahl der Zellen mit Mikronuklei ermittelt. Zwecks Erfassung eines zytotoxischen Effektes wurde ferner das Verhältnis polychromatischer zu normochromatischen Erythrozyten bestimmt und als Anzahl von normochromati-

schen Erythrozyten/2000 polychromatischen Erythrozyten dargestellt. Die Mäuse der 2000 mg/kg Körpergewicht-Gruppen zeigten leichte toxische Symptome (keine weiteren Angaben). Die mittlere Anzahl normochromatischer Erythrozyten/2000 polychromatischer Erythrozyten war in keiner Versuchsgruppe im Vergleich zur Wasserkontrollgruppe erhöht, ein Zeichen dafür, dass Essigsäureisopropenylester auf das Knochenmark der Mäuse nicht zytotoxisch wirkte. Die Positivkontrollsubstanz Cyclophosphamid erzeugte einen statistisch signifikanten Anstieg der Anzahl von polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei. Dagegen waren die Mittelwerte der Anzahl von polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei in allen 4 Versuchsgruppen im Vergleich zur mitgeführten Lösungsmittelkontrollgruppe kleiner. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen erzeugte Essigsäureisopropenylester im Knochenmark von Mäusen somit keine Mikronuklei (RCC, 1999).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Im Rahmen einer 28-Tage-Ganzkörperinhalationsstudie an Ratten, bei der die Essigsäureisopropenylester-Zielkonzentrationen 0 (Kontrollen), 50, 200 und 500 ppm betragen (siehe Kapitel 7.2), wurden am letzten Versuchstag alle Versuchs- und Kontrollratten einer Reihe von spezifischen Untersuchungen hinsichtlich einer neurotoxischen Wirkung unterworfen. Diese begannen mit einer passiven Beobachtungsphase der Tiere in ihrem Käfig. Danach wurde jede Ratte unter „open field“-Bedingungen in einer Standardumgebung jeweils 2 Minuten lang ebenfalls passiv beobachtet, an-

schließlich sensomotorische Tests sowie Reflexprüfungen vorgenommen und danach die motorische Aktivität jeden Tieres gemessen. Folgende sensomotorischen Reflexe wurden kontrolliert: Reaktion auf Annäherung und Berührung, Visusreaktion, Pupillen-, Lid- und Ohrmuschelreflex, Reaktion auf Geräusche, Riechfähigkeit, Katalepsietest, Messung der Bewegungskoordination, Verhaltensreaktion bei Berührung, Lautäußerungen, Schmerzwahrnehmung sowie Griffstärke der vorderen und hinteren Extremitäten. Die Messung der motorischen Aktivität der Tiere erfolgte im Dunkeln in einem „Multi-Varimex“-Gerät mit je 4 Infrarotstrahlen/Käfig. Hierbei wurde pro Tier die Anzahl der Infrarotunterbrechungen über 12 Zeitintervalle von jeweils 5 Minuten gemessen. Abgesehen von einer verminderten Aufmerksamkeit der Ratten der 500 ppm-Gruppe im Vergleich zu den Tieren der mitgeführten Kontrolle unterschieden sich alle Versuchstiere in ihrem klinischen Verhalten, in den klinischen Funktions- und Verhaltensprüfungen sowie in den neurofunktionalen Testen nicht von den mitgeführten Kontrollratten (BASF, 2002).

7.11 Sonstige Wirkungen

Essigsäureisopropenylester soll in hohen Konzentrationen narkotisch wirken (keine weiteren Angaben; Budavari et al., 1989).

8 Erfahrungen beim Menschen

Keine Information vorhanden.

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat auf Anregung der BG Chemie für Essigsäureisopropenylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf 10 ml/m³ (ppm, entsprechend 46 mg/m³) festgesetzt (DFG, 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.

Literatur

BASF AG, Department of Toxicology
2-Acetoxypropene (Essigsäureisopropenylester) - acute inhalation toxicity study in Wistar rats, 4-hour vapor exposure
unveröffentlichter Bericht Nr. 13I0363/997008 (2000 a)
durchgeführt auf Empfehlung des Beratergremiums der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Experimental Toxicology and Ecology
2-Acetoxypropene (Essigsäureisopropenylester) - 5-day inhalation toxicity study in Wistar rats, vapor exposure
unveröffentlichter Bericht Nr. 30I0363/99066 (2000 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Experimental Toxicology and Ecology
2-Acetoxypropene (Essigsäureisopropenylester) - 28-day inhalation study in Wistar rats, vapor exposure
unveröffentlichter Bericht Nr. 40I0363/99110 (2002)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E. (eds.)
The Merck index
11th ed., p. 819
Merck & Co., Rahway, N.J., USA (1989)

Carpenter, C.P., Smyth, H.F., jr.
Chemical burns of the rabbit cornea
Am. J. Ophthalmol., 29, 1363 - 1372 (1946)

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

Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp-Lexikon Chemie
10. Aufl., Bd. 2, S. 1218
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1997)

Medcon Kontraktlabor GmbH
Acute dermal toxicity test of "isopropenylacetate" in rats
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 10-04-0094/00-95 (1995 a)
im Auftrag der Wacker-Chemie GmbH

Medcon Kontraktlabor GmbH
Acute eye irritation/corrosion test of "isopropenylacetate" in rabbits
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 10-03-0095/00-95 (1995 b)
im Auftrag der Wacker-Chemie GmbH

Medcon Kontraktlabor GmbH
Guinea pig maximization test of skin sensitization with "isopropenylacetate"
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 10-05-0318/00-95 (1995 c)
im Auftrag der Wacker-Chemie GmbH

Microbiological Associates, Inc.
Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test)
unveröffentlichter Bericht, MA Study No. C353.501017 (1994 a)
im Auftrag des National Cancer Institute

Microbiological Associates, Inc.
Mouse lymphoma assay (L5178Y TK+/-)
unveröffentlichter Bericht, MA Study No. C353.703 (1994 b)
im Auftrag des National Cancer Institute

Miller, R., Abaecherli, C., Said, A., Jackson, B.
Ketenes - ketene
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2002)

RCC Cytotest Cell Research GmbH, Roßdorf
Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with acetic acid isopropenyl ester (BG-Nr.: 262 Essigsäureisopropenylester)
unveröffentlichter Bericht, RCC-CCR Projekt 597400 (1999)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Sax's dangerous properties of industrial materials
10th ed.
John Wiley & Sons, Inc. (1999)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P.
The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory
J. Ind. Hyg. Toxicol., 26, 269 - 273 (1944)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S.
Range-finding toxicity data, list III
J. Ind. Hyg. Toxicol., 31, 60 - 62 (1949)

TNO-CIVO Institutes
Examination of isopropenyl acetate for mutagenic activity in the Ames test
unveröffentlichter Bericht Nr. V 88.282 (1988)
im Auftrag der Wacker-Chemie GmbH

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

Wacker-Chemie GmbH
Grunddatensatz für Großstoffe Isopropenylacetat, Essigsäureisopropenylester (1989)

Wacker Chemie GmbH
DIN-Sicherheitsdatenblatt Isopropenylacetat (1993)

Wacker-Chemie GmbH
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
29.05.1996