

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

Isononansäure Nr. **276**

CAS-Nr. 26896-18-4



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
Internet: www.bgchemie.de

Isononansäure

Isononanoic acid

Unter Isononansäure, eigentlich 7-Methyloctansäure (CAS-Nr. 26896-18-4), wird technisch ein Gemisch aus isomeren, verzweigt-kettigen Carbonsäuren mit 9 C-Atomen, das je nach Herstellungsverfahren zu mehr als 90 % aus 3,5,5-Trimethylhexansäure (CAS-Nr. 3302-10-1) besteht bzw. als Hauptkomponente 2,2,4,4-Tetramethylpentansäure (CAS-Nr. 3302-12-3) enthält, verstanden (vergleiche Kapitel 6). Im vorliegenden Bericht werden sowohl Daten zu 7-Methyloctansäure als auch zu technischer Isononansäure referiert.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Technische Isononansäure ist nach den für die Ratte ermittelten LD_{50} -Werten bei oraler Applikation gering toxisch bzw. gesundheitsschädlich: LD_{50} von 3135 mg/kg Körpergewicht für eine technische Isononansäure aus ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % anderen Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure, bzw. von 1160 mg/kg Körpergewicht für eine technische Isononansäure, für die nur angegeben worden ist, dass es sich um ein Isomeregemisch einer Reinheit von 99,7 % mit 0,25 bis 0,3 % Hauptverunreinigungen handelt. Letal vergiftete Tiere sterben binnen 24 bis 48 Stunden nach der Applikation unter unspezifischen Symptomen (u. a. Gleichgewichtsstörungen, Bauchlage, Sedation, Ataxie, Diarrhö, Atemstörungen). Überlebende Tiere sind 48 Stunden nach der Applikation symptomfrei. Die Sektion der verendeten bzw. der am Versuchsende getöteten Tiere ergibt makroskopisch keine auffälligen bzw. lediglich unspezifische Befunde. Als LD_{50} bei dermalen Applikation ist für die Ratte ein Wert von > 2000 mg/kg Körpergewicht angegeben worden, wonach Isononansäure auch bei diesem Zufuhrweg nur gering toxisch ist. In einem Alarie-Test zur Ermittlung der sensorischen Reizschwelle ist ein RD_{50} -Wert (Konzentration, bei der die mittlere Atemfrequenz um 50 % vermindert wird) von 420 mg/m³ bestimmt worden. Die Ratten haben in diesem Test eine 3-stündige Exposition gegenüber 200 bis 800 mg/m³ und die Nachbeobachtungszeit von einer Woche überlebt.

Bei subakuter oraler Applikation von bis zu 200 mg/kg Körpergewicht/Tag haben sich in einer nach der OECD-Richtlinie Nr. 407 und der Richtlinie 96/54/EWG durchgeführten Studie an der Wistar-Ratte Leber und Nieren als Zielorgane der systemisch-toxischen Wirkung von Isononansäure (94,9 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) erwiesen. Histopathologische Leberveränderungen in Form einer minimalen bis mäßigen fettigen Infiltration der peripheren Hepatozyten sind dosisabhängig ab einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht insbesondere bei den Weibchen aufgetreten; zu einer Organgewichtserhöhung und einer veränderten Leberfunktion (Aktivitätssteigerung der Alaninaminotransferase, nur Weibchen) kam es nur in der obersten, mit 200 mg/kg Körpergewicht behandelten Dosisgruppe. Auf eine peroxisomenproliferative Wirkung von Isononansäure deutet die bei den männlichen Tieren ab 50 mg/kg Körpergewicht und den weiblichen Tieren bei 200 mg/kg Körpergewicht erhöhte Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation im Gesamtleberhomogenat hin. In den Nieren kommt es zu der für die männliche Ratte spezifischen $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Nephropathie. Bereits ab der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht hat bei den Männchen eine diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien und zum Teil auch im Lumen der proximalen Tubuli bestanden. Ab 50 mg/kg Körpergewicht haben die Männchen eine multifokale Tubulusdilataion mit Ablagerungen von Zellen im Lumen und ein erhöhtes relatives Nierengewicht aufgewiesen. Im Harnsediment der Männchen sind ab 10 mg/kg Körpergewicht degenerierte Übergangsepithelzellen und ab 50 mg/kg Körpergewicht auch renale Tubulusepithelzellen, Plattenepithelzellen, granulierten Zylinder und Epithelzylinder aufgetreten. Die Harnmenge der Männchen ist bei gleichzeitiger Reduzierung des spezifischen Harngewichts ab 50 mg/kg Körpergewicht erhöht gewesen; ab dieser Dosis wies der Harn auch Blutbeimengungen auf. Bei den Weibchen sind nur das Nierengewicht ab 50 mg/kg Körpergewicht und das spezifische Gewicht des Harns bei 200 mg/kg Körpergewicht erhöht gewesen. Während einer 14-tägigen Recovery-Periode sind die Leberveränderungen vollständig und die Nierenveränderungen teilweise reversibel gewesen. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten umfassenden „Functional Observational Battery“- (FOB) Prüfungen und Tests der motorischen Aktivität haben, wie auch die histopathologische Befundung des peripheren und zentralen Nervensystems, keinen Hinweis auf eine spezifisch neurotoxische Wirkung von Isononansäure erbracht. Auch alle weiteren, gemäß der genannten Prüfrichtlinien untersuchten Organe und Gewebe sind bei den mit 200 mg/kg Körperge-

wicht/Tag behandelten Tieren ohne histopathologischen Befund geblieben. 10 mg/kg Körpergewicht sind der no observed adverse effect level (NOAEL) für die weiblichen Ratten gewesen. Da die männlichen Ratten auch noch in der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht eine diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Nierentubuli und degenerierte Übergangsepithelzellen im Harnsediment aufgewiesen haben, ist für diese der NOAEL unter 10 mg/kg Körpergewicht anzusetzen. Bei Abschätzung des subakuten toxikologischen Potenzials der Isononansäure ist allerdings zu berücksichtigen, dass die $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Nephropathie ein für die männliche Ratte spezifischer Befund ist und ansonsten bei keiner anderen Säugerspezies, auch nicht beim Menschen, auftritt. Unter Ausklammerung dieses spezies- und geschlechtsspezifischen Effektes beträgt der NOAEL auch für die männlichen Tiere 10 mg/kg Körpergewicht.

In älteren Studien zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit hat die über 5 Tage täglich wiederholte dermale Applikation von technischer Isononansäure (ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % andere Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure) an der Haut von Kaninchen zu nekrotischen Veränderungen geführt. Eine entsprechende Behandlung mit einer 10- bzw. 5-prozentigen Formulierung ist ohne Befund vertragen worden. Die einmalige intrakutane Applikation von 10- bzw. 5-prozentigen Formulierungen dieses Produktes hat beim Kaninchen an den Injektionsstellen nekrotische Veränderungen verursacht. Von den Autoren sind die Hautschäden nach wiederholter Applikation des unverdünnten Produktes als erheblich bewertet worden. Nach einmaliger Applikation des unverdünnten Produktes in den Bindehautsack von Kaninchen ist eine leichte Rötung und glasige Anschwellung der Bindehaut und leichte Trübung der Hornhaut beschrieben worden. 72 Stunden nach der Applikation sind diese Befunde noch nicht voll reversibel gewesen. Die Applikation von 1-, 5- bzw. 10-prozentigen Formulierungen der Probe hat konzentrationsabhängig zu einer ganz leichten bis leichten Rötung der Bindehaut geführt, die konzentrationsabhängig 7 bzw. 48 Stunden persistiert hat. Ohne Befund ist die Behandlung mit einer 0,1-prozentigen Formulierung vertragen worden. Aufgrund dieser Befunde haben die Autoren empfohlen, einen Kontakt der Haut bzw. der Schleimhaut mit dem Produkt zu vermeiden. An der Haut und am Auge von Kaninchen führt die einmalige Applikation von technischer Isononansäure (hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) in Prüfungen gemäß der Richtlinie 84/449/EWG zu

geringgradigen reversiblen Reizeffekten. Unter Anwendung der Einstufungskriterien der Richtlinie 83/467/EWG ist die Testsubstanz als nicht reizend an Haut und Auge bewertet worden. Eine andere technische Isononansäure (Isomerengemisch einer Reinheit von 99,7 % mit 0,25 bis 0,3 % Hauptverunreinigungen; keine weiteren Angaben) hat in Studien gemäß der OECD-Richtlinien Nr. 404 und Nr. 405 ausgeprägte Reizeffekte an Haut und Auge des Kaninchens verursacht und ist als stark reizend an der Haut und mäßig reizend am Auge bewertet worden.

Die Prüfung von Isononansäure in einer 1-Generationenstudie nach den Richtlinien 67/548/EWG und 88/302/EWG an der CrI:CD[®]BR-VAF/Plus[®]-Ratte mit Applikation von bis zu 0,5 % im Futter hat keine Hinweise auf ein spezifisch reproduktionstoxisches Potenzial der Verbindung ergeben. Es ist weder ein substanzbedingter Effekt auf Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien noch auf das Paarungsverhalten, die Paarungseffizienz, den Trächtigkeitsverlauf oder die Entbindung festzustellen gewesen. Auch die makroskopische Begutachtung und die Gewichtsbestimmung der Geschlechtsorgane der Elterntiere haben keine auffälligen Befunde erbracht. Nachteilige Wirkungen auf die F₁-Tiere, wie Körpergewichtsretardierung in den beiden oberen Dosisgruppen sowie in der oberen Dosisgruppe auch verminderte Lebendgeburtenrate, reduzierte Überlebensindices und verlangsamte Entwicklung post partum, sind auf die Dosisgruppen beschränkt gewesen, in denen sich auch toxische Effekte bei den Elterntieren (Körpergewichtsretardierung, Lebergewichtserhöhung) gezeigt haben. Weder äußerlich noch bei der Sektion sind bei den mit Isononansäure behandelten F₁-Tieren substanzbedingte Missbildungen festgestellt worden. Der no observed adverse effect level (NOAEL) für die Elterntiere und die F₁-Tiere hat 0,12 % Isononansäure im Futter (ca. 66 bzw. 81 mg/kg Körpergewicht/Tag bezogen auf Futtermittelverbrauch und Körpergewicht der männlichen bzw. weiblichen Elterntiere kurz vor der Verpaarung) betragen.

In Prüfungen gemäß den OECD-Richtlinien Nr. 471 und Nr. 472 sowie der Richtlinie 79/831/EWG an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowie an Escherichia coli WP2uvrA ergeben sich weder mit noch ohne metabolische Aktivierung Hinweise auf gentoxische Eigenschaften von technischer Isononansäure (3,5,5-Trimethylhexansäure; keine Angaben zur Reinheit).

Aus den Erfahrungen beim Menschen liegen keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial von Isononansäure vor.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Isononansäure in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2003 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

2 Stoffname

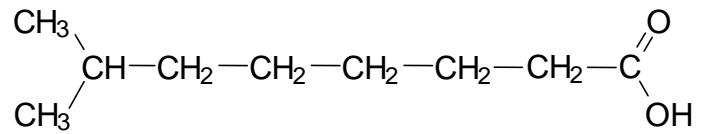
2.1	Gebrauchsname	Isononansäure
2.2	IUPAC-Name	Isononansäure
2.3	CAS-Nr.	26896-18-4 (7-Methyloctansäure) 3302-10-1 (3,5,5-Trimethylhexansäure) 3302-12-3 (2,2,4,4-Tetramethylpentansäure)
2.4	EINECS-Nr.	248-092-3 (7-Methyloctansäure) 221-975-0 (3,5,5-Trimethylhexansäure)

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

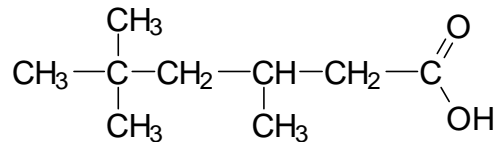
CeKanoic9
CeKanoic C9 acid
INA
ISO CK 9
Isononanoic acid
Isononylic acid
Isopelargonic acid
i-Nonansäure

4 Struktur- und Summenformel

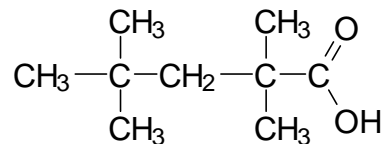
4.1 Strukturformel



7-Methyloctansäure
(CAS-Nr. 26896-18-4)

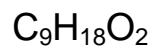


3,5,5-Trimethylhexansäure
(CAS-Nr. 3302-10-1)



2,2,4,4-Tetramethylpentansäure
(CAS-Nr. 3302-12-3)

4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1 Molekularmasse, g/mol 158,24

5.2 Schmelzpunkt, °C
ca. -70 (keine Angabe zur Reinheit bzw. technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure)
(Hoechst, 1991; Hüls, 1995; Riemenschneider, 1986)
< -65 (technische Isononansäure aus ca. 97,5 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)
(ExxonMobil, 2001)
-65 (100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)
(Deutsche Exxon, 1998; Exxon, 1998)
< -60 (technische Isononansäure aus hauptsächlich bzw. ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)
(Hoechst, 1985 a, b, 1988; Hüls, 1994; Riemenschneider, 1986; Celanese, 1999)

5.3	Siedepunkt, °C	<p>228 - 241 (technische Isononansäure aus ca. 97,5 bzw. 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (ExxonMobil, 2001; Deutsche Exxon, 1998)</p> <p>230 - 240 (bei 1013 hPa, technische Isononansäure aus \geq 97,5 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Hüls, 1995)</p> <p>232 - 236 (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) (Falbe und Regitz, 1997)</p> <p>233 - 245 (technische Isononansäure aus ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Riemenschneider, 1986)</p> <p>235 (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) (Hoechst, 1985 a, b; Celanese, 1999)</p> <p>240 - 255 (keine Angabe zur Reinheit) (Hüls, 1994)</p>
5.4	Dampfdruck, hPa	<p>< 0,01 (bei 20 °C; keine Angabe zur Reinheit) (Hüls, 1994)</p> <p>0,04 (bei 20 °C) und 2,6 (bei 130 °C; technische Isononansäure aus \geq 97,5 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Hüls, 1995)</p> <p>< 0,1 (bei 20 °C; keine Angabe zur Reinheit) (Hoechst, 1991)</p> <p>< 0,1 (bei 20 °C) und ca. 0,2 (bei 50 °C; technische Isononansäure aus 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine Angabe zur Reinheit) (Hoechst, 1988)</p> <p>0,63 (bei 50 °C) und 10,88 (bei 100 °C; 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Deutsche Exxon, 1998)</p>

5.5	Dichte, g/cm ³	<p>0,895 - 0,902 (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit) (Falbe und Regitz, 1997; Riemenschneider, 1986)</p> <p>0,897 - 0,901 (technische Isononansäure aus ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Riemenschneider, 1986)</p> <p>0,898 (technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Hüls, 1995)</p> <p>0,899 (technische Isononansäure aus ca. 97,5 bzw. 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (ExxonMobil, 2001; Deutsche Exxon, 1998; Hoechst, 1985 a, b; Celanese, 1999)</p> <p>0,9 (technische Isononansäure aus 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit) (Hoechst, 1988; Hüls, 1994)</p>
5.6	Löslichkeit in Wasser	<p>weitestgehend unlöslich, 0,3 Volumen-% bei 20 °C, absorbiert 1,3 - 1,6 % Wasser bei 20 °C (keine Angabe zur Reinheit) (Riemenschneider, 1986)</p> <p>0,3 % (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) (Hoechst, 1985 a, b)</p> <p>ca. 0,2 % (technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit) (Hüls, 1994, 1995)</p> <p>3 g/l (bei 20 °C, Gemisch isomerer Isononansäuren, hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Celanese, 1999)</p> <p>730 mg/l bzw. 0,08 % (bei 25 °C, 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) (Deutsche Exxon, 1998)</p>

5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit den meisten organischen Lösemitteln (Hüls, 1995; Riemenschneider, 2002)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$: ca. 3,1 (keine Angabe zur Reinheit) (Hoechst, 1991) Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$: ca. 3,3 (berechnet; keine Angabe zur Reinheit) (EC, 2000)
5.9	pH-Wert	3,5 (technische Isononansäure aus 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit) (Celanese, 1999; Hoechst, 1988; Hüls, 1994)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,47 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,154 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Durch Oxidation von Isononylaldehyd, der seinerseits aus Diisobuten gewonnen wird. Dabei entsteht ein Gemisch isomerer, verzweigt-kettiger Carbonsäuren mit 9 C-Atomen, das zu mehr als 90 % aus 3,5,5-Trimethylhexansäure besteht, oder direkt aus Diisobuten und CO mittels Koch-Haaf-Synthese in 83- bis 86-prozentiger Schwefelsäure bei 20 °C und 7 MPa, wobei als Hauptprodukt 2,2,4,4-Tetramethylpentansäure entsteht (Hüls, 1995; Riemenschneider, 2002).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (CAS-Nr. 26896-18-4; VCI, 1988).

Anmerkung: 3,5,5-Trimethylhexansäure (CAS-Nr. 3302-10-1) bzw. 2,2,4,4-Tetramethylpentansäure (CAS-Nr. 3302-12-3), aus denen technische Isononansäure im Wesentlichen besteht, sind in der VCI-Altstoffliste für den Mengenbereich > 1000 t/Jahr nicht genannt.

6.3 Verwendung

In Alkydharzen, Sikkativen für Lacke und Ölfarben, Schmieröladditiven, Stabilisatoren und Weichmachern für PVC-Polymerisate, Fungiziden, Kosmetikgrundstoffen (Falbe und Regitz, 1997; Hüls, 1995; Riemenschneider, 2002). Zwischenprodukt für Metallsalze, Säurechloride, Ester und andere Materialien, die viele Anwendungsmöglichkeiten besitzen (3,5,5-Trimethylhexansäure; Deutsche Exxon, 1998).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Für technische Isononansäure (ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % andere Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure) wurde an der Ratte eine orale LD₅₀ von 3135 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Das in Sesamöl gelöste Produkt wurde weiblichen SPF-Wistar-K-Ratten per Schlundsonde appliziert. Die Tiere wurden 14 Tage nachbeobachtet. Letal vergiftete Tiere starben 1,5 bis 48 Stunden nach der Applikation unter Gleichgewichtsstörungen in Bauchlage in einem narkoseähnlichen Zustand (kaum noch Reflexe). Die Sektion der gestorbenen Tiere ergab makroskopisch keinen auffälligen Befund (Hoechst, 1970).

Mit einer weiteren technischen Isononansäure (Isomerenmischung, Reinheit 99,7 %, Hauptverunreinigungen 0,25 bis 0,3 %; keine weiteren Angaben) wurde für die Ratte eine LD₅₀ bei oraler Applikation von 1160 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Die Studie wurde entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 401 durchgeführt. Die unverdünnte Testsubstanz wurde je 10 männlichen und weiblichen Ratten des Stammes Bor:WISW (SPF TNO)/Dosierung per Schlundsonde appliziert. Behandlungsbedingt zeigten die Tiere, beginnend 15 bis 30 Minuten nach der Applikation, gesträubtes Fell, Hockhaltung, Taumeln, teilweise leichte Sedation und Ataxie sowie zeitweise

Bauchlage. Später kamen Tränenfluss, verlangsamte Bewegungen, Diarrhö, Atembeschwerden, mittlere bis starke Sedation und Ataxie, japsende Lautäußerungen, Hypothermie, Zittern und zeitweise weit geöffnete Augen hinzu. Letal vergiftete Tiere starben 24 bis 31 Stunden nach der Applikation. Ihre Sektion ergab übermäßig stark gefüllte Harnblasen, Maserung auf Leber- und Nierenoberfläche, Hyperämie der Magen- und Darmschleimhäute, der Harnblasenschleimhaut, der Lungen und der Bauchspeicheldrüsen sowie des Unterhautfettgewebes. Die überlebenden Tiere waren 48 Stunden nach der Applikation frei von klinischen Symptomen. Die Sektion am Ende der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen ergab bei einigen Tieren partielle, zum Teil starke Hyperämie der Dünndarmschleimhäute (Hüls, 1986 a).

Als dermale LD₅₀ wurde an männlichen und weiblichen Ratten ein Wert von > 2000 mg/kg Körpergewicht ermittelt (keine weiteren Angaben; RCC, 1988).

Mit einer synthetischen Metallbearbeitungsflüssigkeit (Schneidöl MWF „A“) und ihren Hauptkomponenten wurde ein Alarie-Test zur Ermittlung der sensorischen Reizschwelle an je 4 männlichen Swiss-Webster-Mäusen (24 bis 28 g schwer)/Konzentration durchgeführt. Neben 10 weiteren Komponenten bestand das Schneidöl aus 1 bis 10 % Isononansäure (keine Angabe zur Isomerenzusammensetzung) und ca. 60 % Wasser. Mit einem Ganzkörperplethysmographen wurden während der 180-minütigen Exposition gegenüber Isononansäure-Konzentrationen von ca. 200 bis 800 mg/m³ (analytisch 172 bis 755 mg/m³) die in- und die exhalatorischen Druckschwankungen sowie die Respirationsfrequenz gemessen. Danach wurden die Tiere 20 Minuten nur gegenüber Luft exponiert und dann für eine Woche nachbeobachtet. Es kam zu einer konzentrationsabhängigen Verminderung der Atemfrequenz, die bei ca. 200 mg/m³ um ca. 20 %, bei ca. 300 mg/m³ um ca. 40 %, bei ca. 400 mg/m³ um ca. 55 % und bei ca. 800 mg/m³ um ca. 55 % verringert war. Das Maximum der Atemfrequenzminderung war in der dritten Stunde der Exposition zu beobachten. Der RD₅₀-Wert (Konzentration, bei der die mittlere Atemfrequenz um 50 % vermindert wird) für Isononansäure betrug 420 mg/m³ (95 %-Konfidenzintervall 337 bis 589 mg/m³). Isononansäure induzierte vorwiegend eine pulmonale Reizung, die während der gesamten Expositionsphase bestand und ein Plateau innerhalb der ersten Stunde erreichte, und innerhalb der ersten Stunde auch eine sensorische Reizung. Das Atemzeitvolumen wurde durch die Metallbearbeitungsflüssigkeit und deren Einzelkomponenten nicht signifi-

kant beeinflusst. Die Verminderung der Atemfrequenz normalisierte sich während der 20-minütigen Erholungsphase direkt nach der 3-stündigen Exposition nicht. Todesfälle wurden während der 1-wöchigen Nachbeobachtung nicht beobachtet (Detwiler-Okabayashi und Schaper, 1996).

Subakute Toxizität

Zur Beurteilung der toxischen Wirkung von Isononansäure bei subakuter Applikation wurde eine Studie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407 und der Richtlinie 96/54/EWG an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten (Stamm CrI Glx BrI Han:WI) durchgeführt. Je 5 bzw. 10 Tiere/Konzentration und Geschlecht wurden täglich über 28 Tage mit 0 (Kontrolle), 10, 50 oder 200 mg Isononansäure (94,9 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)/kg Körpergewicht, formuliert in aqua bidest mit 0,1 % Cremophor, behandelt. Je 5 männliche und 5 weibliche Tiere, die mit 0 (Kontrolle) oder 200 mg/kg Körpergewicht behandelt worden waren, wurden als Recovery-Gruppen nach Abschluss der Applikationsphase 14 Tage nachbeobachtet. Zusätzlich zum Untersuchungsumfang der OECD-Richtlinie Nr. 407 und der Richtlinie 96/54/EWG wurden die Tiere aller Dosisgruppen zur Beurteilung der neurotoxischen Wirkung umfangreichen „Functional Observational Battery“-Prüfungen und Testen hinsichtlich ihrer motorischen Aktivität unterzogen. Einen Überblick über die bei den mit Isononansäure behandelten Gruppen erhobenen Befunde gibt die folgende Tabelle 1.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Subakute Toxizität von Isononansäure bei der Wistar-Ratte: Befunde nach Schlundsondenapplikation über 4 Wochen und 2-wöchiger Recovery-Periode (BASF, 2002)				
	10 mg/kg Körpergewicht	50 mg/kg Körpergewicht	200 mg/kg Körpergewicht	200 mg/kg Körpergewicht, Recovery-Gruppe
Anzahl der Tiere	5 ♂, 5 ♀	5 ♂, 5 ♀	5 ♂, 5 ♀	5 ♂, 5 ♀
Klinische Befundung				
Mortalität, Körpergewichtsentwicklung, Futtereffizienz, klinische Symptomatik	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Futterraufnahme	o.B.	o.B.	reduziert (♀, erste Versuchswoche)	o.B.
FOB, motorische Aktivität	o.B.	o.B.	FOB o.B., motorische Aktivität reduziert (♀)	o.B.

Tabelle 1. Subakute Toxizität von Isononansäure bei der Wistar-Ratte: Befunde nach Schlundsondenapplikation über 4 Wochen und 2-wöchiger Recovery-Periode (BASF, 2002)

	10 mg/kg Körpergewicht	50 mg/kg Körpergewicht	200 mg/kg Körpergewicht	200 mg/kg Körpergewicht, Recovery-Gruppe	
Klinisch-chemische und hämatologische Befundung					
Hämatologie einschließlich Gerinnungsfaktoren	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	
Alaninaminotransferase-Aktivität	o.B.	o.B.	erhöht (♀)	o.B.	
Serumproteine	o.B.	o.B.	Albumin reduziert (♂), Gesamtprotein und Globulin reduziert (♀)	Globulin reduziert (♀)	
Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation in der Leber	o.B.	erhöht (♀)	erhöht (♂, ♀)	o.B.	
Weitere, nach den oben genannten Richtlinien gemessene klinisch-chemische Parameter	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	
Harnanalysen					
Harnmenge	o.B.	erhöht (♂)	erhöht (♂, ♀)	o.B.	
Spezifisches Gewicht	o.B.	reduziert (♂)	reduziert (♂, ♀)	o.B.	
Blut im Harn	o.B.	vorhanden (♂)	vorhanden (♂)	o.B.	
Harntrübung	o.B.	o.B.	vorhanden (♂)	o.B.	
Im Harnsediment mikroskopisch in erhöhter Zahl nachgewiesene Zellen	degenerierte Übergangsepithelzellen (♂)	renale Tubulusepithelzellen, degenerierte Übergangsepithelzellen, Plattenepithelzellen, granulierte Zylinder und Epithelzylinder (♂)	renale Tubulusepithelzellen, degenerierte Übergangsepithelzellen, Plattenepithelzellen, granulierte Zylinder und Epithelzylinder (♂)	o.B.	
Weitere, nach den oben genannten Richtlinien gemessene Harnparameter	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	
Makroskopische und histopathologische Befundung					
Leber	Absolutes Organgewicht	o.B.	o.B.	+ 19 % (♂)	o.B.
	Relatives Organgewicht	o.B.	o.B.	+ 17 % (♂) + 22 % (♀)	o.B.
	Makroskopische Befundung	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
	Histopathologische Befundung	o.B.	fettige Infiltration peripherer Hepatozyten (minimal bei 4/5 ♀)	fettige Infiltration peripherer Hepatozyten (leicht bis mäßig bei 5/5 ♀, leicht bei 1/5 ♂)	o.B.

Tabelle 1. Subakute Toxizität von Isononansäure bei der Wistar-Ratte: Befunde nach Schlundsondenapplikation über 4 Wochen und 2-wöchiger Recovery-Periode (BASF, 2002)

		10 mg/kg Körpergewicht	50 mg/kg Körpergewicht	200 mg/kg Körpergewicht	200 mg/kg Körpergewicht, Recovery-Gruppe
Nieren	Absolutes Organgewicht	o.B.	o.B.	+ 26 % (♂)	+ 10 % (♂)
	Relatives Organgewicht	o.B.	+ 11 % (♂) + 9 % (♀)	+ 24 % (♂) + 12 % (♀)	+ 15 % (♂)
	Makroskopische Befundung	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
	Histopathologische Befundung	diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien und zum Teil auch im Lumen der proximalen Tubuli (4/5 ♂)	diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien und zum Teil auch im Lumen der proximalen Tubuli (♂), multifokale Tubulusdilatation mit Ablagerungen von Zeldetritus im Lumen (1/5 ♂)	diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien und zum Teil auch im Lumen der proximalen Tubuli (♂), multifokale Tubulusdilatation mit Ablagerungen von Zeldetritus im Lumen (2/5 ♂)	diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien der proximalen Tubuli (♂), multifokale Tubulusdilatation (2/3 ♂), regenerative Proliferation (basophile Tubuli, 4/5 ♂)
Weitere makroskopische und histopathologische Befundungen					
Restliche, nach den oben genannten Richtlinien untersuchte Organe und Gewebe ¹		nicht befundet	nicht befundet	o.B.	nicht befundet
o.B. ohne Befund					
FOB Functional Observational Battery					
¹ Gehirn, Schilddrüse, Thymus, Trachea, Herz, Milz, Nebennieren, Ovarien, Uterus, Prostata, Magen, Duodenum, Ileum, Jejunum, Zäkum, Kolon, Rektum, mandibuläre und mesenteriale Lymphknoten, Ischiasnerv, Rückenmark, Knochenmark					

Ende Tabelle 1

Die subakute orale Applikation von bis zu 200 mg Isononansäure/kg Körpergewicht hatte keinen Einfluss auf die Mortalität, die Körpergewichtsentwicklung und den Trinkwasserverbrauch der behandelten Tiere. Der Futterverbrauch war nur bei den Weibchen der obersten Dosisgruppe und bei diesen auch nur in der ersten Versuchswoche signifikant reduziert; die Futereffizienz war nicht verändert. Die Befundung der hämatologischen (einschließlich der Bestimmung von Gerinnungsparametern) sowie der üblichen klinisch-chemischen Parameter war, bis auf eine Erhöhung der Aktivität der Alaninaminotransferase und auf eine Reduzierung der Gesamtprotein- und Globulin-Level bei den Weibchen sowie eine Reduzierung der Albumin-Level bei den Männchen der oberen Dosisgruppe, unauffällig. Als Zielorgane der systemisch-toxischen Wirkung von Isononansäure erwiesen sich die Nieren und die Leber. Leberveränderungen traten in Form einer

fettigen Infiltration der peripheren Hepatozyten dosisabhängig bei 4/5 Weibchen der mittleren und 5/5 Weibchen der obersten Dosisgruppe, aber nur bei 1/5 Männchen der obersten Dosisgruppe auf. Zu einer Erhöhung des Lebergewichts sowie bei den Weibchen zu Hinweisen auf eine veränderte Leberfunktion (Aktivitätssteigerung der Alaninaminotransferase) kam es nur in der obersten Dosisgruppe. Auf eine peroxisomenproliferative Wirkung von Isononansäure deutete die erhöhte Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation im Gesamtleberhomogenat, die bei den männlichen Tieren der mittleren und der obersten Dosisgruppe sowie bei den weiblichen Tieren der obersten Dosisgruppe festgestellt wurde, hin. Bei den Männchen kam es in allen Dosisgruppen zu einer $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Nephropathie. Ab der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht hat eine diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien und zum Teil auch im Lumen der proximalen Tubuli bestanden. Ab 50 mg/kg Körpergewicht haben die Männchen eine multifokale Tubulusdilataion mit Ablagerungen von Zellen im Lumen und ein erhöhtes relatives Nierengewicht aufgewiesen. Im Harnsediment der Männchen fanden sich ab der untersten Dosis degenerierte Übergangsepithelzellen, ab der mittleren Dosis auch renale Tubulusepithelzellen, Plattenepithelzellen, granulierte Zylinder und Epithelzylinder. Des Weiteren war die Harnmenge ab dieser Dosis bei gleichzeitiger Reduzierung des spezifischen Harngewichts erhöht und der Harn wies Blutbeimengungen auf. Trübungen zeigte der Harn der mit 200 mg/kg Körpergewicht behandelten Männchen. Bei den Weibchen waren nur das Nierengewicht ab der mittleren Dosis und das spezifische Gewicht des Harns in der obersten Dosisgruppe erhöht; histopathologische Nierenveränderungen oder auffällige Harnsedimentbefunde kamen bei den Weibchen nicht vor. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit waren die Leberveränderungen vollständig, die Nierenveränderungen teilweise reversibel. Die Studie erbrachte keinen Hinweis auf eine neurotoxische Wirkung von Isononansäure; die umfangreichen FOB-Befundungen waren unauffällig und peripheres sowie zentrales Nervensystem waren ohne histopathologischen Befund. Die reduzierte motorische Aktivität der mit 200 mg/kg Körpergewicht behandelten Weibchen wurde von den Autoren als sekundäre Folge der allgemeinen systemisch-toxischen Wirkung dieser Dosis und nicht als spezifisch neurotoxischer Effekt gewertet. Ein no observed adverse effect level (NOAEL) wurde für die Männchen mit der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht nicht erreicht, da die Tiere dieser Dosisgruppe noch eine diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien der proxi-

malen Nierentubuli und degenerierte Übergangsepithelzellen im Harnsediment aufwiesen. Allerdings ist die $\alpha_2\mu$ -Globulin-Akkumulation eine spezies-spezifische Veränderung, die nur bei der männlichen Ratte auftritt und für die Risikoabschätzung für den Menschen keine Relevanz hat. Unter Ausklammerung dieses spezies- und geschlechtsspezifischen Effektes betrug der NOAEL für die männlichen und die weiblichen Ratten in dieser Studie 10 mg/kg Körpergewicht (siehe auch Kapitel 7.10; BASF, 2002).

Die Dosierungen der oben dargestellten subakuten Studie (BASF, 2002) waren anhand der Befunde einer 14-tägigen Dosisfindungsstudie festgelegt worden, in der je 3 Wistar-Ratten/Dosis und Geschlecht mit 0 (Kontrolle), 300 oder 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde behandelt worden waren. In der oberen Dosisgruppe verendete 1/6 Tieren und es kam zu klinischen Zeichen einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (u. a. erschwerte Atmung, Salivation, Gangveränderungen, Seitenlage, mit Urin verschmiertes Fell), zu einem erhöhten Trinkwasserverbrauch, einer Körpergewichtsabnahme bzw. -retardierung sowie einer Erhöhung der Lebergewichte. Ab 100 mg/kg Körpergewicht waren die Nieren und ab 300 mg/kg Körpergewicht die Lebern makroskopisch verändert (verfärbte Nieren und verstärkte Läppchenzeichnung der Lebern; BASF, 2001, 2002).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Hautreizwirkung von technischer Isononansäure (hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) wurde in einer Studie gemäß der Richtlinie 84/449/EWG, die inhaltlich die Anforderungen der OECD-Richtlinie Nr. 404 erfüllt, am Albino-Neuseeland-Kaninchen geprüft. Nach 4-stündiger semiokklusiver Applikation von 0,5 ml Isononansäure auf die enthaarte unverletzte Rückenhaut zeigte sich an der Haut eines der 3 eingesetzten Tiere eine großflächige hellbraune Verfärbung und ein über 7 Tage persistierendes klar umschriebenes bzw. leichtes Erythem sowie bei einem weiteren Tier ein über 72 Stunden persistierendes sehr leichtes Erythem. Ab 7 Tage post applicationem bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen war die Haut aller 3 Tiere schuppig, trocken und spröde. Die Hautoberfläche löste sich ohne Narbenbildung feinschuppig ab. Aus den numerisch bewerteten Einzelbefunden der Erythem- und Schorfbildung sowie der Ödembildung zu den Beobachtungszeitpunkten 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation wurden folgende Mittelwerte berechnet: Ery-

them- und Schorfbildung 1 sowie Ödembildung 0. Unter Anwendung der Einstufungskriterien der Richtlinie 83/467/EWG wurde Isononansäure anhand der Befunde dieser Prüfung als nicht reizend an der Haut beurteilt (Hoechst, 1985 a).

In einem Hautreiztest gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 wurde eine weitere Isononansäure (Isomerengemisch, Reinheit 99,7 %, Hauptverunreinigungen 0,25 bis 0,3 %; keine weiteren Angaben) als stark reizend an der Haut bewertet. Nach 4-stündiger okklusiver Applikation der unverdünnten Testsubstanz auf die enthaarte unverletzte Rückenhaut von 3 Kaninchen (männliche kleine weiße Russen, Stamm Chbb-SPF) wurden bis 72 Stunden nach der Applikation mäßige bis starke Erytheme und leichte bis mäßige Ödeme festgestellt. Danach bildeten sich Schorfplatten, die sich am Ende der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen wieder abgelöst hatten bzw. in Ablösung befindlich waren. Als Reizindex wurde ein Wert von 5,67 bei einem maximalen Reizindex von 8 ermittelt. Zusätzlich wurden in Anwendung der Richtlinie 79/831/EWG für die Erythem- und Ödembildung Mittelwerte von jeweils 3,00 berechnet (Hüls, 1986 b).

Täglich über 5 Tage wurden unverdünnte technische Isononansäure (ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % andere Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure) und 10- bzw. 5-prozentige Formulierungen in einer Menge von jeweils 0,5 ml je 5 Gelb-Silber-Kaninchen auf die enthaarte, unverletzte Flankenhaut appliziert. Als Formulierungsmittel wurde Sesamöl verwendet. Die Applikation des unverdünnten Produktes führte bei allen Kaninchen nach der ersten bzw. zweiten Behandlung zu einer Rötung der Flankenhaut. Bei Versuchsende (nach der 5. Applikation) war die Flankenhaut bei allen Kaninchen nekrotisch. Die 10- und die 5-prozentige Formulierung wurde von allen Kaninchen reaktionslos vertragen. Die Autoren bewerteten die Hautschäden bei Applikation des unverdünnten Produktes als erheblich und empfahlen, einen Kontakt der Haut mit dem Produkt zu vermeiden (Hoechst, 1970).

Je 5 Gelb-Silber-Kaninchen wurden 0,02 ml einer 10-, 5-, 1-, 0,1-, 0,01- bzw. 0,001-prozentigen Formulierung technischer Isononansäure (ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % andere Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure) intrakutan in die enthaarte Flankenhaut appliziert (Barail-Test). Die Kontrolle wurde mit dem Formulierungsmittel Sesamöl behandelt. Die Injektion der 10- und der 5-prozentigen Formulierungen

ung führte bei allen Kaninchen an den Injektionsstellen zu zentralen Nekrosen mit rotem Hof. Die Injektion der übrigen Formulierungen wurde reaktionslos vertragen (Hoechst, 1970).

Auch die Schleimhautverträglichkeit von technischer Isononansäure (hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) wurde in einer Studie gemäß der Richtlinie 84/449/EWG, die inhaltlich die Anforderungen der OECD-Richtlinie Nr. 405 erfüllt, am Albino-Neuseeland-Kaninchen geprüft. Es wurden 0,1 ml der unverdünnten Probe in jeweils einen Bindehautsack von 3 Tieren appliziert. Die behandelten Augen wurden zu allen Befundungszeitpunkten gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen. Bis 72 Stunden post applicationem zeigten die Bindehäute der Tiere Rötungen, die von einer deutlichen Hyperämie der Blutgefäße bis zu einem diffusen, kräftigen Rot reichten. Die Bindehäute waren leicht bis eindeutig geschwollen und die Iris gerötet. 60 Minuten post applicationem zeigte die Cornea verstreute bis diffuse Opazitätsbereiche. Die Reizerscheinungen wurden von klarem Ausfluss begleitet. Nach 7 Tagen wurde bei einem Tier ein leichter Haarausfall um das behandelte Auge festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren alle anderen Reizerscheinungen reversibel. Aus den numerisch bewerteten Einzelbefunden nach 24, 48 und 72 Stunden wurden folgende Mittelwerte errechnet: Hornhauttrübung 0, Bindehautrötung 2,1, Regenbogenhautentzündung 0,8 und Bindehautschwellung 1,7. Unter Anwendung der Einstufungskriterien der Richtlinie 83/467/EWG wurde Isononansäure anhand der Befunde dieser Prüfung als nicht reizend am Auge beurteilt (Hoechst, 1985 b).

In einem Test zur Schleimhautreizwirkung gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 405 wurde eine weitere technische Isononansäure (Isomerengemisch, Reinheit 99,7 %, Hauptverunreinigungen 0,25 bis 0,3 %; keine weiteren Angaben) als mäßig reizend am Auge bewertet. 72 Stunden nach Applikation der unverdünnten Testsubstanz in die Augen bzw. Lidtaschen der 3 eingesetzten Kaninchen (männliche kleine weiße Russen, Stamm Chbb-SPF) wurden die Augen nach einer Befundung mit Fluorescein-Natrium-Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Die Applikation der Testsubstanz führte zu einer durchscheinenden Trübung der Cornea, einer Rötung der Iris mit pericornealer Injektion und blutigen Flecken auf der Iris sowie einer diffusen karmesinroten bis fleischigen Rötung der Bindehäute mit leichter Schwellung und Exsudation. Die Befunde waren bei einem Tier nach 17 Tagen reversibel. Bei den 2 weiteren Tieren wurden

auch am Ende der Nachbeobachtungszeit von 21 Tagen noch Befunde erhoben (punktförmige verstreute oder diffuse Opazitätsbereiche auf weniger als 25 % der Cornealfläche und pericorneale Injektion der Iris bzw. durchscheinende Trübung von weniger als 25 % der Cornealfläche). Als Reizindex wurde ein Wert von 41,84 bei einem maximalen Reizindex von 110 errechnet. Zusätzlich wurden in Anwendung der Richtlinie 79/831/EWG als Mittelwerte der numerisch bewerteten Effekte an Cornea, Iris und Bindehaut nach 24, 48 und 72 Stunden Werte von 1,78 für die Corneatrübung, von 1,00 für die Irisbefunde sowie von 3,00 für die Rötung bzw. von 1,00 für die Schwellung der Bindehaut ermittelt (Hüls, 1986 c).

Die Schleimhautverträglichkeit von technischer Isononansäure (ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % andere Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure) wurde durch einmalige Applikation von je 0,1 ml der unverdünnten Säure bzw. 10-, 5-, 1- bzw. 0,1-prozentiger Formulierungen in den Bindehautsack von je 5 Gelb-Silber-Kaninchen geprüft. Als Formulierungsmittel wurde Sesamöl verwendet. Die Befundungen erfolgten 1, 3, 7, 24, 48, 72 und 144 Stunden nach der Applikation. Das unverdünnte Produkt führte bei allen 5 Tieren zu einer leichten allgemeinen Rötung sowie leichten glasigen Anschwellung der Bindehaut. Bei 3 der 5 Kaninchen war die Hornhaut leicht getrübt. 72 Stunden nach der Applikation waren diese Befunde noch nicht voll reversibel. Die Applikation der 1-, 5- bzw. 10-prozentigen Formulierungen führte bei allen Tieren konzentrationsabhängig zu einer ganz leichten bis leichten Rötung der Bindehaut, die konzentrationsabhängig 7 bzw. 48 Stunden persistierte. Die Behandlung mit der 0,1-prozentigen Formulierung wurde von allen Kaninchen reaktionslos vertragen. Aufgrund dieser Befunde empfahlen die Autoren, einen Kontakt der Schleimhaut mit dem Produkt zu vermeiden (Hoechst, 1970).

Im Hühnerei-Chorioallantoismembran-Test wurde Isononansäure als reizend bewertet (keine weiteren Angaben; Hoechst, 1986).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Die gentoxische Wirkung von technischer Isononansäure (3,5,5-Trimethylhexansäure; keine Angabe zur Reinheit) wurde gemäß der OECD-Richtlinien Nr. 471 und Nr. 472 sowie Richtlinie 79/831/EWG, Anhang V, 4.3.1, an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 im Salmonella/Mikrosomen-Test sowie an Escherichia coli WP2uvrA geprüft. Es wurden Konzentrationen von 4 bis 10000 bzw. 5000 µg/Platte in zwei unabhängigen Versuchsreihen sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) geprüft. Bakteriotoxische Effekte zeigten sich bei den meisten Stämmen im Konzentrationsbereich ≥ 2500 µg/Platte. Isononansäure wirkte weder mit noch ohne metabolische Aktivierung mutagen (Hoechst, 1988).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Der Einfluss von Isononansäure (3,5,5-Trimethylhexansäure rein) auf die Fertilität, die Trächtigkeit und die postnatale Entwicklung wurde an der CrI:CD[®]BR-VAF/Plus[®]-Ratte in einer 1-Generationenstudie gemäß der Richtlinien 67/548/EWG und 88/302/EWG untersucht. Je 10 Tiere/Dosis und Geschlecht (Weibchen 168 bis 201 g, Männchen 221 bis 266 g bei Behandlungsbeginn) erhielten Futter mit 0 (Kontrolle), 0,06, 0,12, 0,25 oder 0,5 % Isononansäure während 10 Wochen vor der Paarung und der maximal 2-wöchigen Paarungszeit. Bei Nachweis einer vollzogenen Paarung (Gestationstag 0) wurden die Weibchen von den Männchen getrennt und bis zum Absetzen der Jungtiere am 28. Tag post partum weiter mit Isononansäure behandelt. Die Jungtiere wurden unter Beibehaltung der Sub-

stanzapplikation noch bis zum 42. (F₁-Männchen) bzw. 49. Tag (F₁-Weibchen) post partum in regelmäßigen Abständen befundet. Bezogen auf den Futtermittelverbrauch und die Körpergewichte nahmen die männlichen Elterntiere 0 (Kontrolle), 32, 66, 145 bzw. 290 und die weiblichen Elterntiere 0 (Kontrolle), 40, 81, 167 bzw. 347 mg Isononansäure/kg Körpergewicht/Tag in der Woche vor der Verpaarung auf. Behandlungsbedingte Todesfälle oder klinische Symptome kamen bei den Elterntieren nicht vor. In der 0,5 %-Dosisgruppe bei den Männchen und den Weibchen und in der 0,25 %-Dosisgruppe nur bei den Weibchen war der Futtermittelverbrauch - die Autoren vermuteten aufgrund der verminderten Palatabilität des Futters - zeitweilig reduziert. Das Körpergewicht der mit 0,5 % im Futter behandelten Weibchen lag an den Gestationstagen 7 und 21 sowie am 4., 7. und 21. Tag post partum und das der mit 0,25 % behandelten Weibchen am 4. Tag post partum unter dem der Kontrollen. Diese Körpergewichtsretardierung war am Ende der Laktationsperiode zum Teil reversibel; ab dem 4. bzw. dem 7. Tag post partum nahmen die Muttertiere dieser Gruppen deutlich stärker zu als die Kontrollen. 0,25 % Isononansäure im Futter führten bei den Weibchen und 0,5 % bei den Weibchen und den Männchen zu einer dosisabhängigen Erhöhung der relativen und der absoluten Lebergewichte. Eine histopathologische Befundung der Lebern erfolgte nicht. Bei den nach der Verpaarung befundeten Männchen war kein substanzbedingter Effekt auf Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien festzustellen. Die makroskopische Begutachtung und die Gewichtsbestimmung der Geschlechtsorgane der Männchen erbrachten, ebenso wie die der Weibchen, die nach dem Absetzen der Jungtiere am 28. Tag post partum untersucht wurden, keine auffälligen Befunde. Auch blieben Paarungsverhalten, Paarungseffizienz, Trächtigkeitsverlauf und Entbindung durch die Behandlung mit Isononansäure unbeeinflusst. Nachteilige Wirkungen auf die F₁-Tiere waren auf die Dosisgruppen beschränkt, in denen sich auch toxische Effekte bei den Elterntieren gezeigt hatten. In der mit 0,5 % behandelten Dosisgruppe waren die Lebendgeburten um 6 % sowie die Überlebensindices der F₁-Tiere am 1. Tag post partum um 14 % und am 21. Tag post partum um 21 % gegenüber der Kontrolle reduziert. Das Körpergewicht der F₁-Tiere lag bis zur Sektion am 42. bzw. 49. Tag post partum dosisabhängig in der 0,25 %-Dosisgruppe bei den meisten und in der 0,5 %-Dosisgruppe bei allen Befundungen unter dem der Kontrolle und die Entwicklung der F₁-Tiere war in der 0,5 %-Dosisgruppe, nach Diskussion der Autoren als Folge des verminderten Körpergewichts, leicht retardiert (spätere Augenöffnung, Ohrent-

wicklung und Präputialseparation). Wie auch die Muttertiere nahmen die F₁-Tiere ab etwa der Mitte der Laktationsperiode stärker zu als die Kontrollen, sodass die Körpergewichtsretardierung trotz Beibehaltung der Substanzapplikation also teilweise reversibel war. Weder äußerlich noch bei der Sektion wurden bei den mit Isononansäure behandelten F₁-Tieren substanzbedingte Missbildungen festgestellt. 0,12 % Isononansäure im Futter (ca. 66 bzw. 81 mg/kg Körpergewicht/Tag bezogen auf Futtermittelverbrauch und Körpergewicht der männlichen bzw. weiblichen Elterntiere kurz vor der Verpaarung) war der no observed adverse effect level (NOAEL) für die Elterntiere und die F₁-Tiere (Exxon, 1998).

Bei der Wistar-Ratte induzierte die subakute orale Applikation von 200 mg Isononansäure/kg Körpergewicht/Tag keine histopathologischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen. Befundet wurden Hoden, Nebenhoden, Prostata, Ovarien und Uterus (siehe auch Kapitel 7.2; BASF, 2002).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Die immunkompetenten Organe und Gewebe (Milz, Thymus, mesenteriale und mandibuläre Lymphknoten sowie Peyer-Plaques im Jejunum) blieben in einer oralen 28-Tage-Studie bei den mit 200 mg Isononansäure/kg Körpergewicht/Tag behandelten Wistar-Ratten ohne histopathologischen Befund (siehe auch Kapitel 7.2; BASF, 2002).

7.10 Neurotoxizität

Im Rahmen einer 28-Tage-Studie an der Wistar-Ratte mit Schlundsondenapplikation von 0 (Kontrolle), 10, 50 oder 200 mg Isononansäure/kg Körpergewicht/Tag wurden umfassende „Functional Observational Battery“- (FOB) Prüfungen und Untersuchungen der motorischen Aktivität durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf ein neurotoxisches Potenzial von Isononansäure; die umfangreichen FOB-Befundungen waren unauffällig und peripheres sowie zentrales Nervensystem waren bei den Tieren der oberen Dosisgruppe ohne histopathologischen Befund. Die reduzierte motorische Aktivität der mit 200 mg/kg Körpergewicht behandelten Weibchen wurde von den Autoren als sekundäre Folge der allgemeinen systemisch-toxischen Wirkung dieser Dosis und nicht als spezifisch neurotoxischer Effekt gewertet (siehe auch Kapitel 7.2; BASF, 2002).

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Nach Mitteilung des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) liegen keine Daten zu allergenen Eigenschaften von Isononansäure vor. Unter Betrachtung von Struktur-/Wirkungsbeziehungen wurde, da der Isononansäure markante Strukturelemente eines Allergens fehlen, eine allergene Potenz von Isononansäure als unwahrscheinlich angenommen (IVDK, 1997).

Die werksärztlichen Dienste zweier Firmen berichteten, dass nach langjähriger Erfahrung aus Produktion bzw. Weiterverarbeitung der Isononansäure keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung vorliegen (BASF, 1997; Hoechst, 1997).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Isononansäure in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2003 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt (DFG, 2003).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

BASF AG

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 28.01.1997

BASF AG, Produktsicherheit, Regulations, Toxicology and Ecology

Isononansäure R - test study in Wistar rats administration by gavage for 2 weeks
unveröffentlichter Bericht, Project No. 11S0383/99117 (2001)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Experimental Toxicology and Ecology

Isononansäure R - repeated dose oral toxicity study in Wistar rats administration by gavage for 4 weeks and recovery period of 2 weeks
unveröffentlichter Bericht, Project No. 38S0383/99141 (2002)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

EC (European Commission), European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien

IUCLID-Datensatz isononanoic acid
angelegt am 11.02.2000

Celanese Chemicals Europe GmbH

Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG Isononansäure (1999)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)

MAK- und BAT-Werte Liste 2003
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2003)

Detwiler-Okabayashi, K.A., Schaper, M.M.

Respiratory effects of a synthetic metalworking fluid and its components
Arch. Toxicol., 70, 195 - 201 (1996)

Deutsche Exxon Chemical GmbH

Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG cekanoic C9 acid (1998)

Exxon Biomedical Sciences, Inc.

Test material MRD-97-014 - one generation reproduction toxicity rangefinding study in rats
Final Report, Project No. 101433B (1998)
NTIS/OTS 0559306-1

ExxonMobil Chemical

Produktinformationsblatt carboxylic acids - cekanoic C9 acid - isononanoic acid C₉H₁₈O₂
(3,5,5 trimethyl hexanoic acid) (2001)

Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)

Römpf-Lexikon Chemie
10. Aufl., Bd. 3, S. 2008
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1997)

Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning
Isononansäure - Toxikologische Prüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. 0146/70 (1970)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
i-Nonansäure - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.0572 (1985 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
i-Nonansäure - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.0860 (1985 b)

Hoechst AG
Unveröffentlichte Untersuchung 86.1323 (1986)
zitiert in: EC (2000)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology and Pathology
Isononansäure - study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium
(Ames test) and Escherichia coli
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1118 (1988)

Hoechst AG
AIDA-Grunddatensatz isononanoic acid (7CI, 8CI, 9CI) (1991)

Hoechst AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
13.02.1997

Hüls AG
Akute orale Toxizität von Isononansäure für Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 0669 (1986 a)

Hüls AG
Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Isononansäure
unveröffentlichter Bericht Nr. 0670 (1986 b)

Hüls AG
Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizwirkung von Isononansäure
unveröffentlichter Bericht Nr. 0671 (1986 c)

Hüls AG
EG-Sicherheitsdatenblatt Isononansäure (1994)

Hüls AG
Produktinformation Isononansäure (1995)

IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken)
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
27.01.1997

RCC
RCC Project 207088 (1988)
im Auftrag der Exxon Chemical International
zitiert in: EC (2000)

Riemenschneider, W.
Carboxylic acids, aliphatic
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A5, p. 235 - 248
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1986)

Riemenschneider, W.
Carboxylic acids, aliphatic - specific aliphatic carboxylic acids
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2002)

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