

# 2-Ethylhexylmercaptoacetat

<b>Sensibilisierende Wirkung (2014)</b>	<b>Sh</b>
CAS-Nr.	7659-86-1
Synonyma	2-EHMA 2-EHTG 2-Ethylhexylsulfanylacetat 2-Ethylhexylthioglycolat Mercaptoessigsäure-2-ethylhexylester Thioglycolsäure-2-ethylhexylester

2-Ethylhexylmercaptoacetat (2-EHMA) wird als Zwischenprodukt in chemischen Synthesen, vor allem zur Herstellung von zinnorganischen Verbindungen verwendet (ECHA 2014 f; OECD 2009 b). Daneben wird oder wurde auch eine strukturell sehr ähnliche Verbindung, das Isooctylmercaptoacetat (IOMA), für diese Zwecke eingesetzt (siehe auch Begründung „n-Butylzinnverbindungen“ 2008, Begründung „Methylzinnverbindungen“ 2014, Begründung „n-Octylzinnverbindungen“ 2009).

E  
H

## Allergene Wirkung

### Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Informationen vor.

### Tierexperimentelle Befunde

2-EHMA war in Untersuchungen nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an der Haut von Kaninchen nur schwach reizend (ECHA 2014 f; OECD 2009 b).

### Hautsensibilisierende Wirkung

Die kontaktsensibilisierende Wirkung von 2-EHMA (Reinheit 99,4%) wurde in einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an je 10 weiblichen und männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen untersucht. Für die intradermale Induktionsbehandlung diente eine 25%ige Zubereitung in Paraffinöl, und für die topische Induktions- und die Auslösebehandlung wurde die unverdünnte Substanz eingesetzt. Vor der topischen Induktionsbehandlung erfolgte die offene Applikation einer 10%igen Zubereitung von

## 2 2-Ethylhexylmercaptoacetat

Natriumdodecylsulfat in Vaseline. Bei der Ablesung nach 24 und 48 Stunden zeigten 10 von 20 bzw. 5 von 20 Tieren eine deutlich ausgeprägte erythematöse Reaktion ohne Infiltrat. Acht bzw. 11 weitere Tiere wiesen sehr schwach ausgeprägte Erytheme auf. Die 10 Kontrolltiere reagierten zu keinem Ablesezeitpunkt (ECHA 2014 f; OECD 2009 b).

Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen zudem positive Befunde mit einigen 2-EHMA-substituierten zinnorganischen Verbindungen vor. Daneben wurden jedoch auch negative Ergebnisse erzielt, die dadurch bedingt sein könnten, dass das Meerschweinchen für die prädiktive Testung von Thioglykolsäureestern möglicherweise wenig geeignet ist. In anderen Untersuchungen mit dieser Spezies wurden auch mit dem insbesondere bei Friseuren vielfach und eindeutig als Kontaktallergen nachgewiesenen Glycerylmonothioglykolat (siehe Begründung „Glycerylmonothioglykolat“ 1993) negative Befunde erhalten, jedoch ohne Verwendung von Freundschem kompletten Adjuvans (CIR 1991).

Eine 50%ige Zubereitung aus Dimethylzinnbis(2-ethylhexylmercaptoacetat) (DMT(2-EHMA)<sub>2</sub>) und Methylzinntris(2-ethylhexylmercaptoacetat) (MMT(2-EHMA)<sub>3</sub>) in Aceton war im Buehler-Test mit 20 Meerschweinchen nicht sensibilisierend. Die Auslösebehandlung erfolgte jedoch mit einer lediglich 1%igen Zubereitung in Aceton (ECHA 2014 d; Morton-Thiokol 1989; OECD 2008 b).

In einem Optimierungstest mit mehrmaliger intradermaler Induktionsbehandlung der Tiere mit jeweils 0,1 ml einer 0,1%igen Prüfsubstanz-Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung ergab die zur Auslösung vorgenommene intradermale Injektion von 0,1 ml dieser Zubereitung eine Reaktion bei 9 von 20 Meerschweinchen. Zehn Tage nach der intradermalen Auslösebehandlung der Tiere wurden diese epikutan für 24 Stunden unter okklusiven Bedingungen erneut mit der Testsubstanz (k. A. zu Konzentration oder Vehikel) behandelt. Dabei zeigten 11 von 20 Tieren (4 männliche und 7 weibliche Tiere) 24 Stunden nach der Entfernung des Verbands eine positive Reaktion (leichtes Erythem, Score nach Draize: 1) (Ciba-Geigy Limited 1975; ECHA 2014 d; OECD 2008 b). Aufgrund der unvollständigen Dokumentation ist nicht eindeutig ersichtlich, ob es sich bei der Prüfsubstanz um DMT(2-EHMA)<sub>2</sub> oder die strukturell eng verwandte und daher auch in der sensibilisierenden Wirkung sehr wahrscheinlich als ähnlich anzusehende Verbindung Dimethylzinnbis(isooctylmercaptoacetat) (DMT(IOMA)<sub>2</sub>) handelte. Es ist aber davon auszugehen, dass die Begriffe „isooctyl“ und „ethylhexyl“ damals synonym verwendet wurden und die eingesetzte Substanz nicht 100% isomerenrein war (BASF SE 2012).

Im Local Lymph Node Assay an CBA/Ca-Mäusen wurden für MMT(2-EHMA)<sub>3</sub> nach Applikation von 5%, 25% und 50% der Substanz in Aceton/Olivenöl (4:1) Stimulationsindices von etwa 2,1; 7,3 bzw. 9,1 ermittelt. Aus den Befunden wurde ein EC3-Wert (Konzentration, die zur Verdreifachung der Lymphozytenstimulation führt) von 8,4% errechnet (ECHA 2014 e).

Di-n-butylzinnbis(2-ethylhexylmercaptoacetat) (DBT(2-EHMA)<sub>2</sub>) erwies sich in einem Maximierungstest an 20 Meerschweinchen wiederum als sensibilisierend. In diesem Test mit modifizierter Induktionsbehandlung erhielten je 10 weibliche und männliche Pirbright-White-Meerschweinchen eine intradermale Applikation von FCA ohne Testsubstanz und eine 24-stündige okklusive topische Applikation der Testsubstanz als 30%ige Zubereitung in Vaseline im Bereich der Injektionen. Eine Woche später folgte eine erneute, jedoch 48-stündige okklusive Induktionsbehandlung im Bereich der

Injektionen. Bei der ersten Auslösung reagierten alle 20 Tiere nach 24 und 48 Stunden auf eine 10%ige Zubereitung. Die zweite Auslösebehandlung mit einer 3%igen Zubereitung ergab bei jeweils 11 der 20 Tiere zu beiden Ablesezeitpunkten eine positive Reaktion. Es fehlen jedoch Angaben zu den Reaktionen bei den FCA-vorbehandelten Kontrolltieren (ECHA 2014 a). Bei OECD (2008 a) werden die Ergebnisse der einzelnen Auslösungen nicht detailliert genannt und stattdessen eine Sensibilisierungsrate von 55% aufgeführt. Trotz gleicher Prüfsubstanz-Bezeichnung wird die Prüfsubstanz dort aber als 80:20-Gemisch aus DBT(2-EHMA)<sub>2</sub> und Mono-n-butylzintris(2-ethylhexylmercaptoacetat) (MBT(2-EHMA)<sub>3</sub>) charakterisiert (OECD 2008 a).

Eine Mischung aus Di-n-octylzinn-bis(2-ethylhexylmercaptoacetat) (DOT(2-EHMA)<sub>2</sub>) und Mono-n-octylzintris(2-ethylhexylmercaptoacetat) (MOT(2-EHMA)<sub>3</sub>) (70:30) führte in einem Maximierungstest an Pirbright-White-Meerschweinchen zu einem positiven Resultat. Die intradermale Induktionsbehandlung wurde mit 5% der Prüfsubstanz in Erdnussöl und die topische Induktion mit 80% der Prüfsubstanz in Vaseline vorgenommen. Die erste Auslösebehandlung mit einer 50%igen Zubereitung des Substanzgemisches in Vaseline führte nach 24 und 48 Stunden bei 17 bzw. allen 20 der vorbehandelten Tiere sowie bei 3 bzw. 5 der 10 Kontrolltiere zu Reaktionen. Auf eine zweite Auslösebehandlung mit einer 20%igen Zubereitung zeigten 17 und 15 der 20 vorbehandelten aber keines der Kontrolltiere nach 24 bzw. 48 Stunden eine Reaktion (Ciba-Geigy AG 1993 b; ECHA 2012, 2014 b; OECD 2009 a).

Auch eine zweite Mischung aus DOT(2-EHMA)<sub>2</sub> und MOT(2-EHMA)<sub>3</sub> (90:10) lieferte in einem Maximierungstest an Pirbright-White-Meerschweinchen ein positives Ergebnis. Wahrscheinlich wurde für die intradermale Induktionsbehandlung eine 1%ige Zubereitung in Erdnussöl verwendet, da 3%- und 5%ige Zubereitungen in Vorversuchen zu Nekrosen führten. Die topische Induktion erfolgte wiederum mit 20%, 50% oder 80% der Prüfsubstanz in Vaseline (k. w. A.). Bei der ersten Auslösebehandlung mit einer 30%igen Zubereitung des Substanzgemisches in Vaseline zeigten 18 und 20 der 20 vorbehandelten Tiere sowie jeweils 9 der 10 Kontrolltiere nach 24 bzw. 48 Stunden eine Reaktion. Eine zweite Auslösebehandlung mit einer 10%igen Zubereitung führte nach 24 und 48 Stunden bei 17 bzw. 16 der 20 vorbehandelten Tiere zu einer Reaktion, aber bei keinem der Kontrolliere (ECHA 2012, 2014 b; OECD 2009 a).

Hingegen war ein Gemisch aus MOT(2-EHMA)<sub>3</sub> und DOT(2-EHMA)<sub>2</sub> (70:30) nach Induktionsbehandlung durch intradermale Injektion einer 1%igen Zubereitung der Testsubstanz in Erdnussöl und okklusive topische Applikation der unverdünnten Testsubstanz nicht eindeutig sensibilisierend bei Meerschweinchen. Die erste Auslösebehandlung wurde mit 200 mg einer 50%igen Zubereitung vorgenommen, worauf sowohl nach 24 Stunden als auch nach 48 Stunden 18 der 20 vorbehandelten Tiere, aber auch 6 von 10 Kontrolltieren eine Reaktion zeigten. Auf die zweite Auslösebehandlung mit 40 mg einer 20%igen Zubereitung reagierte nach 24 Stunden keines der vorbehandelten, aber 2 der 10 Kontrolltiere. Nach 48 Stunden fanden sich Reaktionen bei 2 von 20 vorbehandelten Tieren, aber bei keinem der Kontrolliere (Ciba-Geigy AG 1993 a; ECHA 2014 c; OECD 2007).

### Bewertung

Es liegen keine Fallberichte über kontaktallergische Reaktionen auf 2-EHMA vor. Das positive Ergebnis einer experimentellen Untersuchung an Meerschweinchen deutet jedoch auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung von 2-EHMA hin. Positive Befunde mit einigen organischen Zinnverbindungen, in denen 2-EHMA als Ligand eingesetzt wird, weisen zusätzlich auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung von 2-EHMA hin. Zur sensibilisierenden Wirkung von 2-EHMA an den Atemwegen liegen keine Untersuchungen vor. 2-EHMA wird daher mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

### Literatur

- BASF SE (2012) E-Mail der BASF SE an das Kommissionssekretariat vom 19.11.2012 zur Identität von „TK11692“ in der Studie von Ciba-Geigy Limited (1975)
- Ciba-Geigy AG (1993 a) Skin sensitisation test in the guinea pig, maximisation test, TK 10315/S. Test No. 924136, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy AG (1993 b) Skin sensitisation test in the guinea pig, maximisation test, TK 10315. Test No. 924130, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1975) Skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of TK-11692. Project No Siss 3985, Ciba-Geigy Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) (1991) Final report on the safety assessment of ammonium and glyceryl thioglycolates and thioglycolic acid. *J Am Coll Toxicol* 10: 135–192
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Annex 1. Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of dioctyltin bis(2-ethylhexyl mercaptoacetate). European Chemicals Agency, Committee for Risk Assessment (RAC), Helsinki, Finland, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2014 a) Information on Registered Substances. Dataset on 2-ethylhexyl 4,4-dibutyl-10-ethyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate (CAS Number 10584-98-2), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2014 b) Information on Registered Substances. Dataset on 2-ethylhexyl 10-ethyl-4,4-dioctyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate (CAS Number 15571-58-1), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2014 c) Information on Registered Substances. Dataset on 2-ethylhexyl 10-ethyl-4-[[2-(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-4-octyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate (CAS Number 27107-89-7), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2014 d) Information on Registered Substances. Dataset on 2-ethylhexyl 10-ethyl-4,4-dimethyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate (CAS Number 57583-35-4), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2014 e) Information on Registered Substances. Dataset on 2-ethylhexyl 10-ethyl-4-[[2-(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-4-methyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate (CAS Number 57583-34-3), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2014 f) Information on Registered Substances. Dataset on 2-ethylhexyl mercaptoacetate (CAS Number 7659-86-1), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Morton-Thiokol (1989) Delayed contact hypersensitivity study in guinea pigs of C-2533. Hill Top Biolabs Inc, Studiennummer 89-3776-21, Morton-Thiokol, Carstab Division, Cincinnati, OH, USA, unveröffentlicht
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2007) Monoctyltins. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris, Frankreich, <http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=d8b12fd1-5871-4581-b5ef-0f26e525a4c3>

- OECD (2008 a) Dibutyltins. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris, Frankreich,  
<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=493ebf52-75ec-480a-a88c-5a3d1bd15e57>
- OECD (2008 b) Dimethyltins. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris, Frankreich,  
<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=44932fbd-0736-4123-8063-253ddb507ed1>
- OECD (2009 a) Dioctyltins. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris, Frankreich,  
<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=7b323c6f-d1d6-4586-9062-e8f2363ffed2>
- OECD (2009 b) Thioglycolic acids B. OECD SIDS Initial Assessment Report, OECD, Paris,  
Frankreich,  
<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=abcd661d-eea1-47ea-a9e5-3fe411cec9d2>

abgeschlossen am 26.02.2014