

# Ethyl acetate

## [Ethylacetat]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb14178d0063

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) of ethyl acetate [141-78-6] of 400 ml/m<sup>3</sup>, considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. The critical effect of ethyl acetate is irritation of eye and nose in humans and of the olfactory mucosa in rats; in addition, neurotoxic effects are observed in animals at high concentrations. In three studies with volunteers exposed to 400 ml ethyl acetate/m<sup>3</sup>, slight irritation in the nose, throat and eye were observed, however the physiological parameters blinking frequency and nasal resistance, both indicators of irritation were not affected. Overall, 400 ml ethyl acetate/m<sup>3</sup> is not an unequivocal NOAEC. Accordingly, the MAK value has been lowered to 200 ml/m<sup>3</sup>. As local effects are critical, the assignment to Peak Limitation Category I and the excursion factor of 2 are confirmed. Taking into consideration the data for the metabolites acetic acid and ethanol, damage to the embryo and fetus is unlikely when the MAK value for ethyl acetate is observed. Therefore, ethyl acetate remains classified in Pregnancy Risk Group C. Ethyl acetate is not genotoxic and there are no carcinogenicity studies. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Skin sensitization is not expected from the limited data. There are no data concerning the potential for respiratory sensitization.

#### Keywords

Ethylacetat; Essigester; Essigsäureethylester; Phenylcarboxylsäure; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Ethylacetat

[141-78-6]

## Nachtrag 2017

<b>MAK-Wert (2016)</b>	<b>200 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 730 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (1996)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (1996)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 3,656 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,274 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Der bisher gültige MAK-Wert in Höhe von 400 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> basiert auf einer Probandenstudie, in der jeweils 16 männliche Freiwillige vier bzw. zweimal vier Stunden lang gegen 400 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> exponiert wurden (Begründung 1996; Seeber et al. 1992 a).

In der Zwischenzeit sind zwei weitere Probandenstudien sowie Inhalationsstudien an Ratten veröffentlicht worden, wodurch eine Überprüfung des MAK-Wertes erforderlich wird. Ferner erfolgt die Prüfung der Daten zur Keimzellmutagenität.

## Wirkungsmechanismus

Wie im Fall von Vinyl- und Methylacetat ist die Schädigung der nasalen Schleimhaut auf die lokal durch Spaltung des Esters entstehende Essigsäure und nicht auf Ethylacetat selbst zurückzuführen. Die Spaltung erfolgt durch Carboxylesterasen. Damit ist für die lokale Toxizität von Ethylacetat nicht die Gewebelastung durch Ethylacetat ausschlaggebend, sondern überwiegend die Aktivität der Carboxylesterasen im olfaktorischen Epithel, die zum toxischen Metaboliten Essigsäure führt. Für Vinylacetat, das zu Acetaldehyd und Essigsäure hydrolysiert wird, konnte gezeigt

werden, dass die Aktivität der Carboxylesterasen im olfaktorischen Epithel von Ratten und Mensch ähnlich hoch ist (Bogdanffy et al. 1998 in Nachtrag „Methylacetat“ 2006). Dies kann auch für die enzymatische Spaltung von Ethylacetat zu Essigsäure angenommen werden.

Auch bei einem Vergleich der  $RD_{50}$ -Werte von Ethylacetat und seinen Metaboliten Ethanol und Essigsäure bei Mäusen (580, 27 314 bzw. 163 ml/m<sup>3</sup>) wird deutlich, dass die Hydrolyse zur Essigsäure wesentlich für die Reizwirkung von Ethylacetat ist (Riihimäki 1990).

## **Toxikokinetik und Metabolismus**

### **Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

Ethylacetat wird bei inhalativer Exposition von Probanden zu 57 % pulmonal resorbiert. Im oberen isolierten Atemtrakt von Ratten werden 10 bis 35 % der äußeren Konzentration von 90 mg/m<sup>3</sup> deponiert (Begründung 1996).

Bei einem toten, auf dem Bauch in einem Ethylacetat enthaltenden Tank liegenden Arbeiter wurde die höchste Konzentration von Ethylacetat in den Testes gemessen (Coopman et al. 2005). Es handelt sich vermutlich um eine postmortale Resorption.

In-vitro-Untersuchungen zur dermalen Resorption von Ethylacetat lieferten für Humanhaut einen Flux von 0,5 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde mit einer lag-Phase von 24 Stunden (Catz und Friend 1990). Aus einer einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000 cm<sup>2</sup> gegenüber flüssigem, unverdünntem Ethylacetat würde demnach eine Aufnahmemenge von 1000 mg der Verbindung resultieren.

Die Halbwertszeiten im Blut nach intraperitonealer Gabe von 1,6 ml Ethylacetat/kg KG lagen bei vier männlichen Sprague-Dawley-Ratten zwischen 5 und 10 Minuten. Im Blut unbehandelter Ratten wurden zwischen 1,19 und 5,18 µM Ethylacetat gemessen (Crowell et al. 2015).

Ratten wurden intravenös per Bolusgabe (4 Tiere/Gruppe; 10 oder 100 mg Ethylacetat/kg KG) oder Infusion (10 oder 50 mg Ethylacetat/kg KG; 3–4 Tiere/Gruppe; 15 Minuten) behandelt und die Blutkonzentrationen von Ethylacetat und Ethanol bestimmt. Nach Bolusgabe nahmen die Ethylacetat-Konzentrationen im Blut sehr schnell ab, mit einer Clearance von mehr als 90 % innerhalb der ersten Minute nach der Applikation. Die Ethanol-Konzentrationen im Blut waren 20 bis 40 Sekunden nach der Applikation, dem ersten Probenahmezeitpunkt, am höchsten. Danach nahmen diese logarithmisch während 200 bis 400 Sekunden ab. Die Blutkonzentrationen waren linear zu der applizierten Ethylacetat-Dosis mit der höchsten Konzentration von 1 mM Ethanol in der 100-mg/kg-Gruppe und 0,1 bis 0,3 mM Ethanol in der 10-mg/kg-Gruppe. Während der Infusion erreichten die Ethylacetat-Konzentrationen im Blut innerhalb der ersten zwei bis fünf Minuten ein Plateau, drei Minuten nach Infusionsende konnte bei beiden Konzentrationsgruppen kein Ethylacetat mehr gemessen werden. Die Ethanol-Konzentrationen nahmen stetig ohne Erreichen eines Plateaus zu, nach Infusionsende nahmen sie im Vergleich zu den Ethylacetat-Konzentrationen langsamer ab (Crowell et al. 2015).

## 1338 MAK Value Documentations

Drei narkotisierte Ratten wurden zwei Stunden lang gegen 2000 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> im geschlossenen System exponiert. Die Blutkonzentrationen von Ethylacetat und Ethanol wurden in regelmäßigen Abständen bestimmt. Die Ethylacetat-Konzentrationen stiegen schnell an, blieben die ersten 30 Expositionsminuten hoch ( $C_{MAX} = 40 - 80 \mu\text{M}$ ) und nahmen im Verlauf der weiteren Exposition langsam ab. Die Ethanol-Konzentrationen im Blut lagen zwischen 20 und 140  $\mu\text{M}$ , erreichten ein Maximum nach 40 Minuten und fielen danach wieder ab (Crowell et al. 2015).

Durch die schnelle Hydrolyse, den Abbau und die Einschleusung der Metaboliten Essigsäure und Ethanol in den Intermediärstoffwechsel konnten bei Ratten nach 15-minütiger Exposition gegen 50 000 ml/m<sup>3</sup> nur geringe Konzentrationen an Ethylacetat in Blut und Gehirn, nicht aber in der Leber gefunden werden (Begründung 1996).

### Metabolismus

Bereits im Atemtrakt wird inhaliertes Ethylacetat in den Epithelien durch Carboxylesterasen zu Ethanol und Essigsäure bzw. Acetat hydrolysiert. Am isolierten oberen Atemtrakt von Hamstern und Ratten wurden 63 bis 90 % bzw. 40 bis 65 % der dort deponierten Menge hydrolysiert, wodurch nur noch eine geringe Menge systemisch unverändert verfügbar war (IRK 2014). Im Blut erfolgt ebenfalls eine rasche Hydrolyse durch die Plasma-Esterasen, die dabei gebildeten Metaboliten werden im Körper überwiegend abgebaut und als Acetyl-CoA im Intermediärstoffwechsel verwertet.

## Erfahrungen beim Menschen

### Einmalige Exposition

Der Arbeiter, der bei Reinigungsarbeiten in einem Ethylacetat enthaltenden Tank ums Leben kam (s.o.), hatte Ödeme in Gehirn und beiden Lungenflügeln. Ferner wurden mikroskopisch Blutungen in der Lunge festgestellt. Als Todesursache wurde Sauerstoffmangel vermutet (Coopman et al. 2005).

In der Begründung von 1996 ist eine Probandenstudie beschrieben, auf der der 1996 abgeleitete MAK-Wert in Höhe von 400 ml/m<sup>3</sup> basierte. Bei jeweils 16 männlichen Probanden führte eine vierstündige oder zweimal vierstündige Exposition gegen 400 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> zu „Irritationen“ (Reizungen von Augen, Rachen, Nase sowie unangenehmer Geruch). Es ist davon auszugehen, dass vor allem der Geruch von Ethylacetat zu den erhöhten „Irritationen“ beitrug. Für den Endpunkt „Beschwerden“ (körperliches Wohlbefinden, Missempfinden mit und ohne körperliche Beschwerden) ergaben sich in der Selbsteinschätzung der Probanden zwischen den beiden Expositionsbedingungen sowie der Kontrollbedingung (s.o.) keine signifikanten Unterschiede. Auch die Reaktionszeiten, die Wahlreaktionsleistungen sowie die Kurzzeitgedächtnisleistungen ergaben keine wesentlichen Expositionseffekte (Begründung 1996; Seeber et al. 1992 b).

In einer weiteren Studie wurden Probanden 15-minütigen oder vierstündigen Expositionen ausgesetzt. Die Kurzzeit-Expositionen mit neun Probanden erfolgten gegen 600 bis 1000 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup>, die vierstündigen Expositionen mit fünf bzw. sechs Teilnehmern gegen 200 oder 400 ml/m<sup>3</sup>. Mögliche Reizeffekte sowie Geruchsempfinden wurden durch Fragebögen abgefragt, außerdem erfolgten Messungen der Lidschlussfrequenz und die Erfassung von Augenrötungen. Bei der niedrigen Konzentration war die Anzahl an Symptomen nicht erhöht, wohl aber bei 400 ml/m<sup>3</sup> insbesondere mit zunehmender Dauer der Exposition. Ferner wurden vermehrt Kopfschmerz (n = 2, vor Beginn der Exposition n = 0), Ablenkung (n = 3 gegenüber n = 1) und Schläfrigkeit (n = 4 gegenüber n = 0) angegeben; diese Beschwerden wurden alle als „schwach“ bewertet. Auch bei 15-minütiger Exposition gegen 600 bis 1000 ml/m<sup>3</sup> wurden in erhöhtem Maß subjektive Symptome an Mund, Nase, Augen und Rachen, aber in keinem Fall als „schwer“, berichtet. Bei keiner der Expositionsbedingungen war die Lidschlussfrequenz erhöht, und eine objektive Augenrötung wurde nicht festgestellt (HSE 1997). Die Ergebnisse der 15-minütigen Exposition wurden wegen der Geringfügigkeit der Effekte, der fehlenden Konzentrationsabhängigkeit und der zum Teil inkonsistenten Lokalisationen von der Kommission im Jahr 2000 nicht zum Anlass genommen, den Überschreitungsfaktor von 2 zu ändern (Nachtrag 2000).

Es ist eine weitere Probandenstudie durchgeführt worden, in der drei verschiedene Vier-Stunden-Expositionen mit verschiedenen Raumluftkonzentrationen untersucht wurden. Die 24 Männer und Frauen wurden entweder gegen konstante Konzentrationen von 2 (Geruchskontrolle) oder 400 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> oder alternierende Konzentrationsverläufe von 5 bis 800 ml/m<sup>3</sup> (mittlere zeitgewichtete Konzentration 400 ml/m<sup>3</sup>; vier 15-minütige Spitzen in einstündigen Intervallen) exponiert. Untersucht wurden die adversen chemosensorischen Effekte von Ethylacetat, die mit physiologischen Parametern, subjektiven Angaben zum Erleben sowie Verhaltenstests erfasst wurden. Mit Hilfe einer sechsstufigen Bewertungsskala wurden chemosensorische Empfindungen (olfaktorisch und trigeminal: Geruchsintensität, Lästigkeit, Augen- und Nasenreizung, Kribbeln, Schniefen, Brennen, scharf und stechend) und akute Beschwerden (z. B. Schwindel, Kurzatmigkeit, Rötungen der Augen) untersucht. Als physiologische Parameter wurden Lidschlussfrequenz sowie Veränderungen des nasalen Atemwiderstandes/Verengungen der Nasenhöhle erfasst. Die ausgewählten Testverfahren im Bereich Verhalten waren der „Mackworth clock test“ (Daueraufmerksamkeit) sowie Aufgaben zur geteilten Aufmerksamkeit.

Subjektiv wurde die Geruchsintensität als „stark“ empfunden, während trigeminal vermittelte Effekte (z. B. Augenreizung) als „gering“ bis „mäßig“ bewertet wurden. Zwischen der konstanten und der variablen Exposition wurden keine signifikanten Unterschiede in der chemosensorischen Einschätzung beobachtet, nur die Geruchsintensität wurde bei konstanter Exposition als stärker empfunden. Das Fehlen erheblicher trigeminaler Ratings wurde durch die erfassten physiologischen Parameter unterstützt: Weder die Lidschlussfrequenz noch der nasale Atemwiderstand waren signifikant erhöht, beide Parameter sind Indikatoren für eine Reizwirkung. Auch in den durchgeführten Verhaltenstests wurden keine Leistungsveränderungen festgestellt (Kleinbeck et al. 2008).

### Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Die 48-stündige okklusive Applikation von 10 %igem Ethylacetat in Vaseline führte bei 25 Probanden zu keinen Hautreaktionen, die tägliche einstündige Applikation (k.A. über eingesetzte Konzentration) über einen Zeitraum von sechs Tagen verursachte hingegen Entfettung der Haut und eine Schädigung des Stratum corneum von drei Probanden (Begründung 1996; Riihimäki 1990). In einem „kumulativen okklusiven Patchtest“ mit einer nicht angegebenen Anzahl an Probanden erfolgten fünf Applikationen pro Woche, insgesamt 21 Tage lang. Die Wochenenden blieben behandlungsfrei, die Pflaster verblieben jedoch an der Applikationsstelle, die während der Studiendauer nicht gewechselt wurde. Unverdünntes Ethylacetat führte zu keinen Reizeffekten an der Haut (Friend et al. 1991).

### Allergene Wirkung

Hierzu liegen weiterhin keine validen und ausreichend dokumentierten Befunde vor. Von sechs getesteten Beschäftigten mit Kontaktekzem, die in einem Betrieb zur Konfektionierung von Aromastoffen tätig waren, zeigte einer im Epikutantest eine deutliche (2+) und einer eine stark positive Reaktion (3+) auf unverdünntes Ethylacetat. Auch bei einer von 102 Kontrollpersonen wurde eine deutlich positive Reaktion beobachtet (Hegy 1971).

## Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### Akute Toxizität

An Mäusen wurden  $RD_{50}$ -Werte von 580 ml/m<sup>3</sup> und 614 ml/m<sup>3</sup> erhalten (Begründung 1996). Die entsprechenden Werte für Essigsäure und Ethanol betragen 163 bzw. 27 314 ml/m<sup>3</sup> (Riihimäki 1990).

Das Verhältnis der  $RD_{50}$  für Ethylacetat bei der Maus zu den in den Probandenstudien verwendeten Konzentrationen ist insofern ungewöhnlich, als üblicherweise bei längerer Exposition gegen Konzentrationen in Höhe der  $RD_{50}$  bei Tieren auch histopathologisch nachweisbare Reizeffekte auftreten und starke Reizwirkungen auch beim Menschen zu erwarten sind (Riihimäki 1990). Die Probandenstudien zeigen aber höchstens mäßige Reizeffekte selbst bei Spitzen von 800 ml/m<sup>3</sup> (s.o.; Kleinbeck et al. 2008). Dagegen entspricht das Verhältnis des  $RD_{50}$ -Werts für Essigsäure und ihrem MAK-Wert fast der empirisch abgeleiteten Beziehung „TLV für Reizstoffe =  $0,03 \times RD_{50}$ “ (Schaper 1993). Dieser Unterschied könnte darauf hindeuten, dass die Metabolisierung von Ethylacetat zu Essigsäure beim Menschen in deutlich geringerem Ausmaß stattfindet als bei der Maus, was durch entsprechende Unterschiede in der Carboxylesteraseaktivität beider Spezies bedingt sein könnte.

Die sechsstündige Exposition von Ratten gegen Ethylacetat-Konzentrationen von bis zu 6000 ml/m<sup>3</sup> wurde von allen Tieren überlebt. Der wesentliche Effekt neben

konzentrationsabhängigem Körpergewichtsverlust am Tag nach der Exposition war eine Depression des zentralen Nervensystems (s. u.) (CMA 1995 a).

Drei narkotisierte Ratten wurden in einem Ganzkörper-Plethysmographen zwei Stunden lang gegen 2000 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> exponiert. Zu Beginn der Exposition kam es zunächst zu einer Atemdepression (verringerte Atemfrequenz, verringertes Atemzugvolumen), gefolgt von einem Anstieg des Atemminuten-Volumens über die gesamte Expositionsdauer (Crowell et al. 2015).

### **Neurotoxizität**

Verhaltenstoxikologische Effekte wurden an jeweils acht Mäusen nach 20-minütiger Exposition gegen 0, 250, 500, 1000 oder 2000 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> untersucht. Getestet wurden die motorische Aktivität und die Functional Observational Battery (FOB). Ethylacetat führte zu einer signifikanten Abnahme der motorischen Aktivität, der Anzahl an Aufrichtungen und des Umdrehreflexes („righting reflexes“), zu Krämpfen und verminderter Reaktion auf Reize sowie zu erhöhtem Lidschluss bei der höchsten Konzentration. Klonische Bewegungsstörungen sowie plötzliche Sprünge mit allen vier Pfoten in die Luft wurden ab 500 ml/m<sup>3</sup> beobachtet (k. w. A.). Die Tiere erholten sich schnell innerhalb von Minuten nach Expositionsende (Bowen und Balster 1997).

Auch an je 14 Sprague-Dawley-Ratten wurden verhaltenstoxikologische Untersuchungen nach einmaliger sechsstündiger Exposition gegen 0, 600, 3000 oder 6000 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> (analytische Konzentrationen: 612, 3037 oder 6060 ml/m<sup>3</sup>) durchgeführt. Die Tiere wiesen vorübergehende Körpergewichtsabnahme auf, die Nekropsie blieb ohne auffälligen Befund. Die FOB zeigte in der ersten Untersuchung direkt im Anschluss an die Exposition ab der mittleren Konzentration Zeichen einer Beeinträchtigung des Nervensystems und der Motorik. Die motorische Aktivität war bei den Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe auch am Tag nach der Exposition noch reduziert (CMA 1995 a). Die NOAEC für akute Neurotoxizität bei Ratten beträgt in dieser Studie somit 600 ml/m<sup>3</sup>.

### **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

Männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden 94 Tage lang, sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche (insgesamt 68 Expositionen) gegen 0, 350, 700 oder 1500 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> exponiert. Die Gruppengröße betrug zehn Tiere pro Geschlecht und Konzentration. Die Reinheit der Testsubstanz war >99,9 %. Diese Studie wurde zeitgleich mit zwei 90-Tage-Neurotoxizitätsstudien durchgeführt (siehe Tabelle 1). Klinische Symptome, Körpergewicht und Futterkonsum wurden regelmäßig während der Studie registriert. Nach 43 bis 44 und 85 bis 86 Tagen wurden Blut- und Urinproben von allen überlebenden Tieren genommen. Die Untersuchung der Augen wurde unmittelbar vor Beginn der Studie sowie nach 73 Tagen durchgeführt. Eine lokale NOAEC konnte nicht bestimmt werden, da bereits acht von 20 Tieren der niedrigsten Konzentrationsgruppe minimale Degenerationen des olfaktorischen Nasenepithels aufwiesen. Die systemische NOAEC betrug 350 ml/m<sup>3</sup> und basiert auf reduzierter Körpergewichtsentwicklung und vermindertem Futter-

verbrauch sowie akuter Sedation in der nächsthöheren Behandlungsgruppe (CMA 1998).

In der parallel zu dieser Studie durchgeführten Neurotoxizitätsstudie, in der FOB und motorische Aktivität der Tiere untersucht wurden (Christoph et al. 2003; CMA 1997 a), konnte jedoch keine systemische NOAEC festgestellt werden, da hier die Tiere, die gegen 350 ml/m<sup>3</sup> exponiert wurden, bereits eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung aufwiesen. In dieser Studie zeigten weibliche Ratten der höchsten Expositionsgruppe vorübergehend eine Abnahme der motorischen Aktivität (s. u.) und die Tiere beiderlei Geschlechtes ab 750 ml/m<sup>3</sup> vorübergehende akute verhaltenstoxische Effekte (verminderte Reaktion auf ein akustisches Signal) (CMA 1997 a).

### Neurotoxizität

Es gibt zahlreiche Untersuchungen mit akuter (s. o.), subakuter und subchronischer Exposition, in denen die neurotoxische Wirkung von Ethylacetat bei Ratten untersucht wurde (siehe Tabelle 1). Die weiblichen Tiere, die in einer 90-Tage-Inhalationsstudie gegen 1500 ml/m<sup>3</sup> exponiert wurden, zeigten eine verminderte motorische Aktivität, die nach Ende der vierwöchigen Nachbeobachtungszeit nicht mehr zu beobachten war und die von den Autoren als sekundärer systemischer Effekt im Zusammenhang mit verzögerter Körpergewichtsentwicklung und reduziertem Futterverbrauch interpretiert wird. Ab 750 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> war die Reaktion auf ein akustisches Signal vermindert. Diese akute Wirkung konnte 30 Minuten nach Ende der Exposition nicht mehr beobachtet werden. Die Körpergewichtszunahme war bei den männlichen Tieren bereits ab 350 ml/m<sup>3</sup> gegenüber der Kontrolle konzentrationsabhängig vermindert. In der vierwöchigen Nachbeobachtungszeit waren diese Effekte ganz oder teilweise reversibel. Die neuropathologische Untersuchung ergab keine auffälligen Befunde (Christoph et al. 2003; CMA 1997 a, b). Diese Studien, in denen motorische Aktivität, FOB sowie operantes Verhalten untersucht wurden, zeigen nach 90-tägiger Inhalation von bis zu 1500 ml/m<sup>3</sup> keine kumulierenden oder länger andauernden Effekte auf das Nervensystem von Ratten.

Anhand eines PBPK-Modells wurden für die systemische LOAEC von 350 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> (verzögerte Körpergewichtsentwicklung) und die LOAEC für Neurotoxizität von 1500 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> „human equivalent concentrations“ (HEC) unter Arbeitsplatzbedingungen (8 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) errechnet. Ausgehend von der AUC der Ethylacetat-Konzentrationen im Blut der Ratte ergaben sich 495 bzw. 2120 ml/m<sup>3</sup>, ausgehend von der AUC der Ethanol-Konzentrationen im Blut wurden 257 bzw. 747 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> errechnet (Crowell et al. 2015).

**Fazit:** Nach 90-tägiger Exposition treten bei Ratten neben unspezifischen Effekten auf Futterverwertung und Körpergewichtsentwicklung bereits ab der niedrigsten getesteten Konzentration von 350 ml/m<sup>3</sup> lokale Schädigungen des olfaktorischen Nasenepithels auf. Akute sedative Effekte werden ab 750 ml/m<sup>3</sup> beobachtet.

Tab. 1 Wirkung von Ethylacetat nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley 10 ♂, 10 ♀	94 Tage, 68 Expositionen, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 350, 750, 1500 ml/m <sup>3</sup>	<b>350 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: <b>lokale LOAEC</b> : minimale Degeneration der olfaktorischen Mukosa (8/20), <b>systemische NOAEC</b> <b>750 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: minimale bis mäßige Degeneration der olfaktorischen Mukosa (20/20) ≥ <b>750 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: verminderte Reaktion auf akustisches Signal (akuter sedativer Effekt, vorübergehend, normalisiert innerhalb von 30 Minuten nach Expositionsende); ♀: KG-Zunahme ↓, Futterverbrauch u. -effizienz ↓, rel. Nierengew. ↑; ♂: Triglyceride im Serum ↓ <b>1500 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: minimale bis starke Degeneration der olfaktorischen Mukosa (20/20), abs. Milzgew. ↓, rel. Nebennierengew. ↑; ♂: KG-Zunahme (n. s.); -14 % im Vgl. zur Kontrolle) ↓, Futterverbrauch ↓, Anzahl an Erythrozyten, Hämoglobinkonzentration u. Hämatokrit ↓; ♀: abs. Lebergew. ↓, rel. Leber-, Lungen- und Milzgew. ↑, Triglyceride, Albumin- und Gesamtproteinpiegel im Serum ↓	CMA 1998
<b>Neurotoxizitätsstudien</b>			
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley, 10 ♂ (5 futterreduziert mit KG bei 300 g; 5 ad libitum), 5 ♀ (ad libitum)	14 Tage (Dosisfindung), 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 1500, 3000, 6000 ml/m <sup>3</sup> (analytische Konzentrationen: 1491, 3066, 6024 ml/m <sup>3</sup> ) ad libitum: FOB und motorische Aktivität (Woche vor Expositionsbeginn, am Ende der ersten und der zweiten Expositionswoche)	≥ <b>1500 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂ (ad libitum), ♀: KG-Zunahme ↓, Futterverbrauch ↓; ♂ (ad libitum): Wasserverbrauch ↑, abs. u. rel. Milzgew. ↓, Änderun- gen der motorischen Aktivität ≥ <b>3000 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: Veränderungen von FOB-Parametern, Hypoakti- vität, Blepharospasmus (Lidkrampf), fehlender Schreckreflex; ♀: motorische Aktivität ↓; <b>6000 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: abs. (fütterred. ♂) u. rel. Lungengew. ↑; ♀: Wasserverbrauch ↑, abs. u. rel. Ovarien-gew. ↓	CMA 1995 b; OECD 2008

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 18 ♂, 18 ♀ (0, 1500 ml/m <sup>3</sup> ), 12 ♂, 12 ♀ (350, 750 ml/m <sup>3</sup> )	99–100 Tage, 68–69 Expositionen, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 350, 750, 1500 ml/m <sup>3</sup> FOB, motorische Aktivität (vor Expositionsbeginn sowie nach 4, 8 und 13 Wochen; je 12 ♂, je 12 ♀: 4 Wochen Nachbeobach- tung (0 und 1500 ml/m <sup>3</sup> )) und Neuropathologie	<p>≥<b>350 ml/m<sup>3</sup></b>: ♂: KG-Zunahme ↓, Futtereffizienz ↓                      ≥<b>750 ml/m<sup>3</sup></b>: ♂, ♀: KG im Vgl. zur Kontrolle ↓, reversible verminder-                      te Reaktion auf akustisches Signal (s.o.);                      ♂: Futterverbrauch ↓; ♀: KG-Zunahme ↓, Futtereffizienz ↓  <b>1500 ml/m<sup>3</sup></b>: ♀: vorübergehende Abnahme der motorischen Aktivi-                      tät, Futterverbrauch ↓;                      ♂: verschmutztes Kinn (infolge äußerlicher Reizung)  <b>1500 ml/m<sup>3</sup>, recovery</b>: ♂, ♀: Futterverbrauch, -effizienz normali-                      siert;                      ♀: KG-Entw. normalisiert;                      neuropathologische Untersuchung ohne auffällige Befunde</p>	Christoph et al. 2003; CMA 1997 a
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 10 ♂, ad libitum bis KG 280–313 g, danach futter- reduziert, konstantes KG, Expositionsbeginn im Alter von 146 Tagen	89 Tage, 65 Expositionen, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 350, 750, 1500 ml/m <sup>3</sup> 2 Wochen Nachbeobachtung (0 und 1500 ml/m <sup>3</sup> ) Untersuchung des operanten Verhaltens	<p><b>350 ml/m<sup>3</sup>, NOAEC</b>                      ≥<b>750 ml/m<sup>3</sup></b>: reversible verminderte Reaktion auf akustisches Signal                      (s.o.), Futterverbrauch, -effizienz ↓  <b>1500 ml/m<sup>3</sup></b>: KG im Vgl. zur Kontrolle (≤2,5 %) ↓                      keine Effekte auf operantes Verhalten</p>	Christoph et al. 2003; CMA 1997 b

FOB: Functional Observational Battery; n. s.: statistisch nicht signifikant

## Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### Haut

Die vierstündige semiokklusive Applikation von 0,5 ml unverdünntem Ethylacetat führte bei drei Neuseeländer-Kaninchen (k.A. zum Geschlecht) zu keinen Reizerscheinungen an der Haut (ECHA 2016), ebenso wie eine 24-stündige offene Applikation von 10 µl unverdünntem Ethylacetat bei fünf Kaninchen (k.A. zum Stamm) (Smyth et al. 1962). In einem Test wurde die hautreizende Wirkung von Ethylacetat getestet, das als Permeationsbeschleuniger in einem Kontrazeptivum-haltigen Hydroxypropylzellulose-Gel (Levonorgestrel) eingesetzt wurde. Das Gel (500 µl) wurde in eine Kammer mit einer 50 oder 100 µm dicken permeablen Membran eingefüllt, die Kammer auf die rasierte Haut von vier weiblichen Neuseeländer-Kaninchen aufgelegt und mit nicht-okklusiven Tüchern fixiert. Die bis zu siebentägige, jeweils 24-stündige Applikation führte zu leichten Rötungen an der rasierten Haut (Friend et al. 1991).

### Auge

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 mit vier Neuseeländer-Kaninchen führten 0,1 ml unverdünntes Ethylacetat zu Rötungen der Konjunktiven sowie zu Hornhauttrübung, wobei ein Tier darüber hinaus am ersten Tag nach der Behandlung Effekte an der Regenbogenhaut zeigte. Die Bewertungsgrade pro Tier nach 24, 48 und 72 Stunden betragen für Hornhauttrübung  $1 \times 0,6$  und  $3 \times 0,3$ , für Rötung der Bindehaut  $1 \times 1$  und  $3 \times 1,3$  und für Bindehautschwellung  $1 \times 0,3$  und  $3 \times 0,6$ . Alle Reaktionen waren am Ende der Beobachtungszeit von sieben Tagen reversibel (ECETOC 1998). Somit führt Ethylacetat am Kaninchenauge zu leichten Reizeffekten.

Zwischen vier und sechs Neuseeländer-Kaninchen erhielten einmalig 0,1 ml Ethylacetat in Konzentrationen von 3, 10, 30 oder 100 % (in Propylenglykol) in den Bindehautsack des Auges appliziert. Als Parameter wurde die Schwellung der Cornea bestimmt und mit der Dicke der Cornea vor der Behandlung verglichen. Ferner erfolgte die Auswertung nach Draize, wobei nur die Bewertungsgrade des ersten Ablesezeitpunktes angegeben sind (Draize-Score 2, 3, 5, 18 von maximal 110 für 3, 10, 30 oder 100 % Ethylacetat). Die Autoren werten unverdünntes Ethylacetat als leicht augenreizend (Kennah et al. 1989).

Ein Tropfen Ethylacetat bewirkte nach Einbringen in den Bindehautsack von Kaninchen (keine Angaben über die Anzahl) Rötung und leichte Schwellung der Augenbindehaut, etwa wie durch 2 %-ige Essigsäure. Die Reizerscheinungen gingen nach ein bis zwei Tagen wieder zurück (Flury und Wirth 1933).

## **Allergene Wirkung**

### **Hautsensibilisierende Wirkung**

Ethylacetat führte in einem Maximierungstest mit weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen zu einem negativen Ergebnis. Die intradermale Induktion erfolgte mit 10 % Ethylacetat in Maiskeimöl und die topische Induktions- sowie die Auslösebehandlung mit der unverdünnten Substanz. Vor der topischen Induktionsbehandlung erfolgte keine Applikation von Natriumdodecylsulfat. Bei den Ablesungen nach 24 und 48 Stunden zeigte keines der 20 Meerschweinchen eine Reaktion (ECHA 2016; OECD 2008).

### **Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **Reproduktionstoxizität**

### **Fertilität**

In der bereits im Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“ beschriebenen 90-Tage-Inhalationsstudie, in der Sprague-Dawley-Ratten gegen 0, 350, 750 oder 1500 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> exponiert wurden, ergab die Untersuchung der Spermienparameter (Anzahl oder Konzentration der Spermatozoen in den Hoden bzw. der Spermien in den Nebenhoden, Motilität der Spermien und Morphologie) keine auffälligen Befunde (CMA 1998). Testes und Epididymis, untersucht in der ebenfalls bereits beschriebenen Neurotoxizitätsstudie (s. o.), zeigten keine histopathologischen Veränderungen. Die relativen Gewichte beider Organe waren statistisch signifikant erhöht, was mit dem im Vergleich zur Kontrolle geringeren terminalen Körpergewicht einherging (CMA 1997 a).

Fünf männliche Wistar-Ratten wurden zweimal täglich, sieben Tage lang gegen Ethylacetat-Konzentrationen exponiert, die zum Verlust des Aufrichtungsreflexes führten (k. w. A.). Nach Ende der Exposition wurde das Gewicht von Hoden, Nebenhoden, Vas deferens, Prostata und Samenbläschen, die Testosteronspiegel im Plasma und die Aktivität der Sauren Phosphatase in der Prostata sowie die Anzahl an Spermatozoen in den Nebenhoden bestimmt. Ethylacetat führte im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Gewichtes von Hoden und Prostata sowie zu einer Reduktion der Spermatozoen-Anzahl in den Nebenhoden. Ferner waren die Aktivität der Sauren Phosphatase und der Testosteronspiegel niedriger. Auch das Körpergewicht war im Vergleich zu den Kontrolltieren geringer (Yamada 1993).

## Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen an Nagern vor. Die Injektion von bis zu 25 mg Ethylacetat in den Dottersack oder die Luftblase von Hühnereiern zu Beginn oder 95 Stunden nach Beginn der Bebrütung führte zu keinen teratogenen Effekten (IRK 2014).

## Genotoxizität

### In vitro

Ethylacetat ist in Bakterien in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis zur höchsten getesteten Konzentration von 10 000 µg/Platte in den Stämmen TA97, TA98, TA100, TA1535 und TA1537 nicht mutagen (Zeiger et al. 1992). Weitere Studien, in denen unter anderem die Stämme TA1538 bzw. TA92 und TA94 getestet wurden, verliefen ebenfalls negativ (Ishidate et al. 1984; OECD 2008).

Bei hohen Konzentrationen (1,96 oder 2,44 %) und besonderen Kulturbedingungen (Eiskühlung) wurden mitotische Aneuploidien, jedoch keine mitotischen Rekombinationen oder Punktmutationen in *S. cerevisiae* induziert. Die aneuploidogene Wirkung wurde mit einer Störung des Spindelapparates erklärt. Ein Verlust von Chromosomen wurde auch mit Konzentrationen von 1,23 bis 2,44 % im Medium unter Eiskühlung konzentrationsabhängig bei di-, tri- und tetraploiden Stämmen hervorgerufen. Es ist nicht angegeben, ob niedrigere Konzentrationen getestet wurden (Begründung 1996).

Ein Test auf Schwesterchromatidaustausch verlief in CHO-Zellen in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in einem von zwei Versuchen positiv, allerdings nur bei sehr hohen Konzentrationen (4020 und 5020 µg/ml). Im anderen Versuch war die Inzidenz an Schwesterchromatidaustauschen bei der höchsten getesteten Konzentration von 6020 µg/ml zwar erhöht, aber noch nicht statistisch signifikant (Loveday et al. 1990).

Im gleichen Labor wurden auch Tests auf Chromosomenaberrationen mit CHO-Zellen durchgeführt, die bis zur höchsten getesteten Konzentration von 5010 µg/ml mit oder ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems negativ verliefen (Loveday et al. 1990). In CHL-Zellen kam es bei sehr viel höheren Konzentrationen (bis zu 9000 µg/ml) zu einer Induktion der Aberrationen, inklusive Gaps. Nach 24-stündiger Inkubation wurde ein fragliches Ergebnis, nach 48 Stunden ein gerade positives (11 % der Metaphasen mit Aberrationen; ab 10 % gilt Ergebnis als positiv) erhalten. Ein metabolisches Aktivierungssystem wurde nicht zugegeben (Ishidate et al. 1984).

### In vivo

In drei validen Studien wurden keine Mikronuklei im Knochenmark der behandelten Tiere induziert.

## 1348 MAK Value Documentations

In einer Studie wurden jeweils 10 männliche und weibliche Chinesische Hamster einmalig entweder intraperitoneal mit 473 mg/kg KG in Maiskeimöl oder oral mit 2500 mg/kg KG (jeweils 2/3 der LD<sub>50</sub>) behandelt (Basler 1986). Unklar bleibt, ob das Knochenmark erreicht wurde.

Jeweils sechs männlichen ddY-Mäusen wurde intraperitoneal eine einmalige Dosis von bis zu 800 mg/kg KG oder bis zu vier Dosen von je 200 mg/kg KG in einer 0,5 %igen Carboxymethylcellulose-Natriumsalz-Lösung appliziert. Das Verhältnis PCE zu der Gesamtzahl an Erythrozyten blieb unverändert (Hayashi et al. 1988).

Der Metabolit Ethanol verursachte bei systemisch-toxischen Dosen von über 1000 mg/kg KG Dominant-Letalmutationen, nicht aber bei niedrigeren Dosen (Begründung „Ethanol“ 1998).

### Kanzerogenität

In einer nicht den heutigen Prüfrichtlinien entsprechenden Studie an je 15 männlichen und weiblichen A/He-Mäusen, einem Stamm mit hoher Spontaninzidenz von Lungentumoren, erfolgte die intraperitoneale Injektion von 72 oder 360 mg Ethylacetat/kg KG und Tag, dreimal pro Woche, über einen Zeitraum von acht Wochen. Die Untersuchung der Tiere erfolgte 24 Wochen nach der ersten Behandlung. In den untersuchten Lungen fanden sich keine erhöhten Tumorzinzenzen. Andere Organe wurden nicht untersucht (Stoner et al. 1973). Aufgrund der geringen Tierzahlen und der kurzen Behandlungsdauer ist eine Bewertung des kanzerogenen Potentials von Ethylacetat nicht möglich.

### Bewertung

Kritischer Effekt von Ethylacetat ist die lokale Reizwirkung an Auge und Nase des Menschen und am olfaktorischen Epithel von Ratten. Im Tierversuch werden bei hohen Konzentrationen akute zentralnervöse Effekte beobachtet.

**MAK-Wert.** Der bisher gültige MAK-Wert in Höhe von 400 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> basiert auf einer Probandenstudie, wonach bei jeweils 16 männlichen Freiwilligen eine vierstündige oder zweimal vierstündige Exposition gegen 400 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> zum Bericht von „Irritationen“ (Reizungen von Augen, Rachen, Nase sowie unangenehmer Geruch) führte. Da die Empfindung des Geruchs bei den Angaben von „Irritationen“ mit aufgeführt war und nicht getrennt davon erfasst wurde, ist davon auszugehen, dass vor allem der Geruch von Ethylacetat zu den erhöhten „Irritationen“ beitrug. Für den Endpunkt „Beschwerden“ (körperliches Wohlbefinden, Missempfinden mit und ohne körperliche Beschwerden) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Selbsteinschätzung der Probanden zwischen den beiden Expositions- sowie der Kontrollbedingung (Begründung 1996; Seeber et al. 1992 a, b).

Eine Studie aus dem Jahr 1997 ergab keine Veränderungen von Lidschlussfrequenz und Augenrötung nach vierstündiger Exposition von sechs Probanden gegen 400 ml/m<sup>3</sup>. Hier waren allerdings die Angaben über subjektive Symptome in

Auge, Nase und Rachen sowie akute Beschwerden etwas erhöht, wobei die geringe Anzahl an Probanden eine abschließende Bewertung erschwert (HSE 1997). In einer weiteren Probandenstudie wurden 24 Freiwillige unter mehreren vierstündigen Expositionsbedingungen konstant oder variabel mit doppelt so hohen Konzentrationsspitzen gegen  $400 \text{ ml/m}^3$  exponiert. Geruchsintensität und Lästigkeit wurden als stark empfunden, Augenreizungen und sonstige trigeminal vermittelten Effekte als „gering“ bis „mäßig“. Die physiologischen Parameter Lidschlussfrequenz und Veränderungen des nasalen Atemwiderstandes zeigten keine Veränderungen, ebenso wenig die Verhaltenstests (Kleinbeck et al. 2008).

An Ratten traten in 90-Tage-Studien bei der niedrigsten Konzentration von  $350 \text{ ml/m}^3$  Degenerationen im olfaktorischen Epithel und eine verminderte Körpergewichtszunahme auf. Die Wirkung auf das Körpergewicht war allerdings nicht in beiden Studien zu beobachten und könnte als sekundärer Effekt der Reizwirkung interpretiert werden. Die Autoren vermuten, dass dieser Effekt, der bei den Tieren der Neurotoxizitätsstudie aufgetreten ist, möglicherweise mit dem häufigeren Handling der Tiere in Verbindung gebracht werden könnte (CMA 1998). Die Reizwirkung am olfaktorischen Epithel der Ratte beruht auf der Hydrolyse zum eigentlich reizend wirkenden Metaboliten Essigsäure durch nasale Carboxylesterasen. Für Vinylacetat, das zu Acetaldehyd und Essigsäure hydrolysiert wird, konnte mit Gewebeproben des Nasenhöhlenepithels gezeigt werden, dass die Aktivität der Carboxylesterasen im olfaktorischen Epithel von Ratte und Mensch etwa ähnlich hoch ist (Bogdanffy et al. 1998). Dies kann auch für die enzymatische Spaltung von Ethylacetat zu Essigsäure angenommen werden. Daher ist ein zusätzlicher Abstand zur NOAEC aus dem Rattenversuch für die MAK-Wert-Ableitung von Ethylacetat nicht notwendig.

Würde nach dem Vorschlag von Brüning et al. (2014) vorgegangen, müsste ausgehend von der LOAEC von  $350 \text{ ml/m}^3$  in der 90-Tage-Inhalationsstudie an der Ratte eine NAEC von  $117 \text{ ml/m}^3$  und unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit ein MAK-Wert von  $50 \text{ ml/m}^3$  erhalten werden. Da die NOAEC für Essigsäure bei Probanden  $10 \text{ ml/m}^3$  beträgt und bei  $400 \text{ ml Ethylacetat/m}^3$  nur leichte bis moderate Effekte ohne Auswirkung auf physiologische Parameter beobachtet wurden, ist der aus der Rattenstudie unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition abgeleitete MAK-Wert-Vorschlag von  $50 \text{ ml/m}^3$  für Ethylacetat zu niedrig.

Auch wenn bei  $400 \text{ ml/m}^3$  die physiologischen Parameter keinen klaren Hinweis auf sensorische Irritationen geben (Kleinbeck et al. 2008), so weisen die Geruchsbelästigungen (Kleinbeck et al. 2008; Seeber et al. 1992 a, b) und die etwas erhöhten Angaben subjektiver Symptome in Auge, Nase und Rachen sowie die akuten Beschwerden in der Studie von HSE (1997) darauf hin, dass schwache Reizeffekte beim bisherigen MAK-Wert möglich sind. In Anbetracht der geringen Ausprägung dieser Effekte wird der MAK-Wert auf  $200 \text{ ml Ethylacetat/m}^3$  gesenkt.

Im Vergleich mit den Acetaten Methyl-, n-Butyl- und n-Propylacetat, deren MAK-Werte bei  $100 \text{ ml/m}^3$  liegen, die mit Ausnahme von Methylacetat auf Daten beim Menschen basieren, ist ein MAK-Wert von  $200 \text{ ml Ethylacetat/m}^3$  plausibel. Bei  $350 \text{ ml/m}^3$  wurden an Ratten keine akuten und bei  $1500 \text{ ml/m}^3$  keine persistierenden neurotoxischen Wirkungen gefunden.

## 1350 MAK Value Documentations

Bei 400 ml/m<sup>3</sup> wurden in Verhaltenstests beim Menschen keine Effekte beobachtet (Kleinbeck et al. 2008), so dass davon auszugehen ist, dass der MAK-Wert auch vor systemischer Toxizität schützt.

**Spitzenbegrenzung.** Die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie I aufgrund der lokalen Wirkung bleibt bestehen. Bei Probanden konnten nach vierstündiger Exposition gegen konstant 400 ml/m<sup>3</sup> oder gegen einen Mittelwert von 400 ml/m<sup>3</sup> mit doppelt so hohen Spitzenkonzentrationen mit Hilfe physiologischer Parameter (Lid-schlussfrequenz und nasaler Atemwiderstand) noch keine Reizeffekte an Auge und Nase festgestellt werden. Daher wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Untersuchungen zur entwicklungstoxischen Wirkung von Ethylacetat liegen nicht vor. Es ist davon auszugehen, dass wegen der schnellen Hydrolyse und Weitermetabolisierung mögliche Wirkungen auf die entstehende Essigsäure zurückzuführen sind. Wie bereits in der Begründung 1996 ausführlich dargestellt, muss bei einer Exposition in Höhe des MAK-Wertes nicht mit einer Azidose gerechnet werden. Da auch der zweite Metabolit Ethanol bei einem höheren MAK-Wert von 500 ml/m<sup>3</sup> in Schwangerschaftsgruppe C eingeordnet ist, ist eine fruchtschädigende Wirkung von Ethylacetat bei Einhaltung des MAK-Wertes von 200 ml/m<sup>3</sup> nicht zu erwarten. Ethylacetat bleibt daher weiterhin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** Hierzu liegen keine für die Bewertung des kanzerogenen Potentials von Ethylacetat geeigneten Studien vor. Ethylacetat wird deshalb weiterhin nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Es liegen keine Daten zur Wirkung an den Keimzellen vor. Ethylacetat induziert in Bakterien keine Mutationen. Bei hohen Konzentrationen und unter besonderen Kulturbedingungen werden Aneuploidien, jedoch keine mitotischen Rekombinationen oder Punktmutationen in *S. cerevisiae* induziert. Zur Klastogenität in vitro wurden neben negativen auch positive Ergebnisse erhalten, jedoch nur bei hohen Konzentrationen. In vivo werden diese fraglichen Ergebnisse in Tests auf Induktion von Mikronuklei im Knochenmark von Maus und Hamster nicht bestätigt. Aus den vorliegenden Studien an Somazellen lässt sich somit kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung ableiten.

Für den Metaboliten Essigsäure ist aufgrund der wenigen vorliegenden Daten zur Genotoxizität keine abschließende Bewertung möglich, wobei das einzige positive Ergebnis in einem In-vitro-Chromosomenaberrationstest indirekt auf die pH-Wert-Änderung zurückzuführen ist (Begründung „Essigsäure“ 2002). Der Metabolit Ethanol ist aufgrund positiver Dominant-Letal-Tests bei oralen Dosen von über 1000 mg/kg KG in Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft. Die Hydrolyse von Ethylacetat zu Ethanol und Essigsäure erfolgt sehr rasch, wobei bei Ratten während einer vierstündigen Exposition gegen 2000 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> keine Ethanol-Akkumulation beobachtet worden ist (Gallagher und Loomis 1975). Bei einem MAK-Wert von 200 ml Ethylacetat/m<sup>3</sup> werden bei 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen und vollständiger Hydrolyse 3,8 g Ethanol aufgenommen, also etwa 50 mg/kg KG. Da mit Ethylacetat selbst keine positiven In-vivo-Studien vorliegen, die Ethanolbelastung

bei Exposition in Höhe des MAK-Werts von 200 ml/m<sup>3</sup> jedoch deutlich unter den Dosen liegt, die zur Keimzellmutagenität bei Ethanol führen, und bei Inhalation keine Akkumulation von Ethanol im Blut stattfinden wird, ist eine Keimzellmutagenität von Ethylacetat nicht zu erwarten. Ethylacetat wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Zur Aufnahme von Ethylacetat über die Haut liegen Daten aus einer In-vitro-Untersuchung vor. Für den Menschen lässt sich hieraus unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition, 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche) eine Aufnahme von 1000 mg bei Exposition gegenüber unverdünntem Ethylacetat abschätzen. Bei einer achttündigen inhalativen Exposition gegenüber Ethylacetat bei der systemischen NOAEC für den Menschen (400 ml/m<sup>3</sup>) würde sich eine Aufnahme von 14600 mg der Verbindung ergeben. Die Aufnahme über die Haut liegt damit bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. Ethylacetat wird daher nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine verwertbaren klinischen Befunde und lediglich negative Ergebnisse aus einer experimentellen Untersuchung am Tier mit Verwendung von Adjuvans vor. Befunde zur atemweggsensibilisierenden Wirkung liegen ebenfalls nicht vor. Ethylacetat wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Literatur

- Basler A (1986) Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test. *Mutat Res* 174: 11–13
- Bogdanffy MS, Sarangapani R, Kimbell JS, Randell Frame S, Plowchalk DR (1998) Analysis of vinyl acetate metabolism in rat and human nasal tissues by an in vitro gas uptake technique. *Toxicol Sci* 46: 235–246
- Bowen SE, Balster RL (1997) A comparison of the acute behavioral effects of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam Appl Toxicol* 35: 189–196
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879
- Catz P, Friend DR (1990) Transdermal delivery of levonorggestrel. VIII. Effect of enhancers on rat skin, hairless mouse skin, hairless guinea pig skin, and human skin. *Int J Pharm* 58: 93–102
- Christoph GR, Hansen JE, Leung H-W (2003) Subchronic inhalation neurotoxicity studies of ethyl acetate in rats. *NeuroToxicology* 24: 861–874
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1995 a) Ethyl acetate: an acute vapor inhalation neurotoxicity study in the rat, with cover letter dated 4/5/95. NTIS/OTS 0558837, EPA/OTS Doc ID 44617, NTIS, Alexandria, VA, USA
- CMA (1995 b) Final report, ethyl acetate: a ten-day vapor inhalation study in the rat, with cover letter dated 7/10/95. NTIS/OTS 0558840, EPA/OTS Doc ID 44620, NTIS, Alexandria, VA, USA

## 1352 MAK Value Documentations

- CMA (1997 a) Subchronic inhalation neurotoxicity study of ethyl acetate in rats, with cover letter dated 7/7/97. NTIS/OTS 0558887, EPA/OTS Doc ID 44642, NTIS, Alexandria, VA, USA
- CMA (1997 b) Subchronic operant behavior study of ethyl acetate by inhalation in rats, with cover letter dated 7/7/97. NTIS/OTS 0558886, EPA/OTS Doc ID 44642, NTIS, Alexandria, VA, USA
- CMA (1998) 90-Day inhalation toxicity study of ethyl acetate in rats. E.I. du Pont de Nemours and Company, HLR 499-96, CMA, Arlington, VA, USA, unveröffentlicht
- Coopman VA, Cordonnier JA, De Meyere CA (2005) Fatal workplace accident involving ethyl acetate: a distribution study. *Forensic Sci Int* 154: 92–95
- Crowell SR, Smith JN, Crein JA, Faber W, Teeguarden JG (2015) Physiologically based pharmacokinetic modeling of ethyl acetate and ethanol in rodents and humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 73: 452–462
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1998) Eye irritation: reference chemicals data bank (second edition). Technical Report No. 48(2), June 1998, Brüssel, 24–25
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on ethyl acetate (CAS Number 141-78-6), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 05.04.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Flury E, Wirth W (1933) Zur Toxikologie der Lösungsmittel (verschiedene Ester, Aceton, Methylalkohol). *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 5: 1–90
- Friend DR, Phillips SJ, Hill JR (1991) Cutaneous effects of transdermal levonorgestrel. *Food Chem Toxicol* 29: 639–646
- Gallagher RJ, Loomis TA (1975) Metabolism of ethyl acetate in the rat: hydrolysis to ethyl alcohol in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 34: 309–313
- Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate Jr M (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol* 26: 487–500
- Hegy E (1971) Contact sensitivity to flavourings. *Contact Dermatitis Newslett* 206–207
- HSE (Health and Safety Executive) (1997) Development of a questionnaire technique for assessing the irritant potential of airborne substances. Ethyl acetate study and final report. EWP/97/17, unveröffentlicht
- IRK (Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene-Kommission) (2014) Richtwerte für Ethylacetat in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 12: 1442–1450
- Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 22: 623–636
- Kennah HE, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundam Appl Toxicol* 12: 258–268
- Kleinbeck S, Juran SA, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C (2008) Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: Investigation of behavioral, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol Lett* 182: 102–109
- Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese Hamster Ovary Cells in vitro: V: results with 46 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 16: 272–303
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2008) Ethyl acetate, CAS Nr 141-78-6. OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment

- Programme), Genf,  
[http://webnet.oecd.org/HPV/UI/SIDS\\_Details.aspx?key=83e02cca-f7e6-44a2-a874-9d19cd-c30586&idx=0](http://webnet.oecd.org/HPV/UI/SIDS_Details.aspx?key=83e02cca-f7e6-44a2-a874-9d19cd-c30586&idx=0)
- Riihimäki V (1990) NEG and DEC basis for an occupational health standard: ethyl acetate, Arbetsmiljöinstitutet, Solna, Schweden, *Arbete och Hälsa*, 35: 1–36,  
[https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/4094/1/ah1990\\_35.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/4094/1/ah1990_35.pdf)
- Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54: 488–544
- Seeber A, Kiesswetter E, Giller D, Golka K, Vangala RR, Bolt HM (1992 a) Akute Wirkungen von Aceton und Ethylacetat: Vergleich der Expositionsdauer von 4 gegenüber 8 Stunden. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed Umweltmed* 31: 145–148
- Seeber A, Kiesswetter E, Vangala RR, Blazskewicz M, Golka K (1992 b) Combined exposure to organic solvents: an experimental approach using acetone and ethyl acetate. *Appl Psychol Int Rev* 41: 281–292
- Smyth JR Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA (1962) Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 23: 95–107
- Stoner GD, Bhimkin MB, Kniazeff AJ, Weisburger JH, Weisburger EK, Gori GB (1973) Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in Strain A mice. *Cancer Res* 33: 3069–3085
- Yamada K (1993) Influence of lacquer thinner and some organic solvents on reproductive and accessory reproductive organs in the male rat. *Biol Pharm Bull* 16: 425–427
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 19, Suppl 21: 2–141

abgeschlossen am 24.02.2016