

tert-Butylacetat

[540-88-5]

Nachtrag 2014

MAK-Wert (2013)	50 ml/m³ (ppm) \cong 240 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2014)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) \cong 4,82 mg/m³	1 mg/m³ \cong 0,207 ml/m³ (ppm)

Bei der Ableitung des bisher gültigen MAK-Wertes von tert-Butylacetat in Höhe von 20 ml/m³ wurden Daten zur systemischen Toxizität des Metaboliten tert-Butanol herangezogen, da für tert-Butylacetat bis zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchungen zu diesem Endpunkt vorlagen (Begründung 1999). Eine neue Probandenstudie sowie neue 2- und 13-Wochen-Inhalationsstudien an Ratte und Maus mit tert-Butylacetat machen eine Überprüfung des MAK-Wertes erforderlich. Auch zu anderen Endpunkten liegen neue Untersuchungen mit tert-Butylacetat vor, die ebenfalls in diesem Nachtrag beschrieben und bewertet werden.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Zielorgane nach wiederholter inhalativer Exposition sind Leber und Niere. Ferner werden bei Mäusen ab 400 ml/m³ vorübergehende Hyperaktivität und bei Ratten bei 1600 ml/m³ erhöhte lokomotorische Aktivität beobachtet.

Bei den Nachkommen von oral mit 800 mg/kg KG und Tag behandelten weiblichen Ratten kommt es zu einer Zunahme an skelettalen Variationen und einer reduzierten Ossifikation ohne maternaltoxische Effekte. In einer zweiten Entwicklungstoxizitätsstudie ohne Teratogenitätsuntersuchung weisen die Feten ab 1000 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant reduzierte Körpergewichte bei gleichzeitiger Maternaltoxizität

2 tert-Butylacetat

auf. Nach inhalativer Exposition hingegen werden in einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 bis zur höchsten getesteten Konzentration von 1600 ml/m³ weder maternal- noch fetotoxische Effekte beschrieben.

tert-Butylacetat führt bei Kaninchen zu schwachen, vorübergehenden Haut- und Augenreizungen. Beim Menschen ist die Reizwirkung von tert-Butylacetat auf die Schleimhäute der Augen in etwa vergleichbar mit der von n-Butylacetat. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Erfahrungen beim Menschen vor. In einem Bühlerstest mit nur 10 Meerschweinchen wird keines durch tert-Butylacetat sensibilisiert.

tert-Butylacetat ist in Bakterien nicht mutagen. In vitro werden in Säugerzellen keine Chromosomenaberrationen induziert, und in vivo kommt es nach inhalativer Behandlung von Ratten im Knochenmark nicht zu einer Induktion von Mikronuklei.

Daten zur kanzerogenen Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Wie bereits in der Begründung 1999 dargestellt, könnte die Reizwirkung von tert-Butylacetat durch die bei der Hydrolyse entstehende Essigsäure verursacht werden.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

In der in Abschnitt 3.2 genauer beschriebenen Metabolismusstudie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten zeigte sich, dass tert-Butylacetat gut aus der Atemluft resorbiert wird. Die aufgenommene tert-Butylacetat-Menge war nach sechsstündiger Inhalation von 1000 ml/m³ im Vergleich zur Aufnahme nach Exposition gegen 100 ml/m³ (inhalierter Dosis 272 bzw. 50,7 mg/kg KG) jedoch nur etwa fünffach höher. Dies spricht nach Ansicht der Autoren dafür, dass Aufnahme und Metabolismus bei höheren Konzentrationen nicht mehr linear mit der Expositionskonzentration korreliert sind.

Zur dermalen Penetration von tert-Butylacetat liegen keine experimentellen Daten vor. Für die unverdünnte isomere Verbindung n-Butylacetat wurde in vitro mit Humanhaut ein Flux von 1,6 g pro m² und Stunde (entsprechend 0,16 mg pro cm² und Stunde) ermittelt (Ursin et al. 1995; siehe Begründung „n-Butylacetat“ 1999). Modellrechnungen liefern für diese Verbindung dermale Fluxe von 0,808; 0,055 und 0,056 mg pro cm² und Stunde (Fiserova-Bergerova et al. 1990; Guy und Potts 1993; Wilschut et al. 1995). Die in analoger Weise für tert-Butylacetat errechneten dermalen Fluxe betragen 0,766; 0,052 und 0,054 mg pro cm² und Stunde. Die rechnerisch ermittelten Fluxe von tert-Butylacetat und n-Butylacetat unterscheiden sich demnach kaum. Diese, auf sehr ähnliche bzw. identische physikochemische Daten (Wasserlöslichkeit, log K_{OW}, Molmasse) zurückzuführende Beobachtung dürfte auch auf die Situation in vivo zutreffen.

Sieben Tage nach der sechsstündigen Exposition von Ratten gegen 100 bzw. 1000 ml [¹⁴C]-tert-Butanol/m³ (s. u.) wurden nur noch 0,7% bzw. 0,2% der inhalierten Dosis in

den untersuchten Geweben (Nieren, Larynx, Leber, Lunge, Nasengewebe, Milz, Trachea und Fett) bestimmt, wobei sich in Geweben des Atemtraktes (Nasengewebe, Larynx und Trachea) und im Fettgewebe die höchsten Konzentrationen befanden. Da bei einer zehnmal höheren Konzentration weniger als zehnmal so viel Radioaktivität in den Geweben nachgewiesen werden konnte, halten die Autoren eine teilweise Sättigung von Aufnahme und Metabolismus bei höheren Konzentrationen für möglich (Cruzan und Kirkpatrick 2006).

Das aufgenommene tert-Butylacetat wurde nach Metabolisierung überwiegend mit dem Urin ausgeschieden (89% und 70% der berechneten Dosis, die nach Exposition gegen 100 bzw. 1000 ml/m³ inhaliert wurde). Die Ausscheidung verlief schnell, mit mehr als 80% innerhalb der ersten 24 Stunden. Mit der Luft wurden 5% bzw. 27% der aufgenommenen Dosis überwiegend als unverändertes tert-Butylacetat in den ersten 12 Stunden nach der Exposition abgeatmet. Nur 0,6% bzw. 3% der inhalierten Menge wurden als CO₂ identifiziert. Die Abatmung während der Exposition wurde nicht gemessen (Cruzan und Kirkpatrick 2006).

3.2 Metabolismus

An Nasengeweben von Ratten konnte für alle Butylacetat-Isomeren gezeigt werden, dass eine durch verschiedene Esterasen katalysierte Hydrolyse zu den entsprechenden Butylalkoholen und zu Essigsäure nach Kontakt mit den Schleimhäuten stattfindet. Dabei verringerte sich die Hydrolysegeschwindigkeit mit zunehmendem Verzweigungsgrad und beträgt für tert-Butylacetat 42 nmol/mg Protein und Minute (Begründung 1999).

In einer neueren Studie wurden Gruppen von je sechs männlichen Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden lang gegen 100 ml [¹⁴C]-tert-Butylacetat/m³ (ca. 2% der LC₅₀) oder 1000 ml/m³ (ca. 20% der LC₅₀) „nose-only“ exponiert. Unmittelbar nach Expositionsende wurden zwei Tiere pro Gruppe getötet. Bei den übrigen Tieren wurden in unterschiedlichen Zeitintervallen insgesamt sieben Tage lang Urin, Faeces und Ausatemluft gesammelt, um die darin verbliebene Radioaktivität zu bestimmen.

Der Metabolismus verläuft über zwei Hauptwege: die Hydroxylierung der tert-Butyl-Einheit zum 2-Hydroxymethylisopropylacetat oder die Hydrolyse des Esters zum tert-Butanol. Das 2-Hydroxymethylisopropylacetat wird frei oder als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden oder zur 2-Hydroxyisobuttersäure umgewandelt. tert-Butanol wird entweder glucuronidiert oder ebenfalls zur 2-Hydroxyisobuttersäure umgewandelt. Freies tert-Butanol wurde nicht im Urin nachgewiesen. Der Hauptmetabolit war 2-Hydroxyisobuttersäure, die bei beiden Konzentrationen 59% der Metaboliten im Urin darstellte. Da dieser Metabolit entweder aus 2-Hydroxymethylisopropylacetat oder aus tert-Butanol entstehen kann, kann nicht eindeutig entschieden werden, welcher der beiden Metabolismuswege bedeutender ist. Aufgrund der gebildeten Metaboliten wird tert-Butylacetat bei 100 ml/m³ überwiegend hydroxyliert (insgesamt 24% aller Metaboliten), während die Esterhydrolyse bei 1000 ml/m³ überwiegt (insgesamt 23% aller Metaboliten). Insgesamt wird der Ester zu 70–80% gespalten. Als dritter Metabolismusweg, der aber eine geringere Rolle spielt, wird die Oxidation der Acetat-Einheit (1,3% bei 100 ml/m³; 0,6% bei 1000 ml/m³), gefolgt von Glucuronidierung angegeben (Abbildung 1; Cruzan und Kirkpatrick 2006).

4 tert-Butylacetat

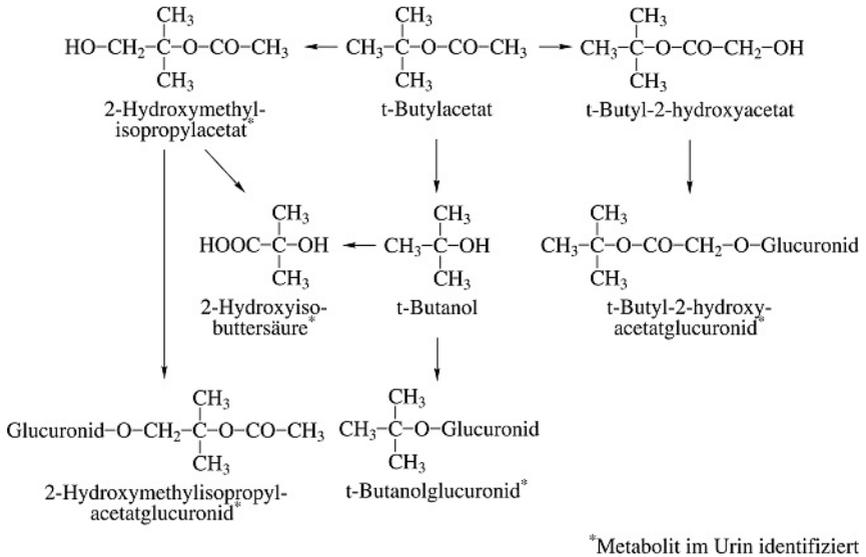


Abb. 1. Metabolisierung von tert-Butylacetat in Ratten nach Exposition gegen 100 oder 1000 ml/m³ (nach Cruzan und Kirkpatrick 2006)

Zusammenfassung

Inhalierter tert-Butylacetat wird schnell resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden oder abgeatmet. Bei höheren Konzentrationen kommt es zu einer Sättigung des Metabolismus. Da sieben Tage nach der Exposition nur noch geringe Mengen an tert-Butylacetat in den Geweben gemessen werden konnten, ist von effektiver Metabolisierung und Elimination auszugehen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten wiederholte Exposition, allergene Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Einmalige Exposition

In einer Probandenstudie mit 13 Männern und 16 Frauen wurde als Geruchsschwelle für tert-Butylacetat 0,008 ml/m³ ermittelt. Diese Schwelle ist definiert als die Konzentration, bei der die Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% die Geruchsprobe von tert-Butylacetat korrekt wahrnahmen (Cain und Schmidt 2009).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

In einer Studie mit 26 Probanden wurde die chemosensorische Reizwirkung von tert-Butylacetat auf die Schleimhäute der Augen ermittelt. Dazu erfolgte eine bis zu zehnstündige Exposition der Augen mit verschiedenen Konzentrationen (21–670 ml/m³). Die Konzentration, bei der die Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% die trigeminale Stimulation an den Schleimhäuten der Augen richtig angaben, betrug 177 ml/m³. Die methodische Qualität der Studie ist exzellent, und es kann ein Vergleich zur chemosensorischen Potenz von n-Butylacetat gezogen werden. Für die Geruchs- und die Augenreizungsschwellen lagen die Werte für n-Butylacetat unterhalb der Werte von tert-Butylacetat, wobei die Schwelle für Augenreizung (113 im Vergleich zu 177 ml/m³) die relevante Angabe für die MAK-Wert-Ableitung ist. Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht, und für die Schwellen ergaben sich ähnliche interindividuelle Variationen, gemessen als geometrische Standardabweichung (Cain und Schmidt 2009). Die Ergebnisse der psychophysischen Studie liefern somit starke Argumente dafür, dass die sensorischen Augenreizungen durch tert-Butylacetat ähnlich stark sind wie die von n-Butylacetat, evtl. sogar etwas geringer ausfallen.

Für n-Butylacetat liegt eine weitere kontrollierte Probandenstudie mit längerer Expositionsdauer vor (Iregren et al. 1993; siehe Begründung „n-Butylacetat“ 1999). Teil dieser umfangreichen Studie waren vierstündige Expositionen von zwölf jungen, gesunden Probanden gegen 700 mg n-Butylacetat/m³ (ca. 145 ml/m³). Neben der psychometrischen Skalierung chemosensorischer Effekte (Ratings für Reizungen der Augen und oberen Atemwege) wurden auch verschiedene physiologische Messungen verwendet. Die Ratings für Augen- und Nasenreizungen waren im Vergleich zur Kontrollbedingung (0 ml/m³) nicht signifikant erhöht. Die physiologischen Messungen der Augenreizungen (u. a. Lidschlussfrequenz, Rötungen der Augen) zeigten uneinheitliche Ergebnisse, da auch bei Probanden der Kontrollgruppe Veränderungen zu beobachten waren (z. B. Reduktion der Dicke der Lipidschicht am Auge). Bei der Bewertung der photographisch dokumentierten Augenrötung war bei Exposition gegen 145 ml/m³ bei 50% der Probanden eine Zunahme der Rötung zu beobachten, während dies nur bei 17% der Probanden der Kontrollgruppe der Fall war. Statistisch war dieser Unterschied nicht signifikant, und eine Quantifizierung der Augenrötung wurde ebenfalls nicht vorgenommen. Da nur qualitative Veränderungswerte verglichen wurden, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Rötung nach Exposition gegen 145 ml/m³ stärker war als in der Kontrollgruppe. Bei der Lidschlussfrequenz, die nur im Experiment II mit 290 ml/m³ für 20 Minuten gemessen wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollbedingung. Diese physiologische Messung bestätigt somit die von den Probanden angegebene sehr geringe Augenreizwirkung. Im vierstündigen Experiment gaben die Probanden statistisch signifikant stärkere Rachenreizungen und Atemschwierigkeiten („difficult to breathe“) an. Über die vierstündige Expositionsdauer verringerten sich diese ohnehin schon sehr geringen Symptombelastungen und lagen teilweise unterhalb denen der Kontrollbedingung. Die Messung der FEV₁ mittels Spirometrie wurde durch die Exposition gegen n-Butylacetat nicht verändert. Der Geruch von n-Butylacetat wurde ebenfalls deutlich wahrgenommen, doch auch hier deuten die Symptomverläufe auf eine Adaptation hin (Iregren et al. 1993; siehe Begründung „n-Butylacetat“ 1999). Die methodische Qualität der Studie ist sehr gut, und für die Effektmessung werden auch „objektive“ Verfahren verwendet. Die chemosensorischen Effekte

6 tert-Butylacetat

bei 145 ml/m³ sind sehr gering ausgeprägt und lassen den Schluss zu, dass die NOAEC für lokale Wirkungen in dieser Studie 145 ml/m³ war. Aufgrund der eher geringeren Reizwirkung von tert-Butylacetat ist zu erwarten, dass dessen entsprechende NOAEC ebenfalls in diesem Bereich liegt.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die LC₅₀ für Sprague-Dawley-Ratten nach vierstündiger Exposition liegt über 470 ml/m³ (ECHA 2012), nach sechsstündiger „nose-only“-Exposition betrug sie ca. 4200 ml/m³. Etwa eine Stunde nach Behandlungsbeginn zeigten die Tiere verstärkte Atmung, Torkeln, Tremor und Lethargie. Die überlebenden Tiere erschienen 24 Stunden nach Behandlungsbeginn bis zum 14 Tage späteren Beobachtungsende normal. Der Tod der Tiere wurde auf eine Lungenstauung zurückgeführt. Für männliche CD-1-Mäuse liegt die 6-Stunden-LC₅₀ über 3000 ml/m³ (Ganzkörperexposition). Die Tiere waren hypotaktiv, hatten Zuckungen, eine erschwerte Atmung sowie eine erhöhte Atemfrequenz (Cruzan und Kirkpatrick 2006; Lyondell Chemical Company 2007).

Für tert-Butylacetat wird eine RD₅₀ von 15 959 ml/m³ bei Mäusen angegeben. Die RD₅₀ für n-Butylacetat beträgt 733 ml/m³ (Alarie et al. 1998). Somit ist für das tert-Butylacetat im Vergleich zum n-Butylacetat von einer geringeren Reizwirkung auf den Atemtrakt auszugehen (vgl. Abschnitt 4).

5.1.2 Orale Aufnahme

Für männliche Wistar-Ratten wurde eine orale LD₅₀ von 4100 mg/kg KG, für weibliche Wistar-Ratten von 4750 mg/kg KG und für beide Geschlechter von 4500 mg/kg KG ermittelt. Als klinische Symptome traten ZNS-Depression, wie Ataxie, Lethargie und Koma auf. Einige Organe der verendeten Tiere wiesen Verfärbungen auf (Lunge mit roten Bereichen oder dunkler als normal, Milz und Nieren blass, Leber mit blassen Bereichen oder dunkler als normal, rotgefärbter Gastrointestinaltrakt, feuchte und gefärbte Bereiche in Nase und Maul (ECHA 2012).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Je fünf männliche und weibliche Neuseeländer-Kaninchen wurden mit 2000 mg tert-Butylacetat/kg KG für 24 Stunden okklusiv behandelt. Todesfälle traten nicht auf. Drei von zehn Tieren hatten in der ersten Woche nach der Behandlung Durchfall. Weitere klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Die Tiere nahmen bis zum 14. Studientag an Gewicht zu. An keiner der behandelten Stellen wurden Reizungen beobachtet. Bei der Nekropsie wurden nur bei einem weiblichen Tier Auffälligkeiten an der Niere (mäßige Vernarbung) festgestellt. Der dermale LD₅₀-Wert lag damit über 2000 mg/kg KG (ECHA 2012).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer 14-Tage-Inhalationsstudie wurden jeweils fünf weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten gegen 0, 120, 435 oder 1635 ml tert-Butylacetat/m³ exponiert. Die „nose-only“-Behandlung erfolgte sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche. Die Tiere zeigten keine klinischen Anzeichen einer toxischen Wirkung. Effekte auf Körpergewicht, Futter- oder Wasserverbrauch wurden nicht beobachtet. Bei den weiblichen Tieren wurde kein behandlungsbedingter Effekt festgestellt. Bei den männlichen Tieren der 1635-ml/m³-Gruppe waren die absoluten Lebergewichte erhöht, die relativen Organgewichte wurden nicht bestimmt. Eine Hypertrophie der Hepatozyten wurde ab der mittleren Konzentration beobachtet. Die Nierentubuli der männlichen Tiere aller mit tert-Butylacetat behandelter Gruppen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ein zunehmendes Ausmaß an hyalinen Tröpfchen auf, was auf α 2u-Globulin-Nephropathie zurückgeführt werden kann (s. u.). Die NOAEC für Leberhypertrophie beträgt 120 ml/m³ (Cruzan und Kirkpatrick 2006; Lyondell Chemicals Worldwide 2000).

In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie wurden für die Ganzkörperexposition der Sprague-Dawley-Ratten 0, 100, 400 oder 1600 ml tert-Butylacetat/m³ eingesetzt. Jeweils zehn Tiere pro Geschlecht und Gruppe wurden an 90 aufeinanderfolgenden Tagen sechs Stunden pro Tag behandelt. Aufgrund der Beobachtungen aus der Konzentrationsfindungs-Studie und den Ergebnissen aus Studien mit strukturell verwandten Stoffen wie tert-Butanol wurden die Endpunkte Neurotoxizität („open field using modified functional observational battery (FOB)“ vor und nach drei- und zwölfwöchiger Exposition, lokomotorische Aktivität vor und nach zwölfwöchiger Exposition), Immuntoxizität, Schilddrüsentoxizität (Untersuchung der Schilddrüsenhormone in einer Satelliten-gruppe nach 4 Wochen) und Nierentoxizität mit spezieller Methode zum Nachweis der α 2u-Globulin-Nephropathie ausführlich untersucht. Bei den männlichen Tieren aller Behandlungsgruppen war der Nachweis dieser speziellen Nephropathie positiv, jedoch ohne eindeutige Konzentrations-Wirkungs-Beziehung. Die mikroskopische Untersuchung der Gewebe und Organe einschließlich Nasenhöhle ergab keinen adversen Befund. Die NOAEC für Effekte – ausgenommen die α 2u-Globulin-Nephropathie – lag bei männlichen und weiblichen Ratten bei 400 ml/m³, bedingt durch erhöhte Nebennieren- und Lebergewichte bei beiden Geschlechtern sowie vorübergehend verzögerte Körpergewichtsentwicklung, reduzierte Futteraufnahme und erhöhte motorische Aktivität nach zwölfwöchiger Exposition bei den männlichen Tieren bei 1600 ml/m³. Es gab keine Hinweise auf Immuntoxizität oder Toxizität auf die Schilddrüse. Klinische Auffälligkeiten wie in der Mäuse-Studie (s. u.) wurden nicht festgestellt. Die Ratten wurden während und eine Stunde nach der Exposition beobachtet (Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2011).

Die an 14 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils sechsstündige Ganzkörper-Exposition von CD1-Mäusen gegen 0, 190, 375, 750 oder 1500 ml tert-Butylacetat/m³ ergab eine NOAEC für weibliche Mäuse von 190 ml/m³ und für männliche Mäuse von 375 ml/m³. Bei den weiblichen Mäusen wurden ab 375 ml/m³ eine minimale Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten und erhöhte relative und absolute Lebergewichte beobachtet. Die relative Lebergewichtszunahme lag bei der 375- und 750-ml/m³-Gruppe unter 10% (9 bzw. 8%) und zeigte keine eindeutige Konzentrations-Wirkungs-Beziehung.

8 tert-Butylacetat

Obwohl bei dieser Konzentration nur ein Tier von der Hypertrophie betroffen war, wird von den Autoren 375 ml/m³ als LOAEC angesehen, da gezeigt werden konnte, dass die Hypertrophie mit den erhöhten Lebergewichten korrelierte. Es ist somit von einem behandlungsbedingten Effekt auszugehen, dessen Inzidenz mit der Konzentration zunimmt. Die männlichen Tiere der Hochdosisgruppe zeigten ebenfalls hypertrophierte Hepatozyten (Cruzan und Kirkpatrick 2006; Lyondell Chemical Company 2007). Die NOAEC betrug 190 ml/m³.

Je 30 CD1-Mäuse pro Geschlecht wurden an sechs Stunden pro Tag, sieben Tage pro Woche, gegen 0, 100, 400 oder 1600 ml tert-Butylacetat/m³ Ganzkörper-exponiert. Während der vierten Expositionswoche erfolgte eine Zwischentötung, so dass insgesamt zehn Tiere pro Geschlecht und Gruppe über die gesamte Studiendauer von 90 Tagen exponiert wurden. Wie in der Rattenstudie (s. o.) erfolgte bei einer Satelliten-Gruppe die Messung von Schilddrüsenhormonen nach vier Wochen. Neurotoxikologische Untersuchungen (FOB) wurden nach neunwöchiger Behandlung durchgeführt. Die Leberzellproliferation wurde mittels immunhistochemischer Färbung untersucht (Lyondell Chemical Company 2006). Die mikroskopische Untersuchung der Gewebe und Organe einschließlich Nasenhöhle ergab keinen adversen Befund. In der 1600-ml/m³-Gruppe wurde bei den weiblichen Tieren eine geringfügig, statistisch nicht signifikant erhöhte Anzahl PCNA-positiver (siehe Tabelle 1) Hepatozyten beobachtet, was auf eine Leberzellproliferation hinweist. Ein Tier zeigte eine minimale zentrilobuläre Hypertrophie. Ferner wurde eine Degeneration der X-Zone der Nebennierenrinde beobachtet, die, obwohl sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad zunahm, von den Autoren als normaler Degenerationsprozess bewertet wurde, der häufig bei weiblichen Mäusen beobachtet wird. Bei den männlichen Tieren wurden reduzierte T4-Werte gemessen. Die Werte für TSH und T3 waren unverändert und die Schilddrüse histopathologisch unauffällig. Die Tiere zeigten jedoch während, aber vor allem nach der Exposition akute klinische Symptome wie Hyperaktivität und erhöhte Fellpflege, vereinzelt bei 100 ml/m³ und eindeutig substanzbedingt ab 400 ml/m³. In dieser Dosisgruppe traten bei wenigen Tieren während der Exposition zusätzlich erschwerte Atmung und Gleichgewichtsstörungen auf. Für die Symptome während der Exposition zeigt sich keine ausgeprägte Dosisabhängigkeit. Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass zumindest bei den weiblichen Tieren auch in der Kontrollgruppe während der „Exposition“ vereinzelt Symptome auftraten, die mit Hyperaktivität assoziiert wurden. Im Vergleich dazu war bei den Beobachtungen, die eine Stunde nach Expositionsende bei allen Tieren durchgeführt wurden, eine klare Dosisabhängigkeit zu beobachten. In der höchsten Dosisgruppe zeigten nahezu alle Tiere Hyperaktivitätssymptome. Für die zeitlichen Verläufe dieser Symptome während der zwölfwöchigen Exposition lassen sich für die 100- und 400-ml/m³-Gruppen keine Trends erkennen, die für eine Ab- oder Zunahme der Symptome sprechen. Aus diesen Zeitverläufen ergeben sich keine Hinweise darauf, dass die akuten Symptome durch die chemosensorische Wahrnehmung von tert-Butylacetat ausgelöst werden. In diesem Fall wären (a) stärkere Effekte während der Exposition und (b) systematische Veränderungen (Adaptation oder Sensitivierung) im Laufe der zwölf Versuchswochen zu erwarten. Beide Symptome und die Symptomzunahme im Verlauf des Untersuchungstags gelten als Hinweise auf akute neurotoxische Wirkungen, die möglicherweise auf die Butylalkohole zurückgeführt werden können. Mit der modifizierten FOB wurden diese Effekte durch Verhaltenstests (z. B. erhöhte Schreckreflexe) geprüft, es zeigten sich jedoch keine signifikanten

Tab. 1. Untersuchungen zur wiederholten Toxizität nach inhalativer Exposition gegen tert-Butylacetat

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition (ml/m ³)	Befunde	Literatur
Ratte , Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage , 0, 120, 430, 1643 ml/m ³ 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche „nose-only“	≥ 120 ml/m³ : ♂: Tubuli mit hyalinen Tröpfchen ↑ (α2u-Globulin-Nephropathie), NOAEC ≥ 430 ml/m³ : ♂: Hypertrophie der Hepatozyten 1643 ml/m³ : ♂: abs. Lebergew. ↑; ♀: Hypertrophie der Hepatozyten (1/5)	Cruzan und Kirkpatrick 2006; Lyondell Chemicals Worldwide 2000
Ratte , Sprague Dawley, 10 ♂, 10 ♀	90 Tage , 0, 100, 400, 1600 ml/m ³ 6 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche Ganzkörper	≥ 100 ml/m³ : ♂: rel. Nierengew. ↑, hyaline Tröpfchen ↑, α2u-Akkumulation (α2u-Globulin-Nephropathie) 400 ml/m³ : NOAEC 1600 ml/m³ : ♂, ♀: KG-Entw. u. Futteraufnahme ↓ (1. Woche), rel. Lebergew. ↑; ♂: abs. Nierengew. ↑, abs. u. rel. Nebennierengew. ↑, Basophilie der Nierentubuli ↑, motorische Aktivität ↑; ♀: rel. Nierengew. ↑, abs. Lebergew. ↑	Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2011
Maus , CD-1, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage , 0, 190, 375, 750, 1500 ml/m ³ 6 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche Ganzkörper	190 ml/m³ : NOAEC 375 ml/m³ : ♀: rel. u. abs. Lebergew. ↑, Hypertrophie zentrilobulärer Hepatozyten (1/5) ≥ 750 ml/m³ : ♀: Hyperaktivität, übermäßige Fellpflege, rel. u. abs. Lebergew. ↑, Hypertrophie zentrilobulärer Hepatozyten (2/5) 1500 ml/m³ : ♂, ♀: Hypoaktivität, Gleichgewichtsstörung, Hypertrophie zentrilobulärer Hepatozyten (3/5 ♂, 5/5 ♀); ♂: subakute Entzündung der Lunge, braune Pigmenteinlagerung im Zytoplasma der Alveolar-Makrophagen (Folge von Blutung; 1/5)	Cruzan und Kirkpatrick 2006; Lyondell Chemical Company 2007
Maus , CD-1, 30 ♂, 30 ♀, davon je 10 die gesamte Studiendauer	90 Tage , 0, 100, 400, 1600 ml/m ³ 6 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche Ganzkörper Zwischentötung nach 4 Wochen	100 ml/m³ : keine akuten oder systemischen Effekte, NOAEC ≥ 400 ml/m³ : ♂, ♀: akute, klinische Symptome (Hyperaktivität, gesteigerte Fellpflege) 1600 ml/m³ : ♂, ♀: rel. Lebergew. ↑; ♂: T4 ↓; ♀: abs. Lebergew. ↑, zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten (1/10), PCNA-positive Hepatozyten ↑, Degeneration der X-Zone der Nebennierenrinde	Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2006

PCNA: „proliferating cell nuclear antigen“ (immunhistochemische Methode zur Bestimmung der Leberzellproliferation)

Unterschiede zwischen den Gruppen. In der 90-Tage-Studie mit Ratten wurde bei den männlichen Tieren der höchsten Expositionsgruppe (1600 ml/m³) nach zwölfwöchiger Exposition eine erhöhte motorische Aktivität festgestellt. Dieser Befund spricht für einen Zusammenhang zwischen den auch bei Mäusen auftretenden vorübergehenden Symptomen und der Exposition gegen tert-Butylacetat. Aufgrund vorübergehender,

10 tert-Butylacetat

akuter neurotoxischer Symptome nach Exposition gegen 400 ml/m³ beträgt die NOAEC nach wiederholter inhalativer Exposition von Mäusen 100 ml/m³.

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Es liegen nur zwei Studien mit trächtigen Sprague-Dawley-Ratten vor (siehe Abschnitt 5.5.2).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die hautreizende Wirkung von tert-Butylacetat wurde an sechs Neuseeländer-Kaninchen unter vierstündigen, semi-okklusiven Bedingungen getestet. Die bei vier von sechs Tieren 24 Stunden nach Ende der Applikation beobachteten, sehr schwachen Rötungen (Score 1 von maximal 4) waren nach 48 Stunden nicht mehr sichtbar. tert-Butylacetat wurde als nicht hautreizend bewertet (DECOS 2001; ECHA 2012).

5.3.2 Auge

Bei sechs männlichen Neuseeländer-Kaninchen wurden 0,1 ml tert-Butylacetat in den Konjunktivalsack eines Auges appliziert. Eines der Tiere wies eine Hornhauttrübung auf (reversibel nach zwei Tagen), bei drei Tieren wurde Iritis festgestellt (reversibel nach zwei Tagen) und alle Tiere hatten Bindehautrötung (reversibel nach drei Tagen). Die Draize-Scores betragen 14,5; 6,8; 2,0 und 0 von maximal 110 nach einer Stunde, 24, 48 und 72 Stunden sowie nach sieben Tagen. tert-Butylacetat wurde als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2012). In einer weiteren Studie führte tert-Butylacetat (0,1 ml) bei allen fünf Neuseeländer-Kaninchen nur zu einer schwachen Bindehautrötung, die 96 Stunden andauerte. Die Draize-Scores betragen 4,8; 3,6; 2,0; 2,0; 1,6 und 0 (Beobachtungszeit: eine Stunde, 24, 48, 72, 96 Stunden und sieben Tage) (DECOS 2001).

5.4 Allergene Wirkung

tert-Butylacetat war negativ in einem Bühler-Test mit der unverdünnten Substanz, allerdings wurden lediglich zehn anstelle von 20 männlichen Hartley-Meerschweinchen getestet. Bei einem von zehn Tieren wurde 24 Stunden nach Ende der Auslösebehandlung, nicht jedoch nach 48 Stunden, ein leichtes Erythem beobachtet (DECOS 2001; ECHA 2012).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Zeitgleich mit der 13-wöchigen Inhalationsstudie (siehe Abschnitt 5.2.2) erfolgte auch eine Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422. Je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden gegen 0, 100, 400 oder 1600 ml tert-Butylacetat/m³ exponiert. Die Exposition begann 70 Tage vor der Verpaarung und dauerte bei den männlichen Tieren insgesamt 109 bis 110 Tage bis zum Ende der Verpaarungszeit, bei den weiblichen Tieren 108 bis 119 Tage bis zum 20. Tag der Trächtigkeit sowie Fortsetzung am fünften Laktationstag. Pränante postnatale Entwicklungsschritte (Schneidezahndurchbruch, Aufrichtungsverhalten, Haarwachstum, Entfaltung der Ohrmuschel, Augenöffnung) wurden bei den F1-Nachkommen untersucht. Die Exposition der F1-Generation (ein Tier pro Geschlecht und Wurf) erfolgte nach der Entwöhnung vom 22. bis zum 26. Postnataltag. Während der ersten sieben Behandlungswochen war die Futtermittelaufnahme bei den männlichen F0-Tieren der Hochdosisgruppe leicht verringert, was zu einer verzögerten Körpergewichtszunahme in den ersten drei Expositionswochen führte. Bei den weiblichen F0-Tieren dieser Gruppe trat eine verzögerte Körpergewichtszunahme während des 4. bis zum 7. Laktationstags auf, was mit dem erneuten Beginn der Exposition am 5. Laktationstag erklärt wurde. Auch bei den Tieren der F1-Generation, die nach der Entwöhnung gegen 1600 ml/m³ exponiert wurden, wurde vorübergehend eine im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Körpergewichtszunahme beobachtet (2 g bei den Exponierten, 4 g bei der Kontrolle), die von den Autoren als toxikologisch nicht relevant bewertet wurde. Die Spermienparameter (Spermienanzahl, Spermienproduktionsrate, Motilität), die Spermienmorphologie sowie die Reproduktionsparameter (Verpaarung, Fertilität, Kopulation und Trächtigkeitsraten) der F0-Generation waren unbeeinflusst. Ebenso blieb die Zeit zwischen Verpaarung und Befruchtung, die Zykluslänge und Gestationslänge unbeeinflusst. Die NOAEC für Fertilität und Fetotoxizität beträgt in dieser Studie somit 1600 ml/m³ (Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2011).

In der bereits in Abschnitt 5.2.2 ausführlich beschriebenen 13-Wochen-Inhalationsstudie wurde der Östruszyklus weiblicher CD-1-Mäuse täglich ab der zehnten Woche bestimmt. Die Länge des Zyklus blieb unverändert. Die Reproduktionsorgane beider Geschlechter waren ohne Befund (Lyondell Chemical Company 2006). Auch bei Ratten waren die Reproduktionsorgane nach 13-wöchiger inhalativer Exposition histopathologisch unauffällig (Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2011).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Inhalation

In der bereits in Abschnitt 5.5.1 beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden Sprague-Dawley-Ratten gegen 0, 100, 400 oder 1600 ml tert-Butylacetat/m³ täglich 6 Stunden pro Tag exponiert. Die Exposition begann 70 Tage vor der Verpaarung und dauerte bei den männlichen Tieren insgesamt 109 bis 110 Tage bis zum Ende der Verpaarungszeit, bei den weiblichen Tieren 108 bis 119 Tage bis zum 20. Tag der Trächtigkeit. Bei den Nachkommen wurden keine Effekte auf die Zahl und das Gewicht der Jungtiere bei der Geburt, auf die postnatale Mortalität sowie auf die pränanten postnatalen Entwicklungsschritte (Schneidezahndurchbruch,

12 tert-Butylacetat

Aufrichtungsverhalten, Haarwachstum und Entfaltung der Ohrmuschel, Augenöffnung) bis zur höchsten Konzentration von 1600 ml/m³ gefunden. Es wurde keine Maternaltoxizität beobachtet (Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2011). Teratogenität und skelettale Variationen wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Oral

Zwischen 20 und 22 weibliche trächtige Sprague-Dawley-Ratten wurden vom 6. bis zum 19. Tag der Trächtigkeit mit 0, 400, 800 oder 1600 mg tert-Butylacetat/kg KG und Tag per Schlundsonde behandelt (Yang et al. 2007). Die Schnittentbindung erfolgte am 20. Tag. Die Dosierungen wurden mit Hilfe einer Vorstudie festgelegt, bei der Dosierungen von bis zu 1000 mg/kg KG und Tag weder zu maternaltoxischen noch zu entwicklungstoxischen Effekten führten, sich bei 1500 mg/kg KG Effekte auf das Körpergewicht der Muttertiere und der Feten zeigten und bei 2000 mg/kg KG erhebliche systemische Toxizität zwischen dem 6.–8. Tag der Trächtigkeit bei den Muttertieren auftrat. In der Hauptstudie wurden maternaltoxische Effekte, wie Piloarrektion, abnorme Haltung, reduzierte lokomotorische Aktivität, rötliche Tränen, rötlicher vaginaler Ausfluss, Nasenbluten und Koma, nur in der Hochdosisgruppe beobachtet. Zwei Tiere dieser Gruppe verendeten zwischen dem 7. und 9. Tag der Trächtigkeit. Die Nekropsie zeigte eine Weitung des Magens, Leberhypertrophie sowie Stauungen bzw. Blutungen im Dünndarm. Nach Behandlungsbeginn verloren die Tiere der Hochdosisgruppe zunächst an Gewicht, insgesamt war die Körpergewichtsentwicklung während der Behandlung verzögert. Auch die Muttertiere der mittleren Dosisgruppe nahmen im Vergleich zu den Kontrolltieren langsamer zu jedoch ohne statistische Signifikanz. Der Futterverbrauch war in der Hochdosisgruppe zwischen dem 6. und 9. Tag der Trächtigkeit reduziert. Die relativen und absoluten Gewichte von Leber und Nebennieren waren erhöht, das absolute Thymusgewicht im Vergleich zur Kontrolle erniedrigt. Der NOAEL für Maternaltoxizität beträgt somit 800 mg/kg KG und Tag. Das Körpergewicht der männlichen Feten der 1600-mg/kg-Gruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erniedrigt. Bei den weiblichen Nachkommen war es ebenfalls reduziert, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bei den Nachkommen wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Als viszerale Veränderungen waren die Häufigkeiten von erweiterten Harnleitern bei den Feten der 400- und der 1600-mg/kg-Gruppe statistisch signifikant erhöht, nicht dagegen bei den Feten, deren Muttertiere mit 800 mg/kg KG und Tag behandelt worden waren (Kontrolle, niedrigste bis höchste Dosisgruppe: 1/118, 9/118, 6/124, 9/120). Es zeigte sich keine Dosisabhängigkeit für diesen Effekt, und die Werte lagen nach Angaben der Autoren innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle, wobei dieser nicht aufgeführt wurde (Yang et al. 2007). Die erhöhten Inzidenzen an erweiterten Harnleitern können aufgrund der nicht in der Stärke zunehmenden Befunde auch als Rückstau kurz vor der Geburt interpretiert werden. Eine klare Entscheidung kann aber nicht getroffen werden, da die historischen Kontrolldaten nicht angegeben sind.

Obwohl die Gesamtanzahl an Feten mit skelettalen Variationen und die Anzahl an Würfen mit betroffenen Feten sich statistisch nicht signifikant von denen der Kontrolle unterschieden, war in den beiden höchsten Dosisgruppen die Anzahl an Feten mit individuellen skelettalen Variationen statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Anzahl an kurzen zusätzlichen Rippen, Kontrolle, niedrigste bis höchste Dosisgruppe: 14 (11,8%), 23 (18,4%), 43 (31,9%), 56 (42,4%), die Anzahl an vollständi-

gen zusätzlichen Rippen (1, 0, 2, 2) war dabei nicht erhöht). Auch gab es Anzeichen für reduzierte Ossifikation des fetalen Skeletts: Die Ossifikation der Wirbel war in der 800-mg/kg-Gruppe und die der Wirbel sowie der Mittelhandknochen in der 1600-mg/kg-Gruppe statistisch signifikant vermindert. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt somit bei 400 mg/kg KG und Tag und damit unter der Dosis, die in dieser Studie zu maternaltoxischen Effekten führt (Yang et al. 2007). Alle Auswertungen wurden auf Fetenbasis durchgeführt und die übliche, Guideline-konforme Auswertung auf Wurfbasis, die den Befund untermauern könnte, ist nicht angegeben. Eine Aussage, ob die marginalen, nur wenige Lokalisationen betreffenden fetotoxischen Effekte auf die Maternaltoxizität zurückzuführen sind, ist aufgrund dieser Auswertung nicht möglich. Möglicherweise beeinflusst aber auch die größere, statistisch nicht signifikante Wurfgröße in der mittleren und hohen Dosisgruppe das Fetengewicht (durchschnittliche Wurfgröße \pm Standardabweichung, Kontrolle, niedrige bis höchste Dosisgruppe: $11,7 \pm 2,96$; $12,2 \pm 1,84$; $13,0 \pm 1,64$; $12,6 \pm 2,68$). Die beobachtete verzögerte Ossifikation wiederum kann mit den geringeren Fetengewichten zusammenhängen.

Wegen der teilweise nicht detailliert genug und an manchen Stellen fehlerhaft erscheinenden Darstellung zur Toxizität bei den Muttertieren, die nur in der höchsten Dosisgruppe erheblich war, ist der von den Autoren angegebene NOAEL für Maternaltoxizität von 800 mg/kg KG in Frage zu stellen. Diese Einschätzung wird unterstützt durch die Studie von LyondellBasell Industries (2008) (s. u.), in der bei dieser Dosierung statistisch signifikant verringerte Körpergewichtszunahmen beschrieben werden.

In einer weiteren Studie, die zur Feststellung eines NOAEL für Maternaltoxizität und unter gleichen Bedingungen wie die Studie von Yang et al. (2007) an je 22 Sprague-Dawley-Ratten mit 0, 400, 800, 1000 oder 1600 mg tert-Butylacetat/kg KG und Tag per Schlundsonden-Gabe durchgeführt wurde, zeigten sich bereits bei der niedrigsten Dosis Tränen- und Speichelfluss und ab 800 mg/kg KG und Tag Verhaltensänderungen in Form von Spreizen der Hinterbeine, Zehenspitzenang etc. sowie vom 6. bis zum 9. Gestationstag verringerte Körpergewichtszunahmen. In der höchsten Dosisgruppe waren die Muttertiere zusätzlich hyperaktiv, die Futteraufnahme war reduziert, die absoluten und relativen Gewichte von Leber, Nieren und Nebennieren erhöht sowie das Thymusgewicht erniedrigt. Bei den Feten betrug die Körpergewichte der Kontroll- und der Dosisgruppen 400, 800, 1000 und 1600 mg/kg KG und Tag $3,8 \pm 0,2$; $3,6 \pm 0,34$; $3,6 \pm 0,18$; $3,5 \pm 0,25$ und $3,4 \pm 0,21$ g und waren bei den Dosierungen 400 und 800 mg/kg KG und Tag um 5,1 bis 5,4% ($p=0,05$) und bei den beiden höheren Dosierungen um 7,7 bis 10,8% ($p=0,01$) im Vergleich zur Kontrolle reduziert. Die mittleren Wurfgrößen (\pm Standardabweichung) lagen dabei bei $14,4 \pm 2,22$ in der Kontrolle und $15,5 \pm 2,18$; $15,2 \pm 2,04$; $15,4 \pm 1,73$ und $15,9 \pm 2,01$ Feten pro Wurf in den Behandlungsgruppen. Weil die Änderungen des Körpergewichts in der 400- und 800-mg/kg-Gruppe innerhalb der historischen Kontrolldaten liegen und die Änderung mit 0,2 g relativ klein ist, schließen die Autoren, dass die Änderungen in den zwei unteren Dosisgruppen nicht substanzbedingt sind. Es wurden keine weiteren Effekte auf die untersuchten Wurfparameter bei den Feten festgestellt. Die Autoren leiten für die Maternaltoxizität einen NOAEL von unter 400 mg/kg KG und Tag und für die Fetotoxizität von 800 mg/kg KG und Tag ab (Faber et al. 2014; LyondellBasell Industries 2008). Möglicherweise beeinflusst aber auch die größere statistisch nicht signifikante Wurfgröße in der mittleren und hohen Dosisgruppe das Fetengewicht. In dieser Studie wurden die Teratogenität und skelettale Variationen nicht untersucht. Jedoch stellt die detaillierte

14 tert-Butylacetat

und differenzierte Auswertung der Maternaltoxizität die Ergebnisse zu den Effekten auf die Muttertiere in der Studie von Yang et al. (2007) in Frage (s. o.).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

tert-Butylacetat rief keine Mutationen im Standard-Salmonella-Mutagenitätstest mit den Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 oder TA1537 und in *E. coli* WP2uvrA/pKM101 in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 5000 µg/Platte hervor. Zytotoxizität trat bei der höchsten getesteten Konzentration, nicht jedoch bis 1500 µg/Platte auf (McGregor et al. 2005).

In menschlichen Lymphozyten, die drei oder 21 Stunden mit tert-Butylacetat-Konzentrationen von bis zu 1160 µg/ml (10 mM) in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems behandelt wurden, wurde keine Induktion von Chromosomenaberrationen beobachtet. Die dreistündige Behandlung der Zellen hatte keine Auswirkungen auf den Mitoseindex, nach 21-stündiger Behandlung betrug der Mitoseindex bei der höchsten getesteten Konzentration im Vergleich zur Kontrolle nur noch 50% (Cruzan und Kirkpatrick 2006; LyondellBasell Chemical Company 2008; WHO 2005).

5.6.2 In vivo

Die sechsstündige „nose-only“-Exposition von Sprague-Dawley-Ratten gegen tert-Butylacetat-Konzentrationen von 0, 93, 451 oder 2044 ml/m³ (analytisch bestimmt) führte nicht zu einer Induktion von Mikronuklei im Knochenmark. In der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit höchster Exposition wurden je zehn Tiere pro Geschlecht, in den übrigen Gruppen sowie der Positivkontrolle je fünf Tiere pro Geschlecht behandelt. Die Untersuchung der Tiere erfolgte 24 Stunden nach Expositionsende, für jeweils fünf Tiere pro Geschlecht der Kontroll- und der Hochdosisgruppe auch nach 48 Stunden. Eine toxische Wirkung auf das Knochenmark wurde nicht beobachtet (Cruzan und Kirkpatrick 2006; LyondellBasell Chemical Company 2008).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Kritische Effekte des tert-Butylacetats sind die Reizwirkung und die systemische Wirkung auf Leber und Niere. Ferner werden bei Mäusen vorübergehende Hyperaktivität und bei Ratten erhöhte lokomotorische Aktivität beobachtet.

MAK-Wert. Ausschlaggebend für die Höhe des MAK-Wertes sind Ergebnisse einer 90-Tage-Studie an Mäusen (Lyondell Chemical Company 2006). Die Tiere zeigten bei 400 und 1600 ml/m³ vorübergehende akute, neurotoxische Symptome, die eindeutig substanzbedingt waren. Bei der niedrigsten Konzentration von 100 ml/m³ waren nur vereinzelte Tiere betroffen, so dass diese Konzentration als NOAEC anzusehen ist und als Ausgangspunkt für die Ableitung des MAK-Wertes dient. Da dieser Wert von einer NOAEC aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, kann entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste 2013) ein MAK-Wert von 50 ml/m³ abgeleitet werden. In den 90-Tage-Studien treten systemische Wirkungen bei Mäusen und Ratten erst bei 1600 ml/m³ auf. Die bei den männlichen Ratten ab 100 ml/m³ beobachtete α 2u-Globulin-vermittelte Nephropathie ist nicht relevant für den Menschen, da dieser kein entsprechendes Protein besitzt (Hard et al. 1993). Der MAK-Wert in Höhe von 50 ml/m³ schützt auch vor der Reizwirkung von tert-Butylacetat (siehe „Spitzenbegrenzung“).

Spitzenbegrenzung. Wegen der vorübergehenden akuten neurotoxischen Symptome bei den Mäusen wird tert-Butylacetat in Kurzzeitwert-Kategorie II eingestuft. Die Halbwertszeit im Blut ist nicht bekannt, und es ist nicht klar, ob die Muttersubstanz oder ein Metabolit für die klinischen Effekte verantwortlich sind. Daher wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt. Bei der daraus resultierenden Konzentration von 100 ml/m³ ist nicht mit Reizeffekten zu rechnen, wie aus dem Vergleich der Reizwirkung von n-Butylacetat an Probanden (Iregren et al. 1993) und den Daten zur Augenreizwirkung von n-Butyl- und tert-Butylacetat (Cain und Schmidt 2009) hervorgeht.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit inhalativer Exposition (Lyondell Chemical Company 2011) traten bis zur höchsten getesteten Konzentration von 1600 ml tert-Butylacetat/m³ weder maternal- noch fetotoxische Effekte auf. Teratogenität und skelettale Variationen wurden in dieser Studie nicht untersucht. Mit Schlundsonden-Gabe liegt zu tert-Butylacetat eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten vor (Yang et al. 2007). Diese Studie weist einige Schwächen auf. Der von den Autoren angegebene NOAEL von 800 mg/kg KG für Maternaltoxizität wird durch die Folgestudie zur Überprüfung dieses Endpunkts (LyondellBasell Industries 2008) in Frage gestellt, in der ein LOAEL von 400 mg/kg KG für die Maternaltoxizität erhalten wurde. Einen Hauptkritikpunkt der Studie von Yang et al. (2007) stellt die Auswertung der skelettalen und viszeralen Befunde auf Feten- und nicht auf Wurfbasis dar.

In der Studie von Yang et al. (2007) wurden bei der Dosis von 800 mg/kg KG und Tag marginale fetotoxische Effekte, eine Zunahme an skelettalen Variationen (Anzahl an kurzen zusätzlichen Rippen) und eine reduzierte Ossifikation (Wirbelknochen, bei 1600 mg/kg KG zusätzlich Mittelhandknochen), festgestellt. Teratogenität wurde nicht beobachtet. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 400 mg/kg KG und Tag.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL bei der Ratte in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von

16 tert-Butylacetat

700 mg/m³ (146 ml/m³), die um das Dreifache höher ist als der MAK-Wert von 50 ml/m³.

Daraus ergäbe sich eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe B. Auch der NOAEL für Fetotoxizität von 800 mg/kg KG (Faber et al. 2014; LyondellBasell Industries 2008), der sich aufgrund reduzierter Körpergewichte der Feten ab 1000 mg/kg KG bei gleichzeitig vorliegender Maternaltoxizität ergeben hat, liefert nur einen sechsfachen Abstand zum MAK-Wert von 50 ml/m³.

Wegen der Schwächen der Entwicklungstoxizitätsstudie, die zudem aufgrund der Bolusgabe durch orale Applikation ein Worst-Case-Szenario darstellt, und der fehlenden Untersuchungen zu Variationen in der Screening-Studie werden zum Vergleich die Daten zum tert-Butanol, dem Metaboliten von tert-Butylacetat, für die Bewertung herangezogen. Laut einer Metabolismusstudie werden 13–23% als tert-Butanolglucuronid und ca. 58% als 2-Hydroxyisobuttersäure, einem der Hauptmetaboliten von tert-Butanol, aus inhaliertem tert-Butylacetat gebildet. In der Summe werden also 70–80% über bzw. zu tert-Butanol hydrolysiert. Bei inhalativer Exposition liegt bei höheren Konzentrationen (1000 ml/m³) eine unterproportionale Aufnahme vor (vgl. Abschnitt 3.1; Cruzan und Kirkpatrick 2006).

In einer Teratogenitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit inhalativer Exposition traten bei der niedrigsten getesteten Konzentrationen von 2000 ml **tert-Butanol**/m³ verringerte fetale Körpergewichte auf, ab 3500 ml/m³ war die Inzidenz an skelettalen Variationen (rudimentäre Halsrippe) erhöht (Nelson et al. 1989). Als 95%-BMDL wurde ein Wert von 1600 ml/m³ ermittelt (Nachtrag „tert-Butanol“ 2007), was einen 80fachen Abstand zum MAK-Wert von 20 ml tert-Butanol/m³ ergibt.

Aufgrund des übereinstimmenden Bildes an entwicklungstoxischen Effekten (skelettale Variationen, keine Teratogenität) ist davon auszugehen, dass die fetotoxischen Effekte, die in den Studien mit tert-Butylacetat beobachtet worden sind, auf dem Metaboliten tert-Butanol bzw. dessen Folgemetaboliten beruhen.

Unter Berücksichtigung der Metabolismusdaten lässt sich unter Annahme einer 100%-igen inhalativen Resorption von der NOAEC aus der Screening-Studie mit 1600 ml **tert-Butylacetat**/m³ eine Konzentration von maximal 1280 ml **tert-Butanol**/m³ abschätzen, daher sind entwicklungstoxische Wirkungen des tert-Butylacetats in Konzentrationen von bis zu 1600 ml/m³ nicht zu erwarten. Der Abstand zum MAK-Wert von tert-Butylacetat von 50 ml/m³ beträgt 32, daher wird tert-Butylacetat unter Zuhilfenahme der Daten zum tert-Butanol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Zur krebserzeugenden Wirkung liegen keine Daten vor. Daher erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. tert-Butylacetat ist in Bakterien nicht mutagen. In vitro und in vivo kommt es nicht zu einer klastogenen Wirkung. Es liegen daher keine Daten vor, die eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene begründen würden.

Hautresorption. Zur Bewertung der Hautresorption von tert-Butylacetat kann auf keine experimentellen Daten zurückgegriffen werden. Für die isomere Verbindung n-Butylacetat wurde mit Humanhaut in vitro ein Flux von 0,16 mg pro cm² und Stunde ermittelt. Dieser Flux liegt in einem Bereich, der sich auch bei der Anwendung von

Modellrechnungen auf eine gesättigte wässrige Lösung von tert-Butylacetat ergibt. Unter Zugrundelegung des für n-Butylacetat ermittelten Fluxes errechnet sich für eine ein-stündige Exposition beider Hände und Unterarme (Fläche 2000 cm²) eine Aufnahmemenge von 320 mg tert-Butylacetat. Aus einer achtstündigen inhalativen Exposition in Höhe des MAK-Wertes (240 mg/m³, 10 m³) resultiert dagegen eine Aufnahmemenge von 2400 mg. Eine Aufnahme toxikologisch relevanter Mengen an tert-Butylacetat durch Hautresorption ist deshalb unwahrscheinlich. Die Verbindung wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine Befunde beim Menschen zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung des tert-Butylacetats vor. Ein Bühler-test mit nur zehn Tieren verlief negativ. tert-Butylacetat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH (1998) Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol* 72: 125–140
- Cain WS, Schmidt R (2009) Can we trust odor databases? Example of t- and n-butyl acetate. *Atmos Environ* 43: 2591–2601
- Cruzan G, Kirkpatrick D (2006) Tertiary-butyl acetate metabolism, toxicity, and human health considerations. *Toxicol Environ Chem* 88: 405–421
- DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards) (2001) n-, iso-, sec-, and tert-Butyl acetate, Health based recommended occupational exposure limit, publication no 2001/03OSH, Health Council of the Netherlands, Den Haag, NL
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Information on Registered Substances. Dataset on tert-butyl acetate (CAS Number 540-88-5), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Faber W, Kirkpatrick D, Coder P, Li A, Borghoff S, Banton M (2014) Subchronic, reproductive, and maternal toxicity studies with tertiary butyl acetate (TBAC). *Regul Toxicol Pharmacol* 68: 332–342
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of α 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubular neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect* 99: 313–349
- Iregren A, Löf A, Toomingas A, Wang Z (1993) Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. *Am J Ind Med* 24: 727–742
- LyondellBasell Chemical Company (2008) Assessment of the potential risk of health effects from exposure to tertiary-butylacetate, LyondellBasell Chemical Company, Houston, TX, USA, unver-
öffentlicht
- LyondellBasell Industries (2008) A toxicity study of tert-butyl acetate (TBAC) in mated female rats. WIL Research Laboratories, WIL-14069, LyondellBasell Industries, Houston, TX, USA, <http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ReportSearchView/8768EB4D1D4006A38525777B006DA1B3>
- Lyondell Chemical Company (2006) A 13-week subchronic inhalation toxicity study of tertiary-butyl acetate in CD-1 mice. WIL Research Laboratories, WIL-14061, Lyondell Chemical Company, Houston, TX, USA

18 tert-Butylacetat

- Lyondell Chemical Company (2007) A two-week inhalation toxicity range-finding study of tertiary-butyl acetate in CD-1 mice. WIL Research Laboratories, WIL-14053, Lyondell Chemical Company, Houston, TX, USA
- Lyondell Chemical Company (2011) A combined 13-week subchronic inhalation toxicity study and reproductive toxicity screening test of tertiary-butyl acetate in rats. WIL Research Laboratories, WIL-14060, Lyondell Chemical Company, Houston, TX, USA
- Lyondell Chemicals Worldwide (2000) Tertiary-butyl acetate: 14 day repeat dose snout only inhalation toxicity range finding study in rats. Huntingdon Life Sciences Ltd., ACR 036/003332, Lyondell Chemicals Worldwide, Newtown Square, PA, USA
- McGregor DB, Cruzan G, Callander RD, May K, Banton M (2005) The mutagenicity testing of tertiary-butyl alcohol, tertiary-butyl acetateTM and methyl tertiary-butyl ether in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 565: 181–189
- Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Burg JR, Goad PT (1989) Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. *Fundam Appl Toxicol* 12: 469–479
- Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jenson PO, Christensen IJ, Ebbelhoej (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 56: 651–660
- WHO (World Health Organization) (2005) Butyl acetates. IPCS – Concise international chemical assessment document 64, WHO, Genf, <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad64.htm>
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Yang YS, Ahn TH, Lee JC, Moon CJ, Kim SH, Park SC, Chung YH, Kim HY, Kim JC (2007) Effects of tert-butyl acetate on maternal toxicity and embryo-fetal development in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 80: 374–382

abgeschlossen am 26.02.2014