

# Methoxyessigsäure

[625-45-6]

## Nachtrag 2016

<b>MAK-Wert (2008)</b>	<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 3,7 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2015)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption (2008)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (1998)</b>	<b>Gruppe B</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert (2008) für 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat</b>	<b>15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin im Urin</b>
Dampfdruck bei 20°C	1 – 1,8 hPa (ECHA 2013)
log K <sub>OW</sub>	– 0,68 (ber.; ECHA 2013)
pKa-Wert	3,57 (O'Flaherty et al. 1995)
pH-Wert	1,6 bei 100 g/l (ECHA 2013)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 3,7 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,27 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Methoxyessigsäure ist sowohl lokal als auch systemisch wirksam. Neue Studien sind seit dem Nachtrag von 2009 nicht hinzugekommen. Der MAK-Wert wurde 2008 in Analogie zum besser untersuchten Methoxyethanol festgesetzt, da Methoxyessigsäure der Metabolit von Methoxyethanol ist, der für die hämatotoxischen und reproduktionstoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Der MAK-Wert von Methoxyethanol wurde anhand des BAT-Werts festgelegt. Im Nachtrag von 2009 wurde darauf hingewiesen, dass bei einer Konzentration von 1 ml/m<sup>3</sup> die Reizwirkung nicht im Vordergrund steht.

Zur Ableitung von MAK-Werten für Stoffe, die auf den oberen Atemtrakt und die Augen wirken, zieht die Kommission seit dem Jahr 2014 ein auf physiologischen sowie empirischen Aspekten beruhendes Verfahren (Brüning et al. 2014) heran, in dem auch Kriterien für die Kategorisierung als sensorischer Reizstoff beschrieben sind. Anhand dieses Vorgehens wird der MAK-Wert überprüft.

## Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### Inhalative Aufnahme

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, nur über die Nase) mit 20, 60 und 160 mg Methoxyessigsäure/m<sup>3</sup> als Dampf (6,1; 15,8; 42 ml/m<sup>3</sup>) war die NOAEC 60 mg/m<sup>3</sup> bezüglich systemischer Effekte und Fertilitätsbeeinträchtigung bei Ratten. Die histologische Untersuchung der Nasen ergab folgende Befunde: Übergangsepithel- und Becherzellhyperplasien sowie Entzündungszellinfiltrate in Mucosa und Submucosa nahmen in Schweregrad und Inzidenz konzentrationsabhängig ab 60 mg/m<sup>3</sup> zu. Aufgrund der geringen Tierzahlen (5 Tiere pro Geschlecht und Gruppe) ist eine statistische Absicherung der Befunde jedoch nicht möglich (BG Chemie 1994 in Begründung 1998). Die NOAEC ist vermutlich im Bereich von 60 mg/m<sup>3</sup> (15,8 ml/m<sup>3</sup>), wobei aber bei einzelnen Tieren noch Befunde über die Kontrollinzidenz hinaus auftraten.

Methoxyessigsäure ist ähnlich sauer wie Ameisensäure (pKa 3,7). Die NOAEC für Ameisensäure beträgt 32 ml/m<sup>3</sup> nach 2 Wochen und 16 ml/m<sup>3</sup> nach 13 Wochen Exposition bei Ratten (Degeneration des olfaktorischen Epithels, nur bei je einer Ratte bei 32 ml/m<sup>3</sup> und 64 ml/m<sup>3</sup> in der 13-Wochen-Studie), bei Mäusen 32 ml/m<sup>3</sup> nach 2 und 13 Wochen (Begründung „Ameisensäure“ 1997). Es zeigt sich also keine deutliche Abnahme der NOAEC mit der Zeit. Ähnliches wird auch für Methoxyessigsäure erwartet.

#### Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Methoxyessigsäure ist an der Haut ätzend, die Augenreizwirkung wurde daher nicht geprüft.

#### Bewertung

Kritische Effekte sind hämatotoxische und reproduktionstoxische Wirkungen und Reizwirkungen.

**MAK-Wert.** Der MAK-Wert von 1 ml/m<sup>3</sup> wurde 2008 in Analogie zum besser untersuchten Methoxyethanol festgesetzt, da Methoxyessigsäure der Metabolit von Methoxyethanol ist, der für die hämatotoxischen und reproduktionstoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Die lokale Wirkung am Nasenepithel von Ratten wird neu bewertet. Folgt man dem Vorgehen wie es von Brüning et al. (2014) beschrieben wurde mit Berücksichtigung der angenommenen Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer, da Daten mit chronischer Exposition fehlen (1:6) und der Übertragung der nasalten Effekte auf den Menschen (1:3) resultiert aus der NOAEC von 15,8 ml/m<sup>3</sup> eine Konzentration von 0,9 ml/m<sup>3</sup>. Diese Konzentration errechnet sich auch, wenn von 6,1 ml/m<sup>3</sup> als sicherer NOAEC ausgegangen und ein ähnliches

Verhältnis von NOAEC aus der subakuten Studie mit Ameisensäure (32 ml/m<sup>3</sup>) zum MAK-Wert (5 ml/m<sup>3</sup>) zugrunde gelegt wird. In beiden Fällen bedeutet das, dass die lokale Wirkung in der gleichen Größenordnung liegt wie die systemische, abgeleitet aus dem BAT-Wert von Methoxyethanol, und der MAK-Wert von 1 ml/m<sup>3</sup> beibehalten werden kann.

**Spitzenbegrenzung.** Da Methoxyessigsäure neben der systemischen Wirkung, die zur Einstufung in die Spitzenbegrenzungs-Kategorie II führt, auch im ähnlichen Konzentrationsbereich eine lokal reizende Wirkung zeigt, erscheint der bisherige Überschreitungsfaktor von 8 zu hoch. Für die Festlegung des Überschreitungsfaktors werden die Daten der Ameisensäure und der Essigsäure herangezogen und analog dazu ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Neue Studien zur Entwicklungstoxizität von Methoxyessigsäure liegen nicht vor.

Methoxyessigsäure ist als Hauptmetabolit von 2-Methoxyethanol seit 1998 der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet, weil sie für dessen entwicklungstoxische Wirkungen verantwortlich ist (Begründung 1998).

2-Methoxyethanol wurde aufgrund seiner teratogenen Wirkung 1985 der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet. Auch nach Absenkung des MAK-Wertes von 5 auf 1 ml/m<sup>3</sup> ist der Abstand zur NOAEC für entwicklungstoxische Effekte von 3 ml/m<sup>3</sup>, zu fetotoxischen Effekten bei 10 ml/m<sup>3</sup> und zu teratogenen Effekten bei 50 ml/m<sup>3</sup> – insbesondere wegen der guten dermalen Resorption – relativ gering, so dass die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe B im Jahr 2009 beibehalten wurde (Nachtrag „2-Methoxyethanol“ 2009).

Da der MAK-Wert von 1 ml/m<sup>3</sup> für Methoxyessigsäure bestätigt wird, bleibt der Stoff der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen weiterhin keine klinischen Befunde und auch keine tierexperimentellen Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung der Methoxyessigsäure vor. Die Substanz wird daher weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

## Literatur

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

ECHA (European Chemicals Agency) (2013) Information on registered substances. Dataset on methoxyacetic acid (CAS Number 625-45-6), joint submission, first publication 17.03.2011, last modification 16.12.2013,

<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

O'Flaherty EJ, Nau H, McCandless D, Beliles RP, Schreiner CM, Scott WJ Jr (1995) Physiologically based pharmacokinetics of methoxyacetic acid: dose-effect considerations in C57BL/6 mice. *Teratology* 52: 78–89

abgeschlossen am 23.03.2015