

# Methylacetat

[79-20-9]

## Nachtrag 2016

<b>MAK-Wert (2005)</b>	<b>100 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\cong</math> 310 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2005)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 4</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (1997)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
log K <sub>OW</sub>	0,18 (SRC 2014)
Löslichkeit	243 000 mg/l Wasser bei 20°C (SRC 2014)
pKa-Wert	k. A.
<b>1 ml/m<sup>3</sup> <math>\cong</math> 3,07 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\cong</math> 0,325 ml/m<sup>3</sup></b>

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. Daher wird der MAK-Wert überprüft.

Zu Methylacetat gibt es eine Begründung von 1997 und Nachträge von 1989 (Sammelkapitel MAK-Werte und Schwangerschaft), 2001 und 2006.

Seit dem letzten Nachtrag ist nur ein Übersichtsartikel von Heldreth et al. (2012) veröffentlicht worden, jedoch ohne neue relevante Daten für die MAK-Wert-Ableitung.

## Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### Subakute, subchronische und chronische Toxizität

In der bereits im Nachtrag 2006 ausführlich beschriebenen 28-Tage-Inhalationsstudie an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 412, die für die Ableitung des MAK-Wertes herangezogen wurde, wurden je zehn Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Konzentration gegen 0, 75, 350 oder 2000 ml Methylacetat/m<sup>3</sup> sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche, vier Wochen lang exponiert. Bei 2000 ml/m<sup>3</sup> traten bei zehn von zehn männlichen Tieren und neun von zehn weiblichen Tieren Degenerationen und Nekrosen im olfaktorischen Epithel auf. Keines der Tiere der beiden niedrigeren Konzentrationsgruppen sowie der Kontrollgruppe wies derartige Veränderungen im olfaktorischen Epithel auf. Weitere Effekte bei der höchsten Konzentration waren verringerte Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme. Ab 350 ml/m<sup>3</sup> wurden veränderte absolute und relative Gewichte von Nebenniere und Thymus gefunden, die bei den Geschlechtern gegenläufig waren, und ohne histologische Veränderungen einhergingen. Es wurde eine NOAEC für Degenerationen und Nekrosen im olfaktorischen Epithel von 350 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet (Celanese 1999).

### Wirkung auf Haut und Schleimhäute

#### Haut

In einer Studie zur akuten Hautreizung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an drei Kaninchen wurde 0,5 ml unverdünntes Methylacetat (Reinheit: 99,9%) untersucht. Die durchschnittlichen Reizwerte nach 30 bis 60 Minuten und nach 24, 48 und 72 Stunden betragen 0,2 für Erytheme (Maximalwert: 4) und 0 für Ödeme (Maximalwert: 4). Die Erytheme waren innerhalb von 48 Stunden nach dem Entfernen der Pflaster vollständig reversibel. Methylacetat wurde als nicht hautreizend bewertet (unveröffentlichte Studie von 1988; ECHA 2014).

#### Auge

In einer Studie zur akuten Augenreizung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 an drei Kaninchen wurde 0,1 ml unverdünntes Methylacetat (Reinheit: 99,9%) eingesetzt. Die durchschnittlichen Reizwerte nach 24, 48 und 72 Stunden lagen bei 1,3 für Cornea (Maximalwert: 4), bei 1,0 für Iris (Maximalwert: 2), bei 2,7 für Konjunktiven (Maximalwert: 3) und bei 1,8 für Chemosis (Maximalwert: 4). Alle Veränderungen waren innerhalb von sieben Tagen reversibel. Die Substanz wurde als augenreizend bewertet (unveröffentlichte Studie von 1988; ECHA 2014).

## Bewertung

Der kritische Effekt von Methylacetat ist die lokale Reizwirkung am olfaktorischen Epithel der Ratte.

**MAK-Wert.** In einer 28-Tage-Inhalationsstudie an Ratten traten bei der höchsten Konzentration von 2000 ml Methylacetat/m<sup>3</sup> Degenerationen und Nekrosen im olfaktorischen Epithel der Nase auf. Die NOAEC dafür lag bei 350 ml/m<sup>3</sup>. Eine chronische Studie liegt nicht vor. Im Nachtrag von 2006 wurde bereits ausführlich die Frage einer Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition diskutiert. Dabei wurde als Vergleich Vinylacetat herangezogen, das bei Inhalation als kritischen Effekt ebenfalls Läsionen im olfaktorischen Epithel verursacht. Aufgrund der Strukturverwandtschaft und der Gleichartigkeit der Wirkung kann ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus (Spaltung der Estergruppe, Freisetzung von Essigsäure) unterstellt werden. Für Methylacetat ergab sich dabei eine berechnete chronische NAEC im Bereich von 125 bis 167 ml/m<sup>3</sup> (Nachtrag 2006).

Folgt man dem Vorgehen von Brüning et al. (2014) für die Übertragung von Effekten im olfaktorischen Epithel bei Ratten auf den Menschen, ergibt sich aus der berechneten NAEC von 125 bis 167 ml/m<sup>3</sup> (s. oben) eine NAEC von 63 bis 84 ml/m<sup>3</sup>. Im Falle von Methylacetat ist jedoch die Schädigung der nasalen Schleimhaut auf die lokal durch Spaltung des Esters entstehende Essigsäure und nicht auf Methylacetat selbst zurückzuführen. Die Spaltung wird durch Carboxylesterasen verursacht (Nachtrag 2006). Damit ist für die Toxizität von Methylacetat nicht die höhere Gewebelastung durch Methylacetat ausschlaggebend, sondern die Aktivität der Carboxylesterasen im olfaktorischen Epithel, die zum toxischen Metaboliten Essigsäure führt. Für Vinylacetat wurde gezeigt, dass die Aktivität der Carboxylesterasen im olfaktorischen Epithel von Ratte und Mensch etwa ähnlich hoch ist (Bogdanffy et al. 1998 in Nachtrag 2006). Dies kann auch für die enzymatische Spaltung von Methylacetat zu Essigsäure angenommen werden. Daher ist ein zusätzlicher Abstand zur NOAEC aus dem Rattenversuch für die MAK-Wert-Ableitung von Methylacetat nicht notwendig. Der MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup> (310 mg/m<sup>3</sup>) wird damit bestätigt.

**Spitzenbegrenzung.** Die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie I wird beibehalten, da der MAK-Wert aufgrund der lokalen Reizung abgeleitet wird. Der Überschreitungsfaktor von 4 kann beibehalten werden, da in einer älteren Probandenstudie nach einer fünfminütigen Exposition bei 350 ml/m<sup>3</sup> keine Reizwirkungen beobachtet wurden und erst bei 4000 ml/m<sup>3</sup> eine leichte Reizwirkung auf die Trachea beschrieben wurde. Unterstützt wird dies durch den großen Abstand des MAK-Werts zur LOAEC der 5-Tages-Studie von 2000 ml/m<sup>3</sup>, die als Vorstudie zur 28-Tage-Studie durchgeführt wurde und im Nachtrag 2006 ausführlich beschrieben ist.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Neue Daten zur Entwicklungstoxizität liegen nicht vor. Da der MAK-Wert beibehalten wird, wird die Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

## 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
- Celanese (1999) Methyl acetate: 28 days inhalation toxicity study in rats. NTIS/OTS 0573885, EPA/OTS Doc ID 86990000049, NTIS, Alexandria, VA, USA
- ECHA (European Chemicals Agency) (2014) Information on registered substances. Dataset on methyl acetate (CAS Number 79-20-9), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 18.05.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA (2012) Final report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the safety assessment of methyl acetate. *Int J Toxicol* 31(4): 112S–136S
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2014) Methyl acetate, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>

abgeschlossen am 23.03.2015