

**Ausgabe: September 2012**

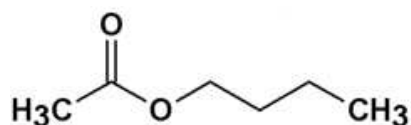
Stand: Mai 2012

**Butylacetate**

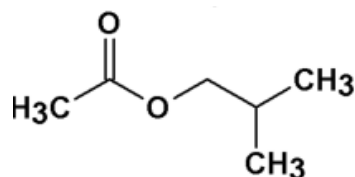
(siehe Nr. 2 Tabelle 1)

*Hinweis: Zu tert-Butylacetat gibt es eine aktuellere Begründung***1. AGW**Vorschlag:  
n-, iso-, sec-BuAc62 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>)  
Kategorie I  
Überschreitungsfaktor 2  
Hinweis auf mögliche Fruchtschädigung: YVorschlag:  
tert-BuAc42 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>)  
Kategorie II  
  
Überschreitungsfaktor 2  
Hinweis auf mögliche Fruchtschädigung: Y**2. Stoffcharakterisierung**

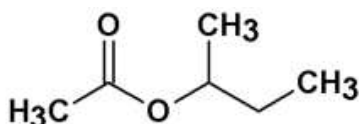
Strukturformeln:



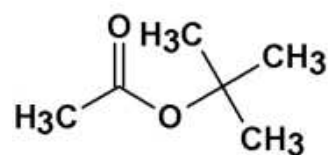
n-Butylacetat



iso-Butylacetat



sec-Butylacetat



tert-Butylacetat

Tabelle 1. Übersicht der zu bewertenden Butylacetate

Name	n-Butylacetat	iso-Butylacetat	sec-Butylacetat	tert-Butylacetat
<b>Synonyme</b>	1-Butylacetat, Essigsäure-butylester	Essigsäure-isobutylester, Essigsäure-(2methylpropyl)ester, Ananasester	2-Butylacetat, 2-Butanolacetat, sek-Butylacetat, Essigsäure-2-butoxyester, Essigsäure-butylester (sec), Essigsäure-1-methylpropylester	1-1-Dimethylethylacetat, Essigsäure-tert-butylester
<b>Abkürzung</b>	n-BuAc	iso-BuAc	sec-BuAc	tert-BuAc
<b>CAS-Nr.</b>	123-86-4	110-19-0	105-46-4	540-88-5
<b>EG-Nr.</b>	204-658-1	203-745-1	203-300-1	208-760-7
<b>Summenformel</b>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>			
<b>Molekulargewicht</b>	116,16 g/Mol			
<b>Schmelzpunkt [°C]</b>	-78	-98	-98,9	< 25
<b>Siedepunkt [°C]</b>	126	111-118	112,2	97
<b>Wasserlöslichkeit [g/l] bei 20 °C</b>	7	7	30	8,3 (bei 25 °C)
<b>Verteilungskoeffizient log PO/W</b>	1,82	1,6	1,51	1,38
<b>Einstufung nach EC (EC, 2011)</b>	R10 -R66 -R67	F, R11 -R66	F, R11 -R66	F, R11 -R66
<b>Einstufung nach GHS (jeweiliges REACH Dossier)</b>	Flam. Liquid 3 (H226) -STOT Single Exp. 3 (H336)	—	Flam. Liquid 2 (H225) -STOT Single Exp. 3 (H336)	Flam. Liquid 2 (H225)

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 4,83 mg/m<sup>3</sup>  
 (20 °C, 101 kPa) 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,207 ppm .

Eine ausführliche Beschreibung der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in HCN (2001), WHO (2005), Greim (1999; 2000), ACGIH (2001a; 2007). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien.

### 3. Toxikokinetik / Metabolismus

#### Absorption:

Nicht für alle Butylacetate liegen quantitative Aussagen bezüglich ihres Absorptionsverhaltens vor. Man geht jedoch davon aus, dass die vier Butylacetatisomere sowohl über die Lunge, den gastrointestinalen Trakt und in geringerem Ausmaß auch über die Haut aufgenommen werden. Für n-BuAc liegt für die dermale Aufnahmerate bei  $1,6 \pm 0,1 \text{ g/m}^2 \times \text{h}$  vor (Permeabilitätskonstante; Ursin et al., 1995). Nach inhalativer Exposition des Menschen erreichen ca. 80 – 90 % der Substanz den systemischen Kreislauf. Im Respirationstrakt werden bereits 10 – 20 % hydrolysiert (Barton et al., 2000). Der Hauptmetabolit, n-Butanol, wird nur halb so gut inhalativ absorbiert. Eine Exposition gegenüber 100 ppm n-BuAc bei der Ratte führt zu einer Blutbelastung mit n-Butanol (7,4 µM), welche mit einer direkten n-Butanolexposition in Höhe von 140

ppm korrespondiert. Die entsprechende Humanexposition wurde zu 190 ppm abgeschätzt (Teeguarden et al., 2005). Die inhalative Aufnahme von tert-BuAc zeigt sich auch daran, dass nach 2-stündiger Exposition gegenüber der Substanz die gemessene Blutkonzentration über die gesamte Versuchsdauer von 5 h stetig ansteigt (Essig et al., 1989). Werden Ratten inhalativ gegenüber tert-BuAc (440 ppm für 5 h oder 900 ppm für 4,25 h) exponiert, steigen die gemessenen Blutkonzentrationen von tert-BuAc und dessen Metaboliten tert-Butanol über die Zeit beständig an und erreichen bei der niedrigeren Exposition Höchstkonzentrationen im Blut von 280 µM (tert-BuAc) bzw. 340 µM (tert-Butanol). Bei der Exposition gegenüber 900 ppm tert-BuAc finden sich im Blut maximale Konzentrationen von 450 µM (tert-BuAc) bzw. 550 µM (tert-Butanol; Groth und Freundt, 1994).

#### Verteilung:

Es liegen keine Hinweise auf relevante, speziesspezifische Unterschiede vor (HCN, 2001). Der Verteilungskoeffizient zwischen humanem Blut und Luft liegt für n-BuAc bei 660 und für iso-BuA bei 578. Wird im Experiment Blut von Ratten verwendet, so liegt der Koeffizient bei 1160 bzw. 880. Im Tierexperiment wurden zudem Verteilungskoeffizienten von n- und iso-BuAc in verschiedene Gewebetypen bestimmt (Leber: 3,14/5,06; Niere: 2,72/4,08; Gehirn: 1,85/2,65; Muskelgewebe: 1,76/2,12 und Fettgewebe: 17/21,3) (Kaneko et al., 1994). Weitere Beschreibungen experimenteller Ergebnisse zur Verteilung finden sich in HCN (2001).

#### Biotransformation:

Es liegen keine Hinweise auf relevante, speziesspezifische Unterschiede der Umsetzung von Butylacetaten vor (Teeguarden et al., 2005). Nach Aufnahme bzw. Kontakt mit den Schleimhäuten erfolgt im Organismus die Hydrolyse durch unspezifische Esterasen zu Essigsäure, dem jeweiligen Alkohol und ggf. weiteren Metaboliten. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist dabei abhängig vom Verzweigungsgrad und spiegelt sich in den Hydrolyseraten wieder. Diese wurden von Dahl und Kollegen (1987) *in vitro* mit Hilfe von Esterasen, die aus Ratten gewonnenem Leberhomogenat stammen, bestimmt.

Als Regel gilt: je höher der Verzweigungsgrad, desto langsamer läuft die Hydrolyse ab. Es werden folgende Hydrolyseraten berichtet:  $77 \pm 3$  nmol/mg Protein für n-BuAc,  $67 \pm 3$  für iso-BuAc,  $62 \pm 3$  für sec-BuAc und  $42 \pm 2$  nmol/mg Protein für tert-BuAc. Vergleiche mit weiteren geradkettigen Acetaten zeigen, dass die Hydrolysegeschwindigkeit mit der Kettenlänge des Alkohols bis hin zum Pentylrest steigt, mit weiter zunehmender Kohlenstoffkettenlänge des Alkohols jedoch wieder abnimmt (Dahl et al., 1987). Die jeweiligen Alkohole werden über die unspezifische Alkoholdehydrogenase weiter umgesetzt (WHO, 1987).

Der Metabolit des iso-BuAc, das iso-Butanol, kann in einem nächsten Schritt zu Isobuttersäure oxidiert werden (Greim, 1999). Sec-Butanol (Hydrolyseprodukt von sec-BuAc) wird im Organismus zu Methylethylketon (MEK). Dieses wird wiederum zu 3-Hydroxy-2-Butanon oder 2,3-Butandiol oxidiert (WHO, 1987).

Nach iv Applikation von 30 mg n-BuAc pro kg KG an männliche Ratten wurde eine fast vollständige Hydrolyse der Ausgangssubstanz innerhalb von 3 min berichtet (HCN, 2001).

*In vitro* wird für n-BuAc eine Halbwertszeit von 4 min (humanes Blut) bzw. 12 min (Blut von Ratten) gefunden. Die Halbwertszeit von tert-BuAc liegt dagegen bei 300 bzw. 270 min (Essig et al., 1989).

#### Elimination:

Nach inhalativer Exposition gegenüber 42 ppm von n-BuAc wurden 50% der Substanz in der abgeatmeten Luft gefunden (ACGIH, 2001a).

Die anfallende Essigsäure wird über den Citratzyklus zu Kohlenstoffdioxid und Wasser abgebaut. N- und iso-Butanol werden über Alkoholdehydrogenasen zu den korrespondierenden Säuren umgewandelt, dieser werden dann ebenfalls in Kohlenstoffdioxid überführt. Kleinere Mengen an iso-Butylacetat werden unverändert oder als glucuronidierte Konjugate ausgeschieden (WHO, 1987).

Ein Folgeprodukt des sec-BuAc (MEK) wird entweder abgeatmet oder findet sich im Urin wieder (WHO, 1987).

Der tertiäre Alkohol als Hauptmetabolit von tert-BuAc ist ein schlechtes Substrat für die Dehydrogenasen des Menschen, so dass sich tert-Butanol anreichert (Groth und Freundt, 1994). Es gibt wahrscheinlich eine Sättigungskonzentration im Hochdosisbereich (>1500 mg/kg) (Arco, 1994). Die Ausscheidung erfolgt über den Urin als glucuronidiertes Konjugat und Aceton, sowie über Abatmung von Aceton und Kohlenstoffdioxid (WHO, 1987).

## **4. Akute Toxizität**

Es ist generell bekannt, dass alle Butylacetate nach akuter Exposition eine Reizwirkung auf die Schleimhäute in Augen, Nase und Rachen ausüben. Isomere mit niedrigerem Siedepunkt sollen dabei weniger reizend wirken (Von Oettingen, 1960).

### **Erfahrungen am Menschen**

#### *n-Butylacetat*

Spezifische Informationen zu systemischen Effekten finden sich in Greim (1999) und ACGIH (2001a). Angaben zur Reizwirkung finden sich in Abschnitt 5 dieser Bewertung.

#### *iso-Butylacetat*

Es liegen keine Informationen vor.

#### *sec-Butylacetat*

Es liegen keine Informationen vor.

#### *tert-Butylacetat*

Aussagen von Richmond (1965) bestätigen die allgemeine Aussage von Oettingens und besagen, dass tert-BuAc eine etwas geringere Reizwirkung auf die Rachen-schleimhäute ausübt als beispielsweise n-BuAc (siehe auch Abschnitt 5).

## Tierexperimentelle Daten

### *n-Butylacetat*

In der Literatur finden sich LC50 Werte zwischen 160 ppm und > 9000 ppm bei Ratten nach 4 stündiger Exposition (HCN, 2001). Laut ACGIH (2001a) lassen sich diese Unterschiede am ehesten auf die unterschiedliche Exposition zurückführen. Einerseits wurden Studien mit n-BuAc Dampf durchgeführt bzw. es wurde gegenüber dem Aerosol exponiert. Weitere Studien, die nach OECD-Richtlinie 403 durchgeführt wurden, zeigen nach 4 stündiger Exposition alle eine LC50 > 4000 ppm in Ratten (Greim, 1999). Weitere Angaben finden sich in den gegebenen Übersichtsarbeiten.

### *iso-Butylacetat*

2/6 Ratten, die inhalativ für 4 h gegenüber 8000 ppm exponiert waren, überleben dies.

Die Exposition gegenüber 16000 ppm führt zum Tod aller Tiere (Smyth et al., 1962). Weitere Daten zu den unterschiedlichen Applikationspfaden finden sich in den Übersichtsarbeiten.

### *sec-Butylacetat*

Nach der unveröffentlichten Studie von Roudabush (1970) überleben alle Ratten eine 6 stündige inhalative Exposition gegenüber 3500 ppm, jedoch eine 4 stündige Exposition gegenüber 24000 ppm für alle Tiere tödlich ist. Für den Metaboliten, sec-Butanol, wird eine LC50 von 8000-160000 ppm berichtet (ECETOC, 2003).

### *tert-Butylacetat*

Kenney (1999) findet eine LC50 von 4140 ppm bei Ratten nach sechs stündiger Exposition (nose only-Exposition). Ein Versuch mit einer Exposition gegenüber einem Aerosol (Partikelgröße und Verteilung fehlen) wird eine LC50 von 2810 ppm ermittelt (Ganzkörperinhalation, 4 h; Budroe et al., 2004; Budroe et al., 2006). Weitere Angaben finden sich in den verschiedenen Übersichtsarbeiten.

## 5. Reizwirkung/Ätzwirkung

### Erfahrungen am Menschen

#### *n-Butylacetat*

Eine qualifiziert abgeleitete Geruchsschwelle liegt laut AIHA (1997) zwischen 0,31 und 0,68 ppm (1,5-3,3 mg/m<sup>3</sup>; die Detektion erfolgt bei der unteren Grenze, die Wiedererkennung des Geruchs bei der oberen Grenze). Weitere nicht verlässliche Studien berichten Werte von 0,0063 bis zu 368 ppm (AIHA, 1997). In einer neuen Studie wurde mit 29 Probanden eine Geruchsschwelle (d.h. 50 % Detektion, adjustiert für Zufallsentscheid (33 %)) von 0,002 ppm (2 ppb) ermittelt (Cain und Schmidt, 2009), diese ist 155fach geringer als die zuvor ermittelte Detektionsschwelle laut AIHA.

In der Studie von Flury und Wirth (1933) wurden 2-4 Personen für 5 min gegenüber 210 bzw. 2100 ppm n-BuAc in einer Inhalationskammer exponiert. Eine schwache Reizwirkung auf Augen, Nase, Rachen und die Speiseröhre wird berichtet, die sich in der hohen Konzentration steigert. Innerhalb der Studie wurden weitere Acetate auf ihre Reizwirkung überprüft. Getestet wurden Methyl-, Ethyl-, 1-Propyl- und 3-

Methylbutylacetat. Mit zunehmender Kettenlänge des Esters ging eine Verstärkung der Reizwirkung einher. Zwischen n-BuAc und 3-Methylbutylacetat war der Unterschied jedoch weniger deutlich ausgeprägt. Die Autoren berichten von einer Anpassung der Probanden über die Zeit.

Nelson et al. (1943) berichten nach 5 min Exposition gegenüber 200 ppm erste Symptome von Rachenreizung und bei 300 ppm schwere Rachenreizungen sowie Augen- und Nasenreizung. Eine neuere Studie (Iregren et al., 1993) untersucht Nichtraucher unter verschiedenen Expositionsbedingungen. Gruppe 1 (n = 24) wurde für 20 Minuten Konzentrationen von 72,5, 145, 220 oder 290 ppm n-BuAc ausgesetzt. Die Exposition wurde 4-mal im Turnus von 24 h wiederholt. Bei Gruppe 2 (n = 23) fand eine Exposition gegenüber 14,5 („Kontrolle“) und 290 ppm 2-mal für 20 Minuten im Abstand von 7 h statt. Gruppe 3 (n = 12) wurde 2-mal im Abstand von 7 Tagen für 4 h gegenüber 14,5 bzw. 145 ppm exponiert. Nach 20 min Exposition gegenüber einer maximalen Konzentration von 290 ppm ergab sich nur minimale, nicht signifikante Reizwirkung, jedoch nach 4-stündiger Exposition gegenüber 145 ppm Rachenreizung und Atembeschwerden. Als Schwellenwert für Nasenreizungen bei einer 2-sekündigen inhalativen Exposition von anosmischen Patienten wird eine Konzentration von 3650 ppm (17633 mg/m<sup>3</sup>) angegeben (Greim, 1999). Cain und Schmidt (2009) untersuchten ebenfalls das chemosensorische Reizpotential von n-BuAc an 26 Probanden, gemessen wurde Augenreizung (Einschätzung der Expositionsseite bei beidseitiger 10-sekündiger Beprobung, jeweils eine Seite mit oder ohne Testsubstanz; 50 % Detektion, adjustiert für Zufallsentscheid (33 %)). Man fand einen Schwellenwert von 113 ppm.

Werden Probanden gegenüber einer Konzentration von > 3000 mg n-Butanol pro m<sup>3</sup> Luft (~975 ppm) exponiert wird eine sensorische Reizwirkung des oberen Atemtrakts beschrieben (ohne Zeitangabe; McLain, 2008).

#### *iso-Butylacetat*

Es liegen keine Daten vor.

#### *sec-Butylacetat*

Als Schwellenwert für Nasenreizungen bei einer 2-sekündigen inhalativen Exposition von anosmischen Patienten wird eine Konzentration von 3950 ppm (19082 mg/m<sup>3</sup>) angegeben (Greim, 1999). Eine Geruchsschwelle wird bei 3 ppm berichtet (NLM, 2011). Insgesamt soll sec-Butylacetat etwas geringer wirksam sein als n-Butylacetat. Die Reizwirkung der Butylacetate wird vor allem dem gemeinsamen Metabolit Essigsäure zugeschrieben (Greim, 1999).

#### *tert-Butylacetat*

Als Geruchsschwelle (50 % Detektion, adjustiert für Zufallsentscheid (33 %)) wurde von Cain und Schmidt (2009) 0,008 ppm (8ppb) für tert-BuAc identifiziert. Dieselben Autoren beschreiben eine chemosensorische Reizwirkung auf die Schleimhäute der Augen nach tert-BuAc Exposition bei 177 ppm. Als Schwellenwert für Nasenreizungen bei einer 2-sekündigen inhalativen Exposition von anosmischen Patienten wird eine Konzentration von 9460 ppm (45692 mg/m<sup>3</sup>) angegeben (Greim, 1999). Der Wahrnehmungsschwellenwert (Geruch) liegt bei 4 ppm (NLM, 2011).

## Tierexperimentelle Daten

### *n-Butylacetat*

Die Substanz wird insgesamt nicht als hautreizend bewertet. Ältere Studien zur Augenreizung finden leicht reizende Effekte (Instillation in den Bindehautsack von Kaninchen), dies wird jedoch nach inhalativer Exposition nicht bestätigt (Greim, 1999). Alarie et al. (1998) berichtet einen RD50-Wert (Messung einer 50%igen Atemdepression; Maß der Reizwirkung auf den Atemtrakt) von 733 ppm für n-BuAc in Mäusen.

November 2011; *Butylacetate\_V01*

### *iso-Butylacetat*

iso-BuAc besitzt keine hautreizenden Eigenschaften in der durchgeführten Tierstudie. Die Applikation von 0,5 mL in den Bindehautsack führt jedoch zu einer leichten Entzündung des Auges (Greim, 1999). Für iso-BuAc berichtet Alarie et al. (1998) einen RD50-Wert von 818 ppm in Mäusen.

### *sec-Butylacetat*

Es liegen keine Informationen vor.

### *tert-Butylacetat*

Eine ältere Studie beschreibt ein leicht hautreizendes Potential von tert-BuAc auf Kaninchenhaut (20010 mg/kg, 24 h, okklusive Bedingungen; Greim, 1999). Dieser Effekt wird in einer neuen Studie mit 10fach geringerer Dosisapplikation (2000 mg/kg, 24 h okklusive Bedingungen) nicht mehr gefunden (DeGeorge, 1997b). Die Applikation von 0,1 mL tert-BuAc ins Kaninchenauge löst eine leichte, jedoch reversible Augenreizung aus (DeGeorge, 1997a).

Für tert-BuAc berichtet Alarie et al. (1998) einen RD50-Wert von 15959 ppm in Mäusen.

Weiterhin finden sich hier eine Übersicht der vorhandenen RD50-Werte aller zu bewertenden Butylacetate (Tabelle 2), sowie die Werte relevanter Metaboliten (Tabelle 4).

Tabelle 2. Zusammenfassung aller verfügbaren RD<sub>50</sub>-Werte der Butylacetate

Substanz	RD50 [ppm]
n-BuAc	733
sec-BuAc	n. a.
iso-BuAc	818
tert-BuAc	15959

Quelle: Alarie, 1998; bei Mäusen ermittelt

n. a.: nicht ausgewiesen

Tabelle 3. Zusammenfassung aller verfügbaren RD50-Werte von Metaboliten und Butylacetat-ähnlichen Substanzen

Substanz	RD50 [ppm]
n-Butanol	4375
sec-Butanol	1800*
iso-Butanol	1820
tert-Butanol	n.a.
Essigsäure	370
Ethylacetat	597
iso-Propylacetat	4270**
n-Amylacetat	1510

Quelle: Alarie, 1998; bei Mäusen ermittelt

n. a.: nicht ausgewiesen, \* Hansen und Nielsen, 1994, \*\* Muller und Greff, 1984

## 6. Sensibilisierung

### Erfahrungen am Menschen

#### *n-Butylacetat*

Bis auf eine Person, die beruflich zuvor gegenüber n-BuAc exponiert war und eine Person mit Dermatitis, reagierten alle Probanden in verschiedenen Tests auf der Suche nach einem sensibilisierenden Potential von n-BuAc negativ. Dementsprechend wird der Substanz keine relevante sensibilisierende Eigenschaft zugesprochen (Greim, 1999).

#### *iso-Butylacetat*

Ein Maximierungstest verlief negativ (2 % iso-BuAc in Vaseline; Greim, 1999).

#### *sec-Butylacetat*

Es liegen keine Daten vor.

#### *tert-Butylacetat*

Es liegen keine Daten vor.

### Tierexperimentelle Daten

#### *n-Butylacetat*

n-BuAc wirkt im Mausohrschwelltest und im Meerschweinchen-Maximierungs-Test nicht sensibilisierend (Greim, 1999).



*iso-Butylacetat*

Die Substanz wirkt nicht sensibilisierend im Meerschweinchen-Maximierungs-Test durchgeführt nach OECD-Richtlinie 406 (Greim, 1999).

*sec-Butylacetat*

Es liegen keine Daten vor.

*tert-Butylacetat*

tert-BuAc wirkt nicht sensibilisierend im Bühler-Test mit Meerschweinchen (HCN, 2001). Der Hauptmetabolit tert-Butanol wirkt ebenfalls nicht sensibilisierend im Test nach OECD-Richtlinie 406 (ECB, 1995), jedoch leicht sensibilisierend im meerschweinchen-Maximierungs-Test nach Magnussen und Kligman (BASF, 1994).

## **7. Toxizität nach wiederholter Belastung**

### **Erfahrungen am Menschen**

*n-Butylacetat*

Die aufgetretenen Reizerscheinungen von Arbeiter, die wiederholt gegenüber n-BuAc exponiert waren (Konzentration unbekannt und stets Mischexposition gegen verschiedene Lösemittel) sind in Greim (1999) berichtet. Weitere Studien finden sich in diesem Dokument in Abschnitt 5.

*iso-Butylacetat*

Es sind keine Informationen verfügbar.

*sec-Butylacetat*

Es liegen keine Berichte zur wiederholten Exposition des Menschen vor.

*tert-Butylacetat*

Es sind keine Informationen verfügbar.

### **Tierexperimentelle Daten**

*n-Butylacetat*Inhalation:

In einer subchronischen Toxizitätsstudie (Fokus: neurotoxische Effekte) wurden Ratten inhalativ für 14 bzw. 13 Wochen (*ad libitum* gefütterte Ratten bzw. mit begrenzter Futterzufuhr) an 5 d/Woche und 6 h/d gegenüber n-BuAc in Konzentrationen von 0, 500, 1500 und 3000 ppm exponiert. Ab 1500 ppm war die Körpergewichtszunahme der *ad libitum* gefütterten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant vermindert. Bei 3000 ppm kam es während der Exposition

transient zu verzögerter Reaktionsfähigkeit und Hypoaktivität der Tiere. Bei der 1500 ppm Dosisgruppe trat dieser Effekt am ersten Behandlungstag erst fünf Stunden nach Expositionsbeginn auf, am zweiten und dritten Behandlungstag bereits nach ein bis zwei Stunden und an den restlichen Behandlungstagen bereits bei Expositionsbeginn. Der Effekt war jedoch weniger schwer ausgeprägt als in der 3000 ppm Dosisgruppe. Die Autoren sehen es als wahrscheinlich an, dass die verminderte Körpergewichtszunahme Folge einer reduzierten Futteraufnahme ist (diese wurde aber nur im Begleitversuch gemessen, siehe David et al., 2001). Als möglich Erklärung der geringeren Futteraufnahme wird die ZNS Depression (sedierende Wirkung der Substanz) aufgeführt (David et al., 1998). In einer Folgestudie der Autoren mit gleichem experimentellem Aufbau (nur *ad libitum* gefütterte Ratten) wurde der NOAEL der Vorgängerstudie von 500 ppm bestätigt. Auch in dieser Studie wurde eine verminderte Körpergewichtszunahme bei den beiden Hochdosisgruppen gefunden, außerdem war die Futteraufnahme vermindert (beide Effekte bei männlichen Tieren deutlich dosisabhängig, bei Weibchen nicht ganz so deutlich; die beiden oberen Dosisgruppen überschneiden sich teilweise). Neben den bereits beschriebenen Effekten war ab einer Konzentration von  $\geq 1500$  ppm das olfaktorische Epithel entlang dem dorsalen medialen Nasengang zerstört (Nekrose). Dieser Effekt war zudem dosisabhängig (bei 4/10 männlichen und 6/10 weiblichen Tieren der 1500 ppm Dosisgruppe, in der Hochdosisgruppe bei allen behandelten Tieren). In der höchsten Dosisgruppe ergaben sich Reizwirkungen am Drüsenmagen und Nekrosen am nicht-drüsenbesetzten Magenanteil der weiblichen Tiere (David et al., 2001).

In einer Reproduktionstoxizitätsstudie an Ratten und Kaninchen wurde bei allen Tieren ein reduzierter Futterkonsum und bei Ratten zusätzlich reduzierte Körpergewichte beschrieben (inhalative Exposition gegenüber 1500 ppm während einiger Trächtigkeitstage, weitere Details werden in Abschnitt 9 berichtet). Ältere Studien an Katzen und Meerschweinchen finden sich in den genannten Übersichtsarbeiten (v. a. Greim, 1999).

#### Orale Applikation:

Keine Information verfügbar.

#### Dermale Applikation:

Keine Information verfügbar.

#### *iso-Butylacetat*

Für iso-BuAc liegen keine Daten zur wiederholten Exposition nach inhalativer, oraler oder dermalen Substanzapplikation vor.

Nach inhalativer Exposition gegenüber iso-Butanol (♀ und ♂ Ratten, 14 Wochen, 5 d/Woche, 6 h/d mit 0, 770, 3100, 7700 mg/m<sup>3</sup> (d.h. 0, 254, 1023, 2541 ppm)) findet man bei weiblichen Ratten der Hochdosisgruppe eine leichte, aber signifikant erhöhte Anzahl an Erythrozyten. Der NOEC der Studie liegt demnach bei 1023 ppm (Li et al., 1999).

Nach wiederholter oraler Applikation (Trinkwasser bzw. Gavage) von iso-Butanol finden sich in Studien mit Ratten ein NOAEL von 1450 mg/(kg KG • d) bzw. 316 mg/(kg KG • d) (Schilling et al., 1997; WHO, 2005).

### *sec-Butylacetat*

Für *sec*-BuAc liegen keine Daten zur wiederholten Exposition nach inhalativer, oraler oder dermaler Substanzapplikation vor.

Subchronische inhalative Exposition von Ratten gegenüber  $\geq 2500$  ppm des Metaboliten Methylethylketon (6 h/d, 5 d/w, 90 Tage) verursachte erhöhte Lebergewichte und veränderte Serumwerte für leberspezifische Enzyme. Bei 5000 ppm waren die Körpergewichte verringert (ECETOC, 2003).

30-tägige orale Gabe von 4500 mg/(kg KG • d) des Metaboliten Essigsäure an Ratten verursachte Magenläsionen (Leung und Paustenbach, 1990).

Dermale Applikation: Keine Information verfügbar.

### *tert-Butylacetat*

#### Inhalation:

In einer unveröffentlichten Studie von Kenny (2000) wurden Ratten inhalativ gegenüber *tert*-BuAc in Konzentrationen von 0, 120, 435 und 1635 ppm an 6h/d, 5 d/w über 2 Wochen exponiert. Bei männlichen Tieren der Hochdosisgruppe waren die Lebergewichte erhöht und es zeigte sich Hypertrophie von Hepatozyten (auch bei zwei Tieren bei der mittleren Dosis). Eine erhöhte Inzidenz für Hyalintröpfchenbildung in der Niere bei allen behandelten männlichen Tieren sind als geschlechts- und speziesspezifischer Effekt anzusehen (alpha-2u-Globulin induzierte Nephropathie). Wegen der minimalen Effekte bei 435 ppm wurde diese Konzentration als NOAEC gewertet.

Für *tert*-BuAc liegen weitere unveröffentlichte Studien vor (Kirkpatrick, 2006, 2007, 2011; ECHA, 2011). In einer 2-Wochen Dosisfindungsstudie (Kirkpatrick, 2007) wurden CD-1 Mäuse (5 Tiere/Geschlecht/Gruppe) inhalativ gegenüber *tert*-BuAc in Konzentrationen von 0, 190, 375, 750, 1500 und 3000 ppm exponiert. Die Exposition gegenüber 3000 ppm wurde nach 1 Tag beendet, weil die Tiere verminderte Aktivität, Gleichgewichtsstörungen, erhöhte Respirationsraten zeigten. In der 1500 ppm Gruppe wurden verminderte Aktivität, Hyperaktivität, Gleichgewichtsstörungen und exzessive Fellpflege beobachtet. Die Gleichgewichtsstörungen vereinzelt auch noch nach Ende der Exposition zu beobachten, allerdings nicht mehr am nächsten Morgen. In der 750 ppm Gruppe wurden Hyperaktivität und exzessive Fellpflege beobachtet. Bei Exposition gegenüber 375 ppm waren in den weiblichen Tieren die Lebergewichte erhöht und es zeigte sich eine minimale zentrilobuläre Hypertrophie. Die NOAEC lag bei 190 ppm.

In einer subchronischen Studie wurden CD-1 Mäuse (Kirkpatrick, 2006; n = 30 Tiere/Geschlecht/Gruppe) inhalativ gegenüber *tert*-BuAc in Konzentrationen von 0, 100, 400 und 1600 ppm an 6 h/d, 7 d/w über 13 Wochen exponiert. Entsprechend demselben Expositionsschema wurden auch Sprague-Dawley Ratten (Kirkpatrick, 2011; n = 10 Tiere/Geschlecht/Gruppe) behandelt.

Bei Mäusen wurde dabei für bei 1600 ppm eine Vergrößerung der Leber bei beiden Geschlechtern, reduzierte T4-Spiegel bei Männchen und eine erhöhte Anzahl an PCNA-positiven Hepatozyten bei Weibchen beobachtet. In den beiden höchsten Dosisgruppen wurden kurz nach Expositionsende Hyperaktivität und exzessive Fellpflege sowie – nur in der höchsten Dosisgruppe – Gleichgewichtsstörungen und erhöhte Respirationsrate als "transiente, klinische Symptome" dokumentiert. Lokale

Effekte in der Nase wurden nicht beobachtet. Die NOAEC wurde mit 100 ppm basierend auf den transienten, akuten Effekten ausgewiesen.

Bei Ratten zeigte sich in der höchsten Dosisgruppe während der ersten Behandlungswoche eine Beeinträchtigung des Körpergewichtszuwachses. Während der in der 12. Behandlungswoche durchgeführten FOB wurden keine Effekte beobachtet. Bei der Bestimmung der motorischen Aktivität zeigten die männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe im letzten 15 min Intervall eine erhöhte motorische Aktivität. Da dies nur in den letzten 15 min und nur bei den männlichen, nicht aber den weiblichen Tieren auftrat und auch die FOB befundlos war, wurde die Relevanz der Ergebnisse als fraglich bewertet. In dieser Studie wird auf Basis der beobachteten alpha-2u-Globulin induzierte Nephropathie in allen Dosisgruppen für die männlichen Tiere nur eine LOAEC von 100 ppm berichtet. Bei den weiblichen Tieren wird auf Basis erhöhter Organgewichte (Leber und Nebennieren, jedoch keine entsprechenden makroskopischen oder histopathologischen Effekte) in der Hochdosisgruppe ein NOAEC von 400 ppm angegeben. Die Autoren verweisen auf die Tatsache, dass die alpha-2u-Globulin induzierte Nephropathie nicht humanrelevant ist (siehe auch Hard et al., 2009). Lokale Effekte in der Nase wurden nicht beobachtet.

Auf Basis der Hyperaktivität nach tert-BuAc Exposition in der Studie mit Mäusen wurde im Registrierungsossier mit Hilfe der U.S. EPA Benchmark Dose Software eine EC10 und eine LEC10 für Kurzzeit- und Langzeitexposition ermittelt. Für kurzzeitige Exposition liefert die Modellierung eine EC10 von 237 ppm und eine LEC10 von 150 ppm. Für die lang andauernde Exposition werden Werte von 46 bzw. 31 ppm für EC10 und LEC10 bestimmt. Für das Benchmarking der Langzeitexposition wurde allerdings auch die in niedriger Inzidenz und nur sporadisch und in inkonsistenten Zeitmustern und z.T. ohne klare Dosisabhängigkeit beobachtete Hyperaktivität in der niedrigsten Dosisgruppe von 100 ppm miteinbezogen, obwohl diese im Studienbericht aus den genannten Gründen als nicht substanzbedingt bewertet wurde.

Für den Hauptmetaboliten tert-Butanol wurde nach subchronischer inhalativer Exposition in Ratten ein LOAEC für männliche Tiere von 135 ppm ermittelt (NTP, 1997; auf Basis der dosisabhängigen Zunahme im Schweregrad der Nephropathie, Details finden sich in Greim (1999)). Der beobachtete NOAEC für weibliche Ratten und Mäuse liegt bei 540 ppm für systemische Effekte und bei 1080 ppm für männliche Mäuse. Innerhalb dieser Studie konnte für die renalen Effekte nicht der alpha-2u-Globulin Wirkmechanismus nachgewiesen werden.

In einer später durchgeführten Studie (inhalative Exposition von Ratten gegenüber tert-Butanol) war dies jedoch möglich, sodass dieser Effekt als nicht humanrelevant bewertet wird (Borghoff et al., 2001; McGregor, 2010).

#### Orale Applikation:

Für tert-Butanol liegen zudem Studien mit oraler subchronischer bzw. chronischer Exposition von Mäusen und Ratten vor (NTP, 1995; weitere Details finden sich in Greim (1999)). In der 13-Wochenstudie findet man für Mäuse einen NOAEL von 1020 mg/(kg KG • d). Für weibliche Ratten wird ein NOAEL von 180 mg/(kg KG • d) bestimmt während für männliche Ratten nur ein LOAEL von 200 mg/(kg KG • d) identifiziert werden kann. Im chronischen Experiment findet man für weibliche Mäuse einen NOAEL = 1020 mg/(kg KG • d) und für männliche Tiere einen LOAEL von 540 mg/(kg KG • d) für systemische Effekte (chronisch entzündliche Prozesse der

Harnblase). Bei Ratten kann kein NOAEL für systemische Effekte identifiziert werden und so ergibt sich auf Basis erhöhter Nierengewichte bei weiblichen Tiere (relativ und absolut) ein LOAEL von 180 mg/(kg KG • d) und 90 mg/(kg KG • d) bei männliche Ratten (relativ). Dieser Effekt wird wiederum dem alpha-2u-Globulin Wirkmechanismus zugeschrieben (siehe auch McGregor, 2010).

#### Dermale Applikation:

Keine Information verfügbar.

## **8. Fertilitätsminderung**

### **Erfahrungen am Menschen**

#### *n-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

#### *iso-Butylacetat*

Keine Information zu iso-BuAc oder dessen Metaboliten verfügbar.

#### *sec-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

#### *tert-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### **Tierexperimentelle Daten**

#### *n-Butylacetat*

In der 13-wöchigen Inhalationsstudie an Ratten fanden sich keine dosis-bezogenen Effekte auf die Spermienanzahl in Hoden und Nebenhoden männlicher Tiere (weitere Details finden sich im Abschnitt 7; David et al., 2001)

#### *iso-Butylacetat*

Für iso-BuAc liegen keine Daten vor.

In einer unveröffentlichten Zweigenerationenstudie wurden jedoch die Auswirkungen von iso-Butanol dessen Hauptmetabolit untersucht. Ratten (n = 30 Tiere/Geschlecht/Gruppe) wurden 10 Wochen vor der Verpaarung inhalativ gegenüber 0, 1500, 3100, 7700 mg/m<sup>3</sup> (i.e. 0, 495, 1023 und 2541 ppm) exponiert. Die weiblichen Tiere wurden zudem bis Trächtigkeitstag (GD) 20 und anschließend ab dem 5. Laktationstag bis zum Versuchsende (LD 28) exponiert. Die inhalative Exposition startete am Tag nach der Entwöhnung (PND 29) und wurde bis zur erneuten Verpaarung (nach 10 Wochen) fortgeführt. Es wurden keine systemischen Effekte oder Effekte die Fertilität betreffend festgestellt (WIL, 2003).

#### *sec-Butylacetat*

Für sec-BuAc liegen keine Daten vor.

Der Hauptmetabolit sec-Butanol verursachte in einer 2-Generationenstudie an Ratten bei Gabe von Dosen bis zu 4500 mg/(kg KG • d) über das Trinkwasser keine Fertilitätseffekte (WHO, 2005).

#### *tert-Butylacetat*

In einer Inhalationsstudie zur subchronischen Toxizität kombiniert mit einem Reproduktions- screening mit Aufzucht der Jungtiere der F1 Generation bis Tag 27 fanden sich für tert-BuAc bei Ratten weder signifikante Effekte auf die Reproduktionsparameter noch auf die Jungtiere der F1 Generation und deren Entwicklung bis Tag 27 nach der Geburt (Gesamtexposition F0 Männchen: 109-110 Tage, F0 Weibchen: 97-119 Tage, siehe dazu auch Kapitel 7 und 9, Kirkpatrick, 2011 und Studie der ECHA, 2011).

In subchronischen Untersuchungen an Ratten und Mäusen, die gegenüber tert-Butanol inhalativ oder oral exponiert waren (siehe auch Abschnitt 7) wurden keine Effekte auf die Spermienmotilität, -anzahl oder -morphologie gefunden (NTP, 1995; 1997). Bei weiblichen Tieren wurde nach chronischer inhalativer Exposition kein Effekt auf den Zyklus beobachtet (NTP, 1995), während die chronische orale Applikation des tertiären Alkohols eine Verlängerung des Zyklus bei weiblichen Mäusen nach sich zieht (2110 mg/(kg KG • d); NTP, 1995).

## **9. Fruchtschädigung**

### **Erfahrungen am Menschen**

#### *n-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

#### *iso-Butylacetat*

Keine Information zu iso-BuAc oder dessen Metaboliten verfügbar.

#### *sec-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

#### *tert-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### **Tierexperimentelle Daten**

#### *n-Butylacetat*

In einer Studie mit Ratten (n=40) und Kaninchen (n= 30, künstliche Besamung) wurden die Tiere in Gruppen eingeteilt und während der Trächtigkeit gegenüber 1500 ppm n-BuAc inhalativ exponiert (je 7h/d; Ratten: Gruppe 1 = nur gefilterte Luft, Gruppe 2 = GD 7-16, Gruppe 3 = GD 1-16, Gruppe 4 = 5 d/Woche 3 Wochen vor der Verpaarung und an GD 1-6; Kaninchen: Gruppe 1 = nur gefilterte Luft, Gruppe 2 = GD 7-19, Gruppe 3 = GD 1-19).

Maternale Toxizität trat in allen Dosisgruppen auf (reduziertes Körpergewicht bei Ratten und reduzierter Futterkonsum bei Ratten und Kaninchen). Bei Kaninchen fanden sich keine entwicklungstoxischen Effekte (gering erhöhte Zunahme der morphologischen Variationsbreite in Gruppe 3, wird jedoch nicht als advers gewertet). Bei Ratten fand man Anzeichen auf erhöhte morphologische Variationen bei den Feten im maternal toxischen Bereich (NIOSH, 1982).

Diese Wertung wird durch eine neuere Studie gestützt. Hier wurden Ratten gegenüber 0, 500, 1000, 2000 und 3000 ppm exponiert (Ganzkörperinhalation, 6 h/d, GD 6-20). Ab 1000 ppm war deutlich maternale Toxizität zu finden und erst bei einer Konzentration von 3000 ppm finden sich Effekte auf die Feten (reduziertes Körpergewicht, Mittelwert aus ♂ und ♀ Feten in g: Kontrollgruppe: 5,64±0,36; 3000 ppm: 4,91±0,35; Saillenfait et al., 2007).

In einer Teratogenitätsstudie wurden Ratten gegenüber dem Hauptmetabolit n-Butanol inhalativ exponiert (0, 3500, 6000 und 8000 ppm, Trächtigkeitstage 1-19, 7 h/d). Ab 6000 ppm zeigten sich verringerte Fetalgewichte (Mittelwert aus ♂ und ♀ Feten in g: Kontrollgruppe: 3,35±0,29; 6000 ppm: 2,95±0,3; 8000 ppm: 2,5±0,24) und bei 8000 ppm waren vermehrt skelettale Variationen zu finden (rudimentäre Halsrippen; d.h. Prozent normal entwickelter Feten im Vergleich zur Kontrolle mit 100% signifikant auf 84±4% reduziert; Nelson et al., 1989).

#### *iso-Butylacetat*

Für iso-BuAc liegen keine Daten vor.

Studien mit inhalativer Substanzapplikation (0, 500, 2500, 1000 mg/m<sup>3</sup>; i.e. 0, 105, 520, 2070 ppm, 6 h/d, an GD 6-15 bei Ratten bzw. GD 7-19 bei Kaninchen) finden weder maternale Toxizität noch fetaltoxische Effekte von iso-Butanol (Klimisch und Hellwig, 1995).

#### *sec-Butylacetat*

Für sec-BuAc liegen keine Daten vor.

Für den Hauptmetabolit sec-Butanol wurden in einer Teratogenitätsstudie Ratten inhalativ gegenüber 0, 3500, 5000 und 7500 ppm exponiert (Trächtigkeitstage 1-19, 7 h/d). Maternale Toxizität trat in allen Dosisgruppen auf. Ab 5000 ppm zeigten sich verringerte Fetalgewichte (Mittelwert aus ♂ und ♀ Feten in g: Kontrollgruppe: 3,2±0,225; 5000 ppm: 2,65±0,24; 7000 ppm: 1,45±0,15), bei 7000ppm eine verminderte Anzahl lebender Feten (Anzahl lebender Feten/Wurf Kontrolle: 14±2; 7000 ppm: 10±3) und zusätzlich vermehrt Resorptionen (Anzahl

Resorptionen/Wurf Kontrolle: 1,5±1,3; 7000 ppm: 3,8±2,2; Nelson et al., 1989).

Eine Mehrgenerationenstudie mit sec-Butanol an Ratten beobachtete bei Gabe von Dosen bis zu 1500 mg/(kg KG • d) über das Trinkwasser keine Effekte auf die Nachkommen. 3000 mg/(kg KG • d) verursachten bei Untersuchung am Trächtigkeitstag 20 verminderte Fetalgewichte und verzögerte Skelettreifung, jedoch kein Fehlbildungen (WHO, 2005).

#### *tert-Butylacetat*

In einer subchronischen Inhalationsstudie (siehe Kapitel 7 und 8) kombiniert mit einem Reproduktionsscreening (inhalative Exposition gegenüber 0, 100, 400 oder 1600 ppm für 6 h/d, 7/Woche während Verpaarung, Trächtigkeit sowie Laktationsperiode ohne Laktationstag 0-4) mit Aufzucht der Jungtiere der F1

Generation bis Tag 27 fanden sich für tert-BuAc bei Ratten weder signifikante Effekte auf die Reproduktionsparameter noch auf die Jungtiere der F1 Generation und deren Entwicklung bis Tag 27 nach der Geburt. Die NOAEC für Effekte auf die Jungtiere und ihre Entwicklung liegt bei 1600 ppm und entspricht somit der höchsten getesteten Dosis. Zusätzlich wurde jeweils ein Tier der F1-Generation/Geschlecht und Wurf nach dem Absetzen der Laktation (PND 22) gegenüber 0, 100, 400 oder 1600 ppm tert-BuAc inhalativ für 6/d an 5 Tagen exponiert. Bei diesen Tieren wurde in der Hochdosisgruppe vorübergehend eine verminderte Körpergewichtszunahme im Vergleich zu den unbehandelten Nachkommen beobachtet, deren toxikologische Signifikanz vom Autor als unwahrscheinlich bezeichnet wird (Kirkpatrick, 2011; ECHA, 2011).

Weiterhin liegen Daten zu entwicklungstoxischen Eigenschaften aus Versuchen mit oraler Substanzapplikation an Ratten vor (Gavage; 0, 400, 800 und 1600 mg/(kg KG • d) an Trächtigkeitstage 6-19). Die Autoren der Studie weisen für die maternale Toxizität einen NOAEL von 800 mg/(kg KG • d) aus und auf Basis von minimalen Effekten bei den untersuchten Feten (verzögerte Ossifikation, vermehrt skelettale Variationen) einen NOAEL für Entwicklungstoxizität von 400 mg/(kg KG • d) (Yang et al., 2007). Aufgrund des reduzierten Untersuchungsumfangs zur Bestimmung der maternalen Toxizität in der Yang et al. Stud wurde eine Folgestudie mit ähnlichem Versuchsaufbau (Gavage; 0, 400, 800 1000 und 1600 mg/(kg KG • d) an Trächtigkeitstage 6-19) durchgeführt. Diese bestätigt die ausgewiesenen NOAEL nicht. Auf Basis von klinischen Befunden (Verhaltensänderungen indikativ für ZNS Depression, reduzierter Futterkonsum und Körpergewichtszunahme) wird für die Muttertiere eine NOAEL von 400 mg/(kg KG • d) ausgewiesen. Substanz-induzierte Effekte auf die Entwicklung der Nachkommen sind in den zwei höchsten Dosisgruppen beschrieben (reduziertes Fetalgewicht) und somit nur im Bereich der maternalen Toxizität (ECHA, 2011).

Für den Hauptmetabolit tert-Butanol wurden mehrere Studien zur Entwicklungstoxizität durchgeführt. In einer Teratogenitätsstudie wurden Ratten inhalativ gegenüber 0, 2000, 3500 und 5000 ppm exponiert (Trächtigkeitstage 1-19, 7 h/d). Maternal fanden sich Effekte ab 3500 ppm (unsicherer Gang, bei 5000 ppm Bewusstlosigkeit). In allen Dosisgruppen waren die Fetalgewichte reduziert ((Mittelwert aus ♂ und ♀ Feten in g: Kontrollgruppe:  $3,3 \pm 0,22$ ; 2000 ppm:  $3 \pm 0,195$ ; 3500 ppm:  $2,9 \pm 0,22$ ; 5000 ppm:  $2,25 \pm 0,34$ ; d.h. NOAEC < 2000 ppm). Außerdem war die Häufigkeit skelettaler Variationen erhöht (dosisabhängig, beginnend ab 3500 ppm). Gelegentlich fand man viszerale Fehlbildungen, die jedoch von den Autoren nicht als substanzabhängig gewertet wurden (Nelson et al., 1989). Mit Hilfe einer Benchmark-Modellierung wurde von Greim (2007; MAK-Wert-Begründung zu tert-Butanol) ein Schätzwert für die Benchmarkdosis fetal von 1800 ppm bestimmt. Die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls liegt dabei bei 1600 ppm.

Der Einfluss einer pränatalen Exposition auf die postnatale Entwicklung der F1-Generation wurde beobachtet. Weibliche Ratten wurden inhalativ gegenüber 0, 2000 und 4000 ppm exponiert (Trächtigkeitstage 1-19, 7 h/d). Auf die gleiche Weise wurden männliche Tiere für 6 Wochen exponiert, um anschließend mit unbehandelten weiblichen Tieren verpaart zu werden. Bei 4000 ppm war maternale Toxizität zu finden (reduzierte Futteraufnahme und

Körpergewichte). Die neuromotorischen (Tag 10 und 90 postnatal) und neurochemischen Untersuchungen an der F1-Generation zeigen jedoch keine biologisch relevanten Effekte (Nelson et al., 1991).



Eine Zusammenfassung weiterer, nicht bewertungsrelevanter Studien mit oraler Applikation von tert-Butanol findet sich in Greim (2007; MAK-Wert-Begründung zu tert-Butanol).

Außerdem finden sich Informationen über das entwicklungstoxische Potential der Essigsäure, einem weiteren Metaboliten der Butylacetate, in Greim (1999).

## 10. Mutagenität

In vitro

### *n-Butylacetat*

n-Butylacetat wirkt im bakteriellen Rückmutationstest mit *S. typhimurium* (Stamm TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537; Zeiger et al., 1992) und mit *E. coli* (Shimizu et al., 1985) sowohl mit, als auch ohne metabolische Aktivierungsagenzien nicht mutagen. Weitere Mutationstests an Hefen (D61.M) und auch Testungen an Säugerzellen (CHL) verlaufen ebenfalls negativ (Greim, 1999).

### *iso-Butylacetat*

iso-BuAc wirkt nicht mutagen im Ames-Test und induziert keine strukturellen Chromosomenaberrationen in V79 Zellen (Greim, 1999).

Eine unveröffentlichte Studie (Huels AG, 1988) beschreibt für iso-Butanol ebenfalls kein mutagenes Potential im bakteriellen Rückmutationstest.

### *sec-Butylacetat*

Für sec-BuAc liegen keine Daten vor.

Die Metaboliten sec-Butanol und Methylethylketon waren im Ames-Test, in Hefen und Säugerzellen *in vitro* nicht mutagen, Essigsäure war im Ames-Test ebenfalls negativ (Brooks et al., 1988; von der Hude et al., 1988).

### *tert-Butylacetat*

Die neuesten Ergebnisse zeigen für tert-BuAc, sowie dessen Hauptmetabolit tert-Butanol, kein mutagenes Potential unter verschiedenen Bedingungen im bakteriellen Rückmutationstest (McGregor et al., 2005). Tert-Butanol wirkt ebenfalls nicht mutagen im Maus Lymphoma Test (L5278Y; McGregor et al., 1988) und induziert keinen Schwesterchromatidaustausch bzw. chromosomale Aberrationen in chinesischen Hamsterovarzellen (CHO; NTP, 1995).

Essigsäure wirkt ebenfalls nicht mutagen im Ames-Test (von der Hude et al., 1988).

In einem nur als Sekundärzitat vorliegenden Test mit humanen Leukämiezellen (HL60) ohne metabolische Aktivierung ergibt sich für tert-Butanol jedoch ein fraglich positiver Befund im Comet-Assay (Tang et al., 1997).

## **Erfahrungen am Menschen**

### *n-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### *iso-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### *sec-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### *tert-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

## **Tierexperimentelle Daten**

### *n-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### *iso-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### *sec-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

### *tert-Butylacetat*

In einem in vivo Mikronukleus Test an Ratten mit Expositionen bis zu 2044 ppm tert-Butylacetat wurden weder Klastogenität noch toxische Effekte auf das Knochenmark beobachtet (ECHA 2011).

Für dessen Hauptmetaboliten tert-Butanol wurde keine Mikrokern-induzierende Eigenschaften nach wiederholter oraler Substanzapplikation in Mäusen gefunden (13 Wochen mit Konzentrationen von 0, 2,5, 5, 10, 20 oder 40 mg/L im Trinkwasser; NTP, 1995).

## **11. Kanzerogenität**

### **Erfahrungen am Menschen**

#### *n-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

#### *iso-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

*sec-Butylacetat*

Es liegen keine Daten zu sec-BuAc oder dessen Metaboliten vor.

*tert-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

**Tierexperimentelle Daten***n-Butylacetat*

Keine Information verfügbar.

*iso-Butylacetat*

Für iso-BuAc liegen keine Daten vor.

Eine unzureichend durchgeführte und dokumentierte Gavagestudie mit iso-Butanol aus den Jahren 1974/1975 beschreibt eine erhöhte Tumorzinzidenz in den untersuchten Ratten. Greim (Greim, 1999) beschreibt diese Studie jedoch als nicht bewertbar, da die einzige getestete Dosis oberhalb der maximal tolerierten Dosis (MTD) lag.

*sec-Butylacetat*

Es liegen keine Daten zu sec-BuAc oder dessen Metaboliten vor.

*tert-Butylacetat*

Für tert-BuAc liegen keine Daten vor.

1995 wurde vom US amerikanischen „National Toxicology Program“ eine Zweijahresstudie an Ratten und Mäusen mit tert-Butanol durchgeführt (NTP, 1995; Details siehe Abschnitt 7 und Greim, 1999). Die Substanz wurde über das Trinkwasser verabreicht. In männlichen Ratten war die Inzidenz von Adenomen und Karzinomen (kombiniert) im proximalen Tubulus der Niere erhöht. In Mäusen fand sich ein vermehrtes Auftreten von Follikelzelladenomen der Schilddrüse (v.a. Weibchen). Die gefundenen Effekte beruhen jedoch auf nicht humanrelevanten Wirkmechanismen (siehe z.B. AGS, 2008, Kapitel 3.1 Absatz (6); Hard et al., 2009; McClain, 1995; McGregor, 2010).

## 12. Arbeitsplatzgrenzwerte anderer Organisationen

Die folgenden Luftgrenzwerte wurden anderweitig festgesetzt (entnommen aus IFA, 2011):

Tabelle 4. Zusammenfassung vorhandener Luftgrenzwerte

Nation/Gremium	Grenzwert	Einheit	n-BuAc	iso-BuAc	sec- BuAc	tert-BuAc
D/DFG	MAK	ppm	100	100	n. a.	20
USA / ACGIH	TLV	ppm	150	150	200	200
NL / HCN	HBROEL	ppm	30	n. a.	n. a.	n. a.
UK / HSE	WEL	ppm	150	150	200	200
RF / INRS	VME	ppm	150	150	200	200
EU / REACH*	DNEL (Arbeitsplatz)	ppm	100	100	—	31

— Dokument nicht vorhanden

\* vlg. Registrierungsdokument; ECHA 2011; Stand 17.8.

### *n-Butylacetat*

1999 wurde der MAK-Wert von vormals 200 ppm (960 mg/m<sup>3</sup>) auf 100 ppm (480 mg/m<sup>3</sup>) abgesenkt. Ein entsprechendes Begründungsdokument liegt vor (Greim, 1999). Die Substanz ist der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Als kritischer Effekt wurde die Reizwirkung auf Augen, Nase und Rachen angesehen. Als Basis dienten humane sowie tierexperimentelle Befunde (mit n-BuAc und dessen Metaboliten). Die Humanbefunde ergeben kein einheitliches Bild: Während in einer Studie von Nelson et al. (1943) nach 5 min Exposition gegenüber 200 ppm erste Symptome von Rachenreizung und bei 300 ppm schwere Rachenreizungen sowie Augen- und Nasenreizung dokumentiert sind, ergab eine Studie von Iregren et al. (1993) nach 20 min Exposition gegenüber 290 ppm nur minimale, nicht signifikante Reizwirkung, jedoch nach 4-stündiger Exposition gegenüber 145 ppm Rachenreizung und Atembeschwerden. In Gesamtschau der Daten ist bei kurzzeitiger Exposition eine Reizwirkung bei Konzentrationen ab 200 ppm (960 mg/m<sup>3</sup>) daher nicht auszuschließen. Es wurde davon ausgegangen, dass der bis dahin bestehende MAK-Wert von 200 ppm (besonders unter Berücksichtigung des Überschreitungs-faktors von 2) keinen ausreichenden Schutz vor Reizwirkungen bietet und die Absenkung auf 100 ppm vorgenommen.

Zudem kam die Kommission nach einer Betrachtung der systemischen Toxizität von n-BuAc und dem Metaboliten n-Butanol zu dem Schluss, dass systemisch-toxische Effekte bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht zu erwarten sind. Eine subchronische Neurotoxizitätsstudie mit Inhalationsexposition an Ratten ergab einen NOAEL von 500 ppm (David et al., 1998). Zum Zeitpunkt der Bewertung lag, die hier bei der AGW-Ableitung berücksichtigte Folgestudie derselben Autoren noch nicht vor, sodass die MAK-Kommission darauf keinen Bezug nehmen konnte.

Minimale fruchtschädigende Effekte bei inhalativer Exposition gegenüber 1500 ppm n-BuAc in Teratogenitätsstudien an Ratten bzw. Kaninchen (Skelettvariationen bzw. geringe morphologische Variationen) waren in verschiedenen Gruppen mit unterschiedlicher Expositionsdauer nicht durchgängig zu beobachten und traten zudem in Anwesenheit von maternaler Toxizität auf (NIOSH, 1982).

In einer Studie mit n-Butanol waren bei inhalativer Exposition von Ratten gegenüber 3500 ppm weder maternale Toxizität noch Fruchtschäden ersichtlich. Auch für den

Metabolit Essigsäure ist keine fruchtschädigende Wirkung bei Einhaltung des MAK-Wertes zu erwarten (Greim, 1999). Wegen der lokal reizenden Wirkungen wurde von Greim (2000) ein Überschreitungsfaktor von 2 nach Kategorie I beibehalten. Die Arbeitsplatzgrenzwerte der USA, Frankreich und England wurden auf 150 ppm festgelegt und basieren, soweit nachvollziehbar, auf den Humanbefunden zu Reizwirkungen bei 200 ppm (ACGIH, 2001a). Wie bereits geschildert befindet Greim (1999), aber auch HCN (2001) die Ergebnisse daraus als inkonsistent und nicht ausreichend zur Ableitung. HCN (2001) leitet folglich auf Basis der Studie von David et al. (1998) mit einem NOAEL von 500 ppm unter Berücksichtigung eines Gesamtextrapolationsfaktors von 1/18 (je 1/3 für Inter- und Intraspeziesunterschiede, 1/2 für Zeitextrapolation) einen Arbeitsplatzgrenzwert von 30 ppm ab.

#### *iso-Butylacetat*

1999 wurde der MAK-Wert in Analogie zu n-BuAc auf 100 ppm (480 mg/m<sup>3</sup>) festgelegt. Ein entsprechendes Begründungsdokument liegt vor. Die Substanz ist der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet (Greim, 1999).

Als kritischer Effekt wurde ebenfalls die Reizwirkung von iso-BuAc auf Augen, Nase und Rachen (unter der Annahme einer vergleichbaren Wirkungsstärke zu n-BuAc) vermutet.

Systemische Effekte inkl. Fruchtschädigung sind nach Analogiebetrachtungen zu iso-Butanol und Essigsäure bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht zu erwarten (Greim, 1999).

Die Arbeitsplatzgrenzwerte der USA, Frankreich und England wurden auf 150 ppm festgelegt und stützen sich, soweit nachvollziehbar, auf die Humanbefunde zu Reizwirkungen von n-BuAc (ACGIH, 2001a).

Die niederländische Kommission (DECOS; HCN, 2001) bezieht sich nur auf die für iso-BuAc vorhandenen Daten und leitet entsprechend aufgrund fehlender solider Studien für iso-BuAc keinen Arbeitsplatzgrenzwert ab.

#### *sec-Butylacetat*

Die MAK-Kommission setzt 1999 (Greim) den vormals für alle Butylacetate geltenden Wert von 100 ppm aufgrund der spärlichen Daten zu sec-Butylacetat aus. Sie weist aber darauf hin, dass der kritische Effekt wahrscheinlich Reizwirkung ist und die Reizschwelle nicht wesentlich von der des besser untersuchten n-BuAc abweichen wird. Aufgrund fehlender Daten zu systemischen Effekten von sec-BuAc oder dessen Metaboliten wird die Annahme der Analogie nicht länger aufrechterhalten.

HCN (2001) weist ebenfalls auf die bestehenden Datenlücken für die Substanz hin und leitet keinen Arbeitsplatzgrenzwert für sec-BuAc ab.

Die Arbeitsplatzgrenzwerte der USA, Frankreich und England wurden auf 200 ppm festgelegt und stützen sich, soweit nachvollziehbar, auf die Humanbefunde zu Reizwirkungen von n-BuAc unter Berücksichtigung der (schlecht dokumentierten) geringeren Reizwirkung von sec-BuAc (ACGIH, 2001b).

#### *tert-Butylacetat*

Der MAK-Wert wurde 1999 in Analogie zu tert-Butanol auf 20 ppm (96 mg/m<sup>3</sup>) festgelegt.

Ein entsprechendes Begründungsdokument liegt vor (Greim, 1999). In Greim (2002a) wurde ein Überschreitungsfaktor von 4 (Kategorie II) festgelegt. Die Substanz und

der relevante Metabolit tert-Butanol wurden der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Eine Begründung hierfür liegt vor (Greim, 2007).

Als kritischer Effekt wurde einerseits die mögliche Reizwirkung, aber auch die systemisch-toxische Wirkung (auf Basis von Befunden zu tert-Butanol) berücksichtigt. Auf Basis eines LOAEL einer Rattenstudie mit inhalativer Exposition wurde ein MAK-Wert von 20 ppm für tert-Butanol und auch für tert-Butylacetat festgelegt (NTP, 1997; auf Basis der dosisabhängigen Zunahme im Schweregrad der Nephropathie bei männlichen Tieren LOAEC 135 ppm; andere systemische Effekte waren Basis für NOAEC von 540 ppm bei weiblichen Ratten und Mäusen beiderlei Geschlechts, Details siehe Greim, 1999).

Die Arbeitsplatzgrenzwerte der USA, Frankreich und England wurden auf 200 ppm festgelegt und stützen sich, soweit nachvollziehbar, auf die Humanbefunde zu Reizwirkungen von n-BuAc (ACGIH, 2001a).

HCN (2001) weist auf die bestehenden Datenlücken für die Substanz hin und leitet keinen Arbeitsplatzgrenzwert für tert-BuAc ab. Im Registrierungs-dossier von tert-BuAc unter REACH (Stand: 17.8.2011) findet sich im Bereich des Arbeitsschutzes ein Langzeit DNEL für systemische Effekte von 31 ppm (159 mg/m<sup>3</sup>). Die Begründung für diesen Wert ist aus dem publizierten Teil der Registrierungs-dokumente nicht ersichtlich.

### **13. Ableitung des AGW**

#### *n-Butylacetat*

##### Toxizität nach wiederholter Belastung

In der subchronischen Inhalationsstudie an Ratten wurden als systemische Effekte eine reduzierte Futteraufnahme mit nachfolgend reduzierter Körpergewichtszunahme der behandelten Tiere (1500 und 3000 ppm) im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet, die als Folgeeffekt der transient narkotisierenden Wirkung gewertet werden könnte. Allerdings ist narkotisierende Wirkung bei 1500 ppm als gering ausgeprägt beschrieben und zudem bereits 30 bis 60 Minuten nach dem Expositionsende wieder abgeklungen (David et al., 1998). Da die Exposition tagsüber und die Futteraufnahme von Nagern aber vorwiegend während drei Fressphasen nachts stattfindet, ist eine verminderte Futteraufnahme durch die tagsüber sedierende Wirkung nicht plausibel. Vielmehr ist anzunehmen, dass die lokale Reizwirkung (Nekrosen des olfaktorischen Epithels) für die untersuchten Nager als sehr schmerzhaft gilt und aus diesem Grund eine geringere Futteraufnahme erfolgt. Somit ist die verringerte Körpergewichtsentwicklung eine sekundäre Folge der lokalen Reizwirkung und nicht mit der narkotisierenden Wirkung verknüpft.

Unter Berücksichtigung dieser Argumente erfolgt die Ableitung des AGWs nur auf Basis lokaler Effekte.

Die lokale Reizwirkung wird – wie bereits erwähnt – durch ein Hydrolyseprodukt des n-Butylacetats, die Essigsäure, ausgelöst. Die Hydrolyse wird durch Carboxylesterasen (CE) vermittelt. Es finden sich Daten, die generell eine leicht

erhöhte Aktivität der CE in Atemtrakt und Leber bei Nagern im Vergleich zum Menschen belegen (im geometrischen Mittel um Faktor 2 bis 3 erhöht (Griem et al., 2002)). Somit kann, unter Anbetracht der fehlenden Humandaten, angenommen werden, dass die Ratte zwei- bis dreimal empfindlicher gegenüber der lokalen Reizwirkung, ausgelöst durch den Metaboliten von n-BuAc, reagiert. Auf Basis dieses Vergleichs der Unterschiede bei der Substratumsetzung ist ein Interspeziesfaktor auf toxikokinetischer Ebene von 1 und damit ein Gesamtvariabilitätsfaktor für die Inter- und Intraspeziesvariabilität von 3 (statt dem Defaultfaktor von 5) zu rechtfertigen. Zudem ist die Essigsäure vermittelte Reizwirkung ein unspezifischer zytotoxischer Effekt, der nach Ausschöpfung der zellulären Pufferkapazität durch Absenkung des pH-Wertes eintritt. Hierbei ist keine hohe Intraspeziesvariabilität zu erwarten. In der Gesamtschau der Argumente ist somit eine Reduktion des Gesamtvariabilitätsfaktors auf 3 anstelle des Standardvorgehens mit dem Faktor von 5 angemessen.

Ausgangspunkt der Ableitung: NOAEL = 500 ppm (aus der subchronischen Inhalationsstudie an Ratten)

Korrektur der Ausgangskonzentration (Vergleich der Exposition im Tierexperiment auf das Expositionsszenario Arbeitsplatz; 8 h/ Tag): 6/8

Zeitextrapolationsfaktor (subchronisch-chronisch): 2

Variabilitätsfaktor (Inter- und Intraspeziesvariabilität): 3

### **AGW (lokal) n-Butylacetat: 62 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>)**

#### Kurzzeitwert

Atemwegsreizung wird aufgrund der Humandaten bei kurzzeitiger Exposition (5-20 min) gegenüber  $\geq 200$  ppm an n-BuAc erwartet. Aufgrund der vorhandenen lokalen Reizwirkung wird n-BuAc der Kategorie I zugeordnet und ein Überschreitungsfaktor von 2 vergeben. Damit liegt die tolerierte Spitzenkonzentration auch unterhalb des LOAEC für Reizwirkung von 145 ppm (Iregren et al., 1993) und im Bereich der sensorischen Reizschwelle nach Cain und Schmidt (2009) in Höhe von 113 ppm.

#### Kanzerogenität

Es liegen keine Langzeitstudien zur Abschätzung des kanzerogenen Potentials von n-BuAc vor. In verschiedenen *in vitro* Studien wurde jedoch keine mutagene oder klastogene Wirkung identifiziert (siehe auch ECHA, 2011).

#### Dermale Exposition und Hautaufnahme

Wegen der geringen Toxizität nach dermalen Exposition (siehe o.g. Übersichtsarbeiten) und der niedrigen Hautpenetrationsrate wird davon ausgegangen, dass über die Haut kein relevanter Beitrag zur systemisch verfügbaren n-BuAc-Konzentration aufgenommen wird.

Dementsprechend wird der Hinweis „H“ nicht vergeben.

#### Reizwirkung

Die lokale Reizwirkung wird als kritischer Effekt gewertet. Die vorliegenden Humanbefunde liefern jedoch kein einheitliches Bild, so dass die AGW-Ableitung auf Basis lokaler Effekte erfolgt (s.o.). Humanbefunde stützen diese Erwartung. Eine Reizwirkung der Atemwegsschleimhäute wird nach 5-20 min gegenüber  $\geq 200$  ppm

bzw. nach 4 stündiger Exposition bei 145 ppm berichtet. Nach Cain und Schmidt (2009) liegt die Reizschwelle nach 10-sekündiger Exposition der Augen bei 113 ppm.

Weiterhin besagen die Autoren, dass ein durchschnittliches Individuum n-BuAc im Bereich von 33 ppm praktisch nie wahrnimmt. Im Tierexperiment wird eine RD50 (Maus) von 733 ppm ermittelt.

### Sensibilisierung

Es finden sich weder beim Menschen noch im Tierversuch Hinweise dass n-BuAc sensibilisierend wirkt. Die Kennzeichnung „Sa“ oder „Sh“ wird demnach nicht vergeben.

### Fruchtschädigung

In einer Teratogenitätsstudie wurden Sprague-Dawley Ratten inhalativ an den Trächtigkeitstagen 6-20 6 h/d gegenüber n-Butylacetat in Konzentrationen von 0, 500, 1000, 2000 und 3000 ppm exponiert. Ab 1000 ppm war die Futteraufnahme reduziert, ab 2000 ppm die Gewichtszunahme vermindert. Bei der höchsten Dosisgruppe waren die Fetengewichte vermindert, weitere Effekte auf die Nachkommen nicht ersichtlich. Bei einer Folgestudie mit Exposition gegenüber 500 und 1500 ppm war die maternale Gewichtszunahme bei 1500 ppm

reduziert, fruchtschädigende Effekte wurden nicht beobachtet (Saillenfait et al., 2007).

Im Unterschied zu der in Greim (1999) zitierten Teratogenitätsstudie an Ratten (NIOSH, 1982) wurden also bei Exposition gegenüber 1000-1500 ppm zwar ebenfalls maternale Effekte, jedoch noch keine Entwicklungstoxizität beobachtet. Möglicherweise ist dies eine Folge der längeren täglichen Expositionsdauer in der älteren Studie (7 h/d vs. 6 h/d bei Saillenfait et al., 2007), da die gesamte Expositionsdauer offensichtlich keine Rolle spielt (Effekte wurden in der älteren Studie auch in der Gruppe mit Exposition an den Trächtigkeitstagen 7-16 beobachtet, bei Saillenfait et al. (2007) war die Exposition an den Trächtigkeitstagen 6-20). Im Wesentlichen bestätigt die Studie aber die bereits vorliegenden Ergebnisse.

Neuere toxikokinetische Untersuchungen unter Verwendung eines PBPK-Modells zeigten allerdings, dass eine Exposition gegenüber 100 ppm 1-Butylacetat bei der Ratte zu einer Blutbelastung mit n-Butanol führt, welche mit einer direkten 1-Butanolexposition in Höhe von 140 ppm korrespondiert. Die entsprechende Humanexposition wurde zu 190 ppm abgeschätzt (Teegarden et al., 2005). Diese Unterschiede sind u.a. in einer geringeren Resorptionsquote von n-Butanol im Vergleich zu 1-Butylacetat begründet. Daraus lässt sich ableiten, dass Expositionskonzentrationen aus Studien mit 1-Butanol unter Berücksichtigung eines Faktors von 1/1,4 (Ratte/Ratte) bzw. 1/2 (Ratte/Mensch) auf 1- Butylacetat-Exposition zu übertragen sind, wenn eine äquivalente Blutbelastung zugrunde gelegt wird. Insofern wäre der NOAEC (Entwicklungstoxizität) von 3500 ppm für n-Butanol aus der Teratogenitäts-studie an Ratten von Nelson et al. (1989) äquivalent zu einer Humanexposition gegenüber 1750 ppm n-BuAc. Auch nach dieser Umrechnung und der Absenkung gemäß dem AGW-Konzept (Faktor 10) sind systemische Effekte bei Einhaltung des Grenzwertes nicht zu erwarten. Demzufolge wird der Hinweis „Y“ in Bezug auf fruchtschädigende Effekte vergeben.



### *iso-Butylacetat*

Die Annahme einer vergleichbaren Reizwirkung von n-BuAc und iso-BuAc wird gestützt durch Daten zur sensorischen Reizwirkung bei der Maus: Die RD50-Werte (Konzentration, die 50%iger Depression der Atemrate bewirken) von n-BuAc und iso-BuAc waren mit 733 ppm (3540 mg/m<sup>3</sup>) und 818 ppm (3950 mg/m<sup>3</sup>) sehr ähnlich (Alarie et al., 1998).

Nachdem vor allem der gemeinsame Metabolit Essigsäure für die Reizwirkung verantwortlich ist (Greim, 1999) und die Hydrolyserate der beiden Butylacetate unter Verwendung von Rattenleber-S9-Extrakten sich nur unwesentlich unterschied (77 nmol/mg Protein für n-BuAc, 67 nmol/mg Protein für iso-BuAc, Dahl et al., 1987), scheint die Annahme einer vergleichbaren Reizwirkung auch unter diesem Aspekt plausibel. Es wird vorgeschlagen, den Grenzwert von 62 ppm, abgeleitet auf Basis lokaler Effekte nach inhalativer Exposition gegenüber n-BuAc, zu übernehmen:

### **AGW iso-Butylacetat: 62 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>)**

Da für iso-BuAc keine Studien zur wiederholten inhalativen Exposition vorliegen, muss zur Plausibilitätsbetrachtung auf den Metaboliten zurückgegriffen werden. Für iso-Butanol wurde in einer Teratogenitätsstudie an Ratten und Kaninchen bei Expositionen bis zu 10000 mg/m<sup>3</sup> (2070 ppm) keine maternalen oder fruchtschädigenden Effekte beobachtet (Klimisch und Hellwig, 1995). Aus Rattenstudien mit chronischer bzw. subchronischer inhalativer Exposition gegenüber iso-Butanol ergab sich ein NOAEL von 7700 mg/m<sup>3</sup> (2500 ppm; WIL, 2003) bzw. 3100 mg/m<sup>3</sup> (1023 ppm; Li et al., 1999), bei oraler subchronischer Exposition NOAEL-Werte von 316 bzw. 1450 mg/(kg KG • d) (WHO, 2005; Schilling et al., 1997). Bei Einhaltung des Grenzwertes sind deshalb keine systemischen Effekte zu erwarten.

In Analogie zu n-BuAc wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Nachdem die Hautpenetration von n-BuAc gering ist und keine ausgeprägte akute dermale Toxizität vorliegt, erfolgt in Analogie zu dieser Substanz kein Hinweis auf „H“.

Für iso-BuAc finden sich keine experimentellen Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential, dementsprechend wird die Kennzeichnung „Sa“ oder „Sh“ nicht vergeben.

Nach den Befunden aus einer Teratogenitätsstudie in Ratten (s.o.) ist bei Einhaltung des Grenzwertes keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten. Iso-BuAc wird der Gruppe „Y“ zugeordnet.

### *sec-Butylacetat*

Für n-Butylacetat und iso-Butylacetat wurde als kritischer Effekt die Reizwirkung identifiziert.

Die Basis der AGW-Ableitung war eine subchronische Inhalationsstudie in der primär lokale Effekte nach Exposition gegenüber n-BuAc identifiziert wurden. Orientierend an den Humanbefunden zur Reizwirkung von n-BuAc wird davon ausgegangen, dass der daraus abgeleitete Wert ausreichend vor der Reizwirkung schützt. Die Reizwirkung von sec-Butylacetat soll nach ACGIH (2001b) geringer sein als die von n-BuAc, diese Aussage stützt sich nur auf eine unveröffentlichte Quelle ohne weitere Datenpräsentation. Bei anosmischen Patienten lag jedoch der Schwellenwert für

nasale Reizung nach 2-sekündiger Exposition für sec-BuAc etwa in gleicher Höhe wie bei n-BuAc (3950 ppm bzw. 3650 ppm). Nachdem vor allem der gemeinsame Metabolit Essigsäure für die Reizwirkung verantwortlich ist (Greim, 1999) und die Hydrolyserate der beiden Butylacetate unter Verwendung von Rattenleber-S9-Extrakten sich nur unwesentlich unterschied (77 nmol/mg Protein für n-BuAc, 62 nmol/mg Protein für sec-BuAc, Dahl et al., 1987), wird aus Vorsorgegründen eine in etwa vergleichbare Reizwirkung unterstellt und vorgeschlagen, dass der für n-BuAc geltende Grenzwert übernommen wird.

### **AGW sec-Butylacetat: 62 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>)**

Dies erscheint auch plausibel angesichts der Daten zu systemischen Effekten inkl. Fruchtschädigung zu n-BuAc, den Metaboliten Essigsäure und den Alkoholmetaboliten von

sec-BuAc, n-BuAc und iso-BuAc (beispielsweise Daten zur akuten Toxizität und weiteres vgl. Greim, 1999), welche keine systemischen Effekte bei Einhaltung des Grenzwertes erwarten lassen.

In Analogie zu n-BuAc und iso-BuAc wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Nachdem die Hautpenetration von n-BuAc gering ist und keine ausgeprägte akute dermale Toxizität vorliegt, erfolgt in Analogie zu dieser Substanz keine „H“-Kennzeichnung.

Für n-BuAc und iso-BuAc finden sich keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential, dementsprechend wird in Analogie für sec-BuAc die Kennzeichnung „Sa“ oder „Sh“ nicht vergeben.

Nach den Befunden zu n-BuAc, n-Butanol und dem Metaboliten sec-Butanol ist bei Einhaltung des Grenzwertes keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten. sec-BuAc wird der Gruppe „Y“ zugeordnet.

### *tert-Butylacetat*

#### Reizwirkung:

Die Reizwirkung des tert-BuAc ist bei beruflicher Exposition allem Anschein nach geringfügig schwächer als die der anderen Butylacetate (ACGIH, 2001c, unveröffentlichte Daten). In der Studie von Cain und Schmidt wurde an gesunden Probanden eine Reizschwelle von 177 ppm (Augen) identifiziert (vgl. n-BuAc 113 ppm). Bei anosmischen Patienten wurde ebenfalls ein höherer Schwellenwert für Nasenreizungen (2 Sekunden-Exposition) durch tert-BuAc (9460 ppm) im Vergleich zu n-BuAc (3650 ppm) beobachtet (Greim, 1999).

Studien zur sensorischen Reizwirkung bei der Maus ergaben für die Substanz einen RD50-Wert (Konzentration, die 50%iger Depression der Atemrate bewirkt) von 15959 ppm, der deutlich höher als die RD50-Werte der weniger verzweigten Isomere n-BuAc bzw. iso-BuAc ist (733 ppm bzw. 818 ppm; Alarie et al., 1998). Vermutlich ist dies eine Folge der sterischen Hinderung der Hydrolyse zu Essigsäure, die vermutlich für die reizende Wirkung verantwortlich ist. Die Hydrolyserate unter Verwendung von Rattenleber-S9-Extrakten war für n-BuAc, sec-BuAc und iso-BuAc mit 77-62 nmol/mg Protein deutlich höher als für tert-BuAc (42 nmol/mg Protein; Dahl et al., 1987). In 14-Tage und 13 Wochen Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen

ergaben sich bis zur höchsten getesteten Konzentration von 1600 ppm weder klinische noch mikroskopische Hinweise für eine lokale Reizwirkung (Kenny 2000; Kirkpatrick, 2006, 2007, 2011)

Dementsprechend ist, anders als bei den übrigen Butylacetatisomeren, als kritischer Effekt vor allem die systemische Wirkung nach wiederholter inhalativer Exposition gegenüber tert-BuAc zu nennen.

#### Systemische Wirkung:

In einer unveröffentlichten Studie von Kenny (2000) wurden Ratten inhalativ gegenüber tert-Butylacetat über 2 Wochen (6h/d, 5 d/w) exponiert. Wegen minimaler Effekte (erhöhte Lebergewichte und Hypertrophie von Hepatozyten bei männlichen Tieren) wurde der NOAEL der Studie mit 435 ppm angegeben. In subchronischen Inhalationsstudien (13 Wochen, 7 d/w; 6 h/d) an Mäusen und Ratten mit Exposition gegenüber tert-BuAc (0, 100, 400, 1600 ppm) wurde für Mäuse eine NOAEC von 400 ppm für systemische Effekte (Zielorgane: Leber und Schilddrüse) ermittelt, aber auch eine NOAEC für akute, transiente Verhaltenseffekte (Hyperaktivität, exzessive Fellpflege) von 100 ppm ausgewiesen (Kirkpatrick, 2006; ECHA 2011). Bei Ratten findet sich bei weiblichen Tieren ebenfalls eine NOAEC von 400 ppm (Zielorgane: Leber und Nebenniere). Bei männlichen Tieren wird von den Autoren eine LOAEC von 100 ppm auf Basis der alpha-2u-Globulin induzierten Nephropathie angegeben (dieser Effekt ist nicht humanrelevant; Kirkpatrick 2011, ECHA 2011).

Folglich wird der AGW auf Basis systemischer Effekte bei Ratten unter Berücksichtigung anschließender Korrektur- und Extrapolationsfaktoren abgeleitet:

Ausgangspunkt der Ableitung: NOAEL = 400 ppm (aus der subchronischen Inhalationsstudie an Ratten)

Korrektur der Ausgangskonzentration (Vergleich der Exposition im Tierexperiment auf das Expositionsszenario Arbeitsplatz; 8 h/ Tag, 5 Tage/Woche): 6/8, 7/5

Zeitextrapolationsfaktor (subchronisch-chronisch): 2

Variabilitätsfaktor (Inter- und Intraspeziesvariabilität): 5

#### **AGW tert-Butylacetat 42 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>)**

Bei Ratten und Mäusen wurden bei den subchronischen Inhalationsstudien im Vergleich zu den entsprechenden 14-Tage Studien keine Erniedrigung der systemischen NOAEC und keine Wirkungsverstärkung beobachtet. Allerdings wurden in Ratten nach 13-wöchiger Behandlung neben den Lebereffekten auch Wirkungen auf die Nebennieren beobachtet, die wiederum in der 14-Tage Studie unauffällig waren. Insofern ist eine Reduktion des Zeitextrapolations-faktors (subchronisch-chronisch) nicht begründbar.

Nach subchronischer inhalativer Exposition gegenüber tert-Butanol wurde in Ratten ein LOAEL für männliche Tiere von 135 ppm ermittelt wurde (NTP, 1997). Diese Studie diente als Basis zur Ableitung des MAK-Wertes für tert-Butanol (siehe hierzu ausführlicher in Greim (1999)) und in Analogie zur Festlegung des MAK-Wertes für tert-Butylacetat. Dieser LOAEL wird hier aufgrund neuerer verlässlicher Daten zu tert-BuAc selbst für die Ableitung nicht berücksichtigt.

Der AGW liegt im Bereich der im REACH Dossier enthaltenen EC10 und LEC10 Werte für Verhaltenseffekte in Mäusen (Hyperaktivität) von 46 bzw. 31 ppm, die aus

einer Benchmark-Modellierung stammen. Für das Benchmarking der Langzeitexposition wurde allerdings auch die in niedriger Inzidenz und nur sporadisch und in inkonsistenten Zeitmustern und z.T. ohne klare Dosisabhängigkeit beobachtete Hyperaktivität in der niedrigsten Dosisgruppe von 100 ppm miteinbezogen, obwohl diese im Studienbericht aus den genannten Gründen als nicht substanzbedingt bewertet wurde. Insofern ist das Benchmarking als fragwürdig anzusehen.

#### Kurzzeitwert

Für tert-BuAc findet sich eine humane Reizschwelle (Augen) bei 177 ppm. Bei anosmischen Patienten wurde ein Schwellenwert für Nasenreizungen (2 Sekunden-Exposition) von 9460 ppm durch tert-BuAc beobachtet. Aufgrund der beschriebenen systemischen Wirkung wird tert-BuAc der Kategorie II zugeordnet und ein Überschreitungsfaktor von 2 vergeben. Eine Reizwirkung wird nicht erwartet. Die erlaubte Spitzenkonzentration liegt zudem unter dem Kurzzeit DNEL von 150 ppm, der im Registrierungsdossier für tert-BuAc ausgewiesen ist (entspricht dem modellierten LEC10 nach kurzzeitiger Exposition für systemische Effekte).

Der ÜF von 2 schützt ebenfalls vor den transienten akuten Effekten, welche in der ableitungsrelevanten, subchronischen Studie gefunden wurden (NOAEC = 100 ppm).

#### Kanzerogenität

Für tert-BuAc liegen keine Langzeitversuche zur Untersuchung eines kanzerogenen Potentials vor. In verschiedenen *in vitro* Studien wurde jedoch keine mutagene oder klastogene Wirkung identifiziert. In einem *in vivo* Mikronukleus Test an Ratten mit Expositionen bis zu 2044 ppm tert-Butylacetat wurden weder Klastogenität noch toxische Effekte auf das Knochenmark beobachtet (ECHA 2011).

In einem nur als Sekundärzitat vorliegenden Test mit humanen Leukämiezellen (HL60) ohne metabolische Aktivierung ergibt sich für tert-Butanol jedoch ein fraglich positiver Befund im Comet-Assay. *In vivo* (Mikrokerntest) wurde für den Hauptmetaboliten (tert-Butanol) kein gentoxisches Potential gefunden. Zudem liegen Befunde nach chronischer oraler Exposition von Mäusen und Ratten gegenüber tert-Butanol vor. Die beobachtete Kanzerogenität wurde wegen hoher Inzidenzen auch in den Kontrollgruppen (Niere) und dem Auftreten von kanzerogenen Effekten nur in weiblichen, nicht aber männlichen Mäusen (Schilddrüse) bei Dosierungen nur oberhalb der maximal tolerierten Dosen (MTD) als fraglich bewertet (siehe Greim, 1999). Im Registrierungsdossier werden die kanzerogenen Effekte (in Niere und Schilddrüse) auf Basis unterschiedlicher Wirkmechanismen in Tier und Mensch, sowie der oben beschriebenen Annahmen ebenfalls nicht als humanrelevant eingestuft (Expertenaussagen von R.M. McClain und Hard et al., 2009 ECHA, 2011).

#### Fruchtschädigung

Im Hochdosisbereich finden sich bei Ratten nach inhalativer oder oraler Exposition gegenüber tert-BuAc fruchtschädigende Effekte nur im Bereich der maternalen Toxizität (Inhalation: NOAEL maternal und fetal entsprechen jeweils der höchsten getesteten Dosis von 1600 ppm; Oral: NOAEL maternal = 400 mg/(kg KG • d), NOAEL fetal = 800 mg/(kg KG • d)).

Bei hohen Dosen wurde nach inhalativer Exposition von Ratten gegenüber tert-Butanol kein NOAEC ausgewiesen. Fruchtschädigende Effekte (leicht reduzierte Fetengewichte) traten in allen Dosisgruppen auf. Zudem wurde jedoch auch maternale Toxizität gefunden. Mit Hilfe einer Benchmark-Modellierung wurde von

Greim (2007; MAW-Wert-Begründung zu tert-Butanol) ein Schätzwert für den NOAEC fetal von 1800 ppm bestimmt. Die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls liegt dabei bei 1600 ppm. Dieser Wert befindet sich zudem im Bereich der Sättigung von Metabolismus und Ausscheidung für tert-Butanol (beim Nager erwartet ab 1500 ppm nach inhalativer Belastung). Somit ist bei Einhaltung des Grenzwertes keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten. Tert-BuAc wird der Gruppe „Y“ zugeordnet.

### **Dermale Exposition und Hautaufnahme**

Nachdem die Hautpenetration von n-BuAc gering ist und keine ausgeprägte akute dermale Toxizität vorliegt und es zudem keine Hinweise für tert-BuAc für eine erhöhte dermale Aufnahme gibt, erfolgt in Analogie zu dieser Substanz kein Hinweis auf „H“.

### **Sensibilisierung**

Für tert-BuAc finden sich keine experimentellen Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential im Tierversuch. Für den Metaboliten, tert-Butanol, finden sich widersprüchliche Ergebnisse.

Einerseits wird ein negatives Ergebnis in einer OECD 406 Studie berichtet und andererseits wird ein schwach sensibilisierendes Potential im Maximierungstest nach Magnusson und Kligmann gefunden. Auf dieser Basis wird keine Kennzeichnung mit „Sa“ oder „Sh“ vorgesehen.

## **14. Abbildungen und Tabellen**

entfällt

## **15. Literatur**

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001a)

n-Butyl Acetate

In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold Limit

Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure

Indices, 2004,

Cincinnati, OH,

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001b)

sec-Butyl Acetate

In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold Limit

Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure

Indices, 2004,

Cincinnati, OH,

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001c)  
tert-Butyl Acetate

In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold  
Limit

Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure  
Indices, 2004,  
Cincinnati, OH,

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008)

Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber  
krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz  
Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des  
Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden  
[http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5)

AIHA, American Industrial Hygiene Association (1997)

Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards  
American Industrial Hygiene Association, Fairfax VA USA

Alarie, Y.; Schaper, M.; Nielsen, G.D.; Abraham, M.H. (1998)

Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants  
*Archives of Toxicology*, 72, 125-140

Arco Chemical Company (1994)

Toxicologist's Report on Metabolism and Pharmacokinetics of Radiolabeled TBA 534  
Tertiary Butyl Alcohol with Cover Letter Dated 03/24/94

NTIS OTS 0572366, EPA/OTS 86940000263, NTIS, Springfield, VA, USA, zitiert  
nach

Greim, 1999

Barton, H.A.; Deisinger, P.J.; English, J.C.; Gearhart, J.N.; Faber, W.D.; Tyler, T.R.;  
Banton,

M.I.; Teeguarden, J.; Andersen, M.E. (2000)

Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related  
organic  
chemicals

*Toxicological Sciences*, 54, 251-261

BASF (1994)

Letter from BASF Corp to USEPA regarding submission of health and safety data  
subject to

8D reporting with attachments, dated 05/05/94 (sanitized)

NTIS/OTS 0572606, EPA/OTS 86940001380S, NTIS, Springfield, VA, USA, zitiert  
nach

Greim, 1999

Borghoff, S.J.; Prescott, J.S.; Janszen, D.B.; Wong, B.A.; Everitt, J.I. (2001)  
 $\alpha$  2u-Globulin nephropathy, renal cell proliferation, and dosimetry of inhaled tert-butyl alcohol in male and female F-344 rats  
*Toxicological Sciences*, 61, 176-186

Brooks, T.M.; Meyer, A.L.; Hutson, D.H. (1988)  
The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents  
*Mutagenesis*, 3, 227-232

Budroe, J.D.; Brown, J.P.; Salmon, A.G.; Marty, M.A. (2004)  
Acute toxicity and cancer risk assessment values for tert-butyl acetate  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, 168-176

Budroe, J.D.; Brown, J.P.; Salmon, A.G.; Marty, M.A. (2006)  
Corrigendum to "Acute toxicity and cancer risk assessment values for tert-butyl acetate"  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 46, 243

Cain, W.S.; Schmidt, R. (2009)  
Can we trust odor databases? Example of t- and n-butyl acetate  
*Atmospheric Environment*, 43, 2591-2601

Dahl, A.R.; Miller, S.C.; Petridou-Fischer, J. (1987)  
Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters  
*Toxicology Letters*, 36, 129-136

David, R.M.; Tyler, T.R.; Ouellette, R.; Faber, W.D.; Banton, M.I. (2001)  
Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor  
*Food and Chemical Toxicology*, 39, 877-886

David, R.M.; Tyler, T.R.; Ouellette, R.; Faber, W.D.; Banton, M.I.; Garman, R.H.; Gill, M.W.; O'Donoghue, J.L. (1998)  
Evaluation of subchronic neurotoxicity of n-butyl acetate vapor  
*Neurotoxicology*, 19, 809-822

DeGeorge, G. (1997a)  
Primary dermal irritation in rabbits  
Spinnerstown PA, USA; MB Research Laboratories, Inc; MB res proj no: MB 97-6119.03  
(available from the National Technical Information Service, Springfield VA, USA; order no; OTSO0573684-1), zitiert nach Greim, 1999 und HCN, 2001

DeGeorge, G. (1997b)

Primary eye irritation/corrosion in rabbits

Spinnerstown PA, USA: MB Research Laboratories, Inc; MB res proj no: MB 97-6119.04

(available from the National Technical Information Service, Springfield VA, USA; order no: OTS00573684-1), zitiert nach HCN, 2001

EC, European Commission (2011)

European Chemical Substances Information System (ESIS)

online: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>

ECB, European Chemicals Bureau (1995)

IUCLID data sheet, 2-methylpropan-2-ol, 23.10.95

zitiert nach Greim, 1999

ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (2003)

JACC Report No. 43. Sec-Butanol

Brussels, Belgium

ECHA, European Chemicals Agency (2011)

Information on Registered Substances

Online: <http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#search>,

Disclaimer:

[http://echa.europa.eu/disclaimer\\_en.asp#registration](http://echa.europa.eu/disclaimer_en.asp#registration)

Essig, K.M.; Groth, G.; Freundt, K.J. (1989)

Different elimination of n-butyl acetate and t-butyl acetate. Abstr. No. 87

*Archives of Pharmacology* 1989, Suppl. 340, R33, zitiert nach HCN, 2001

Flury, F.; Wirth, W. (1933)

Zur Toxikologie der Lösungsmittel. n-Butylacetat

*Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 5, 28-34

Greim, H. (1999)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von

MAK-Werten, Loseblattsammlung, 28. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2000)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von

MAK-Werten, Loseblattsammlung, 30. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2002a)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von

MAK-Werten, Loseblattsammlung, 34. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim



Greim, H. (2002b)  
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische  
Begründungen von  
MAK-Werten, Loseblattsammlung, 35. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2007)  
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische  
Begründungen von  
MAK-Werten, Loseblattsammlung, 43. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2008)  
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische  
Begründungen von  
MAK-Werten, Loseblattsammlung, 44. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Griem, P.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.; Oltmanns, J.; Scheibner, J.; Schneider, K.;  
Schuhmacher-Wolz, U. (2002)  
Quantitative Unterschiede im Fremdstoffmetabolismus zwischen Versuchstier und  
Mensch.  
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Fb 963  
Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven

Groth, G.; Freundt, K.J. (1994)  
Inhaled tert-butyl acetate and its metabolite tert-butyl alcohol accumulate in the blood  
during  
exposure  
*Human and Experimental Toxicology*, 13, 478-480

Hansen, L.F.; Nielsen, G.D. (1994)  
Sensory irritation, pulmonary irritation and structure-activity relationships of alcohols  
*Toxicology*, 88, 81-99

Hard, G.C.; Johnson, K.J.; Cohen, S.M. (2009)  
A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease -  
implications  
for human risk assessment  
*Critical Reviews in Toxicology*, 39, 332-346

HCN, Health Council of the Netherlands (2001)  
Health-Based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits - n-,  
iso-, sec-,  
and tert-Butyl Acetate. Publ. No. 2001/03OSH  
Dutch Expert Committee on Occupational Standards The Hague

Huels AG (1988)  
Report 88/191 (unpublished) [cited in SIDS, 2003], zitiert nach WHO, 2005

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2011)  
GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen  
Unfallversicherung  
Online: <http://biade.itrust.de>, Druckdatum 01.04.2011

Iregren, A.; Löf, A.; Toomingas, A.; Wang, Z. (1993)  
Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate  
*American Journal of Industrial Medicine*, 24, 727-742

Kaneko, T.; Wang, P.Y.; Sato, A. (1994)  
Partition coefficients of some acetate esters and alcohols in water, blood, olive oil,  
and rat  
tissues

*Occupational and Environmental Medicine*, 51, 68-72, zitiert nach HCN, 2001

Kenney, T.J. (1999)

Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate acute (six-hour)  
inhalation  
study in rats

Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1-50, zitiert nach  
WHO,  
2005

Kenny, T.J. (2000)

Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate: 14 day repeat dose  
snout

only inhalation toxicity range finding study in rats

Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–107, zitiert nach  
WHO,  
2005

Kirkpatrick, D.T. (2006)

Report to Lyondell Chemical Company. A 13-week inhalation toxicity study of tertiary-  
butylacetate in CD-1 mice

WIL Research Laboratories LLC, Ashland, USA

Kirkpatrick, D.T. (2011)

Report to Lyondell Chemical Company. A combined 13-week subchronic inhalation  
toxicity study and reproductive toxicity screening test of tertiary-butylacetate in rats

WIL Research Laboratories LLC, Ashland, USA

Kirkpatrick, D.T. (2007)

Report to Lyondell Chemical Company. A two-week inhalation toxicity range-finding  
study of tertiary-butylacetate in CD-1 mice

WIL Research Laboratories LLC, Ashland, USA

Klimisch, H.J.; Hellwig, J. (1995)

Studies on the prenatal toxicity of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats  
and

rabbits following inhalation exposure

*Fundamental and Applied Toxicology*, 27, 77-89

Leung, H.W.; Paustenbach, D.J. (1990)

Organic acids and bases: review of toxicological studies  
*American Journal of Industrial Medicine*, 18, 717-735

Li, A.A.; Thake, D.C.; Kaempfe, T.A.; Branch, D.K.; O'Donnell, P.; Speck, F.L.; Tyler, T.R.;

Faber, W.D.; Jasti, S.L.; Quellette, R.; Banton, M.I. (1999)

Neurotoxicity evaluation of rats after subchronic inhalation exposure to isobutanol  
*Neurotoxicology*, 20, 889-900

McClain, R.M. (1995)

Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human

risk assessment

*Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 333, 131-142

McGregor, D. (2010)

Tertiary-butanol: a toxicological review

*Critical Reviews in Toxicology*, 40, 697-727

McGregor, D.B.; Brown, A.; Cattnach, P.; Edwards, I.; McBride, D.; Caspary, W.J. (1988)

Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II. 18 coded

chemicals

*Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11, 91-118

McGregor, D.B.; Cruzan, G.; Callander, R.D.; May, K.; Banton, M. (2005)

The mutagenicity testing of tertiary-butyl alcohol, tertiary-butyl acetate<sup>TM</sup> and methyl tertiary butyl ether in *Salmonella typhimurium*

*Mutation Research*, 565, 181-189

McLain, V.C. (2008)

Final report of the addendum to the safety assessment of n-butyl alcohol as used in cosmetics

*International Journal of Toxicology*, 27, Suppl. 2, 53-69

Muller, J.; Greff, G. (1984)

[Relation between the toxicity of molecules of industrial value and their physico-chemical

properties: test of upper airway irritation applied to 4 chemical groups]

*Food and Chemical Toxicology*, 22, 661-664

Nelson, B.K.; Brightwell, W.S.; Khan, A.; Burg, J.R.; Goad, P.T. (1989)

Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation

to rats

*Fundamental and Applied Toxicology*, 12, 469-479

Nelson, B.K.; Brightwell, W.S.; Khan, A.; Shaw, P.B.; Krieg, E.F.; Massari, V.J. (1991)  
Behavioral teratology investigation of tertiary-butanol administered by inhalation to rats

Pharmacopsychologia, 4, 1-7, zitiert nach Greim, 1999

Nelson, K.W.; Ege, J.F.; Ross, M.; Woodman, L.E.; Silverman, L. (1943)

Sensory response to certain industrial solvent vapors

*Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25, 282-285

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1982)

Teratogenic Study of Ethylene and Propylene Oxide and N-Butyl Acetate

Battelle, Pacific Northwest Laboratories, PB83-258038, NTIS, Springfield, VA, USA,

zitiert

nach Greim, 1999

NLM, U.S. National Library of Medicine (2011)

Haz-Map - Occupational Exposure to Hazardous Agents

online: <http://hazmap.nlm.nih.gov/>

NTP, National Toxicology Program (1995)

Toxicology and Carcinogenesis Studies of t-Butyl Alcohol in F344/N Rats and B6C3F1 Mice

(Drinking Water Studies). TR 436

U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

NTP, National Toxicology Program (1997)

Toxicity Studies of t-Butyl Alcohol Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1

Mice. Toxicity Report Series 53

U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

Richmond, M.; Pagnotto, L.D.; Elkins, H.B. (1965)

Comparative Toxicity of Selected Acetate Esters

unveröffentlicht, zitiert nach ACGIH, 2000

Roudabush, R.L. (1970)

Toxicity and health hazard summary of sec-butyl acetate

Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine

(available from

the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No.

OTS00556683),

zitiert nach WHO, 2005

Saillenfait, A.M.; Gallissot, F.; Sabate, J.P.; Bourges-Abella, N.; Muller, S. (2007)

Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl

acetate in rats after inhalation exposure

*Journal of Applied Toxicology*, 27, 32-42

Schaper, M. (1993)

Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits

*American Industrial Hygiene Association Journal*, 54, 488-544

Schilling, K.; Kayser, M.; Deckardt, K.; Küttler, K.; Klimisch, H.J. (1997)

Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats  
*Human and Experimental Toxicology*, 16, 722-726

Shimizu, H.; Suzuki, Y.; Takemura, N.; Goto, S.; Matsushita, H. (1985)

The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals  
*Japanese Journal of Industrial Health*, 27, 400-419

SIDS (2003)

Isobutyl acetate: Screening Information Data Set: Initial assessment report for the 17th SIDS

Initial Assessment Meeting, Arona, Italy, 11-14 November 2003

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Smyth, H.F.; Carpenter, C.P.; Weil, C.S.; Pozzani, U.C.; Striegel, J.A. (1962)

Range-finding toxicity data: List VI

*Industrial Hygiene Journal*, 23, 95-107

Tang, G.; Wang, J.; Zhuang, Z. (1997)

[Cytotoxicity and genotoxicity of methyl tert-butyl ether and its metabolite to human leukemia cells]

*Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*, 31, 334-337,

zitiert nach Budroe et al., 2004

Teeguarden, J.G.; Deisinger, P.J.; Poet, T.S.; English, J.C.; Faber, W.D.; Barton, H.A.; Corley,

R.A.; Clewell, H.J. (2005)

Derivation of a human equivalent concentration for n-butanol using a physiologically based

pharmacokinetic model for n-butyl acetate and metabolites n-butanol and n-butyric acid

*Toxicological Sciences*, 85, 429-446

Ursin, C.; Hansen, C.M.; van Dyk, J.W.; Jensen, P.O.; Christensen, I.J.; Ebbelhoej, J. (1995)

Permeability of commercial solvents through living human skin

*American Industrial Hygiene Association Journal*, 56, 651-660

von der Hude, W.; Behm, C.; Guertler, R.; Basler, A. (1988)

Evaluation of the SOS chromotest

*Mutation Research*, 203, 81-94

Von Oettingen, W.F. (1960)

The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential dangers  
*Archives of Industrial Health*, 12, 28-65, zitiert nach ACGIH, 2000

WHO, World Health Organization (1987)

Environmental Health Criteria 65. Butanols: Four Isomes

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc65.htm>

IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva

WHO, World Health Organization (2005)

Concise International Chemical Assessment Document No. 64. Butyl Acetates  
Geneva

WIL, Research Laboratories (2003)

An inhalation two-generation reproductive toxicity study of isobutanol in rats  
Sponsored by the Oxo-Process Panel of the American Chemistry Panel, Arlington, VA.

Ashland, OH; WIL Research Laboratories (Study No. WIL-186013) [cited in SIDS, 2003],

zitiert nach WHO, 2005

Yang, Y.S.; Ahn, T.H.; Lee, J.C.; Moon, C.J.; Kim, S.H.; Park, S.C.; Chung, Y.H.; Kim, H.Y.; Kim, J.C. (2007)

Effects of tert-butyl acetate on maternal toxicity and embryo-fetal development in Sprague-Dawley rats

*Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 80, 374-382

Zeiger, E.; Anderson, B.; Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K. (1992)

Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals  
*Environmental and Molecular Mutagenesis*, 19, Suppl. 21, 1-141