

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

tert-Butylacetat

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: tert-Butylacetat; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; erhöhtes Atemvolumen; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Neurotoxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. tert-Butylacetat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1189-1194]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb54088d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb54088d0065>

Addendum abgeschlossen: 21 Jul 2016

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jul 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

tert-Butyl acetate

[*tert*-Butylacetat]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb54088d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group for *tert*-butyl acetate [540-88-5].

Critical effects are transient acute neurotoxic symptoms which are observed in a 90-day-study with mice with a NOAEC of 100 ml/m³. From this concentration the former MAK value of 50 ml/m³ was derived. It is now lowered to 20 ml/m³ taking into account the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of *tert*-butyl acetate is > 5 (see List of MAK and BAT Values, chapters I b and I c). This value also provides protection from irritation. Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. The excursion factor of 2 is set in spite of the short half-life of *tert*-butyl acetate in blood as it is an acute effect for which an adaptation during subchronic exposure has been noticed. Therefore, peaks of exposure will not enhance the effect at chronic exposure. Furthermore, since the incidences after 90 days at 400 ml/m³ are low, the true NAEC might have been higher than 100 ml/m³.

tert-Butyl acetate had been classified in Pregnancy Risk Group C because the NOAEC for fetotoxicity is 1600 ml/m³ in a screening study in rats and taking into consideration the data for the metabolite *tert*-butyl alcohol. There is no new data on developmental toxicity. This classification is retained even considering the increased respiratory volume at the workplace.

Keywords

tert-Butylacetat; Essigsäure-*tert*-butylester; 1,1-Dimethyl-1-ethylacetat; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

tert-Butylacetat

[540-88-5]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	20 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 96 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2013)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2014)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 25 °C	62,66 hPa (SRC 2017)
log K _{OW}	1,76 (SRC 2017)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 4,82 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,207 ml/m³ (ppm)

Zu tert-Butylacetat liegen eine Begründung aus dem Jahr 1999 sowie ein Nachtrag zu allen Endpunkten aus dem Jahr 2014 vor. Eine Darstellung der darin zitierten und z. T. unveröffentlichten Studien ist in der Zwischenzeit publiziert worden (Bus et al. 2015; Faber et al. 2014).

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitte I b und I c). Der nach der Formel von Buist et al. (2012) errechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient beträgt 31,5. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von tert-Butylacetat geändert werden müssen.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Nach 14-tägiger täglich sechsständiger inhalativer Ganzkörper-Exposition war bei weiblichen CD1-Mäusen ab 375 ml/m³ das Zielorgan die Leber mit Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten und erhöhten Lebergewichten. Ab 750 ml/m³ wurden Hyperaktivität sowie übermäßige Fellpflege, beides akute ZNS-Wirkungen, beobachtet. Die höchste Konzentration von 1500 ml/m³ führte bei Mäusen beider Geschlechter zu Hyper- oder Hypoaktivität und Gleichgewichtsstörungen. Die Gruppengröße bestand aus fünf Tieren je Geschlecht (Cruzan und Kirkpatrick 2006; Lyondell Chemical Company 2007 in Nachtrag 2014).

In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie nach der Prüfrichtlinie OPPTS 870.3465 der US EPA mit Ganzkörper-Exposition an je 30 männlichen und weiblichen CD1-Mäusen pro Gruppe, die sechs Stunden pro Tag, sieben Tage pro Woche behandelt wurden, traten während und insbesondere nach der Exposition als akute neurotoxische Wirkungen bewertete Symptome wie Hyperaktivität und erhöhte Fellpflege auf. Diese Symptome wurden vereinzelt bei den Tieren beobachtet, die gegen 100 ml tert-Butylacetat/m³ exponiert waren, ab 400 ml/m³ traten diese Symptome eindeutig substanzbedingt auf. Auch weibliche Tiere der Kontrollgruppe zeigten während der sechsständigen Exposition vereinzelt Symptome, die mit Hyperaktivität assoziiert wurden. In der 1600-ml/m³-Expositionsgruppe traten erhöhtes absolutes (weibliche Tiere) und relatives (weibliche und männliche Tiere) Lebergewicht sowie bei einem weiblichen Tier zentrilobuläre Hypertrophie der Leber auf. Daneben kam es bei den weiblichen Tieren zu leichten Degenerationen in der Nebennierenrinde (Bus et al. 2015; Faber et al. 2014; Lyondell Chemical Company 2006; Nachtrag 2014). In der Übersichtsarbeit von Bus et al. (2015) wird erläutert, weshalb die beobachtete Hyperaktivität als Wirkung von tert-Butylacetat plausibel erscheint: Während die FOB-Untersuchungen (Functional Observational Battery), in denen keine Veränderungen beobachtet wurden, 15 Minuten nach Expositionsende bis zu 2,5 Stunden danach durchgeführt wurden, wurden klinische Beobachtungen innerhalb der ersten Stunde nach Expositionsende abgeschlossen. Die Konzentrationen an tert-Butylacetat im Serum von Ratten sind am Ende der Expositionen maximal und nehmen nach Expositionsende schnell ab, ähnlich wie der Rückgang der bei den Mäusen beobachteten Hyperaktivität. Hierbei wird die gleiche Toxikokinetik bei Mäusen und Ratten angenommen. Da die tert-Butanol-Spiegel im Serum während der Zeitspanne, in der die FOB-Untersuchungen durchgeführt wurden, noch deutlich erhöht waren (k.w.A.), bestätigen diese Beobachtungen die Annahme, dass nicht der Metabolit tert-Butanol für die neurotoxischen Wirkungen verantwortlich ist (Bus et al. 2015).

In Tabelle 1 sind die Inzidenzen für die Hyperaktivität der männlichen und weiblichen CD1-Mäuse aufgrund von Beobachtungen dargestellt, die eine Stunde nach Expositionsende durchgeführt wurden (Bus et al. 2015). In der Originalstudie wird auch über vereinzelt auftretende Hyperaktivität bei den weiblichen Kontrolltieren während der Exposition berichtet (Lyondell Chemical Company 2006).

Tab. 1 Inzidenz für Hyperaktivität bei männlichen und weiblichen CD1-Mäusen nach 13-wöchiger inhalativer Exposition jeweils eine Stunde nach Expositionsende (Bus et al. 2015)

Expositions- woche	Inzidenz an Hyperaktivität ♂				Inzidenz an Hyperaktivität ♀			
	Expositionskonzentration (ml/m ³)				Expositionskonzentration (ml/m ³)			
	0	100	400	1600	0	100	400	1600
1	0/30	0/30	0/30	26/30	0/30	0/30	0/30	24/30
2	0/30	0/29	0/30	24/30	0/30	0/30	0/30	25/29
3	0/30	0/29	0/30	26/30	0/30	0/30	0/30	21/29
4	0/30	0/29	5/30	22/30	0/30	0/30	8/30	20/29
5	0/30	0/29	3/30	14/30	0/30	1/30	2/30	12/29
6	0/10	0/10	1/9	4/9	0/9	0/9	0/10	5/10
7	0/10	0/10	2/9	5/9	0/9	1/9	0/10	7/10
8	0/10	0/10	0/9	6/9	0/8	1/9	4/10	5/10
9	0/10	5/10	3/9	8/9	0/8	1/9	4/10	7/10
10	0/10	0/10	1/9	6/9	0/8	1/9	2/9	6/10
11	0/10	0/10	0/9	7/9	0/8	0/9	1/9	7/10
12	0/10	0/10	1/9	7/9	0/8	0/9	1/9	6/10
13	0/10	0/10	1/9	5/9	0/8	0/9	2/9	5/10

Aus dem zeitlichen Verlauf der Hyperaktivitätsinzidenzen ist ersichtlich, dass bei der Exposition gegen 400 ml/m³ das Maximum etwa nach vier bis fünf Wochen erreicht war, danach ist keine weitere Zunahme zu erkennen. Somit ist nicht mit einer Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer zu rechnen. Eine Adaptation wird auch bei 1600 ml/m³ gefunden.

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie mit Ganzkörperexposition nach OPPTS-Prüfrichtlinien 870.3465, 870.3650 und 870.7800 der US EPA mit je 10 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten an sechs Stunden pro Tag, sieben Tagen pro Woche, kommt es bei 1600 ml/m³ zu einer gesteigerten motorischen Aktivität der männlichen Tiere, was ebenfalls für eine neurotoxische Wirkung von tert-Butylacetat spricht. Die bei den männlichen Ratten ab 100 ml/m³ beobachtete α 2u-Globulin-Nephropathie ist spezies- und geschlechtsspezifisch und wird als nicht relevant für den Menschen angesehen (Lyondell Chemical Company 2011 in Nachtrag 2014).

Fazit:

In den 90-Tage-Inhalationsstudien mit Mäusen und Ratten ist der empfindlichste systemische Endpunkt für die Ableitung des MAK-Wertes die akute Wirkung auf das ZNS bei den CD1-Mäusen mit einer LOAEC von 400 ml/m³ und einer NOAEC von 100 ml/m³, da bei dieser Konzentration nur vereinzelte Tiere betroffen waren

und auch weibliche Tiere der Kontrollgruppe während der Exposition zum Teil diese Symptome zeigten.

Reproduktionstoxizität

Entwicklungstoxizität

Hierzu sind seit dem Nachtrag von 2014 keine neuen Daten erschienen.

Genotoxizität

Wie im Nachtrag 2014 beschrieben, wirkt tert-Butylacetat nicht mutagen in Bakterien. Der Stoff führte in einem Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen bis zu Konzentrationen von 1162 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ebenfalls zu keiner erhöhten Inzidenz an Mutationen (ECHA 2016). In vitro und in vivo kommt es zu keiner klastogenen Wirkung (Nachtrag 2014).

Bewertung

Der kritische Effekt des tert-Butylacetats ist eine vorübergehende Hyperaktivität bei Mäusen, die als akute ZNS-Wirkung interpretiert wird.

MAK-Wert. Ausschlaggebend für die Höhe des MAK-Wertes sind Ergebnisse einer 90-Tage-Studie an Mäusen (Lyondell Chemical Company 2006). Die Tiere zeigten bei 400 und 1600 ml/m³ vorübergehende akute ZNS-Symptome, die eindeutig substanzbedingt waren und im Fall von 400 ml/m³ nach vier bis fünf Wochen das Maximum der Inzidenz erreicht hatten. Die NOAEC liegt bei 100 ml/m³, da bei dieser Konzentration nur vereinzelte Tiere betroffen waren und auch weibliche Tiere der Kontrollgruppe während der Exposition zum Teil diese Symptome zeigten. Ausgehend von dieser NOAEC, der Berücksichtigung, dass die Tiere an sieben Tagen pro Woche exponiert waren (7:5), der Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) und unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) ergibt sich eine Konzentration von 35 ml/m³. Unter Anwendung des Preferred Value Approach wird der MAK-Wert auf 20 ml/m³ abgesenkt. Eine mögliche Verstärkung der Effekte mit zunehmender Expositionsdauer ist experimentell nicht nachgewiesen und daher auch nicht zu berücksichtigen.

Der MAK-Wert in Höhe von 20 ml/m³ schützt auch vor der Reizwirkung von tert-Butylacetat, da bis zu einer Konzentration von 100 ml/m³ nicht mit Reizeffekten zu rechnen ist (siehe Nachtrag 2014).

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von tert-Butylacetat aufgrund systemischer Wirkungen abgeleitet ist, bleibt dieser Stoff der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Die klinischen Effekte bei Mäusen werden auf die Muttersubstanz

zurückgeführt, für diese beträgt die Halbwertszeit bei Ratten 45 Minuten (Groth und Freund 1994 in Begründung 1999). Es handelt sich um einen akuten Effekt, für den aber auch während der subchronischen Exposition eine Gewöhnung festgestellt wurde, daher werden die Expositionsspitzen bei chronischer Exposition den Effekt nicht verstärken. Außerdem ist die Inzidenz bei der LOAEC gering, deshalb könnte die tatsächliche NAEC auch höher als 100 ml/m³ sein, so dass trotz der kurzen Halbwertszeit der Überschreitungsfaktor 2 beibehalten wird.

Bei der zulässigen Konzentration von 40 ml/m³ ist nicht mit Reizeffekten zu rechnen (siehe oben).

Fruchtschädigende Wirkung. Die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C wird bestätigt, da der MAK-Wert auf 20 ml/m³ gesenkt wird und es keine neuen Daten zur Entwicklungstoxizität gibt. Ferner ist bei Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) der 40-fache Abstand zwischen der NOAEC von 1600 ml/m³ aus einer Screeningstudie an Sprague-Dawley-Ratten unter Zuhilfenahme von Daten zu tert-Butanol (siehe Nachtrag 2014) und dem MAK-Wert ausreichend groß.

Literatur

- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Bus JS, Banton MI, Faber WD, Kirman CR, McGregor DB, Pourreau DB (2015) Human health screening level risk assessments of tertiary-butyl acetate (TBAC): Calculated acute and chronic reference concentration (RfC) and Hazard Quotient (HQ) values based on toxicity and exposure scenario evaluations. *Crit Rev Toxicol* 45: 142–171
- Cruzan G, Kirkpatrick D (2006) Tertiary-butyl acetate metabolism, toxicity, and human health considerations. *Toxicol Environ Chem* 88: 405–421
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on Registered Substances. Dataset on tert-butyl acetate (CAS Number 540-88-5), Joint Submission, first published 03.03.2011, last modified 23.05.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Faber W, Kirkpatrick D, Coder P, Li A, Borghoff S, Banton M (2014) Subchronic, reproductive, and maternal toxicity studies with tertiary butyl acetate (TBAC). *Regul Toxicol Pharmacol* 68: 332–342
- Lyondell Chemical Company (2006) A 13-week subchronic inhalation toxicity study of tertiary-butyl acetate in CD-1 mice. WIL Research Laboratories, WIL-14061, Lyondell Chemical Company, Houston, TX, USA, unveröffentlicht
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2017) t-Butyl acetate. PhysProp database, <http://www.srcinc.com/what-we-do/environmental/scientific-databases.html>

abgeschlossen am 21.07.2016