

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Methylformiat (Ameisensäuremethylester)

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: Methylformiat; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; zentrales Nervensystem; Neurotoxizität; Nasenepithel

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Methylformiat (Ameisensäuremethylester). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1519-1532]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb10731d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10731d0067>

Addendum abgeschlossen: 21 Mrz 2018

Erstveröffentlichung (Online): 01 Aug 2019

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



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

Formic acid methyl ester / Methyl formate

[Methylformiat]

MAK value documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb10731d0067

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), the Pregnancy Risk Group and the germ cell mutagenicity of formic acid methyl ester [107-31-3].

No neurobehavioral effects were observed in subjects exposed to 100 ml/m³ for 8 hours at rest. After taking the increased respiratory volume at the workplace into account because the blood:air partition coefficient of formic acid methyl ester is > 5 (see Sections I b and I c of the List of MAK and BAT Values), the MAK value of 50 ml/m³ has been retained.

Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. As it is unclear whether the metabolites methanol and formic acid or formic acid methyl ester itself are responsible for the effects, the excursion factor has been set to the default value of 2 for substances with systemic effects.

There are no developmental toxicity studies with formic acid methyl ester. Taking into consideration the data for the metabolites formic acid and methanol, damage to the embryo and foetus is unlikely if the MAK value for formic acid methyl ester is not exceeded. Therefore, formic acid methyl ester remains classified in Pregnancy Risk Group C.

Formic acid methyl ester is not mutagenic in bacteria. No clastogenic effects were observed in vivo.

Uptake via the skin can lead to systemic effects and formic acid methyl ester remains designated with "H". There are no clinical results for sensitization in humans and no sensitization tests in animals.

Keywords

Methylformiat; Ameisensäuremethylester; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende 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), Adenauerring 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)

Methylformiat (Ameisensäuremethylester)

[107-31-3]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (1996)	50 ml/m³ (ppm) \triangleq 120 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2018)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1996)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1996)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	nicht festgelegt
Dampfdruck bei 25 °C	780 hPa (SRC 2017)
log K _{ow}	0,03 (SRC 2017)
Wasserlöslichkeit bei 25 °C	230 g/l (ECHA 2018)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 2,492 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,401 ml/m³ (ppm)

Zu Methylformiat liegt eine Begründung aus dem Jahr 2003 vor.

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 als unter diesen experimentellen Bedingungen ist. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der nach der Formel von Buist et al. (2012) errechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient beträgt für Methylformiat 36,2. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von Methylformiat und die Schwangerschaftsgruppe geändert

werden müssen. Ferner werden zwei Inhalationsstudien an der Ratte bewertet, die seit der Begründung von 2003 durchgeführt worden sind, und es erfolgt die Bewertung der Keimzellmutagenität.

Wirkungsmechanismus

Als kritische Wirkung sind ZNS-Effekte entweder durch Methylformiat selbst oder durch das Spaltprodukt Methanol (Nachtrag „Methanol“ 2019) möglich. Die verzögerte Körpergewichtsentwicklung im 90-Tage-Versuch bei Ratten mit gleichzeitig reduzierter Futteraufnahme könnte ein sekundärer Effekt sein. Die im Tierversuch aufgetretenen Reizwirkungen an der Nasenschleimhaut sind möglicherweise bedingt durch die Metaboliten Formaldehyd und Ameisensäure.

Toxikokinetik und Metabolismus

Die Aufnahme von Methylformiat erfolgt überwiegend über die Lunge, eine orale Aufnahme ist aufgrund der Daten zum Metabolismus und Analogiebetrachtungen anzunehmen.

Eine tödliche Vergiftung eines 19 Monate alten Kindes, das ein Methylformiat-haltiges Einreibemittel auf die Kopfhaut erhalten hatte, die mit einer Badekappe luftdicht verschlossen wurde, ist in der Begründung 2003 beschrieben worden. Daraus ist ersichtlich, dass Methylformiat dermal gut aufgenommen wird.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 1185, 188 und 469 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 2370, 376 bzw. 938 mg entsprechen.

Aus den Daten der Probandenstudien und den Arbeitsplatzstudien mit inhalativer und nicht auszuschließender dermalen Exposition (Begründung 2003) wurde zur Methanol- und Ameisensäureausscheidung mit dem Urin ein toxikokinetisches Modell erstellt. Die Daten legen nahe, dass bei achtstündiger Exposition gegen 50 ml Methylformiat/ m^3 bei erhöhter Atemtätigkeit die Ausscheidung von Methanol mit dem Urin etwa 4,5 mg/l beträgt. Die Ameisensäureausscheidung ist auf das Dreifache des Hintergrundwertes erhöht, wobei hier das Modell die Daten der Arbeitsplatzstudien eher überschätzt, wie den Abbildungen der Publikation zu den Arbeitsplatzstudien zu entnehmen ist (Nihlén und Droz 2000).

Wie in der Begründung von 2003 dargestellt, wird Methylformiat durch Esterasen zu Methanol und Ameisensäure gespalten. Methanol wird im Stoffwechsel über Formaldehyd zu Ameisensäure (Formiat) oxidiert. Somit entstehen aus einem Mol Methylformiat zwei Mol Ameisensäure.

Die Hydrolyse von Methylformiat (k. w. A.) verläuft nahezu vollständig (97 %) (Nihlén und Droz 2000).

Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten sensibilisierende Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen keine Daten beim Menschen vor.

Einmalige Exposition

Die Geruchsschwelle liegt bei 600 ml Methylformiat/m³ (Amoore und Hautala 1983). Eine einminütige Exposition gegen 1500 ml/m³ führte nicht zu Reizwirkungen bei Probanden (Begründung 2003).

In einer Probandenstudie, die bereits in der Begründung von 2003 beschrieben ist, wurden 20 Personen acht Stunden gegen 100 ml Methylformiat/m³ in Ruhe exponiert und die Ergebnisse neuropsychologischer und sensorischer Untersuchungen mit denen von 20 nicht exponierten Personen verglichen. Von den 20 Untersuchungsparametern unterschieden sich zwei (subjektive Müdigkeit und Elektromyographie in einem Stirnmuskel), wobei nach Multivarianzanalyse der Einfluss der Zeit auf die Müdigkeit bedeutend gewichtiger war als der der Exposition. Der Elektromyographie-Befund war nur im Stirnmuskel, nicht aber im linken Halsmuskel auffällig. Die Veränderungen der Elektromyographie des Stirnmuskels wurden von den Autoren auf die erhöhte Müdigkeit der Probanden zurückgeführt. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen dieser Studie, dass die achtstündige Exposition gegen 100 ml Methylformiat/m³ in geringem Maße die subjektive Müdigkeit erhöht, allerdings ohne Einfluss auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (Sethre et al. 1998 a, 2000 a). Da jedoch keine Aussagen zu dem untersuchten Muskel, zur Frequenz oder Amplitude gemacht wurden und die in der Abbildung gezeigten Veränderungen der Elektromyographie nur marginal waren, werden diese als biologisch nicht relevant bewertet.

Die Studie wurde als Blindstudie durchgeführt, da die eingesetzte Konzentration unterhalb der Geruchsschwelle von Methylformiat lag. Indirekt kann daraus geschlossen werden, dass keine irritativen Effekte auftraten, da es sich sonst nicht um eine Blindstudie handeln würde.

Wiederholte Exposition

Neue Studien zur wiederholten Exposition von Beschäftigten liegen nicht vor. In der Begründung von 2003 wurden die Arbeitsplatzstudien, in der Beschäftigte einer Gießerei untersucht und Arbeitsplatzmessungen durchgeführt wurden, bereits ausführlich beschrieben. Die Expositionsangaben sowie die Effekte finden sich in Tabelle 1. Bei 21 Beschäftigten, die personenbezogenen medianen Konzentrationen von 47 ml Methylformiat/m³ (Berode et al. 2000; k. A. für Isopropanol) bzw. 68 ml Methylformiat/m³ und 28 ml Isopropanol/m³ (Sethre et al. 1998 b) ausgesetzt waren, ließen sich keine neuropsychologischen Effekte durch die alleinige Methylformiat-Exposition erkennen. Das schlechtere Abschneiden der drei am höchsten exponierten Arbeiter (maximal 136 ml Methylformiat/m³ und 73 ml Isopropanol/m³) bei drei von 15 verhaltenspsychologischen Tests („Pattern Memory Test“ (Muster-Wieder-

Tab. 1 Übersicht über die Expositionsangaben sowie die Effekte in den Arbeitsplatzstudien zu Methylformiat

Exponierte	Art der Messung	Bereich [ml/m ³]	AM \pm SD/Median [ml/m ³]	Effekte	Literatur
n = 21, Gießerei (8 gelernte, 15 ungelernete Beschäftigte, Druckindustrie)	Raumluft, 1 Arbeitswoche personenbezogen (n = 21):	MF: 0–531 I: 0–183 CO: 0–76	Median: MF: 28 I: 39 CO: 10 Median: MF: 68 I: 28	in 3/15 neuropsycholog. Tests schlechter als Kontrolle (n = 23); Vergleich 3 Hoch- und 3 Niedrigexponierte: Hochexponierte halb so viele Punkte wie Niedrigexponierte im Muster-Wiedererkennungstest u. Zahl-Wiederholungstest, aufrechtes Stehen auf einem und zwei Beinen fast doppelt so starke Schwankungen des Körpers, Korrelationsanalyse: Einfluss durch I auch ohne MF; Einfluss durch MF (alleine/in Kombination mit I/unter Berücksichtigung von Alter etc.) inkonsistent	Sethre et al. 1998 b
	1. Messtag (Donnerstag)	MF: 22–136	AM: MF: 390 \pm 130 ml/m ³ \times h (Annahme: bei 8 h-Exposition: 48 \pm 16) I: 175 \pm 120 ml/m ³ \times h (Annahme: bei 8 h-Exposition: 22 \pm 15)		
	2. Messtag (Freitag)	k. A.	AM: MF: 386 \pm 129 ml/m ³ \times h (Annahme: bei 8 h-Exposition: 48 \pm 16) I: 115 \pm 79 ml/m ³ \times h (Annahme: bei 8 h-Exposition: 14 \pm 9)		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Exponierte	Art der Messung	Bereich [ml/m ³]	AM ± SD/Median [ml/m ³]	Effekte	Literatur
n = 19 (gleiches Kollektiv wie in Sethre et al. 1998 b)	personenbezogen 1 Messtag (Donnerstag), 8 h	MF: 2–155	Median: MF: 47	nicht untersucht	Berode et al. 2000
n = 9 (gleiches Kollektiv wie in Sethre et al. 2000 b) = 28 (Σ)	personenbezogen 1 Messtag in der Arbeitswoche	MF: 34–135	Median: MF: 58		
n = 9 (gleiches Firma wie in Sethre et al. 1998 b)	Raumluft (9 h), 3 Wochen	MF: 2–155	AM: MF: 57,2 ± 45,7		Sethre et al. 2000 b
	personenbezogen	n = 9: MF: 0–1200 ml/m ³ × h (Annahme bei 8 h-Exposition: 0–150 ml/m ³ ; Maximalwerte: 25, 38, 50, 63, 75, 88, 106, 125, 150 ml/m ³) I: 0–3000 ml/m ³ × h (Annahme: bei 8 h-Exposition: 0–375 ml/m ³ ; Maximalwerte: 175, 200, 200, 225, 238, 250, 275, 313, 375 ml/m ³)	AM: MF: 36 ± 21 I: 44 ± 16	3 Arbeiter mit hoher Exposition: Balance beim Stehen auf zwei Beinen (Augen verbunden) beeinträchtigt, Autoren: personen- und nicht expositionsbedingt subjektive Müdigkeit geringer bei höherer I-Exposition und Methanol-Konz. im Urin sensorische Parameter (Geruchsschwelle von Butanol) unbeeinflusst	

AM: arithmetisches Mittel; CO: Kohlenmonoxid; I: Isopropanol; MF: Methylformiat; SD: Standardabweichung

erkennungstest), „Digit Span Test“ (Zahl-Wiederholungstest) sowie Beeinträchtigung der Balance beim einbeinigen und zweibeinigen Stehen) war nach Ansicht der Autoren der Exposition gegen Isopropanol zuzurechnen (Sethre et al. 1998 b). Bei einer Folgeuntersuchung in derselben Gießerei durch dieselbe Arbeitsgruppe mit neun Beschäftigten konnten die Beobachtungen nicht reproduziert werden, obwohl eine gezieltere Untersuchung erfolgte. Die personenbezogenen Konzentrationen betragen hier im Median 58 ml Methylformiat/m³ (Berode et al. 2000) bzw. lagen zwischen 0 und maximal 375 ml Isopropanol/m³ (Sethre et al. 2000 b). Auch sensorische Parameter (Geruchsschwelle von Butanol) blieben unbeeinflusst (Sethre et al. 2000 b). Die gefundenen Effekte auf das Standgleichgewicht liegen möglicherweise an Gruppenunterschieden, die aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht korrigiert werden konnten, so dass sie als nicht substanzbedingt bewertet und nicht bei der Ableitung des MAK-Wertes berücksichtigt werden.

Fazit: In den beiden Arbeitsplatzstudien wurden ähnlich hohe personenbezogene Methylformiat-Expositions-konzentrationen gemessen (Median: 47 bzw. 58 ml Methylformiat/m³; Berode et al. 2000). Angaben zur medianen personenbezogenen Isopropanol-Konzentration liegen nur für eine Arbeitsplatzstudie vor (Sethre et al. 1998 b). In der zweiten Studie erfolgt die Angabe als maximale kumulative Exposition (Annahme: bei achtstündiger Schicht 0 bis maximal 375 ml Isopropanol/m³; Sethre et al. 2000 b). Bei den in der ersten Studie mit 21 Beschäftigten beobachteten neuropsychologischen Effekten stand nach Ansicht der Autoren der Einfluss von Isopropanol im Vordergrund. In der Studie mit neun Beschäftigten wurde jedoch bei höheren Isopropanol-Expositionen kein substanzbedingter Effekt beobachtet (Sethre et al. 2000 b); damit wurden die Befunde der ersten Studie nicht bestätigt.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Zur sensibilisierenden Wirkung, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Je fünf bis zehn männliche BALB/c-Mäuse wurden in einem Plethysmographen 30 Minuten gegen 202 bis 1168 ml Methylformiat/m³ exponiert. Die RD₅₀ für Reizung der oberen Atemwege lag bei 1109 ml/m³; die extrapolierte RD₀ betrug 184 ml/m³. Mit der RD₅₀ wird die Konzentration berechnet, die bei den Tieren zu einer Reduzierung der Atemrate um 50 % führt. Eine pulmonale Reizwirkung trat nicht auf. Aus der RD₀ wurde für den Menschen ein Grenzwert für lokale Reizwirkung von 30 bis 100 ml/m³ abgeschätzt. Im Konzentrationsbereich von 200 bis 400 ml/m³ verlief die Konzentrations-Wirkungs-Kurve sehr steil, bei höheren Konzentrationen flacher, was auf eine Sättigung des Metabolismus hindeuten könnte, falls ein Metabolit für die Reizwirkung verantwortlich ist. Die Vorbehandlung mit dem Esteraseinhibitor

Tri-ortho-kresylphosphat führte zur Abnahme der Reizwirkung, was belegt, dass die Reizwirkung durch die Hydrolyseprodukte (v. a. Ameisensäure) mitbestimmt wird. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Ameisensäure verlief weniger steil im Vergleich zur der von Methylformiat. Die langsame Abnahme der Atemfrequenz am Anfang der 30-minütigen Exposition könnte entweder mit der langsamen Reaktion von Methylformiat mit Rezeptoren des Trigeminus oder mit der Metabolisierung durch die Esterasen der Nasenschleimhaut zu den potenten Reizstoffen, Ameisensäure und Formaldehyd, erklärt werden (Larsen und Nielsen 2012).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In einer 14-Tage-Inhalationsstudie wurden je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten gegen 0, 100, 500 oder 1500 ml Methylformiat/m³, sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, Ganzkörper-exponiert. Der Schwerpunkt der histopathologischen Untersuchung lag auf dem Atemtrakt. Es wurden keine Blut- und Urinalysen durchgeführt. Während der gesamten Studie wurden keine klinischen Symptome beobachtet. Ab 500 ml/m³ traten histopathologische Veränderungen im olfaktorischen Epithel der Nasenhöhle auf, die konzentrationsabhängig zunahmen und sich durch Unordnung und Degeneration sowie teilweise Nekrose der olfaktorischen Zellen auszeichneten. Darüber hinaus wurden multifokale Plattenepithelmetaplasien des olfaktorischen Epithels der Nasenhöhle sowie multifokale entzündliche Zellinfiltration diagnostiziert. Bei 500 ml/m³ waren ein männliches und zwei weibliche Tiere betroffen. Die Veränderungen in der Nasenhöhle sind in Tabelle 2 dargestellt. Ferner kam es in der 1500-ml/m³-Gruppe zu einem reduzierten terminalen Körpergewicht (männliche Tiere -14,3 %, weibliche Tiere -9,3 % im Vergleich zur Kontrolle). In dieser Studie lag die NOAEC für lokale Effekte bei 100 ml/m³ und die LOAEC bei 500 ml/m³. Für systemische Effekte wurde eine NOAEC von 500 ml/m³ und eine LOAEC von 1500 ml/m³ erhalten, durch verzögerte Körpergewichtsentwicklung und Veränderungen der Organgewichte (Leber, Lunge, Nieren und Milz) (BASF AG 2003). Da nur wenige Tiere in der 500 ml/m³-Gruppe von lokalen Effekten in der Nase betroffen waren, widersprechen die Ergebnisse dieser Studie nicht denen aus der 13-Wochen-Studie (s. u.), bei der die lokale NOAEC bei 400 ml/m³ liegt.

Es ist davon auszugehen, dass die verzögerte Körpergewichtsentwicklung und die dadurch erklärbar veränderten Organgewichte im Zusammenhang mit der Reizwirkung der Substanz stehen. Die in dieser Studie eingesetzte höchste Konzentration von 1500 ml/m³ führte zu erheblichen Reizeffekten am Atemtrakt der Ratten, was sich beispielsweise an der Entwicklung von Nekrosen ablesen lässt. Diese Konzentration liegt zudem über der RD₅₀ für Reizung der oberen Atemwege bei der Maus von 1109 ml/m³ (Larsen und Nielsen 2012).

In einer 13-Wochen-Studie, die laut Autoren nach OECD-Prüfrichtlinie 413 durchgeführt worden ist, veröffentlicht in koreanischer Sprache mit englischem Abstrakt, wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Anzahl der eingesetzten

Tab. 2 Veränderungen in der Nasenhöhle von Ratten nach zweiwöchiger inhalativer Exposition gegen Methylformiat (BASF AG 2003)

Geschlecht	♂				♀			
	0	100	500	1500	0	100	500	1500
Konzentration (ml/m ³)	0	100	500	1500	0	100	500	1500
Anzahl untersuchter Tiere	5	5	5	5	5	5	5	5
Nasenhöhle (Schnittebene I)								
Degeneration, olfaktorisches Epithel	0	0	0	4	0	0	1	5
Nasenhöhle (Schnittebene II)								
Degeneration, olfaktorisches Epithel	0	0	1	5	0	1 ^{a)}	1	5
Platteneithelmetaplasie	0	0	0	2	0	0	0	4
Nasenhöhle (Schnittebene III)								
Degeneration, olfaktorisches Epithel	0	0	0	5	0	0	2	5
Platteneithelmetaplasie	0	0	0	2	0	0	0	2
Nasenhöhle (Schnittebene IV)								
Degeneration, olfaktorisches Epithel	0	0	0	4	0	0	0	2
Infiltration von Entzündungszellen	0	0	0	5	0	0	0	4

^{a)} nicht behandlungsbedingt

Tiere pro Geschlecht und Gruppe nicht angegeben) sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 100, 400 oder 1600 ml Methylformiat/m³ exponiert. Ab 400 ml/m³ kam es konzentrationsabhängig zu verzögerter Körpergewichtsentwicklung (400, 1600 ml/m³: ♂ -7,5 %, -26 % im Vergleich zur Kontrolle; ♀ -7 %, -21 %), verringerter Futteraufnahme (k. w. A.) und bei den weiblichen Tieren zu erhöhten relativen Organengewichten von Ovarien, Nebennieren und Gehirn, was als Folge der Körpergewichtsverminderung zu interpretieren ist. In der höchsten Konzentrationsgruppe waren bei beiden Geschlechtern die relativen Gewichte fast aller untersuchten Organe statistisch signifikant erhöht. Auch hämatologische und Blutparameter wiesen Veränderungen auf. Es kam u. a. zu Atrophie des respiratorischen Epithels in der Nase, Degeneration, Regeneration und Schrumpfung olfaktorischer Zellen. In dieser Studie lag die NOAEC für lokale Effekte bei 400 ml/m³ und die LOAEC bei 1600 ml/m³. Für systemische Effekte wurde eine NOAEC von 100 ml/m³ und eine LOAEC von 400 ml/m³ erhalten, bedingt durch verzögerte Körpergewichtsentwicklung und Veränderungen der Organengewichte (Kim et al. 2010 a). Die NOAEC für lokale Effekte aus der 13-Wochen-Studie widerspricht nicht den Ergebnissen aus der 14-Tage-Studie, da in letzterer bei 500 ml/m³ nur wenige Tiere betroffen waren. Die verringerte Körpergewichtsentwicklung ist vermutlich mit der verminderten Futteraufnahme korreliert, und wäre somit als sekundärer Effekt anzusehen.

1528 MAK Value Documentations

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Haut

Die 24-stündige okklusive Applikation führte zu leichten Reizerscheinungen an der Haut von drei Kaninchen (OECD 2008).

Auge

Am Auge von Kaninchen wirkt Methylformiat reizend (OECD 2008).

Genotoxizität

In vitro

Methylformiat erwies sich in drei verschiedenen Mutagenitätstests mit Salmonella-typhimurium-Stämmen als nicht mutagen. Die Tests wurden entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 471 durchgeführt in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (OECD 2008).

Die 24-stündige Exposition von Salmonella-typhimurium-Stämmen TA100 und TA1535 gegen Methylformiat-Konzentrationen in der Luft zwischen 0,1 und 50 % (1000 bis 500 000 ml/m³) führte weder in An- noch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu erhöhten Mutationshäufigkeiten. Zytotoxizität trat ab 5 % auf. Die Positivkontrollen ergaben das erwartete Bild (OECD 2008).

In vivo

Durch die orale Gabe von 0, 250, 500 oder 1000 mg Methylformiat/kg KG an männliche ICR-Mäuse wurden keine Mikronuklei im Knochenmark induziert. Das Verhältnis von PCE/NCE blieb unbeeinflusst, und es wurden keine klinischen Symptome beobachtet. Jede Dosisgruppe bestand aus sechs Mäusen, als Vehikel diente Olivenöl. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der Behandlung getötet, ausgezählt wurden 2000 polychromatische Erythrozyten pro Dosisgruppe (Kim et al. 2010 b).

Bewertung

Kritische Effekte sind zentralnervöse Wirkungen sowie Schädigungen am olfaktorischen und respiratorischen Epithel von Ratten.

MAK-Wert. Der bisher gültige MAK-Wert in Höhe von 50 ml Methylformiat/m³ wurde zunächst in Analogie zum früheren MAK-Wert von Methanol von 200 ml/m³ aufgrund des Metabolismus zu Ameisensäure (siehe Abschnitt „Toxikokinetik und Metabolismus“) und der im Vergleich zu Methanol vermuteten schnelleren Anflutung von Ameisensäure als vorläufig begründet. Weiterhin basiert er auf einer Probandenstudie (Sethre et al. 1998 a, 2000 a) sowie begrenzt aussagefähigen Arbeits-

platzstudien mit Mischexposition (Sethre et al. 1998 b, 2000 b), in denen bei Exposition gegen bis zu 50 ml/m^3 keine neuropsychologischen Veränderungen beobachtet worden sind (Begründung 2003).

Diese Humanstudien werden nochmals ausführlich bewertet: Bei Probanden, die einmalig acht Stunden gegen $100 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ exponiert wurden, war das subjektive Müdigkeitsempfinden verstärkt, wobei keine Auswirkungen bei den neuropsychologischen Tests zu verzeichnen waren.

Bei 21 Beschäftigten, die personenbezogenen medianen Konzentrationen von $47 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ (Berode et al. 2000; k. A. für Isopropanol) bzw. $68 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ und $28 \text{ ml Isopropanol/m}^3$ (Sethre et al. 1998 b) ausgesetzt waren, ließen sich keine neuropsychologischen Effekte durch die alleinige Methylformiat-Exposition erkennen. Das schlechtere Abschneiden der drei am höchsten exponierten Arbeiter (maximal $136 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ und $73 \text{ ml Isopropanol/m}^3$) bei drei von 15 verhaltenspsychologischen Tests war nach Ansicht der Autoren der Exposition gegen Isopropanol zuzurechnen (Sethre et al. 1998 b). In einer Nachfolgestudie in der gleichen Fabrik wurden bei neun Beschäftigten bei genauerer Untersuchung ebenfalls keine signifikanten Beeinträchtigungen bei neuropsychologischen Tests durch Methylformiat oder Isopropanol festgestellt (Sethre et al. 2000 b). Die personenbezogenen Konzentrationen betragen hier im Median $58 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ (Berode et al. 2000) bzw. lagen maximal bei $150 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ und $375 \text{ ml Isopropanol/m}^3$ (Sethre et al. 2000 b). Auch sensorische Parameter (Geruchsschwelle von Butanol) blieben unbeeinflusst (Sethre et al. 2000 b). In diesen Arbeitsplatzstudien sind somit bis 150 ml/m^3 keine eindeutigen verhaltenstoxischen Wirkungen durch Methylformiat beobachtet worden. Deshalb wird die Konzentration von 100 ml/m^3 aus der Probandenstudie insgesamt nun als NOAEC für zentralnervöse Wirkungen bewertet.

Eine einminütige Exposition von Personen gegen $1500 \text{ ml Methylformiat-Dampf/m}^3$ führte weder zu Schleimhautreizung noch zu Anzeichen anderer toxischer Symptome (siehe Begründung 2003; Schrenk et al. 1936). Die RD_{50} für Reizung der oberen Atemwege bei der Maus liegt bei 1109 ml/m^3 ; die extrapolierte RD_0 beträgt 184 ml/m^3 . Eine pulmonale Reizwirkung trat nicht auf. Aus der RD_0 wurde abgeschätzt, dass es beim Menschen zwischen 30 und 100 ml/m^3 nicht zu einer sensorischen Reizwirkung kommt (Larsen und Nielsen 2012). Diese Konzentrationen liegen unter der Geruchsschwelle.

Ausgehend von der NOAEC für neuropsychologische Veränderungen von 100 ml/m^3 aus der Probandenstudie und unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zu den Probanden in Ruhe (1 : 2) wird der MAK-Wert in Höhe von 50 ml/m^3 beibehalten. Bei dieser Konzentration ist auch nicht mit sensorischen Reizungen zu rechnen. Die beiden Arbeitsplatzstudien zeigen ähnlich hohe Expositionen der Beschäftigten gegen Methylformiat (Median: 47 bzw. $58 \text{ ml Methylformiat/m}^3$) und unterstützen den MAK-Wert.

Der Grenzwert für die lokale Toxizität, der aus der 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten erhalten wird (Kim et al. 2010 a), beträgt ebenfalls 50 ml/m^3 , ausgehend von der NOAEC von 400 ml/m^3 für Effekte auf das respiratorische Epithel von Ratten und Übertragung auf den Menschen (1 : 3) und der Berücksichtigung einer mögli-

1530 MAK Value Documentations

chen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition, da in der 2-Wochen-Studie Atrophie des respiratorischen Epithels nicht aufgetreten ist, sowie Anwendung des Preferred Value Approach. Der Grenzwert, der aufgrund systemischer, als sekundär interpretierter Effekte abgeleitet werden könnte, beträgt ausgehend von der NOAEC von 100 ml/m^3 nach Übertragung der Ergebnisse aus einer Studie am Tier auf den Menschen (1 : 2), der Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1 : 2) und der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens 10 ml/m^3 . Diese abgeleitete Konzentration ist deutlich niedriger als die in den Arbeitsplatzstudien gemessene, bei der keine Wirkungen aufgetreten sind. Da der Extrapolation aus Tierstudien Worst-Case-Annahmen zugrunde liegen, widersprechen sich somit die Werte abgeleitet aus einer validen Probandenstudie mit Unterstützung zweier Arbeitsplatzstudien und die Werte aus einer 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten nicht. Der MAK-Wert ist auch im Einklang mit dem von Methanol (Nachtrag „Methanol“ 2019) in Höhe von 100 ml/m^3 .

Spitzenbegrenzung. Der kritische Effekt für die Ableitung des MAK-Wertes ist vermutlich systemischer Natur, daher wird die Kurzzeitwert-Kategorie II beibehalten. Da unklar ist, ob die systemischen Befunde auf Methylformiat selbst oder die Metaboliten zurückzuführen sind und keine genauen Angaben über die Kurzzeitexposition der exponierten Beschäftigten vorliegen, wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 für Stoffe mit systemischer Wirkung festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Nach der Aufnahme von Methylformiat erfolgt die nahezu vollständige Hydrolyse zu Ameisensäure und Methanol. Methanol wird anschließend ebenfalls zu Ameisensäure umgesetzt. Somit entstehen aus einem Mol Methylformiat zwei Mol Ameisensäure. Für die Bewertung der entwicklungs-toxischen Wirkung von Methylformiat müssen, da zu der Substanz selbst keine Daten vorliegen, beide Metaboliten betrachtet werden.

Für **Methanol** ist im Jahr 2018 nach Absenkung des MAK-Wertes von 200 ml/m^3 auf 100 ml/m^3 die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt worden (Nachtrag „Methanol“ 2019). Dabei wurden die Entwicklungstoxizität, die Entwicklungsneurotoxizität und die Abschätzung der Formiatbildung berücksichtigt. Bei Probanden wurde nach sechsständiger Exposition gegen $200 \text{ ml Methanol/m}^3$ kein Anstieg der **Formiat**konzentration im Serum festgestellt. Die Formiatkonzentration beim Menschen steigt erst nach achtständiger Exposition ab 400 ml/m^3 leicht an. Daher ist bei Einhaltung des MAK-Wertes von $100 \text{ ml Methanol/m}^3$ bzw. $50 \text{ ml Methylformiat/m}^3$ auch unter schwangerschaftsbedingter Folat-Defizienz durch erhöhten Folsäurebedarf während der Schwangerschaft eine fruchtschädigende Wirkung durch Methanol oder Methylformiat unwahrscheinlich. Methylformiat bleibt daher weiterhin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Studien an Keimzellen liegen nicht vor. Methylformiat ist in Bakterien nicht mutagen. In einer Studie an Mäusen wurden nach oraler Gabe bis zur höchsten Dosierung von 1000 mg/kg KG keine Mikronuklei induziert. Methylformiat wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Aufgrund des hohen Dampfdrucks und des niedrigen Siedepunkts von 32,3 °C ist ein längerer Kontakt mit der Haut eher unwahrscheinlich. Die dermale LD₅₀ liegt bei Ratten über 4000 mg/kg KG. Dagegen ist die orale LD₅₀ bei Ratten 1500 mg/kg KG (Begründung 2003).

Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (siehe Abschnitt „Toxikokinetik und Metabolismus“) eine maximale dermale Aufnahme von 2370 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Die beiden anderen Modelle ergeben eine Aufnahme von 376 bzw. 938 mg. Die für Methylformiat berechneten Fluxe lagen hierbei zwischen 188 und 1185 µg/cm² und Stunde und damit in einem Bereich wie der für das homologe Ethylacetat auf experimentellem Wege ermittelte Flux von 500 µg/cm² und Stunde (Nachtrag „Ethylacetat“ 2017).

Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts werden 1200 mg aufgenommen. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff bleibt mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur Sensibilisierung liegen weiterhin keine Daten vor. Es erfolgt daher weiterhin keine Markierung mit „Sh“ oder „Sa“.

Literatur

- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3: 272–290
- BASF AG (2003) Methylformate – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats; vapour exposure. Project No 36I0637/02042, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Berode M, Sethre T, Läubli T, Savolainen H (2000) Urinary methanol and formic acid as indicators of occupational exposure to methyl formate. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 410–414
- 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
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on methyl formate (CAS Number 107-31-3), joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 29.06.2017, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Kim H-Y, Lee S-B, Han J-H, Kang M-G, Yang J-S (2010 a) Acute and subchronic inhalation toxicity evaluation of methyl formate in rats (korean.). *Environ Health Toxicol* 25: 131–143
- Kim S-J, Rim K-T, Kang M-G, Kim J-K, Chung Y-H, Yang J-S (2010 b) A study of micronucleus induction with methyl formate and 2-methylbutane in bone marrow cells of male ICR mice. *Saf Health Work* 1: 80–86
- Larsen ST, Nielsen GD (2012) Acute airway irritation of methyl formate in mice. *Arch Toxicol* 86: 285–292

1532 MAK Value Documentations

- Nihlén A, Droz P-O (2000) Toxicokinetic modelling of methyl formate exposure and implications for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 479–487
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2008) Formic acid and formates, CAS Nr. 107-31-3, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf,
<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx>
- Schrenk HH, Yant WP, Chornyak J, Patty FA (1936) Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. *Public Health Rep* 51: 1329–1337
- Sethre T, Läubli T, Hangartner M, Krueger H (1998 a) Neurobehavioral effects of experimental methyl formate exposure. *Occup Hyg* 4: 321–331
- Sethre T, Läubli T, Riediker M, Hangartner M, Krueger H (1998 b) Neurobehavioural effects of low level solvent exposure in a foundry. *Cent Eur J Occup Environ Med* 4: 316–327
- Sethre T, Läubli T, Berode M, Hangartner M, Krueger H (2000 a) Experimental exposure to methyl formate and its neurobehavioral effects. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 401–409
- Sethre T, Läubli T, Hangartner M, Berode M, Krueger H (2000 b) Isopropanol and methylformate exposure in a foundry: exposure data and neurobehavioral measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 528–536
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2017) Methyl formate, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 21.03.2018