

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

tert-Butanol

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-Butanol; Entwicklungstoxizität; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. tert-Butanol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jan;3(1):76-79]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb7565d0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7565d0064>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 24 Jan 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 alcohol / 2-Methylpropane-2-ol**

[*tert*-Butanol]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb7565d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the Pregnancy Risk Group of *tert*-butyl alcohol [75-65-0].

In rats, fetal weights were reduced at 2000 ml/m³, the LOAEC for developmental toxicity after inhalation. A 95 % lower confidence limit of the benchmark dose for developmental toxicity of 1600 ml/m³ was calculated. After now considering the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT values, chapters I b and I c) this concentration corresponds to 800 ml/m³ at the workplace. The difference to the MAK value of 20 ml/m³ is still sufficient so that damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed. *tert*-Butyl alcohol remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

In a screening study based on OECD guideline 421 the NOAEL for fetotoxicity is 400 mg/kg body weight and day in rats. After toxicokinetic scaling this dose corresponds to a concentration of 233 ml/m³ at the workplace. The difference between the NOAEL for fetotoxicity for rats and the MAK value of 20 ml/m³ confirms the assignment to Pregnancy Risk Group C.

For mice, no NOAEL for developmental toxicity was obtained. At the LOAEL for developmental toxicity after gavage of 1600 mg/kg body weight and day, increased numbers of resorptions and reduced litter size, but no malformations occurred. After toxicokinetic scaling this dose corresponds to a concentration of 553 ml/m³ at the workplace. The difference between the LOAEL for developmental toxicity for mice and the MAK value does not contradict the retention of the assignment to Pregnancy Risk Group C, particularly as a bolus administration (gavage) is considered to be a worst case compared with a continuous exposure at the workplace.

Keywords

tert-Butanol; *tert*-Butylalkohol; 1,1-Dimethylethanol; 2-Methylpropan-2-ol; 1-Hydroxy-1,1-dimethylethan; Entwicklungstoxizität; 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), 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)

tert-Butanol

[75-65-0]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (1999)	20 ml/m³ (ppm) \triangleq 62 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2006)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 3,076 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,325 ml/m³ (ppm)

Zu tert-Butanol liegen eine Begründung aus dem Jahr 1999, sowie Nachträge aus dem Jahr 2007 zur Entwicklungstoxizität (Nachtrag 2007) bzw. aus dem Jahr 2014 zu zahlreichen Endpunkten (Nachtrag 2014) 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 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 2017, Abschnitte Ib und Ic). Der experimentell ermittelte Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von tert-Butanol liegt mit 462 (Begründung 1999) deutlich über 5. Da aber der MAK-Wert von tert-Butanol auf einer Trinkwasserstudie basiert, findet das erhöhte Atemvolumen in diesem Fall keine Anwendung. In dem Nachtrag wird jedoch unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C überprüft, da es sich bei der bewertungsrelevanten Untersuchung um eine Inhalationsstudie handelt.

Entwicklungstoxizität

Es liegen Studien an Ratten und Mäusen zur prä-, peri- und postnatalen Entwicklungstoxizität vor (siehe Nachtrag 2007, Nachtrag 2014). In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten zeigten sich nach Inhalation bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 2000 ml/m³ noch verringerte fetale Körpergewichte. Eine Konzentration von 3500 ml/m³ führte zu skelettalen Variationen. Maternale Effekte in Form von signifikant verringerter Körpergewichtsentwicklung und reduziertem Futterverbrauch traten erst bei 5000 ml/m³ auf (Nelson et al. 1989). Als untere Grenze des zugehörigen 95 %-Vertrauensbereichs (95 %-BMDL; Benchmark dose lower confidence limit) für die erniedrigten fetalen Körpergewichte wurde ein Wert von 1600 ml/m³ ermittelt.

Nach oraler Gabe per Schlundsonde an Sprague-Dawley-Ratten in einer modifizierten Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 war bei 1000 mg/kg KG und Tag die perinatale Mortalität erhöht und die Wurfgröße erniedrigt. Der NOAEL für Fetotoxizität beträgt 400 mg/kg KG und Tag, gleichzeitig lag Maternaltoxizität auf das Nervensystem in Form von Lethargie und Ataxie vor. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 160 mg/kg KG und Tag (Propylene Carbonate/t-Butyl Alcohol HPV Committee 2004). Bei CBA/J- und C57Bl/6 J-Mäusen bzw. Swiss-Webster-Mäusen erwiesen sich die niedrigsten getesteten Dosen von 1600 bzw. 3110 mg/kg KG und Tag, die über der empfohlenen maximalen Dosierung von 1000 mg/kg KG und Tag („Limit dose“) liegen, als Effektkonzentrationen mit erhöhten Resorptionsraten und verringerten Wurfgrößen (Daniel und Evans 1982; Faulkner et al. 1989).

Postnataltoxische Effekte wurden nach pränataler Exposition bei Swiss-Webster-Mäusen nach oraler Gabe ab der niedrigsten Dosis von 3110 mg/kg KG und Tag (Daniel und Evans 1982) beobachtet, dagegen aber nicht bei Sprague-Dawley-Ratten, die in einer Inhalationsstudie Konzentrationen von bis zu 4000 ml/m³ ausgesetzt waren (Nelson et al. 1991). Nach oraler Gabe von 1000 mg/kg KG und Tag an Sprague-Dawley-Ratten zwei Wochen vor der Gestation bis zum Ende der Laktation wiesen die Feten perinatale Mortalität und ein reduziertes Körpergewicht bis zum Ende der Laktation auf. Ferner wurde eine reduzierte Wurfgröße am 4. Postnataltag beobachtet. Der NOAEL für prä- und postnatale Entwicklungstoxizität beträgt 400 mg/kg KG und Tag für die Ratte (Propylene Carbonate/t-Butyl Alcohol HPV Committee 2004).

Bewertung

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit inhalativer Exposition treten bei den niedrigsten getesteten Konzentrationen von 2000 ml tert-Butanol/m³ verringerte fetale Körpergewichte auf, ab 3500 ml/m³ ist die Inzidenz an skelettalen Variationen (rudimentäre Halsrippe) erhöht (Nelson et al. 1989). Als 95 %-BMDL wird ein Wert von 1600 ml/m³ ermittelt (Nachtrag 2007). In einer modifizierten Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 ist der NOAEL für Fetotoxizität bei der Ratte nach oraler Gabe

400 mg/kg KG und Tag, was nach toxikokinetischer Umrechnung (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste 2017, Abschnitt I c) 233 ml/m³ entspricht und somit das 12-Fache des MAK-Wertes in Höhe von 20 ml/m³ beträgt. Für die Maus existiert nur ein LOAEL nach oraler Gabe, der oberhalb der empfohlenen „Limit dose“ von 1000 mg/kg KG liegt und zu erhöhten Resorptionsraten und verringerten Wurfgrößen, aber zu keinen Missbildungen führt. Der Abstand dieses LOAEL in Höhe von 1600 mg/kg KG und Tag (entspricht nach toxikokinetischer Umrechnung 533 ml/m³; siehe MAK- und BAT-Werte-Liste 2017, Abschnitt I c) zum MAK-Wert ist um das 27-Fache höher und spricht ebenfalls nicht gegen eine Beibehaltung der Schwangerschaftsgruppe C, zumal die orale Gabe als Bolus im Vergleich zur kontinuierlichen Exposition am Arbeitsplatz als Worst Case anzusehen ist (Nachtrag 2014). Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergibt sich aus der 95 %-BMDL für entwicklungstoxische Effekte bei der Ratte nach inhalativer Exposition in Höhe von 1600 ml/m³ ein 40-facher Abstand zum MAK-Wert von 20 ml tert-Butanol/m³. Dieser Abstand erlaubt, obwohl zum Teil entwicklungstoxische Effekte bei nicht maternaltoxischen Konzentrationen beim 50- bis 88-fachen Abstand zum MAK-Wert beobachtet werden, zusammen mit dem 12-fachen Abstand zur berechneten NOAEC für Fetotoxizität nach Schlundsondengabe bei der Ratte eine Beibehaltung der Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

Literatur

- Daniel MA, Evans MA (1982) Quantitative comparison of maternal ethanol and maternal tertiary butanol diet on postnatal development. *J Pharmacol Exp Ther* 222: 294–300
- Faulkner TP, Wiechart JD, Hartman DM, Hussain AS (1989) The effects of prenatal tertiary butanol administration in CBA/J and C57BL/6 J mice. *Life Sci* 45: 1989–1995
- Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Burg JR, Goad PT (1989) Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. *Fundam Appl Toxicol* 12: 469–479
- Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Shaw PB, Krieg Jr EF, Massari VJ (1991) Behavioral teratology investigation of tertiary-butanol administered by inhalation to rats. *Pharmacopsychocologia* 4: 1–7
- Propylene Carbonate/t-Butyl Alcohol HPV Committee (2004) TBA: Reproduction/developmental toxicity screening in rats, Final report 03-4254, Huntington Life Sciences, East Millstone, NJ, Propylene Carbonate/t-Butyl Alcohol HPV Committee, Washington, DC, USA

abgeschlossen am 22.03.2017