

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Essigsäureanhydrid

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

**Keywords:** Essigsäureanhydrid; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Reizwirkung

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Essigsäureanhydrid. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1350-1359]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb10824d0065\\_w](https://doi.org/10.34865/mb10824d0065_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10824d0065>

**Addendum abgeschlossen:** 22 Mrz 2017

**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.

# Acetic anhydride / Acetyl acetate

## [Essigsäureanhydrid]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb10824d0065

#### 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 of acetic anhydride [108-24-7]. Furthermore genotoxicity and skin absorption have been evaluated.

Critical effects are irritation of mucous membranes in humans and inflammation reactions as well as hyper- and metaplasia in the upper respiration tract with a NOAEC of 1 ml/m<sup>3</sup> in a 90-day-inhalation study with rats. Since 2014 the Commission uses an empirical approach to set MAK values for such substances. According to this, the MAK value for acetic anhydride has been lowered to 0.1 ml/m<sup>3</sup>. As local effects are critical, the assignment to Peak Limitation Category I is confirmed. As the LOAEC is fivefold as high as the NOAEC in the 90-day-inhalation study with rats, the true NAEC might be higher and the excursion factor of 2 is set. Taking into consideration the low systemic bioavailability and the data for the metabolite acetic acid, damage to the embryo and fetus is unlikely when the MAK value for acetic anhydride is not exceeded. Therefore, acetic anhydride is classified in Pregnancy Risk Group C. Absorption of acetic anhydride via the skin is unlikely, due to the rapid hydrolysis to acetic acid in aqueous solution. In addition, the irritation of undiluted acetic anhydride precludes a skin contact over a longer period. The substance is not genotoxic.

#### Keywords

Essigsäureanhydrid; Acetanhydrid; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)-akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

# Essigsäureanhydrid

[108-24-7]

## Nachtrag 2018

<b>MAK-Wert (2017)</b>	<b><math>0,1 \text{ ml/m}^3 \triangleq 0,42 \text{ mg/m}^3</math></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2017)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2017)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b><math>1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 4,24 \text{ mg/m}^3</math></b>	<b><math>1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,236 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}</math></b>

Zu Essigsäureanhydrid liegen eine Begründung aus dem Jahr 1997 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2000 vor.

Der bisher gültige MAK-Wert für Essigsäureanhydrid in Höhe von  $5 \text{ ml/m}^3$  wurde 1997 vorläufig festgesetzt. Die Wirkschwelle für die schleimhautreizende Wirkung als kritischen Endpunkt beim Menschen galt zu diesem Zeitpunkt als nicht gesichert, wurde aber nach den damals vorliegenden Informationen bei über  $5 \text{ ml/m}^3$  vermutet. Valide tierexperimentelle Untersuchungen, die für die Ableitung eines MAK-Wertes hätten herangezogen werden können, lagen nicht vor (siehe Begründung 1997). Die Prüfung der Originalstudie hat eine weitere Unsicherheit ergeben: In der Publikation wird angegeben, dass es bei Konzentrationen über  $5 \text{ ml/m}^3$  zu Reizungen der Konjunktiven mit Rötung und Tränenfluss kommt. Sowohl im italienisch- als auch im englischsprachigen Abstrakt steht jedoch, dass Konzentrationen unter  $5 \text{ ml/m}^3$  bereits zu diesen Effekten führen (Baldi 1953).

In der Zwischenzeit sind Inhalationsstudien an Ratten durchgeführt worden, die eine Überprüfung des MAK-Wertes erforderlich machen. Ferner erfolgen die Bewertung der Keimzellmutagenität und eine Überprüfung der Schwangerschaftsgruppe.

## **Wirkungsmechanismus**

Es wurde postuliert, dass die Reizwirkung von Essigsäureanhydrid auf der Freisetzung von Essigsäure beruht (Begründung 1997). Essigsäureanhydrid und Essigsäure führten bei einmaliger Inhalation zu starken Reizwirkungen am Atemtrakt und zu Mortalität. Bei vierstündiger Exposition gegen 1000 ml Essigsäureanhydrid/m<sup>3</sup> starb keine der sechs Ratten, bei Exposition gegen 2000 ml/m<sup>3</sup> verendeten dagegen alle sechs Tiere. Eine vierstündige Exposition gegen 16 000 ml Essigsäure/m<sup>3</sup> führte hingegen zum Tod von nur einem von sechs Tieren (Smyth et al. 1951). Diese Daten zur Inhalationstoxizität verdeutlichen, dass Essigsäureanhydrid weitaus toxischer wirkt als Essigsäure, was bei reiner Hydrolyse zu zwei Molekülen Essigsäure nicht zu erwarten ist. Es ist daher zu vermuten, dass die Toxizität bzw. Reizwirkung nicht nur von der freigesetzten Säure abhängt.

Diese Vermutung wird auch gestützt durch den Vergleich der NOAEC von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure bezüglich der Befunde im Nasenepithel von Ratten im 90-Tage-Versuch. Bei Essigsäureanhydrid beträgt diese NOAEC 1 ml/m<sup>3</sup>, bei Ameisensäure 32 ml/m<sup>3</sup> (Begründung „Ameisensäure“ 1997). Für Essigsäure liegen keine entsprechenden tierexperimentellen Versuche vor.

Möglicherweise ist eine andere Toxikokinetik für die höhere Toxizität von Essigsäureanhydrid verantwortlich. Es ist wahrscheinlich, dass Essigsäureanhydrid in Zellen aufgenommen und dort zur Essigsäure hydrolysiert wird. Essigsäureanhydrid wird zur Acetylierung von Alkoholen und Aminen eingesetzt. Es fehlen jedoch Metabolismusstudien mit Essigsäureanhydrid, die eine acetylierende Wirkung im Organismus belegen würden.

Denkbar wäre auch eine höhere Deposition oder Retention von Essigsäureanhydrid als von Essigsäure im Atemtrakt. Studien dazu fehlen jedoch ebenfalls.

## **Toxikokinetik und Metabolismus**

Es liegen keine Daten vor. Essigsäureanhydrid hydrolysiert in wässriger Lösung (Begründung 1997).

Da die experimentelle Hydrolysehalbwertszeit von Essigsäureanhydrid in wässriger Lösung 4,4 Minuten beträgt (ECHA 2016), ist eine Berechnung der Hautpenetrationsraten mit den mathematischen Modellen nicht sinnvoll.

## **Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

#### **Inhalative Aufnahme**

Die bewertungsrelevanten Studien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In einer Vorstudie zur Festlegung der erforderlichen Konzentrationen für eine subchronische und eine Entwicklungstoxizitäts-Studie wurden jeweils fünf männliche

Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe zwei Wochen lang, sechs Stunden am Tag, an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 25, 100 oder 400 ml Essigsäureanhydrid/m<sup>3</sup> Ganzkörper-exponiert. Jeweils fünf trächtige weibliche Ratten wurden zwischen dem 6. und dem 15. Gestationstag behandelt. Nach der ersten sechsständigen Exposition verendeten zwei männliche Tiere der hohen Konzentrationsgruppe, so dass die Behandlung dieser Gruppe ausgesetzt wurde. Die Exposition gegen 400 ml/m<sup>3</sup> wurde bei den weiblichen Tieren aufgrund der Mortalität der männlichen Tiere nicht durchgeführt. Die behandelten Tiere aller Gruppen wiesen Reizungen im Respirationstrakt auf, die bereits bei 100 ml/m<sup>3</sup> sehr ausgeprägt waren. Bei den männlichen Ratten wurden vergrößerte Lymphknoten durch lymphoide Proliferation beobachtet. Eine NOAEC wurde nicht erhalten (Hoechst Celanese Corporation 1994).

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 413 wurden je 15 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe, sechs Stunden am Tag, an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 1, 5 oder 20 ml Essigsäureanhydrid-Dampf/m<sup>3</sup> (analytisch: 0,98; 4,96 oder 20,0 ml/m<sup>3</sup>; nominal: 0; 0,123; 6,5; 26,3 ml/m<sup>3</sup>) Ganzkörper-exponiert. Davon wurden jeweils fünf Tiere pro Konzentration und Geschlecht als Satellitengruppen nach Beendigung der 13-wöchigen Exposition am Ende einer weiteren 13-wöchigen expositionsfreien Zeit untersucht. Die Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren verringerte Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme sowie aufgrund der lokal reizenden Wirkung klinische Symptome (teilweise geschlossene Augen, geräuschvolles Atmen). In der mittleren wiesen wenige und in der hohen Konzentrationsgruppe fast alle Tiere Hornhautveränderungen auf. Ab 5 ml/m<sup>3</sup> wurden histopathologische Veränderungen im Atemtrakt, wie lokale Entzündungsreaktionen mit Epithelhyperplasien und -metaplasien in Nase, Larynx und Trachea beobachtet, die konzentrationsabhängig in der Schwere zunahmen. In der höchsten Konzentrationsgruppe wurden zudem Reizeffekte in der Lunge festgestellt. Am olfaktorischen Epithel kam es zu keinen Schädigungen. Eine Übersicht über die Effekte am Atemtrakt findet sich in Tabelle 2. Mit Ausnahme eines männlichen Tieres, das eine schwache Läsion in der Nase aufwies, waren bei den Tieren der Satellitengruppe, die gegen 5 ml/m<sup>3</sup> exponiert wurden, keine Schädigungen mehr im Respirationstrakt erkennbar. In den Satellitengruppen der hochexponierten Tiere waren sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad der Schädigungen reduziert. Die NOAEC dieser Studie liegt bei 1 ml/m<sup>3</sup> (Hoechst Celanese Corporation 1996).

## **Reproduktionstoxizität**

### **Fertilität**

In der in Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“ beschriebenen 13-Wochen-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 413 an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wiesen die untersuchten Reproduktionsorgane nach Exposition gegen 20 ml Essigsäureanhydrid/m<sup>3</sup> keine histopathologischen Schädigungen auf. Die beiden niedrigeren Konzentrationsgruppen wurden wegen der negativen Ergebnisse der hohen Konzentrationsgruppe nicht untersucht (Hoechst Celanese Corporation 1996).

**Tab. 1** Wirkung von Essigsäureanhydrid nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Species, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 5 ♂, 5 trächtige ♀	♂: <b>14 Tage</b> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage/ Woche, ♀: 25, 100, 400 ml/m <sup>3</sup> 0, 6–15. <b>Gestationstag</b> , 6 Stunden/Tag, 0, 25, 100 ml/m <sup>3</sup> Ganzkörper	<b>25 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: geschlossene Augen, Lecken des Mauls, laute Atemgeräusche nach Expositionsende, Futter- und Wasserverbrauch ↓, lokale Reizeffekte in olfaktorischem, respiratorischem und Übergangsepithel, Larynx, Trachea und Lunge, vermehrte Gasbildung im Darm; ♂: abs. Lungengewicht ↑, abs. Leber- und Nierengewicht ↓, KG ↓, vergrößerte Lymphknoten (zervikal, tracheobronchial), ♀: KG-Entw. ↓ <b>100 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂, ♀: Tränenfluss ↑, teilweise geschlossene Augen, Lecken des Mauls, laute Atemgeräusche nach Expositionsende, Futter- und Wasserverbrauch ↓, vergrößerte Lymphknoten (zervikal, tracheobronchial), schwere Reizeffekte im Respirationstrakt, KG ↓ (Exposition vorzeitig beendet - ♂ nach 6, ♀ nach 7 Expositionen) <b>400 ml/m<sup>3</sup></b> : ♂: laute Atemgeräusche nach Expositionsende, Lethargie, Mortalität ↑ (40 %) nach einer Exposition, Exposition abgebrochen, schwere Reizeffekte im Respirationstrakt, fast keine Futter- und Wasseraufnahme, KG ↓, vermehrte Gasbildung im Darm	Hoechst Celanese Corporation 1994
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 10 ♂, 10 ♀ Satellitengruppen 5 ♂, 5 ♀	<b>13 Wochen</b> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage/ Woche, 0, 1, 5, 20 ml/m <sup>3</sup> Satellitengruppen: 13 Wochen Nach- beobachtung	<b>1 ml/m<sup>3</sup></b> : <b>NOAEC</b> <b>5 ml/m<sup>3</sup></b> : makroskopische Veränderungen der Cornea (reversibel; Verlust von Glanz: 3 ♂, 3 ♀; Eintrübung: 1 ♂), einmalig laute Atemgeräusche (1 ♂, 3 ♀) ≥ <b>5 ml/m<sup>3</sup></b> : Reizeffekte im Respirationstrakt (siehe Tabelle 2) <b>20 ml/m<sup>3</sup></b> : Augen halb geschlossen, laute Atemgeräusche (reversibel), makroskopische Veränderungen der Cornea (reversibel; Verlust von Glanz: 1 ♂, 1 ♀; Eintrübung: 6 ♂, 9 ♀), rotgefärbte Schnauzen; KG-Entwicklung und Futterverbrauch ↓; Hämatokrit ↑, Hämoglobin-Konzentration ↑; Erythrozyten ↑, Cholesterin ↓; rel. Lungengewicht ↑, überbläute Lunge, Fettgewebe ↓	Hoechst Celanese Corporation 1996

**Tab. 2** Befunde im Atemtrakt von Ratten nach inhalativer Exposition gegen Essigsäureanhydrid (Hoechst Celanese Corporation 1996)

	Anzahl männlicher Tiere mit Befunden				Anzahl weiblicher Tiere mit Befunden			
Zielkonzentration [ml/m <sup>3</sup> ]	0	1	5	20	0	1	5	20
analytische Konzentration [ml/m <sup>3</sup> ]	0	0,98	4,96	20	0	0,98	4,96	20
<b><u>Befunde</u></b>								
<b>Nase</b>								
exsudative Entzündung	0/10	0/10	1/10	9/10**	0/10	0/10	0/10	8/10**
<u>respiratorisches Epithel</u>								
Entzündung	0/10	0/10	1/10	9/10**	0/10	0/10	0/10	8/10**
granuläre eosinophile Einschlüsse	0/10	0/10	1/10	5/10*	0/10	0/10	0/10	3/10
Hyperplasie/prominente Becherzellen	0/10	0/10	1/10	10/10**	0/10	0/10	1/10	10/10**
Plattenepithelmetaplasie	0/10	0/10	0/10	6/10**	0/10	0/10	0/10	4/10*
<u>Übergangsepithel</u>								
Entzündung	0/10	0/10	3/10	8/10**	0/10	0/10	0/10	8/10**
Erosion	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	6/10**
granuläre eosinophile Einschlüsse	0/10	0/10	7/10**	1/10	0/10	0/10	9/10**	3/10
Hyperplasie	0/10	0/10	9/10**	8/10**	0/10	0/10	8/10**	9/10**
Plattenepithelmetaplasie	0/10	0/10	1/10	9/10**	0/10	0/10	0/10	9/10**
<u>olfaktorisches Epithel</u>								
Hyperplasie	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
<b>Larynx</b>								
subepitheliale Infiltration von Entzündungszellen	0/10	0/10	1/10	9/10**	0/10	0/10	3/10	4/10*
ventrolaterale Plattenepi- thelmetaplasie	0/10	0/10	2/10	10/10**	0/10	0/10	1/10	10/10**
Hyperplasie des den Aryknorpel umgebenden Epithels	0/10	1/10	5/10*	10/10**	0/10	0/10	0/10	10/10**
Erosion/Ulzeration des den Aryknorpel umgebenden Epithels	0/10	0/10	0/10	9/10**	0/10	0/10	0/10	8/10**

Tab. 2 (Fortsetzung)

	Anzahl männlicher Tiere mit Befunden				Anzahl weiblicher Tiere mit Befunden			
<b>Trachea</b>								
Entzündung	0/10	0/10	0/10	9/10**	0/10	0/10	0/10	10/10**
Epithelhyperplasie	0/10	0/10	1/10	9/10**	0/10	0/10	0/10	10/10**
Hyperplasie (Carina)	0/10	0/10	0/10	8/10**	0/10	0/10	0/10	6/10**
Plattenepithelmetaplasie (Carina)	0/10	0/10	0/10	6/10**	0/10	0/10	1/10	4/10*
<b>Lunge</b>								
perivaskuläre Entzündungs- zellen	0/10	0/10	0/10	6/10**	0/10	0/10	0/10	7/10**
prominentes BALT	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10	0/10	0/10	2/10
Fibrose des Alveolargangs	0/10	0/10	0/10	5/10*	0/10	0/10	0/10	9/10**
<b>zervikale Lymphknoten</b>								
Plasmazytose	6/10	5/10	7/10	9/10	8/10	2/10	6/10	8/10
mäßige Ausprägung	1/10	3/10	2/10	8/10**	3/10	0/10	2/10	6/10

\* :  $p < 0,05$ \*\* :  $p < 0,01$  (Fisher's Exact Test)

BALT: Bronchusassoziiertes lymphatisches Gewebe

## Entwicklungstoxizität

In der ebenfalls bereits in Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“ beschriebenen Vorstudie an je fünf trächtigen Sprague-Dawley-Ratten mit den Konzentrationen 0, 25 und 100 ml/m<sup>3</sup> wurden die Ratten der 100-ml/m<sup>3</sup>-Gruppe aufgrund der Schwere der lokalen Reizwirkung vorzeitig am 13. Gestationstag schnittentbunden, wodurch eine genauere Untersuchung der Feten nicht möglich war. Resorptionen der Würfe traten bei zwei von vier trächtigen Tieren auf. Die Muttertiere zeigten bereits ab der niedrigsten Konzentration von 25 ml/m<sup>3</sup> leichte Reizeffekte im Respirationstrakt sowie verzögerte Körpergewichtsentwicklung und reduzierten Futter- und Wasserverbrauch. Bei dieser Konzentration wurden keine Effekte auf die Überlebensfähigkeit der Feten, die Wurfgröße und das Fetengewicht sowie keine makroskopisch sichtbaren Abnormitäten bei den Feten beobachtet. Die NOAEC für Fetotoxizität lag bei 25 ml/m<sup>3</sup>, einer Konzentration, bei der bereits deutliche maternaltoxische Effekte zu beobachten waren (Hoechst Celanese Corporation 1994). Da die Vorstudie in der 100-ml/m<sup>3</sup>-Gruppe am 13. Gestationstag durch die ausgeprägte Maternaltoxizität beendet werden musste und bei den nicht aus-



reichend entwickelten Feten die viszerale und skelettale Untersuchungen auf Teratogenität nicht durchgeführt werden konnten, ist die Aussagekraft dieser Vorstudie limitiert.

## **Genotoxizität**

### **In vitro**

Essigsäureanhydrid war in den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, G46, C3076 und D3052 sowie bei *E. coli* WP2 und WP2uvrA mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen. Sofern angegeben, wurde der zytotoxische Bereich erfasst (Begründung 1997; OECD 2002; Seifried et al. 2006). Ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems wurde ein schwacher Anstieg an Mutationen im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen beobachtet. In Anwesenheit des metabolischen Aktivierungssystems verlief der Test negativ. Der getestete Konzentrationsbereich lag zwischen 0,04 und 0,3 µl/ml (Seifried et al. 2006, 2008). Das fragliche Ergebnis könnte aufgrund einer pH-Wert-Verschiebung des Mediums erklärbar sein. Solche Ergebnisse im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest sind für organische Säuren bekannt (OECD 2002).

### **In vivo**

In der bereits ausführlich beschriebenen 13-Wochen-Inhalationsstudie mit Sprague-Dawley-Ratten führte die Exposition gegen 20 ml/m<sup>3</sup> zu keiner erhöhten Inzidenz an Mikronuklei im Knochenmark der Tiere. Das Verhältnis PCE zu NCE blieb unbeeinflusst. Die Untersuchung erfolgte 24 Stunden nach der letzten Exposition und wurde an zehn Tieren pro Geschlecht und Gruppe durchgeführt. Die Positivkontrolle bestand aus fünf männlichen und fünf weiblichen Tieren, die oral Cyclophosphamid erhielten. Da die Auswertung ein negatives Ergebnis ergab, wurden die Tiere der beiden niedrigeren Konzentrationsgruppen nicht untersucht (Hoechst Celanese Corporation 1996).

## **Bewertung**

Kritische Effekte von Essigsäureanhydrid sind seine schleimhautreizende Wirkung beim Menschen sowie Entzündungsreaktionen, Hyper- und Metaplasien im oberen Atemtrakt von inhalativ exponierten Ratten.

**MAK-Wert.** Die Wirkschwelle für die schleimhautreizende Wirkung beim Menschen ist nach wie vor nicht gesichert (Begründung 1997). Die Ableitung des MAK-Wertes orientiert sich daher an neueren Untersuchungen am Tier, die zum Zeitpunkt der Begründung von 1997 noch nicht vorlagen.

Die NOAEC einer 90-Tage-Inhalationsstudie, in der Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche exponiert wurden, liegt bei 1 ml/m<sup>3</sup>. Ab der nächsthöheren Konzentrationsgruppe mit 5 ml/m<sup>3</sup> treten konzentrationsabhän-

gig in Inzidenz und Schweregrad Entzündungen, Hyper- und Metaplasien in verschiedenen Bereichen der Nase (besonders im Übergangsepithel, nicht im olfaktorischen Epithel), Larynx und Trachea auf. Ausgehend von  $1 \text{ ml/m}^3$  wird unter Anwendung des in Brüning et al. (2014) dargestellten Verfahrens für lokal reizende Stoffe mit Effekten auf den oberen Atemtrakt von Ratten eine NOAEC für den Menschen (1:3) und unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:2) sowie der Anwendung des Preferred Value Approach ein MAK-Wert von  $0,1 \text{ ml/m}^3$  abgeleitet.

**Spitzenbegrenzung.** Aufgrund der lokalen Reizwirkung verbleibt Essigsäureanhydrid in der Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Der Überschreitungsfaktor beträgt 2, da die LOAEC im 90-Tage-Versuch fünffach so hoch ist wie die NOAEC.

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer Vorstudie mit trächtigen Sprague-Dawley-Ratten kam es bei  $100 \text{ ml/m}^3$  bei zwei von vier trächtigen Tieren zu Resorptionen der Würfe. Bei  $25 \text{ ml/m}^3$  wurden keine Effekte auf den Verlust von Feten, Wurfgröße, Fetengewicht oder makroskopische Abnormitäten der Feten beobachtet. Bei  $100 \text{ ml/m}^3$  erfolgte allerdings aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes der Muttertiere bereits am 13. Gestationstag die Schnittenbindung, und viszerale oder skelettale Untersuchungen wurden bei den Feten nicht durchgeführt, so dass keine Aussage über eine entwicklungstoxische Wirkung von Essigsäureanhydrid möglich ist. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) bei der NOAEC für Fetotoxizität von  $25 \text{ ml/m}^3$  ergibt sich ein 125-facher Abstand zum MAK-Wert von  $0,1 \text{ ml/m}^3$ . Die systemische Toxizität ist durch die hohe lokale Toxizität am Atemtrakt limitiert. Erste systemische Effekte bei den adulten Tieren traten in der 13-Wochen-Studie bei  $20 \text{ ml/m}^3$  in Form von reduziertem Körpergewicht und Futterverbrauch auf (Hoechst Celanese Corporation 1996). Damit beträgt der Abstand der LOAEC für systemische Effekte zum MAK-Wert das 200-Fache und belegt die geringe systemische Verfügbarkeit des Essigsäureanhydrids. Die starke lokale Reizwirkung des Stoffes, der sich als stärker reizend als die Essigsäure erweist, und der sehr niedrige MAK-Wert von  $0,1 \text{ ml/m}^3$  zusammen mit der praktisch kaum vorhandenen systemischen Verfügbarkeit von Essigsäureanhydrid sprechen für eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C. Zudem entsteht bei der Hydrolyse von Essigsäureanhydrid Essigsäure, was eine Acidose hervorrufen kann. Da Essigsäure bei einem MAK-Wert von  $10 \text{ ml/m}^3$  der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet und Essigsäureanhydrid praktisch kaum systemisch verfügbar ist, ist in Höhe des 100-fach niedrigeren MAK-Wertes von  $0,1 \text{ ml Essigsäureanhydrid/m}^3$  nicht mit einer Acidose zu rechnen, und Essigsäureanhydrid wird trotz fehlender Untersuchungen zur Teratogenität der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Studien an Keimzellen liegen nicht vor. Essigsäureanhydrid ist in Bakterien nicht mutagen. Ein  $\text{TK}^{+/-}$ -Mutationstest verlief ohne Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems fraglich positiv und in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. Möglicherweise resultiert das fraglich positive Ergebnis auf einer Acidifizierung des Kulturmediums, wie es für andere organische Säuren bekannt ist. In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie mit

Sprague-Dawley-Ratten wurden bis zur höchsten Konzentration von 20 ml/m<sup>3</sup> keine Mikronuklei induziert. Es liegen daher keine Daten vor, die eine Einstufung von Essigsäureanhydrid in eine Kategorie für Keimzellmutagene begründen würden.

**Hautresorption.** Studien zur Aufnahme über die Haut liegen nicht vor. Essigsäureanhydrid ist stark hautreizend und wird im Organismus sowie bereits in wässriger Lösung zu Essigsäure hydrolysiert.

Wegen der schnellen Hydrolyse zu Essigsäure ist eine Exposition gegen wässriges Essigsäureanhydrid unwahrscheinlich. Wegen der reizenden Wirkung auf die Haut ist eine längerfristige Exposition gegen unverdünntes Essigsäureanhydrid ebenfalls unwahrscheinlich. Daher wird Essigsäureanhydrid nicht mit „H“ markiert.

## Literatur

- Baldi G (1953) Patologia professionale da acetone e derivati alogenati, acido acetico, anidride acetica, cloruro di acetile, acetile acetone. *Med Lav* 44: 403–415
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on acetic anhydride (CAS Number 108-24-7), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 18.08.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Hoechst Celanese Corporation (1994) Acetic anhydride. 2 weeks repeat dose inhalation toxicity study in male and time-mated female rats. EPA/OTS Doc ID 88940000145, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Hoechst Celanese Corporation (1996) Support: Acetic anhydride. 13-week inhalation toxicity study in rats with cover letter dated 09/19/96. NITS/OTS 0556144-1, EPA/OTS Doc ID 89960000214, NTIS, Alexandria, VA, USA
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2002) Acetic anhydride, CAS Nr. 108-24-7. OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/108247.pdf>
- Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC (2006) A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay. *Chem Res Toxicol* 19: 627–644
- Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC (2008) A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay. Additions & corrections. *Chem Res Toxicol* 21: 554–555
- Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS (1951) Range-finding toxicity data: list IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 4: 119–122

abgeschlossen am 22.03.2017