

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Monochloressigsäure, Natriummonochloracetat

### 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:** Monochloressigsäure; Natriummonochloracetat; Reizwirkung; oxidativer Stress; Spitzenbegrenzung; Hautresorption; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Entwicklungstoxizität

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Monochloressigsäure, Natriummonochloracetat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):769-792]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb7911d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb7911d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7911d0067>

**Addendum abgeschlossen:** 21 Mrz 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 25 Apr 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.

# Monochloroacetic acid<sup>1)</sup>, Sodium monochloroacetate / Chloroacetic acid, Sodium 2-chloroacetate

## [Monochloressigsäure, Natriummonochloracetat]

### MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb7911d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated monochloroacetic acid [79-11-8] together with sodium monochloroacetate [3926-62-3] considering all toxicological endpoints. Monochloroacetic acid is a strong acid and dissociates in biological media. Therefore, also data for sodium monochloroacetate are used to evaluate the systemic toxicity.

Monochloroacetic acid is corrosive to the eyes but there are no inhalation studies from which a NOAEC for local effects can be derived. Therefore, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 mg/m<sup>3</sup> (0.5 ml/m<sup>3</sup>), which has been set for the better investigated phosphoric acid, is also established for monochloroacetic acid. As irritation is the critical effect, monochloroacetic acid is classified in Peak Limitation Category I. By analogy with phosphoric acid, an excursion factor of 2 is set.

In chronic studies in rats, a NOAEL for sodium monochloroacetate of 3.5 mg/kg body weight and day for males was found for depressed body weight gain and diminished liver and kidney weights. After toxicokinetic scaling, extrapolation to humans and application of the preferred value approach, a MAK value of 2 mg/m<sup>3</sup> for the inhalable fraction is set. Since systemic effects of sodium monochloroacetate are critical, it is assigned to Peak Limitation Category II. From the half-life of 3 hours in rat plasma, an excursion factor of 2 is derived.

In a study with monochloroacetic acid in rats, the NOAEL for developmental toxicity was 70 mg/kg body weight. This dose corresponds to a concentration of 121 mg/m<sup>3</sup> at the workplace, which is about 60 times as high as the MAK value of 2 mg/m<sup>3</sup>. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and monochloroacetic acid and its sodium salt are classified in Pregnancy Risk Group C. Monochloroacetic acid is DNA-damaging in vitro at concentrations which are also cytotoxic, but it is not an alkylating agent. Overall, the acid and its sodium salt are not regarded as genotoxic and they are not carcinogenic in rats and mice. Monochloroacetic acid in concentrations which are not irritating to the skin is not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. The sodium salt, however, is expected to penetrate the skin in amounts contributing to toxicity and is therefore designated with "H". Both compounds are not expected to be sensitizers.

#### Keywords

Monochloressigsäure; Natriummonochloracetat; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; 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)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

# Monochloressigsäure<sup>1)</sup>, Natriummonochloracetat

[79-11-8, 3926-62-3]

## Nachtrag 2019

### MAK-Wert (2018)

Monochloressigsäure:  
0,5 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\triangleq$  2,0 mg/m<sup>3</sup>

Natriummonochloracetat:  
2 mg/m<sup>3</sup> E als Säure

### Spitzenbegrenzung (2018)

Monochloressigsäure:  
Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2

Natriummonochloracetat:  
Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

### Hautresorption (2018)

Monochloressigsäure: –

Natriummonochloracetat: H

### Sensibilisierende Wirkung

Monochloressigsäure: –

Natriummonochloracetat: –

### Krebserzeugende Wirkung

Monochloressigsäure: –

Natriummonochloracetat: –

### Fruchtschädigende Wirkung (2018)

Monochloressigsäure: Gruppe C

Natriummonochloracetat: Gruppe C

### Keimzellmutagene Wirkung

Monochloressigsäure: –

Natriummonochloracetat: –

### BAT-Wert

–

1) Monochloressigsäure kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Dampfdruck	Säure: bei 20 °C: 0,0214 hPa (ECHA 2017 a), 0,2–1 hPa (ECHA 2017 a) Na-Salz: bei 25 °C: $4,2 \times 10^{-8}$ hPa (ber.; ECHA 2017 b), bei 20 °C: $< 1,47 \times 10^{-6}$ hPa (ECHA 2017 c)
log $K_{ow}$	Säure: 0,49 (ber.; ECHA 2017 a) Na-Salz: –3,47 (ber.; ECHA 2017 b), –3,8 (ECHA 2017 c)
Löslichkeit bei 20 °C	Säure: > 1000 g/l Wasser (ECHA 2017 a) Na-Salz: 850 g/l Wasser (ECHA 2017 b), 822 g/l Wasser (ECHA 2017 c)
pH-Wert	Säure: 0,86 bei 1000 g/l (ECHA 2017 a) Na-Salz: 5,4 bei 822 g/l (ECHA 2017 c)
pKs-Wert	Säure: 2,8 (ECHA 2017 a)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 3,92 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,26 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Zu Monochloressigsäure liegt eine Begründung von 1998 vor. Die systemische Wirkung beruht auf dem Monochloracetat, und für viele Studien wurde mit Natriumhydroxid neutralisierte Monochloressigsäure oder ihr Natriumsalz verwendet, so dass in diesem Nachtrag auch das Natriummonochloracetat bewertet wird.

Für Monochloressigsäure und Natriummonochloracetat gibt es öffentlich verfügbare Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2017 a, b, c). Für Arbeiter wurde für Monochloressigsäure ein systemischer DNEL von 0,488 mg/m<sup>3</sup> und ein DNEL von 8 mg/m<sup>3</sup> für lokale Effekte abgeleitet (ECHA 2017 a). Für das Natriumsalz wurden von zwei Registranten systemische DNEL von 0,061 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2017 b) bzw. 0,6 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2017 c) abgeleitet.

Monochloressigsäure ist bei Raumtemperatur ein Feststoff mit relativ hohem Dampfdruck. Die Dampfdruckangaben im REACH-Dossier sind widersprüchlich und reichen bis zu 1 hPa bei 20 °C (s. o.). Aus dem experimentell bestimmten Dampfdruck der Schlüsselstudie des REACH-Dossiers von 0,021 hPa errechnet sich eine Dampfsättigungskonzentration von 78 mg/m<sup>3</sup> bei 20 °C. In einer Studie zur akuten Inhalationstoxizität mit dampfförmiger Monochloressigsäure wurde jedoch eine Atmosphäre von 255 mg Dampf/m<sup>3</sup> erzeugt und angegeben, dass dies 48 % der theoretischen Dampfsättigungskonzentration entspricht (ECHA 2017 a).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Monochloressigsäure wird nach oraler Applikation fast vollständig resorbiert und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Auch nach dermalen Applikation von unverdünnter Monochloressigsäure ist die Resorption durch Zerstörung der Hautbarriere hoch. Die Halbwertszeit im Plasma von Ratten beträgt 3 Stunden. Monochloressigsäure ist sowohl systemisch toxisch als auch ätzend an Haut und Auge von

Kaninchen. Eine Reizwirkung tritt bei Ratten ab der niedrigsten untersuchten Konzentration von 225 mg/m<sup>3</sup> auf. Natriummonochloracetat ist beim Kaninchen an der Haut nicht reizend, aber am Auge. Die akute dermale Toxizität von Monochloressigsäure am Kaninchen ist höher als die von Natriummonochloracetat.

Als Mechanismus der systemischen Toxizität von Monochloressigsäure wird angenommen, dass die Hemmung von Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase über eine Hemmung der Gluconeogenese und des Zitronensäurezyklus einen Adenosintriphosphat (ATP)- und Pyruvat-Mangel sowie oxidativen Stress verursacht. Über reaktive Sauerstoffspezies werden zytotoxische Wirkungen, Neurotoxizität, Endoplasmatischer-Retikulum (ER)-Stress und Apoptose hervorgerufen. Monochloressigsäure führt außerdem zu einer Glutathiondepletion. Diese systemischen Wirkungen werden durch das Anion verursacht, wie die ähnlich hohe Toxizität von neutralisierter Monochloressigsäure zeigt.

In einer Kanzerogenitätsstudie ist nach Schlundsondengabe ab 15 mg Monochloressigsäure/kg KG die Mortalität bei Ratten erhöht. Bei 25 mg/kg KG kommt es bei chronischer Verabreichung von neutralisierter Monochloressigsäure über das Trinkwasser zu verringerten Körper-, Leber- und Nierengewichten bei Ratten. In beiden Studien sind keine Tumoren aufgetreten.

Die mit Monochloressigsäure beobachtete DNA-Schädigung in Indikatortests *in vitro* wird durch oxidativen Stress verursacht.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung der Monochloressigsäure liegen keine Befunde beim Menschen vor. In zwei Local Lymph Node Assays an Mäusen ist Natriummonochloracetat nicht sensibilisierend. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Monochloressigsäure liegen nicht vor.

In einer Studie zur pränatalen Toxizität an Ratten kommt es bei Schlundsondenapplikation von Monochloressigsäure bei der höchsten Dosis von 140 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Inzidenz von Missbildungen des kardiovaskulären Systems.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Die Toxizität von Monochloressigsäure wurde auf die Hemmung des Zitronensäurezyklus und der Gluconeogenese zurückgeführt, wodurch die ATP-Synthese unterdrückt wird und es zu einem Energiemangel in verschiedenen Organen kommt (Be-gründung 1998). Die Hemmung der mitochondrialen Aconitase wurde bei Ratten im Herz, nicht aber in der Leber festgestellt. Dies stimmt mit dem Herzen als Zielorgan in einer 90-Tage-Studie überein (Bryant et al. 1992).

Monochloressigsäure hemmte die Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase *in vitro* und die Gluconeogenese in isolierten perfundierten Rattenlebern. Da die Konzentrationen von Ziträt und 2-Oxoglutarat gleich stark verringert waren, wurde geschlossen, dass die Aconitase des Zitronensäurezyklus in der Leber nicht gehemmt wurde. Die anderen Enzyme der Gluconeogenese wurden auch nicht gehemmt. Durch die letale Dosis von 80 mg/kg KG wurde die Aktivität der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase in der Leber von Ratten auf 19 % der Kontrollwerte reduziert (Sakai et al. 2005).

Monochloressigsäure hemmte Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase in der transgenen CHO-Zelllinie AS52 bei 20-minütiger Inkubation ab 1 mM (Pals et al. 2011).

Natriummonochloracetat hemmte die Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase, verringerte den Glutathiongehalt und war zytotoxisch mit halbmaximalen Effekten im Bereich von 0,3 bis 3 mM in primären Rattenastrozyten. Di- und Trichloracetat hatten diese Wirkungen nicht. Natriummonochloracetat reagierte, anders als Iodacetat, nicht direkt mit Glutathion (Schmidt et al. 2011), so dass die alkylierende Potenz von Monochloracetat gering sein dürfte.

Die Hemmung der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase als Zielenzym im Zytosol verursacht eine Depletion von ATP und damit eine Verminderung von Pyruvat, was zu mitochondrialem Stress und genomischen DNA-Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies führen kann. Dies wird belegt durch die Reduktion der ATP-Konzentration in der CHO-Zelllinie AS52 nach Inkubation mit Monohalogen-säuren. Die ATP-Reduktion war dabei höher durch Iodessigsäure und Bromessigsäure als durch Monochloressigsäure, was mit der zytotoxischen und genotoxischen Wirksamkeit der Säuren und auch mit ihrer alkylierenden Potenz übereinstimmt. Die Supplementierung mit Pyruvat erhöhte die ATP-Spiegel und verringerte die DNA-Schäden im Comet-Assay (Dad et al. 2013).

Die Hemmung der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase tritt bei relativ hohen Konzentrationen auf, anders als die hohe Toxizität vermuten lässt. Deshalb erscheint sie als alleiniger Mechanismus noch nicht ausreichend belegt.

Mögliche Mechanismen der Neurotoxizität von Monochloressigsäure wurden in Neuro-2a-Zellen (Neuroblastomzellen von Mäusen) untersucht. Es wurde geschlossen, dass oxidativer Stress den p38-MAPK-aktivierten Signalweg induziert, der die Mitochondrien-abhängige Apoptose in den Zellen erhöht (Chen et al. 2013). Monochloressigsäure erhöhte bei 0,5 bis 2 mM die Freisetzung von Lactatdehydrogenase, war zytotoxisch, induzierte apoptotische Ereignisse und ER-Stress. Vorbehandlung mit Acetylcystein verringerte das Ausmaß dieser Wirkungen. Daraus wurde geschlossen, dass die Apoptose in den Zellen durch Induktion eines ER-Stress-Signalwegs über reaktive Sauerstoffspezies hervorgerufen wurde (Lu et al. 2015).

Die Zugabe der Antioxidantien tert-Butyl-4-hydroxyanisol bzw. Katalase verringerte die DNA-Schäden im Comet-Assay und die Bildung von Mikronuklei bei Humanlymphozyten durch Monochloressigsäure. Daher wurde vermutet, dass Sauerstoffradikale für die DNA-Schäden und Mikronuklei eine Rolle spielen (Ali et al. 2014).

### **Oxidativer Stress/Genaktivierung**

Monochloressigsäure (k. w. A.) induzierte im ARE-GeneBLazer-Assay in der HepG2-Zelllinie die Genexpression von verschiedenen Enzymen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. Die Konzentration, die zur 1,5-fachen Induktion der Genexpression in diesem Test führte ( $EC_{1,5}$ ), betrug 0,0086 mM (Pals et al. 2013).

Monochloressigsäure (k. w. A.) führte zu oxidativem Stress im AREc32-Test mit der MCF-Zelllinie und war im Cell-Sensor-p53RE-bla-Test mit HCT-116-Zellen auf Agonisten und Antagonisten des p53-Wegs (Hinweis auf DNA-Schäden) positiv. Die  $EC_{1,5}$  im jeweiligen Test waren 7 mM bzw. 0,086 mM. Die  $EC_{10}$  für Zytotoxizität lag bei 0,5 mM. Iodessigsäure und Bromessigsäure waren im AREc32-Test deutlich

wirksamer. Im p53-Test wurden sie nicht eingesetzt. Die Daten sind nur tabellarisch im Anhang zur Publikation aufgeführt. Die hohe  $EC_{1,5}$  im AREc32-Test im Vergleich zum ARE-GeneBLAzer-Assay (Pals et al. 2013) wurde auf die Verwendung der MCF-Zelllinie zurückgeführt, die nicht metabolisch kompetent ist, anders als die HepG2-Zelllinie, in die das ARE-bla-Reportergen integriert ist (Yeh et al. 2014).

In einem weiteren Versuch mit Monochloressigsäure (k. w. A.), waren im ARE-bla-Assay mit der HepG2-Zelllinie und im P53RE-bla-Test mit HCT116-Zellen die  $EC_{1,5}$  im jeweiligen Test 0,071 mM bzw. 0,1 mM. Iodessigsäure und Bromessigsäure waren in beiden Tests etwa 10- bis 18-mal so wirksam (Procházka et al. 2015).

Diese Untersuchungen belegen, dass reaktive Sauerstoffspezies für die Neurotoxizität und vermutlich auch für andere zytotoxische/organtoxische Wirkungen sowie für die DNA-Schäden in den Indikatortests auf Genotoxizität verantwortlich sind.

### **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

#### **3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

Nach intravenöser Applikation von radioaktiv markierter neutralisierter Monochloressigsäure an Ratten in Dosen von 10 oder 75 mg/kg KG war die Spitzenkonzentration 30 bzw. 130 mg/l Plasma. Die Halbwertszeiten der Gesamtradioaktivität im Plasma betragen bei der niedrigen Dosis 3,25 Stunden, für Monochloressigsäure 3,03 Stunden und bei der hohen Dosis 5,4 bzw. 4,9 Stunden. Von der niedrigen und der hohen Dosis wurden 73 % bzw. 59 % mit dem Urin, davon 55 bzw. 68 % unverändert ausgeschieden. In den ersten zwei Stunden wurde eine biliäre Ausscheidung von 71 % der Dosis nachgewiesen. Da jedoch weniger als 1,5 % der Dosis mit den Faeces ausgeschieden wurde, wird die in den Darm ausgeschiedene Menge fast vollständig rückresorbiert (Saghir et al. 2001).

Nach Gabe von 10 oder 225 mg radioaktiv markierter Monochloressigsäure/kg KG per Schlundsonde an Ratten wurden 32 Stunden p. a. insgesamt weniger als 1,5 % mit den Faeces ausgeschieden, trotz des Nachweises von Metaboliten im Gastrointestinaltrakt. Damit wird ein enterohepatischer Kreislauf nahegelegt, und die orale Resorption ist praktisch vollständig (mindestens 98,5 %). Die maximale Konzentration war 1,9 mg/l Plasma für die niedrige und 46 mg/l für die hohe Dosis und wurde nach 1,48 bzw. 0,27 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit der gesamten Radioaktivität im Plasma betrug etwa 2 Stunden. Die Bioverfügbarkeit war bei 10 mg/kg KG 100 %, bei der höheren Dosis konnte sie nicht berechnet werden (Saghir und Rozman 2003).

Männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten eine Dosis von 0,1 mmol radioaktiv markierter Monochloressigsäure/kg KG per Schlundsonde. Die höchsten Konzentrationen wurden im Darm und in den Nieren 4 und 8 Stunden p. a. gemessen. Monochloressigsäure war an Plasmaalbumin gebunden. In den ersten 24 Stunden wurden 90 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Nach 48 Stunden wurden immer noch signifikante Mengen an Radioaktivität in den Geweben gefunden (Kaphalia et al. 1992).

Bei epikutaner, okklusiver, maximal 4-stündiger Applikation von 125 mg radioaktiv markierter Monochloressigsäure/kg KG in Aceton an Ratten wurde eine Bioverfügbarkeit von 90 % bestimmt. Die maximale Konzentration war 60,6 mg/l im Plasma und wurde nach 1,41 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit der gesamten Radioaktivität im Plasma betrug etwa 3,7 Stunden. Es kam zur Bildung eines Hautdepots, aus dem Monochloressigsäure kontinuierlich resorbiert wurde, und die Erosion der Haut an der Applikationsstelle aufgrund der Azidität der Substanz hatte vermutlich die Aufnahme verstärkt (Saghir und Rozman 2003).

Zur dermalen Resorption von Monochloressigsäure bei nicht reizenden Konzentrationen gibt es nach wie vor keine Daten.

In einer Kammerdiffusionsstudie mit Humanhaut (n = 3) wurde neutralisierte Monochloressigsäure bei 40 °C bezüglich ihrer Penetration untersucht. Die Expositionsdauer betrug 24 bis 48 Stunden, die Lag-Time 3,7 Stunden. Die Rezeptorphase war phosphatgepufferte physiologische Kochsalzlösung. Bei einer Konzentration von 1000 mg neutralisierter Monochloressigsäure/l betrug der Permeabilitätskoeffizient  $1,1 \times 10^{-3}$  cm/Stunde. In der Studie konnte ferner gezeigt werden, dass die ebenfalls untersuchten Halogenketone bei 40 °C eine dreimal höhere Permeabilität aufwiesen als bei 20 °C (Xu et al. 2002). Aus dem Permeabilitätskoeffizienten für Monochloressigsäure lässt sich ein Flux von 1,1 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde bei 40 °C berechnen. Eine dreifache Erhöhung der Permeabilität bei 40 °C im Vergleich zu 20 °C ist auch für Monochloressigsäure zu unterstellen, so dass ein Flux von 0,37 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde für eine 0,1%ige Lösung bei einer Temperatur von 20 °C angenommen wird. Bei einem pH-Wert der Haut von 5,5 liegt Monochloressigsäure mit einem pK<sub>s</sub>-Wert von 2,8 praktisch vollständig ionisiert vor, so dass die Einstellung auf pH-Wert 7 das Dissoziationsgleichgewicht nicht mehr relevant verändert hat. Der Flux gilt daher für Monochloressigsäure und Monochloracetat. Laut ECHA (2017 a) ist Monochloressigsäure an der Haut ätzend. Für solche Stoffe ist nach der Verordnung zur Klassifizierung, Kennzeichnung und Verpackung eine Hautreizung bei Konzentrationen ab 1 % anzunehmen. Bei linearer Extrapolation des Fluxes von 0,37 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde auf eine nicht mehr reizende 0,5%ige Lösung wäre bei einständiger Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> die Aufnahme 3,7 mg.

Natriummonochloracetat ist laut ECHA (2017 b) als hautreizend eingestuft. Für solche Stoffe ist nach der Verordnung zur Klassifizierung, Kennzeichnung und Verpackung eine Hautreizung bei Konzentrationen ab 10 % anzunehmen. Bei linearer Extrapolation des Fluxes von 0,37 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde auf eine nicht mehr reizende 5%ige Lösung wäre bei einständiger Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> die Aufnahme 37 mg.

Da die Toxizität von Monochloressigsäure nach oraler Gabe bei Ratten deutlich geringer als die von Monochloracetat nach intravenöser Gabe ist, wurde vermutet, dass ein hepatischer First-Pass-Effekt dafür verantwortlich ist. Jedoch spricht mehr dafür, dass bei oraler Gabe toxischer Dosen von Monochloressigsäure eine reduzierte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Verringerung der Magenbewegungen eine größere Rolle spielt. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Übertragung der Kinetik von toxischen Dosen zwischen den einzelnen Applikationsarten schwierig ist (Saghir und Rozman 2003).

Aus den Daten zur akuten Toxizität (Abschnitt 5.1) kann geschlossen werden, dass bei gleichen aufgenommenen Dosen die systemische Toxizität nach inhalativer Ex-

position gegen ein Dampf-Aerosol-Gemisch von Monochloressigsäure nicht höher ist als nach oraler Applikation.

### 3.2 Metabolismus

Monochloressigsäure wird von Mäusen zu S-Carboxymethylcystein und Thiodiesigsäure metabolisiert, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Weitere Metaboliten sind Glykolsäure, Oxalsäure und CO<sub>2</sub> (Begründung 1998). Bei den biliären Metaboliten, die bei Ratten nach intravenöser Gabe von neutralisierter Monochloressigsäure gefunden wurden, handelt es sich vermutlich um Glutathionkonjugate. Etwa 60 % der gegebenen Dosis wurden metabolisiert (Saghir et al. 2001).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Es gibt zahlreiche Berichte über akzidentelle Vergiftungen mit Monochloressigsäure nach oraler oder dermalen Exposition, zum Teil mit tödlichem Ausgang (Begründung 1998).

### 4.2 Wiederholte Exposition

Als Reizschwelle für Monochloressigsäure am Arbeitsplatz wurden 5,7 mg/m<sup>3</sup> angegeben (Begründung 1998). Diese Publikation aus Russland ist jedoch wegen der limitierten Darstellung nicht verwertbar.

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Monochloressigsäure wirkt an der Haut ätzend (Begründung 1998).

### 4.4 Allergene Wirkung

Bei einem Chemielaboranten, der sich eine etwa 14%ige Lösung von Monochloressigsäure in 94%igem Ethanol über die Hand goss, entstanden trotz 10-minütiger Spülung der Hautpartien mit Wasser Erytheme und Blasen, die nach 10 Tagen abheilten. Nach 14 Tagen entwickelten sich kleine juckende Bläschen. Am 28. Tag wurde ein Epikutantest durchgeführt. Der Patient reagierte stark positiv auf 1 % der ethanolischen Monochloressigsäurelösung in 70%igem Methanol. Die Autoren vermuteten eine Sensibilisierung gegen Ethylmonochloracetat. Am 49. Tag wurde ein weiterer Epikutantest mit 1%igem Ethylmonochloracetat sowohl in Aceton als auch in Ethanol und 1%iger Monochloressigsäure in Wasser durchgeführt. Diesmal reagierte der Patient nur auf Ethylmonochloracetat stark positiv und nicht auf Monochloressigsäure (Braun und van der Walle 1987).

## 4.5 Reproduktionstoxizität

Das Risiko für Hypospadie war in einer Fall-Kontroll-Studie mit 40 Fällen nicht signifikant mit der mütterlichen Exposition gegen Monochloressigsäure während der Schwangerschaft assoziiert (Luben et al. 2008).

## 4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

# 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

## 5.1 Akute Toxizität

### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Unter den REACH-Registrierungsdaten wird eine unveröffentlichte Untersuchung aus dem Jahr 2007 nach OECD-Prüfrichtlinie 403 beschrieben. Die 4-stündige Exposition von Wistar-Ratten gegen 512 oder 1268 mg Monochloressigsäure/m<sup>3</sup> erfolgte nur über die Nase unter leichtem Überdruck. Aufgrund der hygroskopischen Eigenschaft von fester Monochloressigsäure war es schwierig, ein alveolengängiges Aerosol zu generieren. Daher wurde eine wässrige Lösung von 50%iger Monochloressigsäure vernebelt, wodurch ein Gemisch von Dampf und Aerosol erzeugt wurde. Die Konzentration in der Atemzone der Tiere wurde mittels Durchleiten der Luft durch zwei hintereinander angeordnete Waschflaschen mit Auffanglösungen als Summe von Dampf und Aerosol bestimmt. Die Partikelgrößen lagen zwischen 3 und 20 µm. In Vorversuchen wurden die Expositionsrohre in einem Plethysmographen installiert. Kurz nach der Exposition war die Atemfrequenz der Tiere verringert und das Atemzugvolumen erhöht (k. w. A.). Auch während der 4-stündigen Exposition im Hauptversuch wurde bei der klinischen Beobachtung eine verringerte Atemfrequenz festgestellt. Mortalität trat nicht auf, das Körpergewicht war unbeeinflusst und bei der makroskopischen Untersuchung am Ende der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit wurden keine Auffälligkeiten beschrieben. Damit war bei 4-stündiger Exposition die LC<sub>50</sub> für Ratten größer als 1268 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2017 a). Bei einem Atemminutenvolumen von 0,8 l/min/kg KG und 100 % Resorption würde die Konzentration von 1268 mg/m<sup>3</sup> etwa 230 mg/kg KG entsprechen. Durch die verringerte Atemfrequenz war die Dosis aber vermutlich etwas niedriger.

In einer weiteren unveröffentlichten Studie aus dem Jahr 1987 kam es bei einstündiger Ganzkörper-Exposition gegen dampfförmige Monochloressigsäure in einer Konzentration von 66 ml/m<sup>3</sup> (225 mg/m<sup>3</sup>) bei 6 F344-Ratten nicht zu Mortalität. Die

Tiere wirkten lethargisch, und eine Reizwirkung wurde anhand des Augenblinzeln der Ratten beobachtet. Es kam zu einem geringen Körpergewichtsverlust, der in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit reversibel war. Es handelte sich um einen Limit-Test mit einer geplanten nominellen Konzentration von 1000 ml/m<sup>3</sup>. Diese Konzentration wurde wegen der Rekrystallisation der Verbindung bei Raumtemperatur nicht erreicht (ECHA 2017 a).

Mit dem Natriumsalz liegen keine Inhalationsstudien vor.

### 5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub> für Monochloressigsäure nach oraler Gabe an Ratten lag zwischen 400 und 450 mg/kg KG. Bei 225 mg/kg KG starben etwa 20 % der Tiere (Saghir und Rozman 2003).

Es wurden auch niedrigere LD<sub>50</sub>-Werte berichtet: Nach einer anderen Angabe wurde eine LD<sub>50</sub> von 90,4 mg/kg KG an weiblichen Ratten erhalten (ECHA 2017 a).

Die LD<sub>50</sub> für neutralisierte Monochloressigsäure lag bei 76,2 mg/kg KG für Ratten (ECHA 2017 b) und bei 165 bis 255 mg/kg KG für Mäuse (ECETOC 1999).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub> für Monochloressigsäure nach epikutaner Applikation betrug 145 mg/kg KG für Ratten. Bei Applikation von 125 mg/kg KG starben 21 % der Tiere (Saghir und Rozman 2003). Für Kaninchen wurde eine LD<sub>50</sub> von 178 mg/kg KG angegeben (ECETOC 1999).

Die dermale LD<sub>50</sub> von Natriummonochloracetat war für männliche Ratten 3250 mg/kg KG und für weibliche größer als 2000 mg/kg KG (ECHA 2017 b, c).

### 5.1.4 Intravenöse und intraperitoneale Aufnahme

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Ratten bezüglich Mortalität ist sehr steil, da bei intravenöser Applikation von 50 mg neutralisierter Monochloressigsäure/kg KG keine Vergiftungserscheinungen (Koma) beobachtet wurden, während bei 60 mg/kg KG 43 % der Tiere starben (Saghir et al. 2001).

Die intraperitoneale LD<sub>50</sub> von Monochloressigsäure für Ratten betrug 154 mg/kg KG (Bakishhev 1978 in ECETOC 1999). Für dieselbe Studie wurde in NLM (2017) jedoch eine LD<sub>50</sub> von 16,6 mg/kg KG angegeben. Nach dieser niedrigeren LD<sub>50</sub> wurden in der Studie von Siddiqui et al. (2006) die Dosierungen für die Gentoxizitätstests ausgewählt. Die niedrige LD<sub>50</sub> dürfte falsch umgerechnet sein, da die LD<sub>50</sub>-Werte bei anderen parenteralen Applikationsarten wie nach intravenöser Gabe und nach subkutaner Gabe etwa 60 mg/kg (s. o.) bzw. ca. 100 mg/kg KG betragen (Begründung 1998).

Die intraperitoneale LD<sub>50</sub> für neutralisierte Monochloressigsäure betrug 269 mg/kg KG für Mäuse (ECETOC 1999).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Es liegt keine valide Studie vor.

Nach einer Studie mit Monochloressigsäure soll es bei 4-monatiger Exposition von Ratten und Meerschweinchen gegen 20,8 mg/m<sup>3</sup> zu reduzierter Körpergewichtsentwicklung, entzündlichen Veränderungen im Respirationstrakt, Hämoglobinabfall und Veränderungen klinisch-chemischer Parameter gekommen sein. Bei 5,8 mg Monochloressigsäure/m<sup>3</sup> waren nur vorübergehende Veränderungen von klinisch-chemischen Parametern und keine morphologischen Veränderungen in den Atmungsorganen beobachtet worden. Diese Publikation aus Russland ist jedoch wegen der limitierten Darstellung nicht verwertbar (Begründung 1998).

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Bei 14-tägiger Gabe von Monochloressigsäure mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 1 bis 3 g/l waren bei B6C3F1-Mäusen die Lebergewichte nicht erhöht und die von Sprague-Dawley-Ratten verringert. Die Peroxisomen-Proliferation war nicht erhöht, anders als bei in äquimolarer Menge getesteter Dichlor- und Trichloressigsäure (DeAngelo et al. 1989).

In 90-Tage-Studien des National Toxicology Program (NTP) wurden die NOAEL bei Applikation von Monochloressigsäure an 5 Tagen pro Woche per Schlundsonde mit 30 mg/kg KG und Tag für F344-Ratten und 100 mg/kg KG und Tag für B6C3F1-Mäuse angegeben (Bryant et al. 1992; Begründung 1998). Im Risk Assessment Report (EU 2005) wurde dagegen 30 mg/kg KG und Tag als LOAEL für Ratten interpretiert, da bei dieser Dosis verringertes relatives Herzgewicht bei weiblichen Tieren, erhöhtes relatives Lebergewicht (< 20 %), erhöhtes relatives Nierengewicht bei männlichen Tieren und veränderte klinisch-chemische Parameter (verringerte Cholinesterase-Aktivität nach 4 und 8 Wochen) auftraten. Ratten sind also bezogen auf die Dosis pro kg Körpergewicht empfindlicher als Mäuse.

Die Herzläsionen in dieser Studie wurden in einer Nachbewertung nicht als verstärkte Spontanbefunde sondern als eigenständige substanzinduzierte Degeneration charakterisiert (Jokinen et al. 2005).

Fünf männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 90 Tage lang neutralisierte Monochloressigsäure im Trinkwasser. Die abgeschätzte Dosis betrug ca. 18,6 mg/kg KG und Tag. Am Versuchsende zeigten die behandelten Tiere im Vergleich zu den 5 Kontrolltieren geringe Kollagenablagerungen und leichte Dilatationen der Pfortader in der Leber sowie stellenweise minimale Entzündungsherde in der Lunge. Körpergewichtsentwicklung und Lebergewichte waren nicht signifikant verändert (Bhat et al. 1991 in Begründung 1998).

In einer weiteren 90-Tage-Studie an SD-Ratten waren bei täglicher Gabe von neutralisierter Monochloressigsäure per Schlundsonde ab der niedrigsten Dosis von 15 mg/kg KG und Tag Kreatinin-, Calcium- und Blut-Harnstoff-Stickstoff-Spiegel sowie Leberenzyme im Blut erhöht, so dass 15 mg/kg KG und Tag der LOAEL sind. In dieser Studie waren die männlichen Tiere aufgrund der Schwere der histopatho-

logischen Schäden in Leber, Niere, Herz und Milz bei den höheren Dosen empfindlicher als die weiblichen (Daniel et al. 1991 in Begründung 1998).

In der 2-Jahre-Studie des NTP mit wöchentlich 5-tägiger Applikation von 15 und 30 mg Monochloressigsäure/kg KG und Tag per Schlundsonde war bereits ab 15 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen F344-Ratten die Mortalität signifikant erhöht, jedoch nicht dosisabhängig, so dass 15 mg/kg KG und Tag der LOEL ist. Bei den männlichen Tieren war die Mortalität bei 30 mg/kg KG signifikant erhöht. Die Ursachen für die Mortalität waren zum einen eine nicht dosisabhängig erhöhte Inzidenz von Spontantumoren und zum anderen erhöhte Inzidenzen an unbekanntem Todesursachen. Diese waren sowohl bei den männlichen (1, 4, 12) als auch bei den weiblichen Tieren (0, 4, 12) dosisabhängig. Es traten jedoch keine histopathologischen Befunde in erhöhter Inzidenz auf. Ab der niedrigsten Dosis von 50 mg/kg KG und Tag war bei den weiblichen B6C3F1-Mäusen das Körpergewicht reduziert. Für die Mäuse sind somit 50 mg/kg KG und Tag der LOEL (NTP 1992; Begründung 1998). Ratten sind auch in dieser Studie empfindlicher als Mäuse.

In einer 2-Jahre-Studie erhielten männliche F344-Ratten neutralisierte Monochloressigsäure täglich in Dosen von 3,5; 26,1 oder 59,9 mg Monochloressigsäure/kg KG und Tag mit dem Trinkwasser. Ab der mittleren Dosis waren der Wasserverbrauch, das Körpergewicht und das absolute Nieren- sowie das absolute und relative Lebergewicht verringert. Das relative Hodengewicht war erhöht, vermutlich als Folge des verringerten Körpergewichts. Das relative und absolute Milzgewicht war nur bei den Tieren der niedrigsten Dosisgruppe erhöht, sodass dies kein substanzbedingter Effekt ist (DeAngelo et al. 1997; Begründung 1998). Dass in dieser Studie keine Mortalität bei höheren täglichen Dosen als in der NTP-Studie auftrat, könnte an der kontinuierlichen Aufnahme über das Trinkwasser liegen, im Gegensatz zur Bolusapplikation in der NTP-Studie, bei der es zu einer hohen Spitzenkonzentration im Körper kommt, die nicht mehr entgiftet werden kann.

Insgesamt ergibt sich für Ratten als der empfindlichsten Spezies bei chronischer Applikation ein NOAEL von 3,5 mg/kg KG und Tag und ein LOEL von 15 mg/kg KG und Tag.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Studien vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

Monochloressigsäure ist ätzend an der Haut (Begründung 1998; ECHA 2017 a).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 war Natriummonochloracetat nicht reizend an der Kaninchenhaut. Nach dem globalen harmonisierten Einstufungssystem (GHS) ist es jedoch als hautreizend klassifiziert (ECHA 2017 b, c).

### **5.3.2 Auge**

Monochloressigsäure ist ätzend am Auge von Kaninchen. Die Befunde waren so schwer, dass die Tiere nach 24 Stunden getötet wurden (Begründung 1998; ECHA 2017 a).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 war Natriummonochloracetat reizend am Kaninchenauge. Die Befunde waren nach 7 Tagen reversibel. Nach GHS ist es nicht legal klassifiziert, jedoch nach Selbsteinstufung mit „verursacht schwere Augenreizung“ (ECHA 2017 b, c).

## **5.4 Allergene Wirkung**

### **5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung**

In zwei Local Lymph Node Assays (LLNA) an weiblichen CBA-Mäusen war Natriummonochloracetat (Reinheit 98,7 % bzw. 99,12 %) in Konzentrationen von 5 %, 10 %, 25 % und 50 % (ECHA 2017 b) sowie von 5 %, 10 % und 25 % (ECHA 2017 c) in 1%iger wässriger Poloxamer-Lösung nicht sensibilisierend. Die Werte für den Stimulationsindex betragen in diesen beiden LLNA 1,0; 1,0; 2,3 und 1,4 bzw. 1,4; 0,8 und 0,7. Zu Monochloressigsäure liegen keine Daten vor.

### **5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

### **5.5.1 Fertilität**

Hierzu liegt weiterhin keine Studie vor. In den 90-Tage-Studien an Mäusen und Ratten des NTP wurden keine Effekte auf die Reproduktionsorgane beobachtet (Begründung 1998).

In einer In-vitro-Studie wurde das Wachstum von Mäuse-Antralfollikeln und die Konzentration von Östradiol im Medium durch Inkubation mit 0,25 bis 1 mM Monochloressigsäure vermindert, was als Toxizität auf die Ovarien von Mäusen interpretiert wurde (Jeong et al. 2016).

### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

Eine wässrige Monochloressigsäure-Lösung wurde Long-Evans-Ratten vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag in Dosierungen von 0, 17, 35, 70 oder 140 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde verabreicht. In der hohen Dosisgruppe kam es bei den Muttertieren zu einer Reduktion der Körpergewichtsentwicklung, die Organgewichte waren gegenüber den Kontrollen nicht verändert. Nur bei den Feten dieser Dosis-

gruppe waren Missbildungen des kardiovaskulären Systems, vor allem der linken Herzkammer, statistisch signifikant erhöht. Skelettmissbildungen traten nicht auf (Smith et al. 1990; Begründung 1998).

Zehn Sprague-Dawley-Ratten erhielten während der gesamten Trächtigkeit Trinkwasser mit 1570 mg neutralisierter Monochloressigsäure/l, was 193 mg/kg KG und Tag entsprach. Es wurden weder Maternaltoxizität noch Entwicklungstoxizität und insbesondere keine signifikant erhöhten Inzidenzen von Missbildungen des Herzens festgestellt. Die Häufigkeit von Missbildungen des Herzens in der Kontrollgruppe war 2,15 %, die in der Monochloressigsäuregruppe 4,55 % (Johnson et al. 1998 a, b). Die Befunde in der Studie von Smith et al. (1990) konnten somit nicht reproduziert werden. Möglicherweise sind sie durch die hohe Spitzenkonzentration bei der Bolusgabe zu erklären.

### In vitro

Die In-vitro-Untersuchungen an Mäuse-Embryonen (Hunter et al. 1996 in Begründung 1998) wurden auch für einen Vergleich der teratogenen Potenz verschiedener Halogensäuren verwendet. Monochloressigsäure war dabei potenter als alle Dihalogenensäuren, aber weniger potent als Brom- und Iodessigsäure (Richard und Hunter 1996).

## 5.6 Genotoxizität

Monochloressigsäure zeigte bei Prokaryonten in verschiedenen Testsystemen in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems keine genotoxische Wirkung. Ohne S9-Mix induzierte Monochloressigsäure Schwesterchromatidaustausche in CHO-Zellen. In höheren Konzentrationen mit S9-Mix sowie in CHL-Zellen ohne S9-Mix war das Ergebnis negativ. Bei Human-Leukämiezellen konnten keine DNA-Strangbrüche induziert werden, bei primären Ratten- oder Maushepatozyten nur im zytotoxischen Bereich. Chromosomenaberrationsstudien an CHO- und CHL-Zellen sowie ein HPRT-Test an V79-Zellen verliefen ebenfalls mit negativem Ergebnis. In Thymidinkinase-Genmutationstests an Mauslymphomzellen trat eine signifikante Erhöhung der Mutationshäufigkeit nur bei Konzentrationen auf, die bereits zytotoxisch waren und zu einer pH-Wert-Verschiebung führten. Bei *Drosophila* wurden keine x-chromosomalen rezessiven Letalmutationen nach Fütterung hervorgerufen, bei Injektion war das Ergebnis nicht eindeutig. Ein In-vivo-Test auf DNA-Strangbrüche verlief bei Ratten und Mäusen negativ (Begründung 1998).

Monochloressigsäure ist ein Nebenprodukt bei der Desinfektion von Wasser mit Chlor und wurde deshalb seit Erscheinen der letzten Begründung in einer Vielzahl von In-vitro-Tests auf Genotoxizität untersucht. Es wurde stets nicht neutralisierte Säure mit einer Reinheit von  $\geq 97\%$  verwendet, sofern hierzu Daten in den Publikationen berichtet wurden.

### 5.6.1 In vitro

#### Bakterien

Monochloressigsäure verursachte ohne oder mit Zusatz von metabolischer Aktivierung keine SOS-Reparatur in *Escherichia coli* PQ37 bei Konzentrationen bis 3000 mg/l. Ab 300 bzw. 1000 mg/l (10,6 mM) trat Zytotoxizität auf (Giller et al. 1997).

Im umu-Test auf SOS-Reparatur mit *S. typhimurium* TA1535/pSK1002 war Monochloressigsäure (k. w. A.) bei der eingesetzten Konzentration von 485,4 mg/l (5,1 mM) negativ (Ono et al. 1991).

Im SOS/umu-Test an *S. typhimurium* TA1535/pSK1002 war Monochloressigsäure schwach genotoxisch. Getestet wurden Konzentrationen von 0,2 bis 15,9 mM. Toxizität trat ab etwa 1 mM ein. Bromessigsäure und Dichloressigsäure waren deutlich und Trichloressigsäure schwach genotoxisch (Zhang et al. 2016).

Monochloressigsäure (k. w. A.) war im umuC-Test in *S. typhimurium* TA1535/pSK1002 positiv. Die Konzentration, die zur 1,5-fachen Induktion der SOS-Reparatur führte, war 13,5 mM. Die  $EC_{10}$  für Zytotoxizität betrug 0,5 mM. Iodessigsäure und Bromessigsäure waren im umuC-Test deutlich wirksamer. Die Daten sind nur tabellarisch im Anhang zur Publikation aufgeführt (Yeh et al. 2014).

Ein Fluktationstest mit *S. typhimurium* TA100 verlief ohne und mit Zusatz von metabolischer Aktivierung mit Monochloressigsäure negativ. Getestet wurde ohne metabolische Aktivierung bis 300 mg/l, mit Aktivierung bis 10 000 mg/l (106 mM). Die höchsten verwendeten Konzentrationen waren zytotoxisch (Giller et al. 1997).

Monochloressigsäure (k. w. A.) war im Präinkubationstest ohne Zusatz metabolischer Aktivierung, nicht aber mit metabolischer Aktivierung im Bereich von 20–28 mM mutagen (1890–2650 mg/l) an TA98 sowie ohne und mit Zusatz metabolischer Aktivierung an TA100 im Bereich von 12–25 mM. Mit *S. typhimurium* RSJ100 wurde keine mutagene Aktivität beobachtet. Beim Stamm TA100 war die Zahl an Revertanten im Vergleich zur Kontrolle knapp verdoppelt (keine Angabe zu TA98). Bei Berücksichtigung der Zytotoxizität erhöhte sich die mutagene Wirkung gemessen als Zahl der Revertanten pro  $\mu\text{mol}$  Monochloressigsäure um 40–70 % mit TA98 (6/ $\mu\text{mol}$ ) und TA100 (mit und ohne Aktivierung 44 bzw. 63/ $\mu\text{mol}$ ). Bromessigsäure war 100-mal so wirksam wie Monochloressigsäure (Kargalioglu et al. 2002). Die sehr hohen verwendeten Konzentrationen, die auch zytotoxisch waren, lassen darauf schließen, dass Monochloressigsäure im Gegensatz zu Brom- und Iodessigsäure nur ein schwaches Mutagen ist.

#### Säugetierzellen

Mit der transgenen CHO-Zelllinie AS52 verursachte Monochloressigsäure (k. w. A.) ein positives Ergebnis im Comet-Assay (Endpunkt: Schweifmoment). Getestet wurden Konzentrationen von 0,1 bis 1 mM. Di- und Trichloressigsäure waren nicht wirksam (Plewa et al. 2002, 2004, 2010). Monochloressigsäure war im Bereich von 0,3 bis 2 mM zytotoxisch (Plewa et al. 2004). Die entsprechenden  $EC_{50}$  betragen 0,85 mM (Plewa et al. 2004) und 0,8 mM (Plewa et al. 2010).

Mit der transgenen CHO-Zelllinie AS52 verursachte Monochloressigsäure (k. w. A.) ein positives Ergebnis im Comet-Assay (Endpunkt: % DNA im Schweif) bei der einzigen getesteten Konzentration von 6 mM. Bromessigsäure bewirkte das gleiche Ausmaß von DNA-Schädigung bei einer Konzentration von 0,06 mM. Die DNA-Schäden durch Monochloressigsäure wurden jedoch schneller repariert als die durch Bromessigsäure verursachten. Daraus schlossen die Autoren auf unterschiedliche Wirkmechanismen bzw. eine unterschiedliche Verteilung der DNA-Schäden durch die beiden Säuren (Komaki et al. 2009). Mit 10 mM Pyruvat konnten die Effekte vermindert werden (Dad et al. 2013).

Im Comet-Assay (Endpunkte: Schweifmoment und % DNA im Schweif) mit der HepG2-Zelllinie war Monochloressigsäure bis zur höchsten zytotoxischen Konzentration von 10 mM nicht DNA-schädigend. Im Gegensatz dazu waren Mono- und Dibromessigsäure sowie Di- und Trichloressigsäure positiv, z. T. schon ab 0,1  $\mu$ M (Bromessigsäure) (Zhang et al. 2012).

Monochloressigsäure (k. w. A.) war positiv im Comet-Assay (Endpunkt: % DNA im Schweif), der mit primären Lymphozyten von drei männlichen Spendern und Konzentrationen von 0,001 bis 2,94 mM durchgeführt wurde. Die Humanlymphozyten waren bezüglich der DNA-Schädigung halb so empfindlich wie die CHO-Zelllinie AS52. Jedoch war nach 6 Stunden die Hälfte der DNA-Schäden repariert und danach war keine Reparatur mehr zu beobachten, während die Schäden bei der CHO-Zelllinie AS52 vollständig repariert wurden. Monochloressigsäure führte zu einer Reduktion des mitotischen Index um 50 % bei 0,722 mM. Iodessigsäure und Bromessigsäure waren deutlich stärker geno- und zytotoxisch (Escobar-Hoyos et al. 2013).

Ein Comet-Assay (Endpunkte: Schweifmoment und % DNA im Schweif) mit Humanlymphozyten von 12 nichtrauchenden männlichen und weiblichen Spendern war mit 25 mM Monochloressigsäure (k. w. A.) positiv. Diese Konzentration wurde in Vorversuchen als die wirksamste bestimmt. Unter den gleichen Bedingungen verlief der Comet-Assay auch mit Spermien von 4 Spendern positiv. Durch Zusatz von 10, 50 oder 100  $\mu$ M tert-Butyl-4-hydroxyanisol oder Katalase als Antioxidantien konnte die DNA-Schädigung vermindert werden, woraus die Autoren auf eine Beteiligung von Sauerstoffradikalen bei der DNA-Schädigung durch Monochloressigsäure schlossen (Ali et al. 2014).

Ein Comet-Assay (Endpunkt: % DNA im Schweif) mit nichttransformierten Human-Dünndarmepithelzellen, FHs 74, war ab 1,04 mM Monochloressigsäure (k. w. A.) positiv. Bei 3,42 mM war die Expression von Genen der DNA-Reparatur, Zellzykluskontrolle und Apoptose verändert (Attene-Ramos et al. 2010).

Mit Monochloressigsäure (k. w. A.) und primären Lymphozyten von drei männlichen Spendern wurde ein Chromosomenaberrationstest durchgeführt. Verwendet wurden Konzentrationen von 0,001; 0,18 und 1,47 mM. Ab 0,18 mM war die Häufigkeit der Chromatidenaberrationen signifikant erhöht, nicht aber die der Chromosomenaberrationen (Escobar-Hoyos et al. 2013).

In einem Zytokinese-Block-Mikronukleustest mit humanen TK6-Zellen war Monochloressigsäure bis zur höchsten getesteten zytotoxischen Konzentration von 1 mM weder klastogen noch aneugen. Ebenso waren Iodessigsäure und Bromessigsäure bis zu zytotoxischen Konzentrationen negativ, während Mitomycin C das er-

wartete positive Ergebnis hervorrief. Die Autoren schlossen auf eine effiziente Reparatur der DNA-Schäden in den TK6-Zellen, so dass sich keine klastogenen Effekte manifestieren konnten (Liviak et al. 2010).

Monochloressigsäure (k. w. A.) war im Zytokinese-Block-Mikronukleustest mit frischen Blutproben von 6 nichtrauchenden männlichen und weiblichen Spendern sowohl in mono- als auch binukleären Lymphozyten bei der einzigen eingesetzten Konzentration von 0,0625 mM positiv. Dies war in Vorversuchen die wirksamste, nicht zytotoxische Konzentration. Iod- und Bromessigsäure waren deutlich wirksamer. Durch Zusatz von 0,1; 0,5 oder 1  $\mu$ M tert-Butyl-4-hydroxyanisol oder Katalase konnte die Mikronukleushäufigkeit vermindert werden, woraus die Autoren für alle drei Säuren auf eine Beteiligung von Sauerstoffradikalen bei der Mikronukleusbildung schlossen (Ali et al. 2014).

Im HPRT-Test mit der CHO-Zelllinie K1 war Monochloressigsäure (k. w. A.) ab 1 mM mutagen, getestet wurden Konzentrationen von 0,1 bis 3 mM. In diesem Bereich überlebten 97 % bis etwa 50 % der Zellen im Vergleich zur Kontrolle. Bromessigsäure war wirksamer als Monochloressigsäure, diese wirksamer als Dichloressigsäure, während Trichloressigsäure nicht mutagen war (Zhang et al. 2010).

### 5.6.2 In vivo

Männliche Ratten (Stamm und Herkunft der Tiere in der Studie nicht angegeben) erhielten einmalig intraperitoneal 0, 8, 10 oder 12 mg Monochloressigsäure/kg KG, und 12, 24 oder 48 Stunden nach der Applikation wurden Knochenmarkszellen entnommen. Lediglich die höchste Dosierung führte nach 24 Stunden zu einer signifikanten Erhöhung der Zahl von Chromosomenaberrationen (nur inklusive der „gaps“ nicht aber ohne „gaps“) und Mikronuklei (Siddiqui et al. 2006). Da die „gaps“ keine Chromosomenaberrationen sind, verursachte Monochloressigsäure in diesem Test keine klastogenen Effekte. Im Mikronukleustest waren 12 mg Monochloressigsäure/kg KG halb so wirksam wie 20 mg Cyclophosphamid/kg KG, aber bei Ratten traten im Langzeitversuch bei bis ca. 60 mg neutralisierte Monochloressigsäure/kg KG keine Tumoren auf. Daher bestehen Zweifel an der Validität der Studie. Die Dosisfindung erfolgte nicht mit einem Vorversuch, sondern anhand der Angabe einer intraperitonealen LD<sub>50</sub> von 16,6 mg/kg KG aus der Literatur. Diese ist jedoch unplausibel (siehe Abschnitt 5.1.4).

#### Fazit:

Monochloressigsäure wurde in der Begründung von 1998 als nicht genotoxisch bewertet: Untersuchungen zu Genmutationen in Bakterien und Säugerzellen und zur Klastogenität verliefen negativ. Ein SCE-Test in CHO-Zellen war positiv. Positive Ergebnisse im Test auf DNA-Strangbrüche und im TK-Test wurden nur im zytotoxischen Bereich erzielt. Bei *Drosophila* wurden keine x-chromosomalen rezessiven Letalmutationen nach Fütterung hervorgerufen, bei Injektion war das Ergebnis nicht eindeutig. Ein In-vivo-Test auf DNA-Strangbrüche verlief bei Ratten und Mäusen negativ.

In neueren In-vitro-Untersuchungen wurden DNA-schädigende Wirkungen von Monochloressigsäure nachgewiesen, die sich auf oxidativen Stress zurückführen

lassen (siehe auch Abschnitt 2; Pals et al. 2013; Procházka et al. 2015; Yeh et al. 2014). Die Induktion von Mikronuklei in Humanlymphozyten und ein positives Ergebnis im HPRT-Test dürften ebenfalls auf reaktive Sauerstoffspezies zurückzuführen sein, da eine alkylierende Wirkung von Monochloressigsäure eher unwahrscheinlich ist, wie die negativen Ergebnisse in den Salmonella-Mutagenitätstests bei nicht zytotoxischen Konzentrationen nahelegen. Die DNA-Schäden treten bei zytotoxischen Konzentrationen auf, bei denen die reaktiven Sauerstoffspezies durch die natürlichen Abwehrmechanismen nicht mehr vollständig entgiftet werden können. Für diesen Effekt gibt es also einen NOAEL. Bei Ratten und Mäusen wurden keine DNA-Strangbrüche hervorgerufen, so dass DNA-Schäden in vivo offenbar von untergeordneter Bedeutung sind. Das positive Ergebnis des Mikronukleus-Tests bei Ratten würde eine sehr hohe klastogene Potenz nahelegen, die sich jedoch in vitro bei Chromosomenaberrationsstudien nicht zeigt. Daher bestehen Zweifel an der Validität des Tests.

## **5.7 Kanzerogenität**

### **5.7.1 Kurzzeitstudien**

Hierzu liegen keine Daten vor.

### **5.7.2 Langzeitstudien**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Eine Kanzerogenitätsstudie an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen des NTP mit Applikation per Schlundsonde ergab bis zur höchsten Dosis von 30 bzw. 100 mg Monochloressigsäure/kg KG keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung (Begründung 1998; siehe Abschnitt 5.2.2).

In einer weiteren 2-Jahre-Studie mit Applikation von neutralisierter Monochloressigsäure über das Trinkwasser wurden bis zur höchsten Dosis von 59,9 mg/kg KG an männlichen F344-Ratten ebenfalls keine erhöhten Tumorinzidenzen festgestellt (DeAngelo et al. 1997; Begründung 1998; siehe Abschnitt 5.2.2).

## **6 Bewertung**

Kritische Effekte sind die Reizwirkung von Monochloressigsäure und Natriummonochloracetat sowie bei chronischer Gabe Körpergewichtsverminderung und Reduktion von Leber- und Nierengewichten bei Trinkwasserapplikation von neutralisierter Monochloressigsäure und Mortalität bei Schlundsondenapplikation von Monochloressigsäure. Bezüglich der systemischen Wirkung sind Ratten empfindlicher als Mäuse.

**MAK-Wert.** Der LOAEL für systemische Toxizität beträgt in einer 2-Jahre-Trinkwasserstudie an männlichen Ratten mit neutralisierter Monochloressigsäure 26 mg/kg KG und Tag (angegeben als Säure), hierbei traten verminderte Körper-

gewichtsentwicklung und verringerte Leber- und Nierengewichte auf (DeAngelo et al. 1997). Der NOAEL lag bei 3,5 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentell bestimmte fast vollständige Resorption (98,5 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 8,4 mg/m<sup>3</sup>. Bei dieser Konzentration kann Monochloressigsäure als Dampf vorliegen, der entsprechende Wert beträgt 2,2 ml/m<sup>3</sup>. Da diese Konzentration von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) und bei Anwendung des Preferred Value Approach, wäre der MAK-Wert, der vor systemischen Wirkungen schützt, 1 ml/m<sup>3</sup>.

Aus dem LOAEL von 15 mg/kg KG und Tag der 2-Jahre-NTP-Studie mit Applikation von Monochloressigsäure an 5 Tagen pro Woche per Schlundsonde an weibliche Ratten wird ein NAEL von 5 mg/kg KG und Tag angenommen. Bei Umrechnung des NAEL resultiert eine Konzentration von 8,6 mg/m<sup>3</sup> und somit ein identischer MAK-Wert bezüglich systemischer Wirkungen.

Monochloressigsäure ist ätzend an der Haut und am Auge, es fehlt jedoch eine Studie mit wiederholter inhalativer Exposition, um die Reizwirkung am Atemtrakt bewerten zu können. Die Azidität von Monochloressigsäure (pKs-Wert 2,8) ist etwas geringer als die von Phosphorsäure (pKs-Wert 2,12) mit einem MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> E (entspricht rechnerisch 0,5 ml/m<sup>3</sup>). Daher wird analog zu Phosphorsäure für Monochloressigsäure ein MAK-Wert von 0,5 ml/m<sup>3</sup> (2 mg/m<sup>3</sup>) festgesetzt, um auch vor den lokalen Wirkungen zu schützen.

Für Natriummonochloracetat ergibt sich aus der obigen Umrechnung auf Basis der systemischen Toxizität mit Übertragung der Konzentration von 8,4 mg/m<sup>3</sup> auf den Menschen (1:2) und dem Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> E, gemessen als Säure. Dieser Wert schützt auch vor der Reizwirkung, die bei Natriummonochloracetat weniger stark ist als bei Monochloressigsäure.

**Spitzenbegrenzung.** Wegen der Reizwirkung als kritischem Effekt wird Monochloressigsäure in Kurzzeitwert-Kategorie I eingeordnet. In Analogie zu Phosphorsäure beträgt der Überschreitungs faktor 2.

Der MAK-Wert von Natriummonochloracetat beruht auf der systemischen Wirkung, daher erfolgt die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II. Die Halbwertszeit für Monochloracetat im Plasma von Ratten beträgt etwa 3 Stunden. Dem entspricht ein Überschreitungs faktor von 2 (Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011).

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer Studie zur pränatalen Toxizität an Ratten kam es bei Schlundsondenapplikation von Monochloressigsäure bei der höchsten Dosis von 140 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Inzidenz von Missbildungen des kardiovaskulären Systems (Smith et al. 1990). Der NOAEL betrug 70 mg/kg KG und Tag. Diese Befunde konnten bei Gabe von neutralisierter Monochloressigsäure mit dem Trinkwasser bei der einzigen Dosis von 193 mg/kg KG nicht reproduziert

werden. Möglicherweise trägt die unterschiedliche Toxikokinetik bei den beiden Applikationsarten zu den unterschiedlichen NOAEL bei.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 70 mg/kg KG in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturfaktor (1:4), die experimentell bestimmte fast vollständige Resorption (98,5 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration für den Arbeitsplatz von 121 mg/m<sup>3</sup>, die ca. 60-mal so hoch ist wie der MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ml/m<sup>3</sup>). Somit werden Monochloressigsäure und ihr Natriumsalz der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** Da sich an Ratten und Mäusen kein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung ergab, werden Monochloressigsäure und ihr Natriumsalz nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** In neueren In-vitro-Untersuchungen wurden DNA-schädigende Wirkungen durch Monochloressigsäure nachgewiesen, die sich auf oxidativen Stress zurückführen lassen. Klastogene Wirkungen zeigten sich als Doppelstrangbrüche in primären Ratten- und Mäusehepatozyten in vitro nur bei zytotoxischen Konzentrationen, nicht aber in vivo. Die Induktion von Mikronuklei in Humanlymphozyten in vitro und ein positives Ergebnis im HPRT-Test dürften ebenfalls auf reaktive Sauerstoffspezies zurückzuführen sein, da eine alkylierende Wirkung von Monochloressigsäure unwahrscheinlich ist, wie die negativen Ergebnisse in den Salmonella-Mutagenitätstests bei nicht zytotoxischen Konzentrationen nahelegen. Die Induktion von Mikronuklei in vivo bei 12 mg/kg KG bei Ratten (Siddiqui et al. 2006) ist unplausibel, weil damit die Potenz von Monochloressigsäure halb so hoch wäre wie die der Positivkontrolle Cyclophosphamid, aber bei Ratten bis ca. 60 mg neutralisierte Monochloressigsäure/kg KG im Langzeitversuch keine Tumoren aufgetreten sind. Daher bestehen Zweifel an der Validität der Studie. Klastogenität wurde ansonsten weder in vitro noch in vivo beobachtet. Unter Berücksichtigung aller Daten werden Monochloressigsäure und ihr Natriumsalz nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie (Xu et al. 2002) eine dermale Aufnahme von 3,7 mg Monochloracetat bei Exposition gegen eine 0,5%ige, nicht mehr reizende Lösung von Monochloressigsäure unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche abschätzen. Aus den obigen Umrechnungen der NOAEL der oralen Rattenstudien ergibt sich eine systemisch tolerable Konzentration von etwa 4 mg/m<sup>3</sup> für den Menschen und bei 100 % inhalativer Resorption sowie 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen eine tolerable Aufnahme von 40 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. Daher wird Monochloressigsäure nicht mit „H“ markiert.

Legt man, wie oben berechnet, eine Aufnahmemenge von 3,7 mg für 0,5%ige Monochloressigsäure zu Grunde, wäre für eine nicht mehr reizende 5%ige Monochloracetat-Lösung bei linearer Extrapolation eine Aufnahme von 37 mg zu erwarten. Für Monochloracetat gilt dieselbe oben abgeleitete tolerable Menge von ca. 40 mg. Da-

mit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und Natriummonochloracetat wird mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Monochloressigsäure liegen weiterhin keine positiven klinischen Befunde beim Menschen vor. Zwei Local Lymph Node Assays an Mäusen lieferten für Natriummonochloracetat negative Ergebnisse. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Monochloressigsäure liegen ebenfalls nicht vor. Monochloressigsäure und Natriummonochloracetat werden daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Ali A, Kurzawa-Zegota M, Najafzadeh M, Gopalan RC, Plewa MJ, Anderson D (2014) Effect of drinking water disinfection by-products in human peripheral blood lymphocytes and sperm. *Mutat Res* 770: 136–143, <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.08.003>
- Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ (2010) Comparative human cell toxicogenomic analysis of monohaloacetic acid drinking water disinfection byproducts. *Environ Sci Technol* 44: 7206–7212
- Braun CL, van der Walle HB (1987) The ethylester of monochloroacetic acid. *Contact Dermatitis* 16: 114–115
- Bryant BJ, Jokinen MP, Eustis SL, Thompson MB, Abdo KM (1992) Toxicity of monochloroacetic acid administered by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice for up to 13 weeks. *Toxicology* 72: 77–87
- Chen C-H, Chen S-J, Su C-C, Yen C-C, Tseng T-J, Jinn T-R, Tang F-C, Chen K-L, Su Y-C, Lee K-I, Hung D-Z, Huang C-F (2013) Chloroacetic acid induced neuronal cells death through oxidative stress-mediated p38-MAPK activation pathway regulated mitochondria-dependent apoptotic signals. *Toxicology* 303: 72–82, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.008>
- Dad A, Jeong CH, Pals JA, Wagner ED, Plewa MJ (2013) Pyruvate remediation of cell stress and genotoxicity induced by haloacetic acid drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen* 54: 629–637, <https://doi.org/10.1002/em.21795>
- DeAngelo AB, Daniel FB, McMillan L, Wernsing P, Savage RE Jr (1989) Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicol Appl Pharmacol* 101: 285–298
- DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR (1997) Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. *J Toxicol Environ Health* 52: 425–445
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1999) Joint assessment of commodity chemicals No. 38. Monochloroacetic acid and its sodium salt, ECETOC, Brüssel
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017 a) Information on registered substances. Dataset on chloroacetic acid (CAS Number 79-11-8), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 05.07.2017, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

- ECHA (2017 b) Information on registered substances. Dataset on sodium chloroacetate (CAS Number 3926-62-3), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 03.05.2017,  
<https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2017 c) Information on registered substances. Dataset on sodium chloroacetate (CAS Number 3926-62-3), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 13.12.2017,  
<https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Escobar-Hoyos LF, Hoyos-Giraldo LS, Londoño-Velasco E, Reyes-Carvajal I, Saavedra-Trujillo D, Carvajal-Varona S, Sánchez-Gómez A, Wagner ED, Plewa MJ (2013) Genotoxic and clastogenic effects of monohaloacetic acid drinking water disinfection by-products in primary human lymphocytes. *Water Res* 47: 3282–3290,  
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.02.052>
- EU (Europäische Union) (2005) Monochloroacetic acid. Risk assessment report, 3rd priority list, Volume 52, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg,  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/fb9a3c57-d7c8-41cd-b2b7-91469d6029d8>
- Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D (1997) Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis* 12: 321–328
- Jeong CH, Gao L, Dettro T, Wagner ED, Ricke WA, Plewa MJ, Flaws JA (2016) Monohaloacetic acid drinking water disinfection by-products inhibit follicle growth and steroidogenesis in mouse ovarian antral follicles in vitro. *Reprod Toxicol* 62: 71–76,  
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.028>
- Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ (1998 a) Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J Am Coll Cardiol* 32: 540–545
- Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ (1998 b) A review: trichloroethylene metabolites: potential cardiac teratogens. *Environ Health Perspect* 106, Suppl 4: 995–999
- Jokinen MP, Lieuallen WG, Johnson CL, Dunnick J, Nyska A (2005) Characterization of spontaneous and chemically induced cardiac lesions in rodent model systems: the National Toxicology Program experience. *Cardiovasc Toxicol* 5: 227–244
- Kaphalia BS, Bhat HK, Khan ME, Ansari GA (1992) Tissue distribution of monochloroacetic acid and its binding to albumin in rats. *Toxicol Ind Health* 8: 53–61
- Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ (2002) Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen* 22: 113–128
- Komaki Y, Pals J, Wagner ED, Mariñas BJ, Plewa MJ (2009) Mammalian cell DNA damage and repair kinetics of monohaloacetic acid drinking water disinfection by-products. *Environ Sci Technol* 43: 8437–8442
- Liviac D, Creus A, Marcos R (2010) Genotoxicity testing of three monohaloacetic acids in TK6 cells using the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis* 25: 505–509,  
<https://doi.org/10.1093/mutage/geq034>
- Lu T-H, Su C-C, Tang F-C, Chen C-H, Yen C-C, Fang K-M, Lee K-I, Hung D-Z, Chen Y-W (2015) Chloroacetic acid triggers apoptosis in neuronal cells via a reactive oxygen species-induced endoplasmic reticulum stress signaling pathway. *Chem Biol Interact* 225: 1–12,  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.022>
- Luben TJ, Nuckols JR, Mosley BS, Hobbs C, Reif JS (2008) Maternal exposure to water disinfection by-products during gestation and risk of hypospadias. *Occup Environ Med* 65: 420–429

- NLM (National Library of Medicine) (2017) Chloroacetic acid. ChemIdplus database, <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/79-11-8>
- NTP (National Toxicology Program) (1992) Toxicology and carcinogenesis of monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). NTP TR 396, DHHS (NIH) Pub. No. 90-2851, NTP, Research Triangle Park, NC, USA
- Ono Y, Somiya I, Kawamura M (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci Technol* 23: 329–338
- Pals JA, Ang JK, Wagner ED, Plewa MJ (2011) Biological mechanism for the toxicity of haloacetic acid drinking water disinfection byproducts. *Environ Sci Technol* 45: 5791–5797, <https://doi.org/10.1021/es2008159>
- Pals J, Attene-Ramos MS, Xia M, Wagner ED, Plewa MJ (2013) Human cell toxicogenomic analysis linking reactive oxygen species to the toxicity of monohaloacetic acid drinking water disinfection byproducts. *Environ Sci Technol* 47: 12514–12523
- Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vanker D, Minear RA, Wagner ED (2002) Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen* 40: 134–142
- Plewa MJ, Wagner ED, Richardson SD, Thruston AD Jr, Woo YT, McKague AB (2004) Chemical and biological characterization of newly discovered iodoacetic acid drinking water disinfection by-products. *Environ Sci Technol* 38: 4713–4722
- Plewa MJ, Simmons JE, Richardson SD, Wagner ED (2010) Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity of the haloacetic acids, a major class of drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen* 51: 871–878, <https://doi.org/10.1002/em.20585>
- Procházka E, Escher BI, Plewa MJ, Leusch FD (2015) In vitro cytotoxicity and adaptive stress responses to selected haloacetic acid and halobenzoquinone water disinfection byproducts. *Chem Res Toxicol* 28: 2059–2068, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00283>
- Richard AM, Hunter ES 3rd (1996) Quantitative structure-activity relationships for the developmental toxicity of haloacetic acids in mammalian whole embryo culture. *Teratology* 53: 352–560
- Saghir SA, Rozman KK (2003) Kinetics of monochloroacetic acid at subtoxic and toxic doses in rats after single oral and dermal administrations. *Toxicol Sci* 76: 51–64
- Saghir SA, Fried K, Rozman KK (2001) Kinetics of monochloroacetic acid in adult male rats after intravenous injection of a subtoxic and a toxic dose. *J Pharmacol Exp Ther* 96: 612–622
- Sakai A, Shimizu H, Kono K, Furuya E (2005) Monochloroacetic acid inhibits liver gluconeogenesis by inactivating glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Chem Res Toxicol* 18: 277–282
- Schmidt MM, Rohwedder A, Dringen R (2011) Effects of chlorinated acetates on the glutathione metabolism and on glycolysis of cultured astrocytes. *Neurotox Res* 19: 628–637, <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9209-8>
- Siddiqui MF, Ahmad R, Ahmad W, Hasnain AU (2006) Micronuclei induction and chromosomal aberrations in *Rattus norvegicus* by chloroacetic acid and chlorobenzene. *Ecotoxicol Environ Saf* 65: 159–164
- Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA (1990) Developmental effects of chloroacetic acid in the Long-Evans rat. *Teratology* 41: 593
- Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP (2002) Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and halo ketones. *Toxicol Appl Pharmacol* 184: 19–26

## 792 MAK Value Documentations

- Yeh RY, Farré MJ, Stalter D, Tang JY, Molendijk J, Escher BI (2014) Bioanalytical and chemical evaluation of disinfection by-products in swimming pool water. *Water Res* 59: 172–184, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.04.002>. Supplement, <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0043135414002851-mmc1.pdf>
- Zhang L, Xu L, Zeng Q, Zhang S-H, Xie H, Liu A-L, Lu W-Q (2012) Comparison of DNA damage in human-derived hepatoma line (HepG2) exposed to the fifteen drinking water disinfection byproducts using the single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res* 741: 89–94, <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.11.004>
- Zhang S-H, Miao D-Y, Liu A-L, Zhang L, Wei W, Xie H, Lu W-Q (2010) Assessment of the cytotoxicity and genotoxicity of haloacetic acids using microplate-based cytotoxicity test and CHO/HGPRT gene mutation assay. *Mutat Res* 703: 174–179, <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.08.014>
- Zhang S-H, Miao D-Y, Tan L, Liu A-L, Lu W-Q (2016) Comparative cytotoxic and genotoxic potential of 13 drinking water disinfection by-products using a microplate-based cytotoxicity assay and a developed SOS/umu assay. *Mutagenesis* 31: 35–41, <https://doi.org/10.1093/mutage/gev053>

abgeschlossen am 21.03.2018