

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Methacrylsäure (Status: „interim“, Stand: 1/2007)

Methacrylsäure (MAA) ist eine klare farblose Flüssigkeit von beißend-abstoßendem Geruch. Ein Geruchsschwellenwert von 0,17 ppm (Wahrnehmung) wurde berichtet.

MAA ist mit den meisten organischen Lösemitteln mischbar und in Wasser mäßig löslich.

MAA wird für die Herstellung von Methacrylsäureestern und als Co-Polymer in verschiedenen Anwendungen eingesetzt. Eine Exposition kann bei der Probenahme, dem Abfüllen und Befüllen, bei Reinigungs-, Wartungs- und Reparaturarbeiten sowie während der Anwendung erfolgen.

Methacrylsäure ist reizend und ätzend an Augen, Haut und Atemtrakt. Es wurden keine Metabolite identifiziert, die zu der toxischen Wirkung beitragen. MAA wird durch Enoyl-CoA-Hydratase zu seinem Coenzym A-Ester umgewandelt und tritt als solcher in den Zitratzyklus ein.

Zu akuten Effekten beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Keine der berichteten Wirkungen kann einer spezifischen Expositionsdauer zugeordnet werden. Es wurde berichtet, dass eine akute Exposition am Arbeitsplatz gegenüber 113 ppm toxische Wirkungen an der Haut und schwere Verätzungen der Hornhaut verursachte (Dow Chemicals 1977). Es liegen keine Daten zu systemisch toxischen Effekten beim Menschen vor.

In Tierstudien wurde von DuPont (1993a) eine LC_{50} über 4 Stunden von 1980 ppm ermittelt. Bei Inhalationskonzentrationen oberhalb von 1000 ppm für bis zu 6 Stunden wurden erhöhte motorische Aktivität, Lethargie, Atemwegseffekte, Auswürfe und ätzende Wirkungen auf die Augen während der Exposition berichtet (Food and Drug Research Laboratory 1973; DuPont 1993a; CIIT 1983). Die pathologische Untersuchung ergab schwere Lungenödeme, Hämorrhagien und Entfärbung. DuPont (1993b) berichtete eine RD_{50} von 22000 ppm. Konzentrationen zwischen 20 und 500 ppm bewirkten Degeneration des olfaktorischen Epithels, Rhinitis, Ulzeration, Entzündung sowie Hyperplasien und Metaplasien der Nasenschleimhaut (CIIT 1983, 1984). Zu systemisch toxischen Effekten in Versuchstieren liegen keine Angaben vor, außer Hinweisen auf Herz-Kreislauf-, Atemwegs- sowie weitere Effekte, z.B. erhöhte motorische Aktivität, Lethargie, Effekte auf den Blutdruck und eine erhöhte Atemrate (Mir et al. 1974; CIIT 1983; Du Pont 1993a).

Für MAA liegen keine Kanzerogenitätsstudien vor. Es gibt eine negative Mutagenitätsstudie in *Salmonella typhimurium* und der Ester der Methacrylsäure, Methylmethacrylat, zeigt *in vivo* kein genotoxisches Potential. Es liegen Hinweise auf das Fehlen einer kanzerogenen Wirkung für Methylmethacrylat in Versuchstieren vor.

Für die Ableitung der AEGL-1 und AEGL-2-Werte sind keine geeigneten Untersuchungen mit einmaliger Exposition bekannt.

In einer Dosisfindungsstudie mit wiederholter Exposition von zwei Rattenstämmen und einem Mäusestamm (6 Stunden/Tag, 10 Tage, 5 Tiere pro Geschlecht und Stamm per Gruppe) wurden keine offensichtlichen Effekte nach Exposition am ersten Tag gegenüber 100 oder 500 ppm, aber nach Exposition gegenüber 1000 ppm beobachtet (CIIT 1983). Es wurden allerdings keine ausreichenden Untersuchungen durchgeführt (z.B. keine Histopathologie). Die AEGL-1-Werte basieren auf Effekten in einer detaillierteren Studie: Rhinitis, Hyperkeratose, Entzündung und leichte Degeneration des olfaktorischen Epithels wurden in Fischer 344 und Sprague-Daw-

ley Ratten nach Exposition gegenüber 20 ppm für 6 Stunden pro Tag an 4 aufeinander folgenden Tagen beobachtet. Es zeigte sich eine zunehmende Effektstärke bei 100 und 300 ppm (CIIT 1984). Wenngleich dieser Effekt oberhalb der AEGL-1-Effektstärke liegt, wird er als Ausgangspunkt ohne weitere Reduktion verwendet, weil er nach wiederholter Exposition auftrat und weil keine offensichtlichen Effekte bei höheren Konzentrationen in der Dosisfindungsstudie nach der ersten Exposition beobachtet wurden (CIIT, 1983). Leichte Reizwirkungen zeigen für gewöhnlich eine geringe Verschlimmerung mit der Zeit. Daher wurde es als angemessen erachtet, die gleiche Expositionskonzentration für alle Zeiträume zwischen 10 Minuten und 8 Stunden zu verwenden. Hinweise auf eine verglichen mit der Ratte niedrigere Empfindlichkeit des Menschen gegenüber Methacrylsäure-Dampf liegen aus einem Vergleich mit Methylmethacrylat und Acrylsäure vor, so dass ein Interspeziesfaktor von 1 gewählt wurde. Für direkt und lokal wirkende Substanzen wird eine begrenzte interindividuelle Variabilität erwartet, so dass ein Intraspeziesfaktor von 3 resultiert. Der Gesamt-Unsicherheitsfaktor beträgt 3 bei einem AEGL-1-Wert von 6,7 ppm für Zeiträume von 10 Minuten bis 8 Stunden. Ein sehr ähnlicher Wert von 10 ppm würde bei Verwendung eines Ausgangspunktes von 100 ppm (keine offensichtlichen Effekte in der Dosisfindungsstudie nach der ersten Exposition, CIIT 1983) unter Verwendung eines zusätzlichen Modifikationsfaktors von 3 (Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10) aufgrund des zum Nachweis von Atemwegsreizungen unzureichenden Studiendesigns in dieser Studie resultieren. Es wäre nicht angemessen, 500 ppm aus dieser Dosisfindungsstudie als Ausgangspunkt zu nehmen, weil schwere Effekte bereits nach 4 Expositionen gegenüber 300 ppm in der ausführlicheren Untersuchung gefunden wurden (CIIT 1984). Der aufgestellte AEGL-1-Wert (6,7 ppm) liegt zwischen dem für Acrylsäure (1,5 ppm) und dem für Methylmethacrylat (17 ppm) und wird somit durch Plausibilitätsbetrachtungen zur Stärke der Reizwirkung gestützt.

Die AEGL-2-Werte basieren auf Entzündung, Exsudat und Ulzeration des olfaktorischen Epithels, die in einer Studie von CIIT (1984) berichtet wurden. Diese Effekte wurden mit Dosis-Wirkungsbezug nach wiederholter Exposition gegenüber 300 ppm (vier jeweils 6-stündige Expositionen) in zwei verschiedenen Rattenstämmen (Fischer 344 und Sprague-Dawley) sowie in einem Mausstamm (B6C3F1) beobachtet, während 100 ppm keine irreversiblen Wirkungen hatte. Diese Studie wird als Ausgangspunkt ohne weitere Reduktion verwendet, weil die Effekte nach wiederholter Exposition auftraten und weil keine offensichtlichen Effekte bei höheren Konzentrationen in der Dosisfindungsstudie nach der ersten Exposition beobachtet wurden (CIIT, 1983). Die ausgeprägten Effekte, die bei oder oberhalb des AEGL-2-Niveaus beobachtet wurden, verschlimmern sich vermutlich mit zunehmender Expositionsdauer, wie auch bei Acrylsäure beobachtet. Geeignete Daten zur Ableitung eines substanzspezifischen Exponenten n für die Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung $C^n \cdot t = k$ liegen nicht vor. Daher wurden die Standardannahmen von $n=3$ für die Extrapolation von 6 Stunden auf kürzere Expositionsdauern und $n=1$ für die Extrapolation auf eine Expositionsdauer von 8 Stunden verwendet. Da die Extrapolation von 6 Stunden auf kurze Zeiträume von weniger als 30 Minuten zu einer sehr großen Unsicherheit führt, wurde der Wert für 10 Minuten dem 30-Minuten-Wert gleichgesetzt. Hinweise auf eine verglichen mit der Ratte niedrigere Empfindlichkeit des Menschen gegenüber den Wirkungen von Methacrylsäure-Dampf im oberen Atemtrakt liegen aus einem Vergleich mit Methylmethacrylat und Acrylsäure vor, so dass ein Interspeziesfaktor von 1 gewählt wurde. Für direkt und lokal wirkende Substanzen wird eine begrenzte interindividuelle Variabilität erwartet, so dass ein Intraspeziesfaktor von 3 resultiert. Der Gesamt-Unsicherheitsfaktor beträgt 3. Der aufgestellte AEGL-2-Wert (25 ppm bei 8 Stunden) liegt zwischen dem für Acrylsäure (14 ppm) und dem für Methylmethacrylat (50 ppm) und wird somit durch Plausibilitätsbetrachtungen zur Stärke der Reizwirkung gestützt.

Die AEGL-3-Werte basieren auf einer Studie von Du Pont (1993a), in der Ratten 4 Stunden lang gegenüber vier verschiedenen MAA-Konzentrationen (Dampf-Aerosol-Gemisch) exponiert waren. Diese Studie ermittelte eine LC_{50} von 1980 ppm. Bei der LC_0 von 1200 ppm wurden unregelmäßige Atmung, Lethargie, Lungengeräusche und farbiger Auswurf in CrI/CDBR Ratten

beobachtet. Die nächsthöhere Konzentration von 1650 ppm führte bei 1/10 Tieren zu letalen Effekten. Unter Anwendung der BMDS-Software (EPA 1999, Version 1.3.2) wurde eine $BMCL_{05}$ von 1414 ppm berechnet (log probit) und als Ausgangspunkt für die Ableitung der AEGL-3-Werte verwendet. Geeignete Studien zur Ableitung eines substanzspezifischen Konzentrations-exponenten n für die Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung $C^n \cdot t = k$ liegen nicht vor. Daher wurden die Standardannahmen von $n=3$ für die Extrapolation von 4 Stunden auf kürzere Expositionsdauern und $n=1$ für die Extrapolation auf eine Expositionsdauer von 8 Stunden verwendet. Der 10-Minuten-Wert wurde dem 30-Minuten-Wert gleichgesetzt, da die Extrapolation von 4 Stunden auf kurze Expositionsdauern von weniger als 30 Minuten zu einer hohen Unsicherheit führt. Gewisse Speziesunterschiede können für respiratorische Effekte und allgemeine Toxizität im pulmonalen Bereich des Atemtraktes angenommen werden. Für eine direkt wirkende Substanz wird allerdings erwartet, dass diese Unterschiede von begrenztem Ausmaß sind, so dass ein Interspeziesfaktor von 3 gewählt wurde. Zur Berücksichtigung von Intraspeziesunterschieden in der Empfindlichkeit wurde ein Faktor von 3 gewählt, so dass ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 resultiert. Der aufgestellte AEGL-3-Wert (71 ppm bei 8 Stunden) liegt zwischen dem für Acrylsäure (58 ppm) und dem für Methylmethacrylat (160 ppm) und wird somit durch Plausibilitätsbetrachtungen zur relativen Effektstärke dieser Substanzen gestützt

Die berechneten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR METHACRYLSÄURE*						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	6,7 ppm (24 mg/m ³)	6.7 ppm (24 mg/m ³)	6.7 ppm (24 mg/m ³)	6.7 ppm (24 mg/m ³)	6.7 ppm (24 mg/m ³)	Entzündung, Rhinitis und leichte Degeneration des olfaktorischen Epithels bei Ratten (CIIT 1984)
AEGL-2 (schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	76 ppm (270 mg/m ³)	76 ppm (270 mg/m ³)	61 ppm (220 mg/m ³)	38 ppm (140 mg/m ³)	25 ppm (90 mg/m ³)	Entzündung, Exsudat und Ulzeration des olfaktorischen Epithels bei Ratten und Mäusen (CIIT 1984)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	280 ppm (1000 mg/m ³)	280 ppm (1000 mg/m ³)	220 ppm (790 mg/m ³)	140 ppm (500 mg/m ³)	71 ppm (250 mg/m ³)	$BMCL_{05}$; Atemstillstand bei Ratten bei letaler Konzentration (Du Pont 1993a)

* Eine relevante Aufnahme von MAA über die Haut kann nicht ausgeschlossen werden.

Die berichteten Geruchsschwellenwerte sind nicht ausreichend geeignet, um einen "level of odor awareness" (LOA) entsprechend qualifizierter Kriterien abzuleiten. Allerdings wird ein provisorischer (und in hohem Maße unsicherer) LOA von 1,5 ppm, basierend auf dem Geruchsschwellenwert (Wahrnehmung) von 0,17 ppm und sowie auf einem von Grudzinskii (1988) angestellten Vergleich mit anderen Acrylaten, abgeschätzt.

Literatur

CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology. 1983. Range Finding Probe Study of the Inhalation Toxicity of Methacrylic Acid (MAA) in Fischer 344 Rats, Sprague Dawley Rats and B6C3F1 Mice. Toxigenics' Study No. 420-1086. Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC.

CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology. 1984. 90-Day Vapor Inhalation Toxicity Study of Methacrylic Acid in B6C3F1 Mice, Sprague Dawley Rats and Fischer-344 Rats. Toxigenics' Study 420-1086. Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC.

Dow Chemical Co. 1977. Unpublished data. Dow Chemical, Midland, MI. Cited in ACGIH 1993.

DuPont de Nemours & Co. 1993a. Inhalation Median Lethal Concentration (LC50) Studies with Methacrylates in Rats: Methacrylic Acid, Butyl Methacrylate, Ethyl Methacrylate, and Methyl Methacrylate. Haskell Laboratory Report No. 400-93. E. I. DuPont de Nemours and Company; Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware.

DuPont de Nemours & Co. 1993b. Inhalation Sensory Irritation (RD50) Study in Mice with Selected Methacrylates and Methacrylic Acid. Haskell Laboratory Report No. 615-93. E. I. DuPont de Nemours and Company; Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware.

Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1973. Rohm & Haas Co, Philadelphia.

Grudzinskii, V.. 1988. Substantiation of single maximum permissible levels of acrylic and methacrylic acids in the air of populated regions. Gig. Sanit. 53:64-65. [Russian language, personal translation]

Mir, G.N., W.H. Lawrence, and J. Autian. 1974. Toxicological and pharmacological actions of methacrylate monomers. III. Effects on respiratory and cardiovascular functions of anesthetized dogs. J. Pharm. Sci. 63:376-381.