

Butyldiglykol

[112-34-5]

Nachtrag 2008

MAK-Wert (2007)	10 ml/m³ \triangleq 67 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2007)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1,5
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1992)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 6,732 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,149 ml/m³ (ppm)

Zu Butyldiglykol liegt eine Begründung von 1992 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2000 vor. Seither wurden neue Studien zu Butyldiglykol veröffentlicht. Zu verschiedenen Endpunkten liegen keine Daten zu Butyldiglykol selbst, aber zu Butyldiglykolacetat vor. Da eine schnelle Deacetylierung zu Butyldiglykol nachgewiesen wurde (Deisinger und Guest 1989), werden Studien mit dem Acetat auch zur Bewertung von Butyldiglykol herangezogen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Butyldiglykol ist ein Lösungsmittel mit geringer Flüchtigkeit. Bei inhalativer Aufnahme zeigen sich in einer bereits in der Begründung von 1992 aufgeführten Untersuchung nach zweiwöchiger Exposition bei Ratten ab 350 mg eines Dampf-Aerosolgemisches/m³ verminderte Milzgewichte, erhöhte Lungengewichte und aktivierte Alveolarzellen, Schaumzellen und prallgefüllte Becherzellen in allen Bronchialabschnitten. Bei oraler Aufnahme treten ab 250 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 13 Wochen bei Ratten eine verringerte Zahl roter Blutkörperchen und ein um 2–3% verringerter Hämatokrit- und Hämoglobinwert auf, die aber im Rahmen von historischen Kontrollen dieses Labors liegen. Das relative Milzgewicht ist um ca. 5% erhöht und liegt außerhalb der historischen Kontrolldaten. Der pH-Wert des Urins ist verringert, was auf die Ausscheidung des Metaboliten 2-(2-Butoxyethoxy)essigsäure zurückgeführt wird.

Bei 13-wöchiger Applikation von bis zu 2000 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag auf die intakte Rückenhaut von Ratten tritt keine systemische Toxizität auf.

2 Butyldiglykol

In einem Maximierungstest am Meerschweinchen wirkt Butyldiglykol nicht sensibilisierend.

Butyldiglykol führt in den reproduktionstoxikologischen Untersuchungen mit Ratten bei dermalen Applikation von bis zu 2000 mg/kg KG und Tag oder bei oraler Applikation von bis zu 633 mg/kg KG und Tag nicht zu substanzbedingten Befunden bei den Nachkommen.

Butyldiglykol zeigt in den vorliegenden Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial; Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg/kg KG oder 2000 mg/kg KG radioaktiv markiertem Butyldiglykolacetat an männliche Ratten wurde dieses schnell resorbiert und über Butyldiglykol metabolisch abgebaut (siehe Abbildung 1). Während der ersten acht Stunden wurden 59% der niedrigen Dosis und 42% der hohen Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Innerhalb von 24 Stunden wurden in beiden Dosisgruppen ca. 82% der Radioaktivität mit dem Urin und 2–3% mit den Faeces ausgeschieden. Als CO₂ wurden ca. 5% der Radioaktivität abgeatmet. Nach 72 Stunden verblieben 4% der Radioaktivität im Körper (Deisinger und Guest 1989).

Die Aufnahme nach 24-stündiger dermalen Applikation von 200 oder 2000 mg radioaktiv markiertem Butyldiglykol/kg KG an Ratten betrug in der unteren Dosisgruppe 30–54% und in der oberen Dosisgruppe 3,4 (♂) bis 19% (♀) der applizierten Dosis. In der unteren Dosisgruppe wurden von den männlichen Tieren 27–31% der verabreichten Dosis und von den weiblichen Tieren 42–51% mit dem Urin ausgeschieden. Die entsprechenden Werte in der oberen Dosisgruppe betrugen 3,3 und 18%. Die Ausscheidung mit den Faeces blieb in allen Gruppen unterhalb von 2%. Die dermale Penetrationsrate von Butyldiglykol in der oberen Dosisgruppe wurde bei männlichen und weiblichen Ratten zu 0,73 bzw. 1,46 mg/cm² und Stunde, in der unteren Dosisgruppe zu 0,25 bis 0,32 mg/cm² und Stunde berechnet. Der größte Teil wurde innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden. Die Abatmung von CO₂ wurde nicht untersucht (Boatman et al. 1993).

Arbeiter in der Druckindustrie, die eine schuppige Haut oder Erytheme an der Haut aufwiesen, zeigten eine deutlich höhere systemische Aufnahme von Butyldiglykol (z. T. Faktor 2), gemessen als 2-(2-Butoxyethoxy)essigsäure im Urin, als Drucker, die eine gesunde Haut hatten. In Diffusionszell-Experimenten mit exzidierte Humanhaut zeigte Butyldiglykol, wie auch viele andere Glykolether, als verdünnte Lösung eine erheblich beschleunigte Penetration. So betrug die Penetration von unverdünntem Butyldiglykol 137,38 µg/cm² und Stunde (Mittelwert) gegenüber 802,98 µg/cm² und Stunde als 50%ige wässrige Lösung (Mittelwert), wobei der Bereich von 419,22 bis

1241,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde reichte. Darüber hinaus ist bekannt, dass Hautcremes die perkutane Aufnahme von Butyldiglykol in Diffusionszell-Experimenten mit Humanhaut beschleunigen. Die Penetrationsbeschleunigung kann in Abhängigkeit von der verwendeten Hautcreme bis zum 1,5-fachen betragen (Mittelwerte: 406,73 gegenüber 593,86 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde) (Korinth et al. 2003).

Aus dem dermalen Flux von 802,98 bzw. 1241,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde für eine 50%ige wässrige Butyldiglykol-Lösung errechnet sich bei einstündiger Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche eine dermale Aufnahme von 1606 mg bzw. 2483 mg.

3.2 Metabolismus

Der Metabolismus von Butyldiglykol ist in Abbildung 1 dargestellt. Butyldiglykol wird nur zu einem geringen Anteil über die Alkoholdehydrogenase und zu einem größeren Anteil über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Da Butyldiglykolacetat in Rattenblut in vitro schnell zu Butyldiglykol deacetyliert wird (Deisinger und Guest 1989), kann es zur Bewertung von Butyldiglykol mit herangezogen werden. Nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg/kg KG oder 2000 mg/kg KG radioaktiv markiertem Butyldiglykolacetat an männliche Sprague-Dawley-Ratten wurde je ca. 5% der applizierten radioaktiven Dosis als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet und die Metaboliten im Urin bestimmt. 2-(2-Butoxyethoxy)essigsäure war mit ca. 53 bis 60% der Radioaktivität im Urin der Hauptmetabolit. Daneben waren 12% der Radioaktivität Diethylenglykol, ein nicht quantifizierter Anteil an Ethylenglykol und 32% 2-(2-(3- oder 4-Hydroxybutoxy)ethoxy)ethanol. In Spuren traten 2-Butoxyethanol, 2-Butoxyessigsäure und 2-(2-Butoxyethoxy)acetylglycin auf, wobei nicht bestimmt werden konnte, ob es sich bei den Substanzen im Spurenbereich um Metaboliten von Butyldiglykolacetat oder um Verunreinigungen der Ausgangssubstanz handelte (Deisinger und Guest 1989). Zumindest das Glycinkonjugat ist als Verunreinigung auszuschließen und kann nur im Metabolismus entstanden sein.

In einer Studie an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit dermalen Applikation von 200 mg/kg KG oder 2000 mg/kg KG radioaktiv markiertem Butyldiglykol oder einer 10%igen wässrigen Lösung trat als Hauptmetabolit 2-(2-Butoxyethoxy)essigsäure mit einem Anteil von 60 bis 80% der Radioaktivität im Urin auf. In Spuren wurde 2-Butoxyessigsäure nachgewiesen. Der Studienbeschreibung ist nicht zu entnehmen, ob Butoxyessigsäure ein Metabolit oder eine Verunreinigung ist. 5,2 bis 8,2% der Radioaktivität im Urin wurde der Glucuronsäure von Butyldiglykol zugeordnet. Weitere nicht identifizierte Metaboliten wurden gefunden (Boatman et al. 1993).

4 Erfahrungen beim Menschen

Ein Arbeiter, der gegen Butyldiglykolacetat und Butyldiglykol exponiert worden war und eine akute Dermatitis an den Händen, an den Armen, im Gesicht und am Hals entwickelte, zeigte in einem Patch-Test nach 48 und 72 Stunden eine stark positive Reaktion auf Butyldiglykolacetat. Nach einem Jahr ohne Exposition gegen Butyldiglykol oder dessen Acetat und mit verheilter Dermatitis reagierte der Arbeiter bei okklusiver Behandlung in einem erneuten Patch-Test nicht auf Butyldiglykolacetat. Er reagierte

4 Butyldiglykol

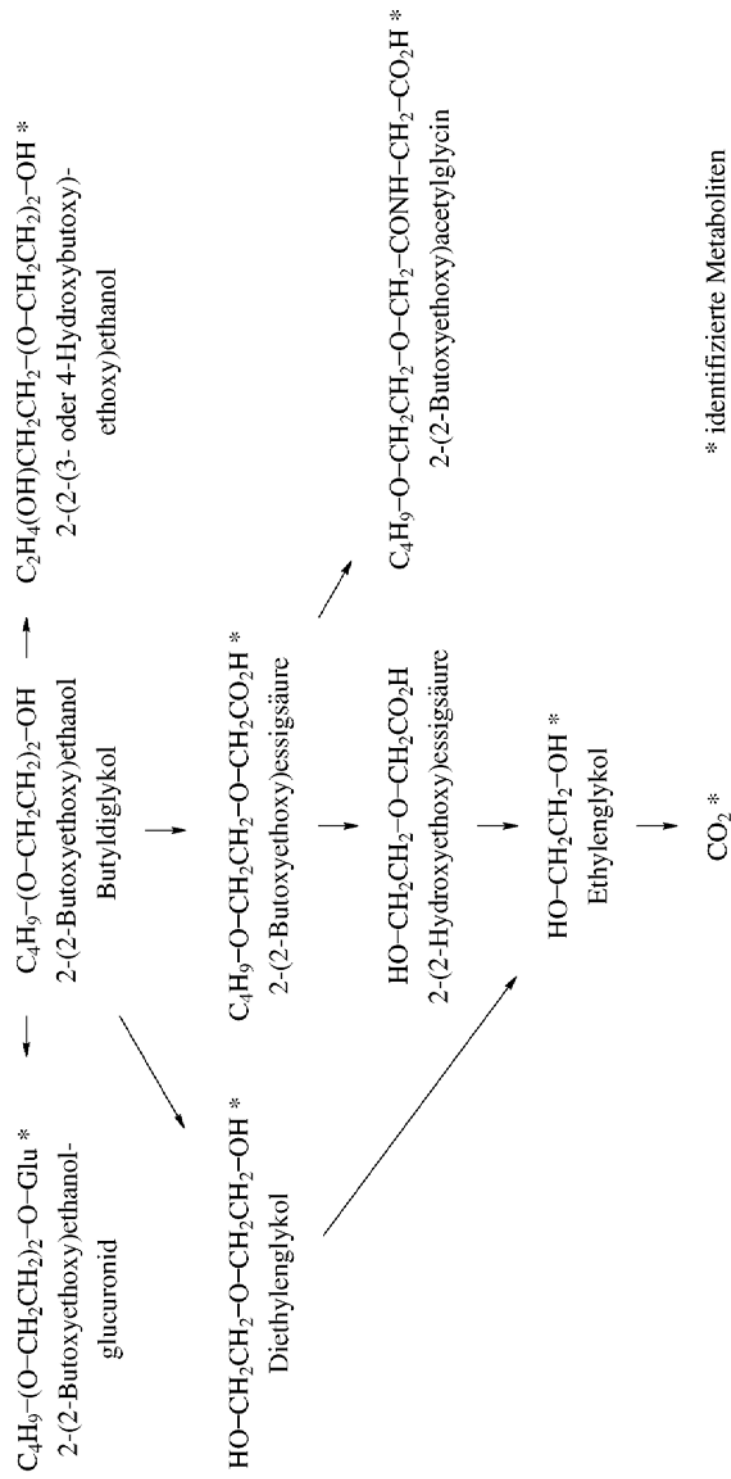


Abb.1. Metaboliten von Butyldiglykol

jedoch in einem Test nach 20 Minuten nicht okklusiver Behandlung positiv auf eine Applikation von 0,1 ml Butyldiglykolacetat oder Butyldiglykol (Dawson et al. 1989). Eine 48-jährige Nichtraucherin, die bereits über ein Jahr an Reizungen der Augen und der oberen Atemwege litt und Erytheme im Gesicht sowie geschwollene Augenlider aufwies, zeigte in einem Patch-Test eine stark positive Reaktion auf Butyldiglykol (Berlin et al. 1995).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die LC_{50} bei Ratten lag oberhalb von 18 ml Butyldiglykol/m³ (k. w. A.). Diese Konzentration war die höchste, bei der Butyldiglykol als reiner Dampf generiert werden konnte (Gingell et al. 1996).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD_{50} nach oraler Applikation von Butyldiglykol betrug bei Ratten zwischen 5100 und 9600 mg/kg KG, bei Mäusen zwischen 2400 und 5500 mg Butyldiglykol/kg KG, bei Meerschweinchen 2000 mg/kg KG und bei Kaninchen 2200 mg/kg KG (k. w. A.; Gingell et al. 1996).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die LD_{50} bei dermalen Applikation von Butyldiglykol betrug bei Kaninchen in einer Untersuchung mit okklusiver Applikation 2760 mg/kg KG, in einer anderen 4000 mg/kg KG (k. w. A.; Gingell et al. 1996).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Seit der Begründung von 1992 wurden keine neuen Studien mit inhalativer Aufnahme veröffentlicht.

In den dort aufgeführten Untersuchungen ergab sich eine NOAEC von 13 mg/m³ (ca. 2 ml/m³) bei fünfwöchiger Exposition von Ratten, ab 39 mg/m³ (ca. 5,8 ml/m³) trat dosisabhängig eine leichte Vakuolisierung der Hepatozyten auf. Bei zweiwöchiger Exposition von Ratten gegen 14 ml Butyldiglykol-Dampf/m³ (ca. 100 mg/m³) war das Milzgewicht der männlichen Tiere leicht erniedrigt. Bei zweiwöchiger Exposition gegen 350 oder 1000 mg Dampf-Aerosolgemisch/m³ traten dosisabhängig Verringerungen der Milzgewichte und Erhöhungen der Lungengewichte mit entzündlichen Effekten auf. Histologisch wurden perivaskuläre und peribronchiale gemischtzellige Infiltrate, aktivierte Alveolarzellen, Schaumzellen und prall gefüllte Becherzellen in allen Bronchialabschnitten nachgewiesen. Diese Effekte wurden nach EU (2000) auch

6 Butyldiglykol

bereits bei 14 ml/m^3 (ca. 100 mg/m^3) beobachtet. Daraufhin wurde nochmals eine Studie mit täglich sechsstündiger Exposition über einen Zeitraum von 90 Tagen durchgeführt. Dabei verursachte die höchste geprüfte Konzentration von $14 \text{ ml Butyldiglykol/m}^3$ (ca. 100 mg/m^3) an der Ratte weder lokale noch systemische Wirkungen (BASF AG 1992). Dies bedeutet, die Effekte bei 39 mg/m^3 in der älteren 5-Wochen-Studie konnten selbst bei längerer Exposition nicht reproduziert werden. Der MAK-Wert wurde deshalb 1992 auf Basis dieser 90-Tage-Studie abgeleitet.

5.2.2 Orale Aufnahme

F344-Ratten erhielten in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 13 Wochen lang mit dem Trinkwasser Butyldiglykol entsprechend den Dosierungen von 0, 50, 250 oder $1000 \text{ mg/kg KG und Tag}$. Ab $250 \text{ mg Butyldiglykol/kg KG und Tag}$ waren die Zahl der roten Blutkörperchen sowie die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte um 2–3% verringert, lagen aber im Rahmen von historischen Kontrollen dieses Labors. Das relative Milzgewicht war um ca. 5% erhöht und lag außerhalb der historischen Kontrolldaten. Der pH-Wert des Urins war verringert; dies wurde auf die Ausscheidung des Metaboliten 2-(2-Butoxyethoxy)essigsäure zurückgeführt. Bei $1000 \text{ mg/kg KG und Tag}$ waren Futter- und Wasserverbrauch sowie die Körpergewichtszunahme verringert. Es zeigten sich ein erhöhtes relatives Lebergewicht und erhöhte Enzymaktivitäten in der Leber, erhöhtes absolutes und relatives Nierengewicht, jedoch ohne histologisches Korrelat, und eine Verringerung der Cholesterin- und Gesamtprotein-Werte (siehe Tabelle 1). Die ophthalmologische und sensorische Untersuchung, die rektale Temperaturmessung sowie der Test der Griffstärke und motorischen Aktivität zeigten bei den exponierten Tieren keine Unterschiede zu den nicht exponierten Tieren. Die histopathologische Untersuchung einschließlich der Hoden und Spermienparameter sowie der Milz ergab keine substanzbedingten Befunde, auch keine Anzeichen einer Reizung im Magen-Darmtrakt. Die Autoren betrachteten $250 \text{ mg/kg KG und Tag}$ als NOAEL (Johnson et al. 2005). Die Kommission leitet aufgrund der zwar marginal, aber dosisabhängig erhöhten Milzgewichte und der leicht veränderten Blutparameter aus dieser Studie einen NOAEL von $50 \text{ mg Butyldiglykol/kg KG und Tag}$ ab.

Im Gegensatz zu der 14-Tage-Inhalationsstudie, in der verringerte Milzgewichte beobachtet wurden, kam es in dieser Studie bei $250 \text{ mg/kg KG und Tag}$ zu erhöhten Milzgewichten. Erhöhte Milzgewichte wurden auch in einer oralen 6-Wochen-Studie an Ratten mit Schlundsondierung beschrieben (Begründung 1992), so dass der Befund der 14-Tage-Inhalationsstudie fraglich ist und für die Bewertung der systemischen Toxizität von dem NOAEL von $50 \text{ mg/kg KG und Tag}$ aus der 90-Tage-Studie ausgegangen wird.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Je zehn männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden 13 Wochen lang fünf Tage pro Woche dermal 0, 200, 600 oder $2000 \text{ mg Butyldiglykol/kg KG und Tag}$ unter okklusiven Bedingungen auf ca. 9 cm^2 rasierte Rückenhaut appliziert. Nach der täglich sechsstündigen Applikationszeit wurden die Abdeckung und eventuell auf der Haut verbliebene Substanz entfernt. Hämatologische, klinisch-chemische und Urinuntersuchungen sowie Ophthalmoskopie wurden zu Studienbeginn und am Studienende durchgeführt und die Tiere am Studienende histopathologisch untersucht. Es zeigte sich

Tab. 1. Wirkung von Butyldiglykol nach wiederholter Verabreichung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 5 ♂/♀	2 Wochen, 0, 1000, 1500, 2000 mg/kg KG und Tag; mit dem Trinkwas- ser	ab 1000 mg/kg KG: dosisabhängig: Futter- und Wasserverbrauch ↓, KG und KG-Zunahme ↓, Urinvolumen ↓, Urindichte ↑, Anzahl roter Blutkörperchen ca. 5% ↓, TP ↓, ♀: CHOL ↓; 2000 mg/kg KG: ♂: Anzahl roter Blutkörperchen max. 13% ↓, ♀: Anzahl roter Blutkörperchen max. 7% ↓	Johnson et al. 2005
Ratte, F344, je 10 ♂/♀	13 Wochen, 0, 50, 250, 1000 mg/kg KG und Tag; mit dem Trinkwas- ser	50 mg/kg KG: NOAEL; ab 250 mg/kg KG: Urin-pH ↓, abs. u. rel. Milzgewicht ↑, Anzahl roter Blutkörperchen und Hämoglobin und Hämatokrit max. 3,7% ↓, Werte innerhalb von historischen Kontrollen; 1000 mg/kg KG: Futter- und Wasserverbrauch ↓, Urinvolumen ↓, Urindichte ↑, Anzahl roter Blutkörperchen und Hämoglobin und Hämatokrit max. 8,7% ↓, AST ↓, TP ↓, CHOL ↓, EROD ↑, PROD ↑, UGT ↑, abs. u. rel. Nierengewicht ↑, rel. Lebergewicht ↑, ♂: KG-Zunahme 10% ↓, ♀: KG-Zunahme 6% ↓, Anzahl Leberfoci ↑	Johnson et al. 2005
Ratte, SD, je 10 ♂/♀	13 Wochen, 0, 200, 600, 2000 mg/kg KG und Tag; 6 h/d, 5 d/Wo, dermal, okklusiv	keine Effekte beobachtet	Auletta et al. 1993
Ratte, SD, je 12 ♂/♀	13 Wochen, 0, 200, 600, 2000 mg/kg KG und Tag; 6 h/d, 5 d/Wo, dermal, okklusiv	keine Effekte beobachtet	Beyrouy et al. 1993

AST: Aspartataminotransferase (Serum), TP: Gesamtprotein (Serum), CHOL: Cholesterin (Serum), EROD: Ethoxyresorufin-O-dealkylase (Leber), PROD: Pentoxyresorufin-O-dealkylase (Leber), UGT: UDP-Glucuronosyltransferasen (Leber)

keine systemische Toxizität. Als einziger substanzbedingter Befund traten dosisabhängige Reizerscheinungen an der Applikationsstelle auf, wobei die weiblichen Tiere empfindlicher reagierten als die männlichen (s. Tabelle 1; Auletta et al. 1993). Der systemische NOAEL dieser Studie mit dermalen Applikation lag bei 2000 mg/kg KG und Tag. Um eventuelle neurotoxische Effekte zu untersuchen, wurden je zwölf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten dermal über einen Zeitraum von 13 Wochen, sechs

8 Butyldiglykol

Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche unter okklusiven Bedingungen gegen 0, 200, 600 oder 2000 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag auf ca. 9 cm² Haut exponiert. Untersuchungen klinischer Symptome sowie funktionelle und motorische Aktivitätsuntersuchungen wurden im Laufe der Studie wiederholt durchgeführt. Am Ende der Studie erfolgten neuropathologische Untersuchungen am fixierten Gewebe. Bei zwei männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe wurde eine leichte Degeneration der renalen Tubuli nachgewiesen. Die neurotoxikologischen Untersuchungen waren ohne substanzbedingten Befund (s. Tabelle 1), nur die Applikationsstelle zeigte Reizerscheinungen. Diese waren bei den weiblichen Tieren stärker ausgeprägt als bei den männlichen (Beyrouthy et al. 1993). Die Degeneration der renalen Tubuli, die bei zwei männlichen Tieren auftrat, wurde als nicht substanzbedingt bewertet, da keine solchen Befunde in der anderen 13-Wochen-Studie auftraten. Der systemische NOAEL dieser Studie mit dermalen Applikation lag bei 2000 mg/kg KG und Tag.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Butyldiglykol zeigte eine leicht reizende Wirkung an der Haut von Kaninchen und Meerschweinchen (Gingell et al. 1996).

5.3.2 Auge

Unverdünntes Butyldiglykol zeigte in einer Untersuchung am Kaninchenauge eine leichte Reizwirkung. Die Reizung am Auge war nach 24 Stunden am stärksten, 14 Tage nach der Applikation zeigte das Auge keinen auffälligen Befunde mehr, eine 5%ige wässrige Lösung führte zu keiner Reizung (ECETOC 2005; Gingell et al. 1996).

5.4 Allergene Wirkung

Butyldiglykol war in einem Maximierungstest am Meerschweinchen nicht sensibilisierend (ECETOC 2005).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer 13-Wochen-Studie wurde je 25 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche dermal unter okklusiven Bedingungen auf ca. 9 cm² rasierte Rückenhaut 0 oder 2000 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag appliziert. Nach 13 Wochen Expositionszeit wurden die Tiere verpaart und die männlichen Tiere während der Verpaarungszeit wie bisher an fünf Tagen pro Woche exponiert, während die weiblichen Tiere in der Verpaarungszeit an sieben Tagen pro Woche bis zum 20. Gestationstag exponiert wurden. Die männlichen Elterntiere wurden nach der Verpaarung, die Mutter- und Jungtiere am 21. Tag nach der Geburt untersucht. Bei den männlichen Elterntieren wurden die gesamten Geschlechtsorgane histo-

logisch untersucht und die Testes speziell angefärbt, bei den Muttertieren wurden nur makroskopisch sichtbare Befunde histologisch untersucht. Es trat kein Einfluss von Butyldiglykol auf Verpaarungsindex, Trächtigkeitsrate oder männliche und weibliche Fertilitätsindizes auf (Auletta et al. 1993). Der NOAEL für Fertilität lag in dieser Untersuchung bei 2000 mg/kg KG und Tag.

F344-Ratten erhielten in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 (siehe auch Abschnitt 5.2.2) 13 Wochen lang Butyldiglykol mit dem Trinkwasser entsprechend den Dosierungen von 0, 50, 250 oder 1000 mg/kg KG und Tag. Ovarien, Uterus, Testes und Spermienparameter zeigten keine substanzbedingten Befunde (Johnson et al. 2005).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der im Abschnitt 5.5.1 dargestellten Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit dermalen Applikation von 2000 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag zeigte sich kein Einfluss von Butyldiglykol auf Geburtsgewichte, postnatale Körpergewichtszunahme, Überlebensrate und Lebensfähigkeit der Nachkommen (Auletta et al. 1993). Der NOAEL für entwicklungstoxische Effekte lag in dieser Untersuchung bei 2000 mg/kg KG und Tag.

Bei den in der Begründung von 1992 dargestellten Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (s. Tabelle 2) traten bei oraler Applikation bis zu Dosierungen von 1000 mg/kg KG und Tag keine teratogenen oder entwicklungstoxischen Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen auf. Lediglich in einer Studie an Ratten war bei säugenden Jungtieren das Körpergewicht an den Postnataltagen 14 signifikant und 21 nicht signifikant verringert (Nolen et al. 1985).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In der Begründung von 1992 wird von negativen In-vitro-Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium*, CHO-Zellen und Tests auf UDS an Leberzellen berichtet.

Butyldiglykolacetat führte in Mutagenitätstests mit *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 und *E. coli* WP2uvrA bei Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht zu erhöhten Mutationsraten (EU 2000).

In einem HPRT-Genmutationstest mit CHO-Zellen war Butyldiglykol bis zu Konzentrationen von 5000 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. Jedoch zeigte sich in einem von zwei Ansätzen mit metabolischer Aktivierung bei 3000 µg/ml eine leichte signifikante Erhöhung der Mutationsfrequenz (13,9 pro 10^6 Zellen) im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle (0 pro 10^6 Zellen). Da dieser Anstieg aber nur in einem Ansatz und nur bei 3000 µg/ml und damit nicht dosisabhängig auftrat und in historischen Kontrollen die Negativkontrollen höhere Werte zeigten (5,2 pro 10^6 Zellen), wurde das Ergebnis insgesamt als negativ gewertet. Die mitgeführte Positivkontrolle führte zu Werten von 299,4 pro 10^6 Zellen in Abwesenheit und 325,4 pro 10^6 Zellen in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (Gollapudi et al. 1993).

10 Butyldiglykol

Tab. 2. Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität von Butyldiglykol

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, SD, je 25 ♂, ♀	13 Wochen 0, 2000 mg/kg KG und d, dermal , 6 h/d, 5 d/Wo, okklusiv Untersuchung PND 21	2000 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : keine systemische Toxizität, keine Effekte auf die Fertilität (systemisch verfügbar); <u>Jungtiere</u> : keine Effekte bzgl. Geburtsgewichte, KG-Zunahme, Überlebensrate, keine äußerlich sichtbaren Anomalien	Auletta et al. 1993
Ratte, CD, je 25 ♂, ♀	vor Verpaarung bis PND 21 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde , Verpaarung behandelte ♂ mit unbehandelten ♀ und behandelte ♀ mit unbehandelten ♂ Untersuchung GD 13 sowie PND 21	1000 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : keine systemische Toxizität, keine Effekte auf die Fertilität; <u>Jungtiere</u> : keine fruchtschädigende Wirkung, Geburtsgewicht vergleichbar mit Kontrollen, Jungtiere am 14. PND KG ↓	Nolen et al. 1985
Ratte, Wistar, je 20 ♀	GD 1–21 0; 0,04; 0,2; 1% im Futter (ca. 0, 25, 115, 633 mg/kg KG und Tag) Untersuchung GD 21 (15/20) sowie PND 70 (5/20)	ab 25 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; bis 633 mg/kg KG: <u>Feten/Jungtiere</u> : keine fruchtschädigende Wirkung	Ema et al. 1988
Maus, CD-1, 50 ♀	GD 6–13 0, 500, 2050 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde Untersuchung PND 3	500 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : NOAEL (k. w. A.); 2050 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : 25% gestorben; <u>Jungtiere</u> : keine fruchtschädigende Wirkung (k. w. A.)	Hardin et al. 1988
Kaninchen, Weiße Neuseeland, je 20 ♂, ♀	GD 7–18 0, 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG und Tag, dermal , 4 h/d, 5d/Wo, nicht okklusiv Untersuchung GD 29	ab 300 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : leichte Hautreizwirkungen an der Applikationsstelle mit zunehmender Dosis 1000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : keine fruchtschädigenden Effekte	Nolen et al. 1985

GD: Gestationstag; PND: Postnataltag

5.6.2 In vivo

In der Begründung von 1992 wird von einem Test auf X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen (SLRL-Test) an *Drosophila melanogaster* mit negativen Ergebnissen und von einem negativen Mikronukleus-Test am Knochenmark der Maus bei Dosierungen bis 3300 mg/kg KG berichtet.

Es liegen keine neuen Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

Butyldiglykol zeigte in vitro bei Konzentrationen von 5 oder 10 mM keinen Effekt auf Zellmorphologie, Zellgröße, Hämolyse oder Verformbarkeit der Erythrozyten von Ratte oder Mensch (Udden 2005).

6 Bewertung

Für Butyldiglykol liegen keine für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen vor.

Neue Inhalationsstudien wurden seit 1992 nicht veröffentlicht. Bei täglich sechsstündiger Exposition über einen Zeitraum von 90 Tagen verursachte die höchste geprüfte Konzentration von 14 ml Butyldiglykol-Dampf/m³ (ca. 100 mg/m³) an der Ratte weder lokale noch systemische Wirkungen (BASF AG 1992). Aus den Daten insgesamt lässt sich keine Wirkungsverstärkung mit der Zeit ableiten. Der bisherige aus dieser 90-Tage-Studie abgeleitete MAK-Wert von 100 mg/m³ wird in einen ml/m³-Wert transformiert, da in diesem Konzentrationsbereich Butyldiglykol als Dampf und nicht als Aerosol vorliegt. Die NOAEC von 14 ml Butyldiglykol/m³ (94 mg/m³) führt bei einem „Preferred Value Approach“ zu einem MAK-Wert von 10 ml Butyldiglykol/m³. Der systemische NOAEL von 50 mg/kg KG und Tag aus einer neuen 90-Tage-Trinkwasserstudie mit Ratten (Johnson et al. 2005) ist so hoch wie der aus einer 30-Tage-Trinkwasserstudie (Begründung 1992). Somit ist auch für die systemische Toxizität keine Absenkung des NOAEL mit der Zeit zu erkennen. Der NOAEL von 50 mg/kg KG und Tag entspricht einem Luftwert von 350 mg/m³ (Mensch, 70 kg KG, 10 m³ Luft pro Arbeitstag, 100%ige Resorption). Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 10 ml/m³ (67 mg/m³) ist daher mit einer systemischen Wirkung nicht zu rechnen. Darüber hinaus sind in der Trinkwasserstudie die Effekte auf Milz und Blut bei der nächsthöheren Dosis von 250 mg/kg KG und Tag nur marginal, so dass der MAK-Wert einen ausreichenden Schutz bietet. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Butyldiglykol wasserlöslich ist und bei der LOAEC von 350 mg/m³ als Dampf-Aerosolgemisch vorlag. Bei einem Aerosol kommt durch die Impaktierung ein höherer Anteil der eingeatmeten Dosis lokal zur Wirkung als bei einem Dampf, der zu einem höheren Anteil auch wieder abgeatmet wird. Das heißt, der Unterschied zwischen den lokal einwirkenden Konzentrationen wird nicht durch die Differenz zwischen LOAEC und NOAEC wiedergegeben, sondern ist höher. Aus den genannten Gründen ist der Abstand des MAK-Wertes von 10 ml Butyldiglykol/m³ zur LOAEC von 350 mg/m³ (ca. 52 ml/m³) als Dampf-Aerosolgemisch bei Ratten ausreichend.

Die bisherige Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I wird wegen der lokalen Wirkung des Stoffs beibehalten. Da die höchste untersuchte wirkungsfreie Konzentration 14 ml/m³ war, wird der Überschreitungsfaktor auf 1,5 festgelegt.

12 Butyldiglykol

Nach 13-wöchiger Applikation von bis zu 2000 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag auf die Rückenhaut von Ratten fanden sich keine Hinweise für eine systemische Toxizität. Deshalb wird Butyldiglykol nicht mit „H“ markiert.

Zur sensibilisierenden Wirkung von Butyldiglykol liegt seit der Begründung von 1992 ein neuer Maximierungstest am Meerschweinchen vor, der keinen Hinweis auf ein derartiges Potenzial zeigt. Butyldiglykol wird weiterhin nicht mit „Sa“ oder „Sh“ markiert.

Aus den Untersuchungen zur Genotoxizität in vitro ergeben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Butyldiglykol. Neue Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. Es erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene oder Kanzerogene.

Da in oralen Entwicklungstoxizitätsuntersuchungen mit Ratte und Maus, die in der Begründung von 1992 bereits aufgeführt wurden, nur bei Dosierungen von 1000 mg/kg KG und Tag Effekte auf das Körpergewicht säugender Jungtiere beobachtet wurden, bleibt Butyldiglykol weiterhin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

7 Literatur

- Auletta CS, Schroeder RE, Krasavage WJ, Stack CR (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether 4. Dermal subchronic/reproductive study in rats. *J Am Coll Toxicol* 12: 161–168
- BASF AG (1992) Study on the inhalation toxicity of Butyldiglykol as a vapor in rats, 90 day-test. BASF, Project No. 50I0030/87002, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Berlin K, Johanson G, Lindberg M (1995) Hypersensitivity to 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. *Contact Dermatitis* 32: 54
- Beyrouy P, Broxup B, Losos G, Robinson K, Maurissen JPI, Gill MW, Stack CR (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether 5. Dermal subchronic neurotoxicity study in rats. *J Am Coll Toxicol* 12: 169–174
- Boatman RJ, Schum DB, Guest D, Stack CR (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether 2. Disposition studies with ¹⁴C-diethylene glycol butyl ether and ¹⁴C-diethylene glycol butyl ether acetate after dermal application to rats. *J Am Coll Toxicol* 12: 145–154
- Dawson TAJ, Black RJ, Strang WC, Millership JS, Davies II (1989) Delayed and immediate hypersensitivity to carbitols. *Contact Dermatitis* 21: 52
- Deisinger PJ, Guest D (1989) Metabolic studies with diethylene glycol monobutyl ether acetate (DGBA) in the rat. *Xenobiotica* 19: 981–989
- Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 57: 193–197
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition). Technical Report Nr 95, ECETOC, Brüssel
- Ema M, Itami T, Kawasaki H (1988) Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. *Drug Chem Toxicol* 11: 97–111
- EU (2000) 2-(2-Butoxyethoxy)ethanol. European Union risk assessment report, http://ecb.jrc.it/Documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/degbereport004.pdf
- Gingell R, Boatman RJ, Corley RA, Knaak JB, Rosica KA, Wise RC (1996) Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 2: 293–302
- Gollapudi BB, Linscombe VA, McClintock ML, Sinha AK, Stack CR (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether 3. Genotoxicity evaluation in an in vitro gene mutation assay and an in vivo cytogenetic test. *J Am Coll Toxicol* 12: 155–159
- Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen* 7: 29–48

- Johnson KA, Baker PC, Kan HL, Maurissen JP, Spencer PJ, Marty MS (2005) Diethylene glycol monobutyl ether (DGBE): two- and thirteen-week oral toxicity studies in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 43: 467–481
- Korinth G, Göen T, Lakemeyer M, Bronding HC, Drexler H (2003) Skin strain and its influence on systemic exposure to a glycol ether in offset printing workers. *Contact Dermatitis* 49: 248–254
- Lundberg P (1995) Consensus report for diethylene glycol butylether, diethylene glycol butylether acetate and diethylene glycol isobutylether. *Arbete och Hälsa* 19: 44–52
- Nolen GA, Gibson WB, Benedict JH, Briggs DS, Schardein JL (1985) Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 5: 1137–1143
- Udden MM (2005) Effects of diethyldene glycol butyl ether and butoxyethoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. *Toxicol Lett* 156: 95–101

abgeschlossen am 15. 02. 2007