

# Butyldiglykolacetat

<b>MAK-Wert (2007)</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 84 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2007)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1,5</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2007)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Synonyma</b>	2-(2-Butoxyethoxy)-ethylacetat Butylcarbitolacetat Butyldiethylenglykolacetat
<b>Chemische Bezeichnung</b>	2-(2-Butoxyethoxy)-ethylacetat
<b>CAS-Nr.</b>	124-17-4
<b>Formel</b>	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>
<b>Molmasse</b>	204,27 g/mol
<b>Schmelzpunkt</b>	–32 °C (OECD 2005)
<b>Siedepunkt bei 1013 hPa</b>	245 °C (OECD 2005)
<b>Dichte bei 25 °C</b>	0,981 g/cm <sup>3</sup> (OECD 2005)
<b>Dampfdruck bei 25 °C</b>	<0,01 hPa (OECD 2005)
<b>Löslichkeit in Wasser bei 20 °C</b>	65 g/l (OECD 2005)
<b>log K<sub>OW</sub></b>	1,3 (ber.; OECD 2005)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 8,476 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,118 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Die vorliegende Begründung basiert im Wesentlichen auf der Zusammenstellung der Daten von Butyldiglykolacetat im OECD-ICCA-Programm (OECD 2005).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Butyldiglykolacetat wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Untersuchungen mit längerfristiger Applikation von Butyldiglykolacetat fehlen. In vitro wird Butyldiglykolacetat innerhalb von drei Minuten zu Butyldiglykol hydrolysiert, welches ab einer oralen Gabe von 1000 mg/kg KG und Tag

## **2 Butyldiglykolacetat**

über einen Zeitraum von 13 Wochen bei Ratten zu einem erhöhten Lebergewicht, einer verminderten Zahl roter Blutkörperchen und zu Veränderungen einiger Proteinkonzentrationen im Blut und Enzymaktivitäten in der Leber führt.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Butyldiglykolacetat fehlen. Butyldiglykol führt in Untersuchungen mit Ratten nach dermalen Applikation von bis zu 2000 mg/kg KG und Tag oder nach oraler Applikation von bis zu 633 mg/kg KG und Tag zu keinen substanzbedingten Befunden bei den Nachkommen.

Butyldiglykolacetat weist in Untersuchungen mit *Salmonella typhimurium* kein mutagenes Potenzial auf. Studien zur klastogenen Wirkung, zur Genotoxizität in vivo und zur Kanzerogenität liegen nicht vor. Auch Butyldiglykol zeigt in den vorliegenden Untersuchungen keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung.

Untersuchungen mit Butyldiglykolacetat zur Hautpenetration oder zur Sensibilisierung liegen nicht vor. Butyldiglykol wird dermal nur zu einem geringen Anteil resorbiert und ist nicht sensibilisierend.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

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

Es liegen keine Untersuchungen zur inhalativen Aufnahme von Butyldiglykolacetat vor.

Nach einmaliger oraler Gabe von 200 oder 2000 mg radioaktiv markiertem Butyldiglykolacetat/kg KG 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 CO<sub>2</sub> wurden ca. 5% der Radioaktivität abgeatmet. Nach 72 Stunden verblieben 4% der Radioaktivität im Körper (Deisinger und Guest 1989).

Nach der 24-stündigen okklusiven Applikation von 2000 mg Butyldiglykolacetat/kg KG als Reinsubstanz, die radioaktiv markiert war, oder von 200 mg/kg KG als 10%ige wässrige Lösung auf die Rückenhaut von je vier männlichen oder weiblichen Sprague-Dawley-Ratten betrug die Wiederfindungsrate der Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden bis zu 88% in Urin und Faeces und bei Waschungen der Tiere und der Käfige. Nach dermalen Applikation von 200 mg/kg KG wurden bei den weiblichen und männlichen Tieren mit dem Urin 40% bzw. 48% und mit den Faeces 1,45% bzw. 3,15% der Radioaktivität ausgeschieden. Nach der Applikation von 2000 mg Butyldiglykolacetat/kg KG wurden bei den weiblichen und männlichen Tieren mit dem Urin 12% bzw. 13% und mit den Faeces 0,4% bzw. 1,4% der Radioaktivität ausgeschieden. Die berechnete dermale Penetrationsrate von Butyldiglykolacetat betrug in der oberen Dosisgruppe 1,58 und 1,28 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde bei männlichen bzw. weiblichen Ratten. Wurde die Haut fünf Minuten nach der Applikation von 200 mg Butyldiglykol-

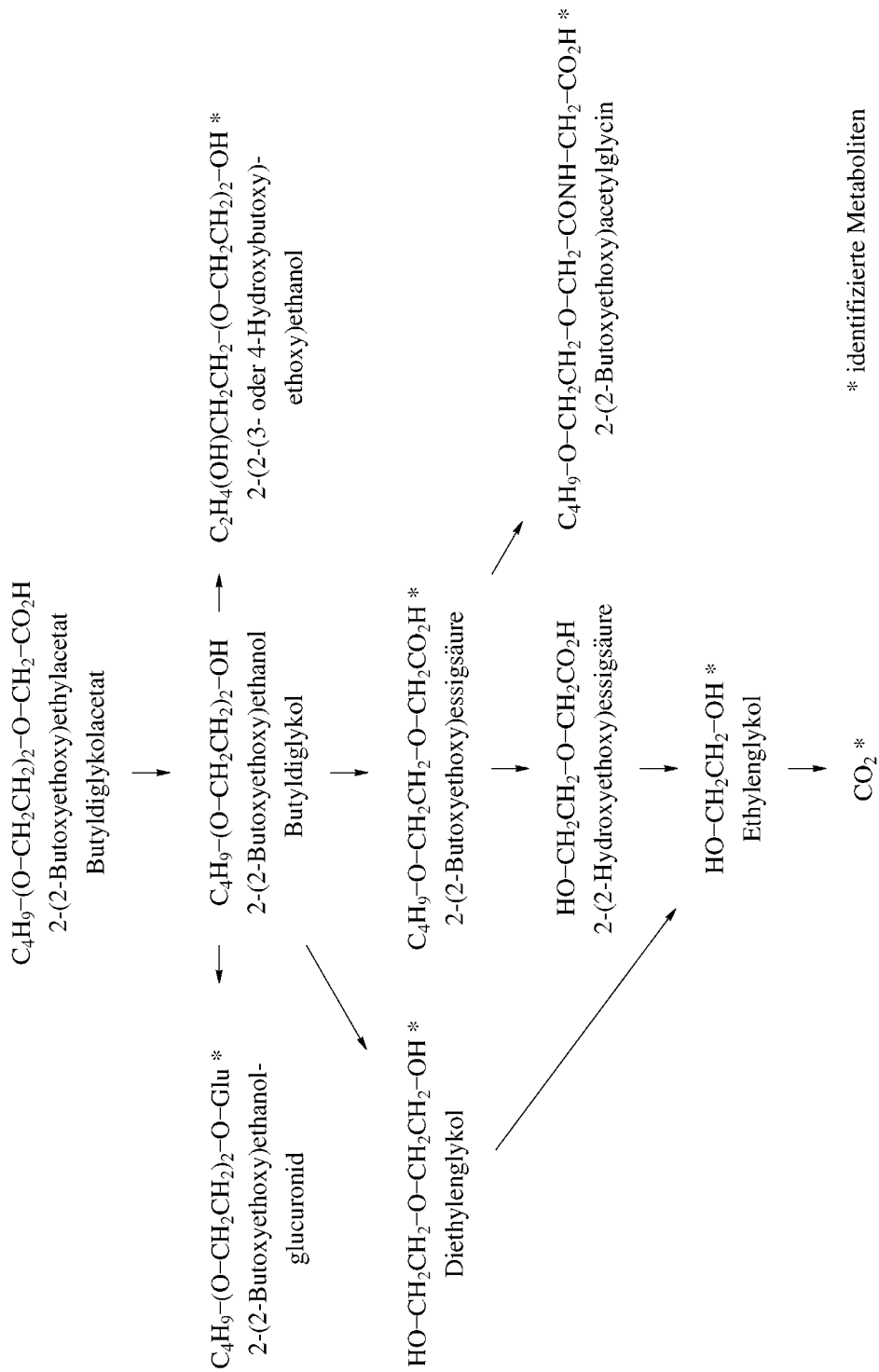


Abb. 1. Metaboliten von Butyldiglykolacetat

## 4 Butyldiglykolacetat

acetat/kg KG gewaschen, so konnten bis zu 89% der Radioaktivität abgewaschen werden (Boatman et al. 1993).

Die mittlere Permeabilitätskonstante von Butyldiglykolacetat für Rattenhaut betrug in In-vitro-Versuchen  $1,38 \times 10^{-3}$  cm/Stunde. Dies entspricht einer mittleren Resorptionsrate von  $1,36 \text{ mg/cm}^2$  und Stunde. In einer anderen Untersuchung wurde für menschliche Haut eine Resorptionsrate von  $0,035 \text{ mg/cm}^2$  und Stunde bestimmt (OECD 2005). Für Butyldiglykolacetat wurde mit exzedierter Humanhaut in Diffusionszellexperimenten für unverdünntes Butyldiglykolacetat ein Flux von  $59 \pm 36,2 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$  und Stunde berechnet. Der Flux einer gesättigten wässrigen Lösung (6,65%) war mit  $162 \pm 43,3 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$  und Stunde höher als bei dem unverdünnten Stoff (Venier et al. 2004).

### 3.2 Metabolismus

Butyldiglykolacetat wird nach Deacetylierung zu einem geringen Anteil über die Alkoholdehydrogenase und zu einem größeren Anteil über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Nach einmaliger oraler Gabe von 200 oder 2000 mg radioaktiv markiertem Butyldiglykolacetat/kg KG 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-vitro-Untersuchungen mit Rattenblut zeigten, dass 5 mM Butyldiglykolacetat schnell durch im Blut vorhandene Esterasen zu Butyldiglykol hydrolysiert wurde. Die Halbwertszeit betrug dabei weniger als drei Minuten, nach zehnminütiger Inkubation wurde eine Plateaukonzentration von ca. 6% der Ausgangskonzentration erreicht, die ca. 14 Minuten lang konstant blieb (OECD 2005).

In einer Studie an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit dermalen Applikation von 200 oder 2000 mg radioaktiv markiertem Butyldiglykol/kg KG 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 2-Butoxyessigsäure ein Metabolit oder eine Verunreinigung ist. 5,2 bis 8,2% der Radioaktivität im Urin entfielen auf die Glucuronsäure von Butyldiglykol. Weitere nicht identifizierte Metaboliten wurden gefunden (Boatman et al. 1993).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Die Geruchsschwelle für Butyldiglykolacetat beträgt  $<0,1 \text{ ml/m}^3$  (Lundberg 1995). Ein Arbeiter, der gegen Butyldiglykolacetat und Butyldiglykol exponiert worden war und eine akute Dermatitis an den Händen, den Armen, im Gesicht und am Hals aufwies,

zeigte in einem Patch-Test nach 48 und 72 Stunden eine stark positive Reaktion auf unverdünntes Butyldiglykolacetat. Nach einem Jahr ohne Exposition gegen Butylglykol oder dessen Acetat und mit verheilter Dermatitis reagierte der Arbeiter bei okklusiver Behandlung in einem erneuten Patch-Test (k. w. A.) nicht auf Butyldiglykolacetat, jedoch in einem offenen Test nach 20 Minuten nicht okklusiver Behandlung positiv auf eine Applikation von 0,1 ml Butyldiglykolacetat oder Butylglykol (Dawson et al. 1989). Die Autoren geben keine Erklärung für dieses widersprüchliche Ergebnis. In Alaska führte die häufige Behandlung eines drei Jahre alten Kindes während eines Sommers mit einem Insektenschutzmittel, das 50% Butyldiglykolacetat, 15% Diethylenglykolethylether und 28% Ethanol enthielt, zu einer Nephrose (Lundberg 1995).

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

### **5.1 Akute Toxizität**

#### **5.1.1 Inhalative Aufnahme**

Die  $LC_{50}$  für die vierstündige Exposition von Ratten (k. w. A.) gegen Butyldiglykolacetat betrug  $8696 \text{ ml/m}^3$ . Die Exposition von Ratten gegen eine gesättigte Konzentration von Butyldiglykolacetat war leicht reizend (k. w. A.) (OECD 2005).

#### **5.1.2 Orale Aufnahme**

Die  $LD_{50}$  bei oraler Applikation von Butyldiglykolacetat betrug für männliche Wistar-Ratten  $11920 \text{ mg/kg KG}$  und führte bei allen Dosierungen zu Reizungen im Magen-Darm-Trakt. Die  $LD_{50}$  für Mäuse betrug  $6468 \text{ mg Butyldiglykolacetat/kg KG}$  und für Meerschweinchen  $2340 \text{ mg/kg KG}$ . Die Tiere zeigten bei den hohen Dosierungen erschwerte Atmung, verminderte Aktivität, erhöhte Atemfrequenz, Anorexie, Schwäche, Tremor und eine gestreckte Haltung (OECD 2005).

#### **5.1.3 Dermale Aufnahme**

Die dermale  $LD_{50}$  beim Kaninchen betrug  $5500 \text{ mg/kg KG}$  (OECD 2005).

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

#### **5.2.1 Inhalative Aufnahme**

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### **5.2.2 Orale Aufnahme**

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### **5.2.3 Dermale Aufnahme**

In einer unzureichend beschriebenen Studie von 1944 wurde Kaninchen (k. w. A.) 90 Tage lang einmal täglich 489, 978, 1956 oder 3912 mg Butyldiglykolacetat/kg KG und Tag auf die Haut appliziert. Aus dieser Studie wurde kein NOAEL oder LOAEL erhalten. Berichtet wird, dass die  $LD_{50}$  1956 mg/kg KG und Tag betrug und die Dosis von

## **6 Butyldiglykolacetat**

3912 mg/kg KG und Tag zu schwerer Hämoglobinurie führte. In den Nieren traten Hämolyse und Degeneration der Nierentubuli auf, wobei Angaben zur Dosis fehlen. Angaben, ob und welche Effekte nach Applikation von 489 mg/kg KG und Tag auftraten, fehlen ebenfalls (OECD 2005). Aufgrund der mangelhaften Beschreibung kann diese Studie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

### **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

#### **5.3.1 Haut**

In Untersuchungen, die der OECD nicht im Original, sondern nur als Zusammenfassung vorlagen, wurde von einer leicht reizenden Wirkung von Butyldiglykolacetat auf die Kaninchenhaut berichtet (OECD 2005).

#### **5.3.2 Auge**

Butyldiglykolacetat zeigte in Untersuchungen am Kaninchenauge eine leichte bis mäßige Reizwirkung (OECD 2005). Die Applikation von 0,5 ml unverdünntem Butyldiglykolacetat führte nach 24 Stunden zu leichten Schäden am Kaninchenauge (k. w. A.) (Carpenter und Smyth 1946).

### **5.4 Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine Daten vor.

### **5.5 Reproduktionstoxizität**

#### **5.5.1 Fertilität**

Hierzu liegen keine spezifischen Untersuchungen mit Butyldiglykolacetat vor. In einer Studie von 1944 wurde Kaninchen (k. w. A.) 90 Tage lang einmal täglich 489, 978, 1956 oder 3912 mg Butyldiglykolacetat/kg KG und Tag dermal appliziert. Es traten keine histopathologischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen auf (OECD 2005). Aufgrund der mangelhaften Studienbeschreibung kann diese Studie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Butyldiglykolacetat wird in vitro und in vivo schnell zu Butyldiglykol hydrolysiert (OECD 2005). Mit Butyldiglykol zeigte sich nach 13-wöchiger dermaler Applikation von 2000 mg/kg KG und Tag kein Einfluss der Substanz auf Verpaarungsindex, Trächtigkeitsrate oder männliche und weibliche Fertilitätsindizes. In einer 13-Wochen-Studie mit Verabreichung von Butyldiglykol mit dem Trinkwasser an Ratten, wurden bis zur höchsten verwendeten Dosierung von 1000 mg/kg KG und Tag keine histologischen Veränderungen der Geschlechtsorgane beobachtet (s. Nachtrag „Butyldiglykol“ 2008).

#### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

Hierzu liegen keine Daten zu Butyldiglykolacetat vor. Butyldiglykolacetat wird in vitro und in vivo schnell zu Butyldiglykol hydrolysiert (OECD 2005).

Mit Butyldiglykol wurden verschiedene Studien zur Untersuchung der Wirkung auf die Entwicklung von Nachkommen nach oraler und dermalen Applikation durchgeführt, bei denen bis zu den höchsten getesteten Dosierungen keine Hinweise auf prä- oder postnatale Toxizität erhalten wurden: bei Ratten nach Verabreichung von Butyldiglykol mit dem Futter an den Gestationstagen 1 bis 21 in Dosierungen von bis zu 633 mg/kg KG und Tag mit prä- und postnataler Untersuchung und nach 13-wöchiger dermalen Verabreichung von 2000 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag, bei Mäusen nach oraler Gabe von bis zu 2050 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag an den Gestationstagen 6 bis 13 und postnataler Untersuchung sowie bei Kaninchen nach dermalen Applikation von bis zu 1000 mg/kg KG und Tag an den Gestationstagen 7 bis 18 und pränataler Untersuchung (s. Nachtrag „Butyldiglykol“ 2008).

## **5.6 Genotoxizität**

### **5.6.1 In vitro**

Butyldiglykolacetat führte in Untersuchungen mit *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 und in *E. coli* WP2uvrA in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht zu erhöhten Mutationsraten (OECD 2005).

### **5.6.2 In vivo**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **5.7 Kanzerogenität**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **6 Bewertung**

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

Es liegen auch keine validen Daten zur wiederholten Aufnahme von Butyldiglykolacetat bei Tieren vor. Aus Analogiebetrachtungen zu anderen Glykolethern und Glykolacetaten ist jedoch von einer guten Resorption bei inhalativer Exposition auszugehen (Lundberg 1995). Butyldiglykolacetat wird in vitro und in vivo schnell zu Butyldiglykol hydrolysiert (OECD 2005). Mit Butyldiglykol wurden verschiedene Studien mit wiederholter inhalativer, oraler und dermalen Applikation durchgeführt. So wurde in 13-Wochenstudien mit Ratten bei oraler Applikation ein NOAEL von 50 mg Butyldiglykol/kg KG und Tag und mit dermalen Applikation ein NOAEL von 2000 mg/kg KG und Tag erhalten. Aus den Inhalationsstudien mit Ratten ergab sich eine Konzentration ohne Wirkung von 14 ml/m<sup>3</sup> (ca. 100 mg/m<sup>3</sup>). Der MAK-Wert für Butyldiglykol wurde auf 10 ml/m<sup>3</sup> festgelegt. Ein Vergleich der Siedepunkte von Butyldiglykol (226–234 °C) und Butyldiglykolacetat (238–248 °C) und des Dampfdruckes von Butyldiglykol (0,027 hPa) und Butyldiglykolacetat (0,013–0,05 hPa) zeigt, dass die Flüchtigkeit beider Stoffe ähnlich ist. Daher müsste auch Butyldiglykolacetat wie Butyldiglykol bis 15 ml/m<sup>3</sup> als Dampf vorliegen. In Analogie zu Butyldiglykol wird

## 8 Butyldiglykolacetat

vorläufig auch für Butyldiglykolacetat ein MAK-Wert von 10 ml/m<sup>3</sup> festgelegt. Auch die Spitzenbegrenzung für Butyldiglykolacetat erfolgt vorläufig in Analogie zum Butyldiglykol nach der Kategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 1,5. Es sollten aber geeignete Studien mit Butyldiglykolacetat durchgeführt werden, um diese Werte zu bestätigen.

Das Hautpenetrationsverhalten des unverdünnten und verdünnten Butyldiglykolacetat ist quantitativ mit dem von Butyldiglykol und anderen Glykolethern vergleichbar. Anhand der vorliegenden Daten und Analogiebetrachtungen zu Butyldiglykol kann nicht von einem zusätzlichen Risiko durch die dermale Exposition ausgegangen werden. Deshalb wird Butyldiglykolacetat nicht mit „H“ markiert.

Es liegen keine Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung von Butyldiglykolacetat vor. Butyldiglykol war in einem Maximierungstest am Meerschweinchen negativ. Eine Markierung von Butyldiglykolacetat mit „Sa“ oder „Sh“ erfolgt in Analogie zu Butyldiglykol nicht.

Aus Untersuchungen mit *Salmonella typhimurium* und *E. coli* WP2uvrA ergeben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Butyldiglykolacetat. Auch Butyldiglykol zeigte keine mutagene Wirkung in den vorliegenden Studien (s. Nachtrag „Butyldiglykol“ 2008), so dass sich kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung ergibt. Kanzerogenitätsstudien liegen weder zu Butyldiglykolacetat noch zu Butyldiglykol vor. Es erfolgt analog zu Butyldiglykol keine Einstufung für Butyldiglykolacetat in eine der Kategorien für Kanzerogene oder Keimzellmutagene.

Es liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität mit Butyldiglykolacetat vor. Butyldiglykolacetat wird in vitro und in vivo schnell zu Butyldiglykol hydrolysiert (OECD 2005). Butyldiglykol zeigte bei oraler Gabe an Ratten bis 633 mg/kg KG und Tag und bei dermaler Applikation bis 2000 mg/kg KG und Tag und bei Kaninchen bis 1000 mg/kg KG und Tag keine Wirkung auf die Nachkommen (s. Nachtrag „Butyldiglykol“ 2008). In Analogie zu Butyldiglykol wird Butyldiglykolacetat vorläufig ebenfalls in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft.

## 7 Literatur

- 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
- Carpenter CP, Smyth HF (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 29: 1363–1372
- 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
- Lundberg P (1995) Consensus report for diethylene glycol butylether, diethylene glycol butylether acetate and diethylene glycol isobutylether. *Arbete och Hälsa* 19: 44–52
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2005) Ethanol, 2-(2-butoxyethoxy)-, acetate [CAS Nr. 124-17-4], OECD SIDS Initial Assessment Report, Final draft, OECD, Paris, Fr <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Index2.asp?CASNUM=124174>
- Venier M, Adami G, Larese F, Maina G, Renzi N (2004) Percutaneous absorption of 5 glycol ethers through human skin in vitro. *Toxicol In Vitro* 18: 665–671

abgeschlossen am 15.02.2007