

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1,3-Dioxolan

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ 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

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Keywords: 1,3-Dioxolan; Hämatotoxizität; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Atemvolumen; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 1,3-Dioxolan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):678-682]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb64606d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb64606d0065>

Addendum abgeschlossen: 21 Jul 2016

Erstveröffentlichung (Online): 24 Apr 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

1,3-Dioxolane

[1,3-Dioxolan]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb64606d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of 1,3-dioxolane [646-06-0].

1,3-Dioxolane causes a reduction in white blood cell count and in relative spleen weight at 1000 ml/m³ and above in female rats after 13 weeks whole body inhalation. The NOAEC is 298 ml/m³. As the percentage of white blood cell count reduction is the same after four and 13 weeks, no decrease of the NOAEC after chronic exposure is expected. The former MAK value of 100 ml/m³ was derived from the NOAEC. The MAK value is now lowered to 50 ml/m³ which takes into account the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of 1,3-dioxolane is > 5 (see List of MAK- and BAT values chapters I b and I c). Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. The default excursion factor of 2 is retained as well, as no half-life in blood is known.

In a prenatal toxicity study in rats with gavage application, 1,3-dioxolane results in reduced fetal body weights and gross external, soft tissue and skeletal malformations or variations at 1000 mg/kg body weight and day. The NOAEL for developmental toxicity is 500 mg/kg body weight and day. After toxicokinetic scaling this dose corresponds to a concentration of 875 mg/m³ (285 ml/m³) at the workplace. The difference to the MAK value of 50 ml/m³ is not sufficient. Therefore, the assignment to Pregnancy Risk Group B, for substances, for which damage to the embryo or foetus must be expected even when the MAK value is observed, is confirmed.

Keywords

1,3-Dioxolan; 1,3-Dioxacyclopentan; Formalglykol; Glykolphylenether; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauererring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

1,3-Dioxolan

[646-06-0]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	50 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 150 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2006)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2006)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2011)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 20 °C	105 hPa (SRC 2013)
log K _{ow}	– 0,37 (SRC 2013)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 3,074 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,325 ml/m³ (ppm)

Zu 1,3-Dioxolan liegen eine Begründung aus dem Jahr 2007 (Begründung 2007) und ein Nachtrag zur fruchtschädigenden Wirkung von 2012 vor (Nachtrag 2012).

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste). Der experimentell ermittelte Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1,3-Dioxolan beträgt 500 (Dahl et al. 1991). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe von 1,3-Dioxolan geändert werden muss.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 413 an F344-Ratten mit Ganzkörperexposition gegen dampfförmiges 1,3-Dioxolan in Konzentrationen von 0, 300, 1000 oder 3000 ml/m³ (analytisch: 298, 1000 oder 3010 ml/m³), an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, traten bei den weiblichen Tieren ab 1000 ml/m³ erniedrigte Leukozytenzahlen und Milzgewichte auf. Bei den männlichen Tieren wurden diese Effekte erst bei der nächsthöheren Konzentration von 3010 ml/m³ beobachtet. Die NOAEC betrug 298 ml/m³. Die Zwischenuntersuchung nach vier Wochen ergab eine NOAEC für verringerte Leukozytenzahlen von ebenfalls 298 ml/m³ und bei den weiblichen Tieren war diese Verringerung bei 1000 ml/m³ zwar statistisch nicht signifikant, aber die prozentuale Abnahme der Leukozytenzahl war mit 16 % ähnlich hoch wie nach 13 Wochen (Begründung 2007; Dow Chemical Company 1990). Daher ist nicht von einer weiteren Reduzierung der NOAEC mit zunehmender Expositionsdauer auszugehen.

Nach 14-tägiger inhalativer Exposition gegen 0, 516, 2319 oder 5132 ml/m³ waren die Leukozytenzahlen von männlichen und weiblichen F344-Ratten ab 2319 ml/m³ im Vergleich zur Kontrolle erniedrigt. Die NOAEC lag bei 516 ml/m³, der niedrigsten verwendeten Konzentration (DMC 2001 in Begründung 2007).

In einer weiteren 14-tägigen Inhalationsstudie an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten gegen 0, 984 oder 3280 ml/m³ trat bei den männlichen Tieren bei 3280 ml/m³ eine erniedrigte Leukozytenzahl auf. Die NOAEC betrug 984 ml/m³ (Celanese Corporation 1981 a in Begründung 2007).

Reproduktionstoxizität

Entwicklungstoxizität

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 an CrI:CDBR-Ratten mit Schlundsondengabe von 0, 125, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Gestationstag wurden bei 1000 mg/kg KG und Tag erhöhte Inzidenzen von Schwanz- und Herzmissbildungen (ventrikuläre septale Defekte) sowie eine Vielzahl verschiedener vertebraler Variationen bei den Feten beobachtet. Maternale Toxizität, erniedrigte Körpergewichtszunahme und erniedrigter Futterverbrauch wurden ab 500 mg/kg KG und Tag bei Behandlungsbeginn festgestellt. Die maternale Körpergewichtszunahme während der Trächtigkeit war bei 1000 mg/kg KG und Tag aber nur leicht verringert (14 %). Die NOAEL für Entwicklungs- bzw. Maternaltoxizität lagen bei 500 bzw. 250 mg/kg KG und Tag (Begründung 2007; Hoechst Celanese Corporation 1991).

Aus einer weiteren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie, bei der Ratten jeden zweiten Tag mit 1,3-Dioxolan per Schlundsondengabe mit 0, 145, 580 oder 1160 mg/kg KG und Tag vom 8. bis zum 20. Gestationstag behandelt und am 21.

Gestationstag untersucht wurden, wurden keine vermehrten Missbildungen beobachtet. Bei den Feten traten bei 580 mg/kg KG und Tag verzögerte Ossifikationen der Schädelknochen auf, daher liegt der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 145 mg/kg KG und Tag. Bei 1160 mg/kg KG und Tag war das Körpergewicht der Muttertiere verringert, und der NOAEL für Maternaltoxizität betrug 580 mg/kg KG und Tag (Sitarek et al. 1992 in Begründung 2007). Die vorliegende nicht richtlinienkonforme Studie widerspricht nicht den Ergebnissen der oben beschriebenen validen pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie.

Bewertung

Kritische Effekte sind die Abnahme der Leukozytenzahl und des Milzgewichtes bei Ratten nach 13-wöchiger inhalativer Ganzkörperexposition.

MAK-Wert. In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 413 an F344-Ratten mit Ganzkörperexposition gegen dampfförmiges 1,3-Dioxolan treten bei den weiblichen Tieren ab 1000 ml/m³ erniedrigte Leukozytenzahlen und Milzgewichte auf. Die NOAEC betrug 298 ml/m³. Ein Vergleich der prozentualen Verringerung der Lymphozytenzahlen bei der Zwischenuntersuchung nach vier Wochen im Vergleich zu der nach 13 Wochen (Begründung 2007; Dow Chemical Company 1990) lässt keine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition erwarten.

Ausgehend von der NOAEC aus der 13-wöchigen Inhalationsstudie von 298 ml/m³, der Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) und unter der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) und des Preferred Value Approach wird der MAK-Wert auf 50 ml/m³ abgesenkt.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von 1,3-Dioxolan aufgrund systemischer Wirkungen abgeleitet ist, bleibt dieser Stoff der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Es liegen keine spezifischen Daten zur Halbwertszeit vor. Deshalb wird der Basis-Überschreitungsfaktor 2 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. 1,3-Dioxolan wurde 2011 der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet. Ausschlaggebend dafür war der geringe Abstand von 3 zwischen der aus dem NOAEL für Entwicklungstoxizität von 875 mg/m³ und Tag errechneten Luftkonzentration und dem damaligen MAK-Wert in Höhe von 100 ml/m³, was 300 mg/m³ entspricht (Nachtrag 2012).

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität von 500 mg/kg KG und Tag bei Ratten in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 100 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Konzentration von 875 mg/m³ bzw. 285 ml/m³. Der 6-fache Abstand zum MAK-Wert von 50 ml/m³ bzw. 150 mg/m³ ist nicht ausreichend groß, zumal beim LOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag

(1750 mg/m³; 570 ml/m³, 12-facher Abstand zum MAK-Wert) eine deutlich erhöhte Häufigkeit gleichartiger Missbildungen bei nur leichter maternaler Toxizität zu beobachten war. 1,3-Dioxolan bleibt daher weiterhin der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

Literatur

- Dahl AR, Snipes MB, Gerde P (1991) Sites for uptake of inhaled vapors in beagle dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 109: 263–275
- Dow Chemical Company (1990) 1,3-Dioxolane: 13-week vapor inhalation toxicology study in Fischer 344 rats. Studiennummer: K-010634-006, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Hoechst Celanese Corporation (1991) 1,3-Dioxolane: oral developmental toxicity study in CrI:CD*BR VAF/Plus® presumed pregnant rats. Argus Research Laboratories Inc, Studiennummer: 508-002, Hoechst Celanese Corporation, Somerville, NJ, USA, unveröffentlicht
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013) 1,3-Dioxalane, PhysProp database, <http://esc.syrres.com/fatepointer/webprop.asp?CAS=646060>

abgeschlossen am 21.07.2016