

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Isopropoxyethanol

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: Isopropoxyethanol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Reizwirkung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Isopropoxyethanol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):703-721]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb10959d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10959d0065>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

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.

2-Isopropoxyethanol / 2-Propan-2-yloxyethanol

[Isopropoxyethanol]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb10959d0065

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 2-isopropoxyethanol [109-59-1].

As 2-isopropoxyethanol is irritating to rabbit skin and eyes an irritating potential for the respiratory tract of humans has to be assumed. In a poorly documented three-week inhalation study in rats, nasal irritations at 1000 ml/m³ are reported, but the nose is not histopathologically investigated in any of the inhalation studies. A MAK value of 10 ml/m³ for 2-isopropoxyethanol is derived by analogy with 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) which shows a similar irritation potency. For rats, the critical effect in a 28-day inhalation study is the concentration dependent hemolytic anemia at 100 ml/m³ and above. The NOAEC is 30 ml/m³. As humans are less sensitive than rats for this effect, which does not increase with prolonged exposure, the MAK value of 10 ml/m³ should provide sufficient protection from hemolytic anemia. Since a local effect is critical, Peak Limitation Category I is designated. By analogy with 2-butoxyethanol and 2-propoxyethanol an excursion factor of 2 is set.

The NOAEC for developmental toxicity in rats is 600 ml/m³ and after considering the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of 2-isopropoxyethanol is > 5 (see List of MAK- and BAT values chapters I b and I c) the difference to the MAK value is sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed and 2-isopropoxyethanol remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

Keywords

Isopropoxyethanol; Isopropylglykol; 2-(1-Methylethoxy)ethanol; Ethylenglykol(mono)isopropylether; 4-Methyl-3-oxapentan-1-ol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub) chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende 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), Adenauerring 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)

Isopropoxyethanol

[109-59-1]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2016)	10 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 43 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie I, ÜF 2
Hautresorption (1991)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1991)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 25 °C	2,16 hPa (SRC 2013)
log K _{OW}	0,05 (SRC 2013)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 4,32 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,23 ml/m³ (ppm)

Zu 2-Isopropoxyethanol (IUPAC-Name: 2-(Propan-2-yloxy)ethanol) liegen eine Begründung aus dem Jahr 1991 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2001 vor.

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 (s. MAK- und BAT-Werte-Liste). Der nach der Formel von Buist et al. (2012) errechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 2-Isopropoxyethanol beträgt 9772. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von 2-Isopropoxyethanol geändert werden muss.

Neue Daten sind dem REACH-Registrierungsossier (ECHA 2016) und dem SIDS (Screening Information Dataset) Initial Assessment Report der OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (OECD 2009) entnommen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Nach einmaliger inhalativer und oraler Gabe wirkt 2-Isopropoxyethanol nur gering toxisch.

Die Substanz ist reizend an der Kaninchenhaut. Eine lokale Reizwirkung auf die Atemwege ist anzunehmen. Nasale Irritationen bei Ratten treten bei 1000 ml/m³ nach dreiwöchiger Inhalation auf.

Zur sensibilisierenden Wirkung von 2-Isopropoxyethanol liegen keine positiven klinischen Befunde vor. Auch ein Maximierungstest am Meerschweinchen weist nicht auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung hin.

Kritischer Effekt bei Ratten ist die hämolytische Wirkung. Nach inhalativer Gabe kommt es bei weiblichen Ratten ab 100 ml/m³ zu einer konzentrationsabhängigen hämolytischen Anämie. Nach oraler Gabe führt 2-Isopropoxyethanol bei weiblichen Ratten nach 41- bis 48-tägiger Gabe per Schlundsonde ab 30 mg/kg KG und Tag zu Hämaturie. Der Mensch ist für hämolytische Effekte deutlich weniger empfindlich als die Ratte.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten werden bis zur höchsten Konzentration von 600 ml/m³ keine entwicklungstoxischen Effekte beobachtet.

Zu 2-Isopropoxyethanol liegen keine Kanzerogenitätsstudien vor. Die Substanz wirkt in vitro nicht mutagen und nicht klastogen.

2 Wirkungsmechanismus

Bei der nach Inhalation und oraler Gabe bei Ratten beobachteten 2-Isopropoxyethanol-induzierten Anämie liegt eine hämolytische Wirkung zugrunde, die nur bei reifen peripheren Erythrozyten auftritt. Ähnlich wie bei 2-Butoxyethanol weisen die Erythrozytenmembranen eine erhöhte osmotische Fragilität auf und unterliegen der intravaskulären Lyse (ECETOC 2005; Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007). Der zugrundeliegende Mechanismus der hämolytischen Wirkung ist nicht bekannt.

Von 2-(Propyloxy)ethanol ist bekannt, dass die hämolytische Wirkung durch den Metaboliten 2-(Propyloxy)essigsäure verursacht wird. Ob dies auch für 2-(Isopropoxy)ethanol zutrifft, dass der Metabolit 2-(Isopropoxy)essigsäure für die hämolytische Wirkung verantwortlich ist, ist nicht untersucht, es ist jedoch zu vermuten.

Für die hämolytische Wirkung von Glykolethern bestehen deutliche Speziesunterschiede. Eine ältere In-vitro-Untersuchung mit 2-Isopropoxyethanol zeigt eine höhere osmotische Fragilität, eine Vorstufe der Hydrolyse, von Ratten-Erythrozyten im Vergleich zu menschlichen Erythrozyten (Begründung aus dem Jahr 1991). Aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen des strukturanalogen Glykolethers 2-Butoxyethanol und dessen hämolytisch wirkendem Metaboliten Butoxyessigsäure ist bekannt, dass Ratten empfindlicher reagieren als der Mensch (Carpenter et al. 1956; Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007). Für 2-Butoxyethanol wird diskutiert, dass ein mögliches Ziel ein für die Membranintegrität oder den Membrantransport bedeu-

tendes Protein sein könnte (Udden 2005). Für den Transport in die Erythrozyten werden drei Transportwege beschrieben: 1. Anionenaustausch über das Bande-3-Anionentransportprotein, bei dem Bicarbonat- und Chloridionen transportiert werden; 2. Monocarboxylat-Transport, bei dem Laktat, Pyruvat und Glykolat transportiert werden und der auch für Isopropoxyessigsäure relevant sein dürfte; 3. Nichtionische Diffusion (Deuticke 1989). Der Monocarboxylat-Transport ist ein mögliches Ziel, das für Isopropoxyessigsäure, den Metaboliten von Isopropoxyethanol, nicht untersucht ist.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Toxikokinetische Untersuchungen zu inhalativer oder oraler Aufnahme liegen nicht vor. Da in 28-Tage-Studien an Ratten bei Inhalation ab 150 ml/m³ hämolytische Effekte und bei oraler Gabe ab 30 mg/kg KG und Tag eine veränderte Anzahl von verschiedenen Zelltypen im Knochenmark beobachtet worden sind, kann von einer guten Resorption ausgegangen werden.

An menschlicher Haut wurden in einem In-vitro-Diffusionssystem die Hautpenetration von unverdünntem und 50%igem 2-Isopropoxyethanol in Wasser bestimmt. Es wurden 200 µl Testsubstanz/cm² okklusiv für einen Zeitraum von 0,5 oder 1 Stunde und 2, 4 oder 8 Stunden auf die Haut aufgetragen. Für die unverdünnte Substanz betrug der Flux $240 \pm 163 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}$, der Permeationskoeffizient $0,27 \pm 0,18 \text{ cm}/\text{h} \times 10^{-3}$ und die gesamte Wiederfindung in der Rezeptorflüssigkeit 0,91 %. Die entsprechenden Werte für die 50%ige Lösung lagen bei $246 \pm 58 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}$; $0,44 \pm 0,10 \text{ cm}/\text{h} \times 10^{-3}$ und 1,55 % (Venier et al. 2004).

Bei Ratten wurde [1,2-¹⁴C]-markiertes 2-Isopropoxyethanol nach intraperitonealer Gabe von 0,993 mg/kg KG schnell zu Isopropoxyessigsäure, N-Isopropoxyacetylglycin und Ethan-1,2-diol metabolisiert und zu etwa 73 % mit dem Urin, zu etwa 14 % über die Lunge und zu einem geringen Teil mit den Faeces ausgeschieden. Die Metaboliten Isopropoxyessigsäure, N-Isopropoxyacetylglycin und Ethan-1,2-diol wiesen einen prozentualen Anteil von 30 %, 46 % bzw. 13 % im Urin auf. Bei Ratten verläuft der Metabolismus, katalysiert durch die Alkoholdehydrogenase in der Leber, hauptsächlich über die Oxidation von 2-Isopropoxyethanol zu Isopropoxyessigsäure. Isopropoxyacetat kann vermutlich in die Mitochondrien gelangen, unterliegt dort jedoch nicht der β -Oxidation, sondern wird mittels der Glycin-N-acylase an Glycin gekoppelt, wobei N-Isopropoxyacetylglycin entsteht. Ein weiterer, einer Entgiftung entsprechender Abbauweg ist die Spaltung der Ethergruppe durch mischfunktionelle Oxidasen, die zu Ethan-1,2-diol führt. Im Urin von Ratten wurde auch Harnstoff, nicht jedoch Oxalsäure nachgewiesen. Anders als bei Ratten konnte bei Hunden der Metabolit Ethan-1,2-diol im Urin nicht nachgewiesen werden (Hutson und Pickering 1971). Angaben zur Verteilung oder zur Halbwertszeit liegen nicht vor. Der angenommene Metabolismus bei Ratten wird in Abbildung 1 gezeigt.

2-Isopropoxyethanol/kg KG. Bei 2000 mg/kg KG traten eine Erniedrigung des Körpergewichts, rot gefärbter Urin und eine Abnahme des Faecesvolumens auf (MHLW 2003 a; OECD 2009).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Der dermale LD₅₀-Wert bei Kaninchen liegt bei etwa 1,6 ml/kg KG (1445 mg/kg KG) (k. w. A.; Begründung 1991; Smyth et al. 1969).

5.1.4 Subkutane Aufnahme

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2-Isopropoxyethanol in Kochsalzlösung an je fünf männliche Wistar-Ratten in Dosierungen von 0; 0,625; 1,25 oder 2,5 mmol/kg KG (0, 65, 130 oder 260 mg/kg KG) wurden hämatologische Parameter im Zeitraum von 0 bis 600 Stunden untersucht. Bis zur höchsten Dosis wurden bei keinem Tier auffällige klinische Symptome beobachtet. Die Gabe von 2-Isopropoxyethanol führte zu einem zeit- und dosisabhängigen Anschwellen der Erythrozyten. Zuerst kam es zu Erhöhungen des gepackten und des mittleren Zellvolumens. Beim Fortschreiten der Hämolyse traten Verminderungen von Erythrozytenzahl, Häoglobinkonzentration und gepacktem Zellvolumen auf. Anschließend war eine Zunahme der Häoglobinkonzentration und der Retikulozytenzahl als Folge einer Regeneration zu beobachten. Im Vergleich zum ebenfalls untersuchten 2-Phenoxyethanol trat die Wirkung von 2-Isopropoxyethanol früher auf und war etwa zehnmal stärker (Starek et al. 2004).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die bewertungsrelevanten Studien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In einer 28-tägigen Inhalationsstudie an Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 412 traten ab der niedrigsten Konzentration von 142 ml/m³ bereits eine hämolytische Anämie bei männlichen und weiblichen Tieren sowie eine dosisabhängige extramedulläre Hämatopoese in der Milz der männlichen Tiere auf. Mit zunehmender Konzentration kamen erhöhte absolute und relative Milzgewichte und Pigmentablagerungen in der Milz dazu. Histopathologische Untersuchungen von Lunge, Trachea und Larynx ergaben keine auffälligen Befunde (Arts et al. 1992; (10) in Begründung 1991). Aufgrund der Haut- und Augenreizungen bei Kaninchen (s. Abschnitt 5.3) ist eine atemwegsreizende Wirkung zu erwarten. Die Nasen der Ratten wurden in dieser Studie jedoch nicht histopathologisch untersucht.

Da keine NOAEC abgeleitet werden konnte, wurde von der gleichen Arbeitsgruppe eine weitere Studie mit niedrigeren Konzentrationen durchgeführt. Bei der höchsten Konzentration von 100 ml/m³ führte 2-Isopropoxyethanol bei weiblichen

Tab. 1 Wirkung von 2-Isopropoxyethanol nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar; 10 ♂ u. 10 ♀	OECD-Prüfrichtlinie 412, 28 Tage, 0, 142, 441, 891 ml/m ³ , 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, Dampf, Ganzkörper, Reinheit: 99,2–99,3 %	keine NOAEC; ab 142 ml/m³: ♂, ♀: hämolytische Anämie; ♂: <u>Blut</u> : RBC ↓, Hb ↓, MCV ↑, MCH ↑, MCHC ↓; <u>Milz</u> : extramedulläre Hämatopoese (Inzidenz u. Schweregrad ↑); ♀: <u>Blut</u> : RBC ↓, Hb ↓, MCV ↑, MCH ↑; ab 441 ml/m³: ♂: <u>Blut</u> : PCV ↓, Ret ↑; <u>Milz</u> : abs. u. rel. Gew. ↑; Pigmentabla- gerungen (Inzidenz ↑); ♀: <u>Blut</u> : PCV ↓, Ret ↑; <u>Urin</u> : pH-Wert ↓ (Zeichen kompensa- torischer Azidose); <u>Milz</u> : abs. u. rel. Gew. ↑, extramedulläre Hämatopoese (Inzidenz u. Schweregrad ↑); 891 ml/m³: ♂: <u>Blut</u> : WBC ↓; <u>Urin</u> : pH-Wert ↓; ♀: <u>Blut</u> : Bilirubin ↓; <u>Herz</u> : rel. Gew. ↑; <u>Milz</u> : Pigmentabla- gerungen (Inzidenz ↑); keine Mortalität, keine auffälligen Befunde bei: KG-Entwick- lung, Futteraufnahme	Arts et al. 1992; (10) in Begründung 1991

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 10 ♂ u. 10 ♀	OECD-Prüfrichtlinie 412, Nachfolgestudie zu obiger Studie, 28 Tage, 0, 10, 30, 100 ml/m ³ , 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, Dampf, Ganzkörper, Reinheit: 99,2–99,3 %, Erholung: 14 Tage, 5 ♂ u. 5 ♀	30 ml/m³; NOAEC; 100 ml/m³; ♀: leichte hämolytische Anämie; Blut: Hb ↓ (7 %); Erholung: Effekte reversibel	Arts et al. 1992; (11) in Begründung 1991

Ratten zu einer leichten hämolytischen Anämie. Nach der 14-tägigen Erholungszeit normalisierte sich der Befund wieder. Es lässt sich eine NOAEC von 30 ml/m³ ableiten (Arts et al. 1992; (11) in Begründung 1991). Auch in dieser Studie wurden die Nasen nicht histopathologisch untersucht.

Bei Ratten wurde in einer dreiwöchigen Inhalationsstudie (5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag) ab 300 ml 2-Isopropoxyethanol/m³ von Lungenstauungen und bei 1000 ml/m³ von nasalen Irritationen berichtet (k.w.A.; Gage 1970; (3) und (9) in Begründung 1991). Die Nasen wurden ebenfalls nicht histopathologisch untersucht.

Die in der Begründung 1991 aufgeführte, unveröffentlichte 26-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden aus dem Jahr 1976 liegt nur als Sekundärzitat vor. Auch in dieser Studie wird über hämolytische Effekte ab 25 ml/m³ berichtet (k.w.A.; ACGIH 2001; (13) in Begründung 1991).

5.2.2 Orale Aufnahme

In der Begründung 1991 werden keine oralen Studien aufgeführt. Die beiden neuen Studien sind in Tabelle 2 enthalten.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 an Sprague-Dawley-Ratten mit 28-tägiger Gabe per Schlundsonde traten bereits ab der niedrigsten Dosis von 30 mg 2-Isopropoxyethanol/kg KG und Tag Veränderungen im Myelogramm des Knochenmarks auf. Ab 125 mg/kg KG und Tag kamen Effekte auf Blutparameter und Hämosiderinablagerungen in der Milz sowie extramedulläre Hämatopoese hinzu. Innerhalb der 14-tägigen Erholungszeit verblieben noch einige veränderte hämatologische Parameter sowie die histologischen Veränderungen in der Milz, die jedoch weniger stark ausgeprägt waren. Ein NOAEL kann nicht abgeleitet werden. Die niedrigste Dosis von 30 mg/kg KG und Tag ist der LOAEL für Effekte auf das Knochenmark (MHLW 2003 b; OECD 2009).

In einer weiteren Studie an Sprague-Dawley-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 421 mit 48-tägiger Behandlung der männlichen Tiere bzw. 41- bis 47-tägiger Behandlung der weiblichen Tiere mit Schlundsondengabe trat ab 30 mg/kg KG und Tag Hämaturie bei einem weiblichen Tier auf. Bei der höchsten Dosis von 125 mg/kg KG und Tag kam es bei allen weiblichen Tieren und auch bei den männlichen Tieren zu Hämaturie sowie bei beiden Geschlechtern zu erhöhten absoluten und relativen Milzgewichten. Auch wenn die Hämaturie bei den weiblichen Tieren statistisch nicht signifikant erhöht war, wird sie als adverser substanzbedingter Effekt gesehen. Daher leitet sich ein NOAEL für Hämaturie von 8 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere und ein NOAEL für Hämaturie und Milzeffekte von 30 mg/kg KG und Tag für die männlichen Tiere ab (MHLW 2003 c; OECD 2009).

Tab. 2 Wirkung von 2-Isopropoxyethanol nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 5 od. 10 ♂ u. ♀	OECD-Prüfrichtlinie 407, 28 Tage, 0, 30, 125, 500 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Applikationsfrequenz: 7 Tage/Woche nach Prüfrichtlinie, Vehikel: k.A. bei OECD 2009, Reinheit: 99,5 %, Erholung: 14 Tage, nur 0, 500 mg/kg KG u. Tag	kein NOAEL; ab 30 mg/kg KG: ♂: Knochenmark (Myelogramm, Anteil verschiedener Zellen): Neutrophile ↓, Eosinophile ↓, polychromatische Erythroblasten ↑, Verhältnis myeloide/erythroide Zellen ↓; ♀: Knochenmark: Myeloblasten ↓; ab 125 mg/kg KG: ♂: Blut: % Ret ↑; Knochenmark: Gesamt-Granulozyten ↓, Gesamt-Erythroblasten ↑; Milz: Hämosiderinablagerungen (Inzidenz ↑), extramedulläre Hämatopoese (Schweregrad ↑); ♀: Blut: RBC ↓, Hb ↓, MCHC ↓; Knochenmark: eosinophile Myelozyten ↓, Normoblasten ↑, vermehrte Hämatopoese der Erythrozyten (Inzidenz u. Schweregrad ↑); <u>Milz</u> : rel. Gew. ↑, Hämosiderinablagerungen (Schweregrad ↑);	MHLW 2003 b; OECD 2009

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		500 mg/kg KG: ♂, ♀: Futteraufnahme ↓ (1. Tag); <u>Urin</u>: rötlich gefärbt, Protein ↑, Bilirubin ↑, Blut ↑ (nach 14-tägiger Erholungszeit reversibel); ♂: <u>Blut</u>: RBC ↓, Hb ↓, Hkt ↓, MCV ↑, MCH ↑, MCHC ↓; <u>Knochenmark</u>: Promyelozyten ↓, Lymphozyten ↓, vermehrte Hämatopoese der Erythrozyten (Inzidenz u. Schweregrad ↑); <u>Milz</u>: abs. u. rel. Gew. ↑, Hämosiderinablagerungen (Schweregrad ↑); <u>Leber</u>: rel. Gew. ↑; <u>Niere</u>: rel. Gew. ↑; ♀: <u>Blut</u>: Hkt ↓, MCV ↑, MCH ↑, % Ret ↑; <u>Knochenmark</u>: Gesamt-Granulozyten ↓, basophile Erythroblasten ↑, polymorphe Erythroblasten ↑, Gesamt-Erythroblasten ↑, Verhältnis myeloide/erythroide Zellen ↓; <u>Milz</u>: abs. Gew. ↑, extramedulläre Hämatopoese (Schweregrad ↑); <u>Leber</u>: rel. Gew. ↑; Erholung 500 mg/kg KG: ♂: <u>Blut</u>: MCV ↑, MCH ↑, MCHC ↓; Schilddrüse: abs. u. rel. Gew. ↓; <u>Milz</u>: Hämosiderinablagerungen (Schweregrad ↑); <u>Knochenmark</u>: vermehrte Hämatopoese der Erythrozyten (Inzidenz ↑); ♀: KG ↑, <u>Blut</u>: MCV ↑, MCH ↑, WBC ↑; <u>Knochenmark</u>: Promyelozyten ↓, neutrophile Myelozyten ↑, Gesamt-Erythroblasten ↓, Verhältnis myeloide/erythroide Zellen ↑; <u>Milz</u>: abs. Gew. ↑, Hämosiderinablagerungen (Schweregrad ↑); <u>Leber</u>: abs. Gew. ↑, rel. Gew. ↓; <u>Niere</u>: rel. Gew. ↓; keine Mortalität, keine auffälligen Befunde bei: KG-Entwicklung, Wasseraufnahme	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 13 ♂ u. 13 ♀	OECD-Prüfrichtlinie 421, ♂: 14 Tage vor u. während der Paarung, insgesamt 48 Tage, ♀: 14 Tage vor u. während der Paarung, während der Trächtigkeit, bis zum 4. PND, insgesamt 41–47 Tage, 0, 8, 30, 125 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Applikationsfrequenz: 7 Tage/Woche nach OECD-Prüfrichtlinie 421, Vehikel: k.A. bei OECD 2009, Reinheit: 99,5 %	8 mg/kg KG; NOAEL ♀; 30 mg/kg KG; NOAEL ♂; 30 mg/kg KG; ♀: <u>Urin</u> : Hämaturie (Inzidenz: 1/13, nicht statistisch signifi- kant); 125 mg/kg KG; ♂: Futteraufnahme kurzzeitig ↓ (2 Tage); <u>Milz</u> : abs. u. rel. Gew. ↑; extramedulläre Hämatoopoese ↑ (Inzidenz u. Schweregrad ↑), Pigmentablagerungen (Inzidenz u. Schweregrad ↑); <u>Urin</u> : Hämaturie (Inzidenz: 7/13); ♀: <u>Milz</u> : abs. u. rel. Gew. ↑; <u>Urin</u> : Hämaturie (Inzidenz: 13/13); keine Mortalität, keine auffälligen Befunde bei: KG, KG-Ent- wicklung	MHLW 2003 c; OECD 2009

Hb: Hämoglobin; Hkt: Hämatokrit; MCH: mittlerer korpuskularer Hämoglobingehalt; MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration;
MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; PND: Postnataltag; RBC: Erythrozytenzahl; Ret: Retikulozytenzahl; WBC: Leukozytenzahl

Fazit

Für Ratten lässt sich aus der Studie mit 28-tägiger Gabe per Schlundsonde kein NOAEL ableiten. Der LOAEL für Effekte auf das Knochenmark, ein verändertes Myelogramm, liegt bei 30 mg/kg KG und Tag (MHLW 2003 b; OECD 2009). Aus der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 mit längerer Verabreichung per Schlundsonde (41 bis 48 Tage) ergibt sich ein NOAEL für Hämaturie von 8 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere und 30 mg/kg KG und Tag für die männlichen Tiere (MHLW 2003 c; OECD 2009).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Je fünf männliche Wistar-Ratten erhielten 0; 0,25; 0,5; 0,75 oder 1,25 mmol 2-Isopropoxyethanol/kg KG (0, 26, 52, 78 oder 130 mg/kg KG und Tag) in Kochsalzlösung subkutan an fünf Tagen pro Woche, vier Wochen lang. Als Vergleich wurden 2-Butoxyethanol (0; 0,25; 0,5; 0,75 oder 1,25 mmol/kg KG), 2-Methoxyethanol und 2-Ethoxyethanol (je 0; 1,25; 2,5 oder 5,0 mmol/kg KG) mit dem gleichen Applikationsschema eingesetzt. Alle Substanzen außer 2-Methoxyethanol führten zu einem zeit- und dosisabhängigen Anschwellen der Erythrozyten, das durch eine Zunahme des mittleren korpuskulären Volumens gekennzeichnet war. Nachfolgend kam es zu Erniedrigungen der Erythrozytenzahl, des gepackten Zellvolumens, der Hämoglobinkonzentration und der mittleren zellulären Hämoglobinkonzentration. Anschließend war eine Zunahme der mittleren zellulären Hämoglobinkonzentration und der Retikulozytenzahl zu beobachten. Der Eintritt der Hämolyse mit 2-Isopropoxyethanol war etwa genauso schnell wie mit 2-Ethoxyethanol und 2-Butoxyethanol, jedoch schneller als mit 2-Methoxyethanol. Mit 2-Isopropoxyethanol waren die hämolytischen Effekte am Beginn der Exposition im Vergleich zu 2-Butoxyethanol etwas weniger stark ausgeprägt. Trotz der fortschreitenden Exposition kam es zum Rückgang der hämolytischen Effekte, obwohl die Abnahme der Erythrozytenzahl und der mittleren Hämoglobinkonzentration und die Zunahme der mittleren zellulären Hämoglobinkonzentration und des mittleren zellulären Hämoglobinwertes bei der höchsten Dosis persistenter waren, wahrscheinlich aufgrund der selektiven Hämolyse älterer Erythrozyten. Bei 2-Isopropoxyethanol wurde eine Toleranzentwicklung gegenüber der substanzinduzierten Hämolyse beobachtet. Bei Verabreichung von jeweils 1,25 mmol/kg KG und Tag (130 mg 2-Isopropoxyethanol/kg KG und Tag; 148 mg 2-Butoxyethanol/kg KG und Tag) führte 2-Isopropoxyethanol zu einer Erniedrigung der Erythrozytenzahl um 35 %, während diese mit 2-Butoxyethanol 61 % betrug. Auf molarer Ebene wirkt 2-Butoxyethanol damit hinsichtlich der hämolytischen Wirkung zweimal stärker als 2-Isopropoxyethanol (Starek et al. 2008).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

An der Haut von Kaninchen traten mit 2-Isopropoxyethanol erst nach längerdauernder Einwirkung Reizerscheinungen auf (k. w. A.; Begründung 1991).

In einer Studie an Kaninchen, die nach einem Testprotokoll der European Economic Communities und der Draize-Methode durchgeführt wurde, ergab sich mit 2-Isopropoxyethanol ein primärer Reizindex von 4,8 von 8. Angaben zur Reversibilität sind nicht vorhanden (OECD 2009).

5.3.2 Auge

In einer mangelhaft beschriebenen Studie führte unverdünntes 2-Isopropoxyethanol am Kaninchenauge zu Iritis und Schädigungen der Hornhaut, die innerhalb von sieben Tagen reversibel waren (Begründung 1991).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

2-Isopropoxyethanol zeigte in einem sehr unvollständig dokumentierten Maximierungstest keine kontaktsensibilisierende Wirkung. Bei der Auslösebehandlung mit 1%igem 2-Isopropoxyethanol (k. w. A.) reagierte keines der 20 Tiere positiv. Die zur intradermalen und zur epikutanen Induktionsbehandlung verwendeten Konzentrationen und Vehikel sind nicht dokumentiert (Zissu 1995).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Studie an Sprague-Dawley-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 421 (Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening-Test) mit Schlundsondengabe wurde bei 125 mg/kg KG und Tag eine verlängerte Gestationsdauer beobachtet. Weitere auffällige Befunde wurden nicht erhoben. Daraus leitet sich ein NOAEL für Fertilität und Fetotoxizität von 125 mg/kg KG und Tag ab (s. Abschnitt 5.2.2; MHLW 2003 c; OECD 2009). Anders als 2-Methoxyethanol und 2-Ethoxyethanol, die das Keimepithel der Hoden schädigen (Nachtrag „2-Ethoxyethanol“ 2008; Nachtrag „2-Methoxyethanol“ 2009), führt 2-Isopropoxyethanol nicht zu diesem Effekt.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, wurden je 25 Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 15. Gestationstag gegen 0, 100, 300 oder 600 ml 2-Isopropoxyethanol/m³ an sechs Stunden pro Tag exponiert (Reinheit: >99,5 %, Ganzkörper, Dampf). Bei 600 ml/m³ war der Prozentsatz von

„geschädigten Implantationen“ pro Wurf erhöht. Darunter fassten die Autoren die nicht lebenden (Resorptionen und späte fetale Todesfälle) und missgebildeten Feten als Summenparameter zusammen. Die Einzelparameter Prä- und Postimplantationsverluste, Anzahl der Resorptionen, der lebenden Feten und der missgebildeten Feten pro Wurf, das Geschlechterverhältnis sowie das Körpergewicht der Feten wurden durch die Behandlung statistisch nicht signifikant verändert. Bei keiner Konzentration wurden substanzbedingt teratogene Effekte oder erhöhte Inzidenzen von Variationen beobachtet. Ab 300 ml/m³ kam es bei den Muttertieren zu blutigem Urin, verzögerter Körpergewichtsentwicklung und erniedrigter Futteraufnahme. Bei 600 ml/m³ traten zusätzlich gestäubtes Fell, erniedrigtes Körpergewicht und erhöhtes absolutes und relatives Milzgewicht auf. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität lag nach Ansicht der Autoren bei 300 ml/m³ aufgrund des bei 600 ml/m³ erhöhten Summenparameters aus nicht lebenden und missgebildeten Feten und die NOAEC für Maternaltoxizität bei 100 ml/m³ (Union Carbide Corporation 1999). Nach Ansicht der Kommission liegt die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei der höchsten getesteten Konzentration von 600 ml/m³, da die nach der OECD-Prüfrichtlinie 414 geforderten Einzelparameter ausschlaggebend für die Ableitung einer NOAEC für Entwicklungstoxizität sind.

In der bereits erwähnten OECD-Prüfrichtlinie 421 (Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening-Test) wurden keine auffälligen äußerlichen Veränderungen bei den Nachkommen gefunden (s. Abschnitt 5.2.2, 5.5.1; MHLW 2003 c; OECD 2009). Bei dieser Prüfrichtlinie ist eine Untersuchung der Feten auf viszerale und skelettale Missbildungen nicht beinhaltet. Daher kann aus dieser Studie kein Schluss bezüglich der teratogenen Wirkung gezogen werden. Bis 125 mg/kg KG und Tag trat keine Fetotoxizität auf.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In bakteriellen Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie an *E.coli* WP2 uvrA nach OECD-Prüfrichtlinie 471 erwies sich 2-Isopropoxyethanol mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems bei bis zu 5000 µg/Platte als nicht mutagen (MHLW 2003 d; OECD 2009).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an CHL/IU-Zellen (Lungenzellen von Chinesischen Hamstern) führte 2-Isopropoxyethanol bei bis zu 1050 µg/ml nicht vermehrt zu Chromosomenaberrationen oder polyploiden Zellen (MHLW 2003 e; OECD 2009).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Studien vor.

6 Bewertung

Aufgrund der Haut- und Augenreizungen bei Kaninchen ist von einer atemwegs-reizenden Wirkung beim Menschen auszugehen. Kritischer Effekt bei Ratten ist die hämolytische Anämie, für die der Mensch weniger empfindlich ist.

MAK-Wert. In einer dreiwöchigen Inhalationsstudie wurden bei Ratten (k. w. A.) bei 1000 ml 2-Isopropoxyethanol/m³ nasale Irritationen beschrieben (Gage 1970; (3) und (9) in Begründung 1991). Weder in dieser Studie noch in den anderen Inhalationsstudien wurde die Nase histopathologisch untersucht.

2-Isopropoxyethanol, 2-(Propyloxy)ethanol und 2-Butoxyethanol sind nach GHS in die Kategorie 2 für augenreizende Stoffe eingestuft. Daher wird das besser untersuchte 2-Butoxyethanol, das auch schon für 2-(Propyloxy)ethanol als Analogiesubstanz diente, für die Bewertung von 2-Isopropoxyethanol herangezogen.

Der MAK-Wert von **2-Butoxyethanol** ist zwischenzeitlich aufgrund der lokalen Wirkung an der Nase (hyaline Degeneration im olfaktorischen Epithel) von Ratten bei 31 ml/m³ (LOAEC) im 2-Jahre-Versuch von 20 auf 10 ml/m³ abgesenkt (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007). Daher wird auch für 2-Isopropoxyethanol ein MAK-Wert von 10 ml/m³ festgesetzt.

In einer 28-tägigen Inhalationsstudie an Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 412 kommt es bei weiblichen Ratten ab 100 ml **2-Isopropoxyethanol**/m³ zu einer konzentrationsabhängigen hämolytischen Anämie, die bei dieser Konzentration nur in leichter Ausprägung zu beobachten ist. Die NOAEC liegt bei 30 ml/m³ (Arts et al. 1992; (10) in Begründung 1991). Ausgehend von dieser NOAEC für hämolytische Effekte wird unter der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) und des Preferred Value Approach der MAK-Wert von 10 ml/m³ bestätigt. Ein zusätzlicher Abstand für die Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) wird nicht für erforderlich gehalten, da der Mensch weniger empfindlich für diesen Effekt ist als der Nager.

Da keine Wirkungsverstärkung für den hämolytischen Effekt mit der Zeit beobachtet wird (Starek et al. 2008), schützt ein MAK-Wert in Höhe von 10 ml/m³ auch vor hämolytischen Effekten bei chronischer Exposition.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von 2-Isopropoxyethanol aufgrund lokaler Wirkungen abgeleitet ist, wird dieser Stoff der Spitzenbegrenzungs-Kategorie I zugeordnet. Daten zur Halbwertszeit liegen nicht vor. Aufgrund der Analogie zu 2-Butoxyethanol und 2-(Propyloxy)ethanol wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, mit vom 6. bis zum 15. Gestationstag gegen

dampfförmiges 2-Isopropoxyethanol exponierten Sprague-Dawley-Ratten, kommt es bei 600 ml/m³ zu einem erhöhten Prozentsatz von nicht lebenden (Resorptionen und späte fetale Todesfälle) und missgebildeten Feten, als Summenparameter zusammengefasst. Die Einzelparameter alleine betrachtet sind statistisch nicht signifikant erhöht. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Die NOAEC für Maternaltoxizität betrug 100 ml/m³ (Union Carbide Corporation 1999). Nach Ansicht der Kommission liegt die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei der höchsten getesteten Konzentration von 600 ml/m³, da die nach der OECD-Prüfrichtlinie 414 geforderten Einzelparameter ausschlaggebend für die Ableitung einer NOAEC für Entwicklungstoxizität sind. Unter der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) beträgt der Abstand von der NOAEC für Entwicklungstoxizität von 600 ml/m³ zum MAK-Wert von 10 ml/m³ das 30-Fache. Der Abstand ist ausreichend groß, und die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C wird bestätigt.

Im Gegensatz zu 2-Isopropoxyethanol besitzen kürzerkettige Glykolether wie 2-Methoxy- und 2-Ethoxyethanol ein teratogenes Potenzial (Nachtrag „2-Methoxyethanol“ 2009; Nachtrag „2-Ethoxyethanol“ 2008). Das nicht verzweigte 2-(Propyloxy)ethanol und der längerkettige Glykolether 2-Butoxyethanol sowie 2-Phenoxyethanol erweisen sich dagegen ebenfalls als nicht teratogen (Begründung „2-(Propyloxy)ethanol“ 1996; Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007; Begründung „2-Phenoxyethanol“ 1998). Die teratogenen Wirkungen der kürzerkettigen Glykolether nehmen mit wachsender Kettenlänge ab und sind sehr wahrscheinlich auf die entstehenden Alkoxyessigsäuren zurückzuführen (ECETOC 2005).

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Kanzerogenitätsstudien vor. Die Substanz wirkt in vitro nicht mutagen und nicht klastogen. Ein genotoxisches Potenzial ist nicht zu erwarten. Aus der Struktur ergibt sich kein diesbezüglicher Verdacht. Die Substanz wird daher nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Es liegen keine Daten zur Wirkung an Keimzellen vor. 2-Isopropoxyethanol wirkt in vitro nicht mutagen und nicht klastogen, so dass kein Verdacht auf ein keimzellmutagenes Potenzial besteht. Die Substanz wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Ein In-vitro-Penetrationsversuch mit Humanhaut ergibt für 2-Isopropoxyethanol (Reinsubstanz) einen dermalen Flux von 240 µg/cm² × h. Das würde bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 cm²) einer Gesamtaufnahme von 480 mg 2-Isopropoxyethanol entsprechen. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) ergibt die NOAEC von 30 ml/m³ für hämolytische Effekte aus einer 28-tägigen Inhalationsstudie an Wistar-Ratten eine Konzentration von 15 ml/m³ (66 mg/m³). Unter Annahme einer vollständigen Resorption und eines Atemvolumens von 10 m³ würde dies eine inhalative Aufnahme von 660 mg 2-Isopropoxyethanol bedeuten. Auch unter der Berücksichtigung, dass der Mensch eine deutlich geringere Empfindlichkeit für hämolytische Effekte im Vergleich zur Ratte aufweist, ist die dermale Resorption so hoch, dass bei

Hautkontakt die Einhaltung des MAK-Wertes nicht ausreichend gegen systemische Effekte schützt. Da der dermale Aufnahmeweg am Arbeitsplatz sehr bedeutend ist, bleibt 2-Isopropoxyethanol mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine positiven klinischen Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an der Haut oder an den Atemwegen vor. Auch eine sehr unvollständig dokumentierte tierexperimentelle Untersuchung weist nicht auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung hin. 2-Isopropoxyethanol wird daher weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) 2-Isopropoxyethanol. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Arts JHE, Reuzel PGJ, Woutersen RA, Kuper CF, Falke HE, Klimisch HJ (1992) Repeated-dose (28-day) inhalation toxicity of ethylene glycol isopropylether in rats. *Inhal Toxicol* 4: 43–55
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Carpenter CP, Keck GA, Nair JH 3rd, Pozzani UC, Smyth HF Jr, Weil CS (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 14: 114–131
- Deuticke B (1989) Monocarboxylate transport in red blood cells: kinetics and chemical modification. *Methods Enzymol* 173: 300–329
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, fourth edition. Technical Report No. 95, ECETOC, Brüssel, Belgien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on 2-isopropoxyethanol (CAS Number 109-59-1), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 30.05.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Gage JC (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med* 27: 1–18
- Hutson DH, Pickering BA (1971) The metabolism of isopropyl oxitol in rat and dog. *Xenobiotica* 1: 105–119
- MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan) (2003 a) Single dose oral toxicity test of 2-(1-methylethoxy) ethanol in rat (jpn, engl. Tabellen). Japan Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 10: 115–116, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF109-59-1a.pdf
- MHLW (2003 b) Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity test of 2-(1-methylethoxy) ethanol in rat (jpn, engl. Tabellen). Japan Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 10: 117–130, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF109-59-1b.pdf
- MHLW (2003 c) Preliminary reproduction toxicity screening test of 2-(1-methylethoxy) ethanol by oral administration in rats (jpn, engl. Tabellen). Japan Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 10: 131–143, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF109-59-1c.pdf

- MHLW (2003 d) Reverse mutation test of 2-(1-methylethoxy) ethanol in bacteria (jpn, engl. Tabellen). Japan Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 10: 144–148, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF109-59-1e.pdf
- MHLW (2003 e) In vitro chromosomal aberration test of 2-(1-methylethoxy) ethanol in cultured chinese hamster cells (jpn, engl. Tabellen). Japan Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 10: 149–154, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF109-59-1f.pdf
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2009) 2-(1-methylethoxy)-ethanol, CAS Nr. 109-59-1, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://webnet.oecd.org/hpv/ui/handler.axd?id=b834d278-0e7c-4592-8231-54ac12835e62>
- Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. Am Ind Hyg Assoc J 30: 470–476
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013) 2-Isopropoxyethanol, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Starek A, Jarosz J, Szymczak W (2004) Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. Int J Occup Med Environ Health 17: 339–346
- Starek A, Szymczak W, Zapor L (2008) Hematological effects of four ethylene glycol monoalkyl ethers in short-term repeated exposure in rats. Arch Toxicol 82: 125–136
- Udden MM (2005) Effects of diethylene glycol butyl ether and butoxyethoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. Toxicol Lett 156: 95–101
- Union Carbide Corporation (1999) Developmental toxicity evaluation of inhaled isopropyl cello-solve (ethylene glycol monoisopropyl ether, EGIE) vapor in CD (Sprague-Dawley) rats. Projektnummer: 96U1661, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, USA, Union Carbide Corporation, Danbury, CT, USA, [https://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/6C4D2BA346D91D0A85257A3D004E0295/\\$File/849900000020.pdf](https://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/6C4D2BA346D91D0A85257A3D004E0295/$File/849900000020.pdf) (online verfügbar 18.08.2016)
- 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
- Zissu D (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. Contact Dermatitis 32: 74–77

abgeschlossen am 22.03.2017