

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

2-(Propyloxy)ethanol (2-Propoxyethanol)

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: 2-Propoxyethanol; 2-(Propyloxy)ethanol; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Reizwirkung; Hautresorption; Entwicklungstoxizität; Hämatotoxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 2-(Propyloxy)ethanol (2-Propoxyethanol). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1514-1527]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb280730d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb280730d0065>

Addendum abgeschlossen: 21 Jul 2016

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jul 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.

Ethylene glycol mono-n-propyl ether [2-(Propyloxy)ethanol / 2-Propoxy- ethanol]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb280730d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 2-(propyloxy)ethanol [2807-30-9] considering all toxicological endpoints.

2-(Propyloxy)ethanol is a haemolytic and irritant glycol ether, similar to the homologous 2-butoxyethanol. The haemolytic activity for both compounds is mediated by the corresponding alkoxy acid and is lower in human erythrocytes than in rat erythrocytes in vitro. The critical effect is the irritation seen in subchronic studies in rats at the lowest concentration tested of 100 ml/m³. A NOAEC was not obtained. For 2-butoxyethanol the NOAEC for nasal effects in rats was 31 ml/m³. Therefore, by analogy with the better investigated 2-butoxyethanol, the maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2-(propyloxy)ethanol is lowered to 10 ml/m³. This limit also protects from systemic toxicity. The assignment to Peak Limitation Category I with an excursion factor of 2 is retained.

A prenatal toxicity study in rats was re-evaluated by the Commission and the NOAEC for developmental toxicity of 400 ml/m³ was confirmed. In rabbits, the NOAEC for developmental toxicity is 500 ml/m³. Even after considering the increased respiratory volume at the workplace the differences of both NOAECs to the MAK value are sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed and 2-(propyloxy)ethanol remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

2-(Propyloxy)ethanol is not genotoxic in vitro. In vivo studies as well as carcinogenicity studies are not available.

Percutaneous absorption can contribute significantly to systemic toxicity and 2-(propyloxy)ethanol remains designated with an "H" notation. Results in animal studies do not point to a sensitization potential.

Keywords

2-(Propyloxy)ethanol; Ethylenglykol-mono-n-propylether; n-Propoxyethanol; n-Propylglykol; 2-Propoxyethanol; 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)

2-(Propyloxy)ethanol (2-Propoxyethanol)

[2807-30-9]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	10 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 43 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2000)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1996)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1996)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 25 °C	6,43 hPa (ECHA 2015)
log K _{ow} bei 40 °C	0,673 (ECHA 2015)
Löslichkeit	mit Wasser mischbar (ECHA 2015)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 4,32 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,231 ml/m³ (ppm)

Zu diesem Stoff gibt es eine Begründung von 1996 und einen Nachtrag von 2000. Es liegen zwei zusätzliche unveröffentlichte subchronische Inhalationsstudien unter den verfügbaren REACH-Registrierungsdaten vor (ECHA 2015), die in diesem Nachtrag beschrieben werden.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die Hauptwirkung von 2-(Propyloxy)ethanol bei Ratten ist die Hämolyse durch den Metaboliten Propoxyessigsäure. Nach In-vitro-Studien ist der Mensch dafür deutlich weniger empfindlich. Dies ist auch von anderen Alkoxyessigsäuren bekannt. Der Stoff ist augenreizend und geringgradig hautreizend. Eine leichte, klinisch zu be-

obachtende Reizwirkung tritt ab 100 ml/m³ nach subchronischer Inhalation bei Ratten auf. Bei 400 ml/m³ wird eine transiente Verzögerung der Körpergewichtsentwicklung beobachtet. 2-(Propoxyloxy)ethanol wird dermal sehr gut resorbiert und wirkt nicht hautsensibilisierend. Fetale Toxizität und Hodentoxizität, wie für die homologen Glykolether 2-Methoxy- und 2-Ethoxyethanol beschrieben, sind in Studien an Ratten nicht gefunden worden. Damit gleicht 2-(Propoxyloxy)ethanol in seinem Wirkprofil dem 2-Butoxyethanol, das eher hämolytisch als reproduktionstoxisch wirkt, und bei dem die Reizwirkung im Vordergrund steht. In Studien zur Entwicklungstoxizität treten bei Ratten ab 200 ml/m³ Maternaltoxizität in Form von Hämolyse und eine nicht konzentrationsabhängige Zunahme an skelettalen Variationen und Ossifikationsverzögerungen auf, aber keine Missbildungen. Bei Kaninchen sind bis zu 500 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration, keine entwicklungstoxischen Effekte festgestellt worden. In Genmutationstests an Bakterien und Säugerzellen sowie im Chromosomenaberrationstest *in vitro* zeigen sich keine genotoxischen Wirkungen. Untersuchungen zur *In-vivo*-Genotoxizität und zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die hämolytische Wirkung wird durch den Metaboliten Propoxyessigsäure verursacht (Boatman 1994). Auch andere Alkoxyessigsäuren rufen diese Wirkung hervor. Der eigentliche Wirkungsmechanismus wurde vor allem mit Butoxyessigsäure untersucht, ist aber nicht genau bekannt. Butoxyessigsäure führt vermutlich zu einem erhöhten Einstrom von Calcium und Natrium in die Erythrozyten. Der erhöhte Natriumgehalt verursacht eine stärkere Wasseraufnahme und eine Osmolyse. Intrazelluläres Calcium verzögert zunächst den Beginn der Hämolyse durch Aktivierung des Calcium-abhängigen Kalium-Kanals, was eine Abgabe von Kalium bewirkt, könnte dann aber nachfolgend Proteasen aktivieren und die Membranfunktion zusätzlich beeinträchtigen (Udden und Patton 2005). Diskutiert wird auch eine Störung der Membrantransportproteine durch Butoxyessigsäure (Udden 2005).

Für Alkoxyessigsäuren existieren deutliche Speziesunterschiede in Bezug auf die Stärke der hämolytischen Wirkung, die mit dem strukturanalogen 2-Butoxyethanol und dessen hämolytisch wirkendem Metaboliten Butoxyessigsäure gut dokumentiert sind (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007). Die Gründe für die geringere Empfindlichkeit von Humanerythrozyten im Vergleich zu Rattenerythrozyten sind jedoch nicht bekannt. Diskutiert werden Speziesunterschiede der Membrantransportproteine und der Calcium-abhängigen Effekte (s. o.) (Udden und Patton 2005).

Auch für Propoxyessigsäure ist die geringere Empfindlichkeit von Humanerythrozyten im Vergleich zu Rattenerythrozyten dokumentiert: Propoxyessigsäure führte bei Konzentrationen von bis zu 5 mM *in vitro* zu 100%iger Hämolyse von Rattenerythrozyten, aber zu praktisch keiner Hämolyse (ca. 3 %) von humanen Erythrozyten bei bis zu 4-stündiger Inkubation (Boatman 1994). In einer anderen Studie waren Rattenerythrozyten mit einer EC₅₀ von 8,8 mM bezüglich der Hämolyse durch Propoxyessigsäure bei 3-stündiger Inkubation 2-mal so empfindlich wie Humanerythrozyten mit einer EC₅₀ von 18,3 mM (Starek et al. 2008). Diese Autoren finden

für die Butoxyessigsäure eine 3-mal so hohe Empfindlichkeit von Rattenerthrozyten, jedoch geben andere Autoren bezogen auf den Vergleich der LOAEL für Hämolysen eine 16-mal so hohe Empfindlichkeit der Rattenerthrozyten (0,5 mM) wie für Humanerythrozyten (8 mM) an (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2018). Der Vergleich von EC_{50} -Werten ist für die Speziesextrapolation weniger geeignet, da er die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht berücksichtigt, anders als beim Vergleich der NOAEL oder LOAEL.

Bei Rattenerthrozyten *in vitro* ist die hämolytische Wirkung von Propoxyessigsäure im Vergleich zu Butoxyessigsäure halb so hoch (Boatman 1994).

Mit 2-Butoxyethanol liegen vergleichende Studien zur hämolytischen Wirkung bei Menschen und Ratten nach Inhalation vor: Eine erhöhte osmotische Fragilität der Erythrozyten als Vorstufe der Hämolysen ist nach einer 4- bis 8-stündigen Exposition von Probanden bis zur höchsten Konzentration von 195 ml 2-Butoxyethanol/m³ nicht beobachtet worden. Dagegen führte bei Ratten eine 4-stündige Exposition gegen 62 ml 2-Butoxyethanol/m³ zu erhöhter osmotischer Fragilität der Erythrozyten (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007). Die entsprechende NOAEC für Ratten war 32 ml/m³ sowohl für 2-Butoxyethanol als auch für 2-(Propyloxy)ethanol (Carpenter et al. 1956). Auch bei Inhalation der Muttersubstanz ist also der Mensch für eine Vorstufe der hämolytischen Wirkung durch 2-Butoxyethanol deutlich unempfindlicher als die Ratte. Eine Inhalationsstudie am Menschen liegt für 2-(Propyloxy)ethanol zwar nicht vor, aber aufgrund der gleichen NOAEC bei der Ratte und den *In-vitro*-Untersuchungen zur Hämolysen mit den Säuremetaboliten ist Ähnliches auch für 2-(Propyloxy)ethanol anzunehmen.

Die NOAEC für Hämolysen in subchronischen Studien an Ratten beträgt für 2-(Propyloxy)ethanol 100 ml/m³. Für 2-Butoxyethanol ist 31 ml/m³ bereits eine LOAEC bzw. 25 ml/m³ eine NOAEC (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007). Somit ist 2-Butoxyethanol ca. 4-mal so wirksam wie 2-(Propyloxy)ethanol. Diese Unterschiede wurden auf die inhärent höhere Toxizität von Butoxyessigsäure oder eine vermutete höhere Elimination von Propoxyessigsäure durch Glycinkonjugation zurückgeführt (ECHA 2015).

2-Butoxyethanol verursacht bei Ratten Phäochromozytome und bei Mäusen hepatozelluläre Adenome und Karzinome sowie Angiosarkome der Leber. Diese sind sehr wahrscheinlich Folgereaktionen der Hämolysen, die zu Hypoxie (Phäochromozytome) und oxidativen DNA-Schäden (Lebertumoren) führen. Insbesondere für das Entstehen der Angiosarkome der Leber bei Mäusen liegen mechanistische Erklärungen vor (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2018). Sowohl Ratten als auch Mäuse reagieren mit Hämolysen und daraus folgender Hämosiderose in der Leber, woraus sich aber nur bei Mäusen Lebertumoren entwickeln. Erklärt wird dies damit, dass Ratten eine höhere antioxidative Kapazität (Vitamin E) in der Leber besitzen als Mäuse und so vor den oxidativen Schäden durch die Eisenablagerung in der Leber besser geschützt sind. Es ist aus mehreren Gründen unwahrscheinlich, dass der Mensch durch 2-Butoxyethanol Lebertumoren entwickelt: Die hämolytische Wirkung und damit die potenzielle Hämosiderinablagerung in der Leber durch Butoxyessigsäure ist beim Menschen wesentlich geringer als bei der Ratte. Bei gleicher äußerer Konzentration wird vom Menschen weniger Butoxyessigsäure gebildet als von der Ratte und nach einem PBPK-Modell werden selbst bei Exposition gegen eine gesättigte Dampfatosphäre

von 2-Butoxyethanol (ca. 1160 ml/m³) mit Berücksichtigung einer epikutanen Aufnahme von gasförmigem und flüssigem 2-Butoxyethanol hämolytisch wirkende Konzentrationen von Butoxyessigsäure beim Menschen nur knapp erreicht. Das heißt, aus toxikokinetischen und toxikodynamischen Gründen ist der Mensch geringer belastet als die Ratte, die keine Lebertumoren entwickelt. Zusätzlich ist die antioxidative Kapazität in der Leber des Menschen 100-mal so hoch wie die in der Leber der Maus (Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2018).

Außerdem ist aufgrund der Reizwirkung und der ZNS-depressiven Wirkung bei 1160 ml/m³ davon auszugehen, dass diese Konzentration am Arbeitsplatz nicht dauerhaft tolerabel ist, so dass eine kanzerogene Wirkung von 2-Butoxyethanol am Arbeitsplatz sehr unwahrscheinlich ist. Für 2-(Propyloxy)ethanol gibt es keine Kanzerogenitätsstudien, aber aufgrund der Analogie zu 2-Butoxyethanol ist auch für 2-(Propyloxy)ethanol keine relevante kanzerogene Wirkung beim Menschen zu erwarten, da die Dampfsättigungskonzentration zwar 5- bis 6-mal so hoch ist (ca. 6200 ml/m³ aus dem Dampfdruck von 6,3 hPa berechnet), aber die hämolytische Wirkung bei der Ratte nur ein Viertel derer von 2-Butoxyethanol ist. Aufgrund der auch für 2-(Propyloxy)ethanol nachgewiesenen Reizwirkung im Bereich von 100 ml/m³ dürfte eine Exposition gegen die Dampfsättigungskonzentration von 2-(Propyloxy)ethanol für den Menschen jedoch ebenfalls nicht dauerhaft tolerabel sein. Ein BBPK-Modell für 2-(Propyloxy)ethanol für den Menschen gibt es derzeit nicht.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Nach 6-stündiger Exposition von Sprague-Dawley-Ratten gegen 175 ml 2-(Propyloxy)ethanol/m³ nur über die Nase war die Propoxyessigsäurekonzentration im Blut > 0,6 mM. Die Eliminationshalbwertszeit von 2-(Propyloxy)ethanol im Blut war 0,133 Stunden und die von Propoxyessigsäure 1,45 Stunden. Nach intravenöser Applikation von 15 mg/kg KG war die Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz im Blut bei Sprague-Dawley-Ratten 0,12 Stunden und die von Propoxyessigsäure 0,75 Stunden. Nach oraler Applikation von 15 mg/kg KG betrug die Eliminationshalbwertszeit von Propoxyessigsäure im Blut bei Sprague-Dawley-Ratten 1,32 Stunden. Die orale Applikation von 150 mg/kg KG führte zu einer Propoxyessigsäurekonzentration von ca. 1,2 mM im Blut. Bei dieser Dosis war die Elimination gesättigt, da die Halbwertszeit 2,37 Stunden betrug (ECHA 2015).

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient, nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet, ist größer als 5. Damit muss bei systemischen Effekten für die Umrechnung von inhalativen Konzentrationen im Tierversuch auf den Menschen das im Vergleich zum Tierversuch erhöhte Atemvolumen des Menschen am Arbeitsplatz berücksichtigt werden (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I c).

An Rattenhaut und menschlichem Stratum corneum wurden in vitro Resorptionsraten von 2,30 bzw. 0,584 mg/cm² und Stunde bestimmt. Diese Werte waren in etwa so groß wie bei 2-Ethoxyethanol (Barber et al. 1992; Begründung 1996). Die Dosis

betrug dabei 300 µl unverdünntes 2-(Propyloxy)ethanol und wurde auf 1,02 oder 0,636 cm² in einer statischen Franz-Zelle appliziert (Barber et al. 1992).

Auf menschliche Vollhaut mit einer Dicke von 1 mm wurde in einer statischen Franz-Zelle 200 µl unverdünntes 2-(Propyloxy)ethanol pro cm² okklusiv appliziert. Die Rezeptorflüssigkeit war 0,9%ige wässrige Natriumchloridlösung. Nach 0,5; 1; 2; 4 und 8 Stunden wurde 2-(Propyloxy)ethanol in der Rezeptorflüssigkeit analysiert und ein Flux von 0,394 mg/cm² und Stunde bestimmt. Bei 50%iger Lösung betrug der Flux 0,565 mg/cm² und Stunde (Venier et al. 2004). Der Gehalt in der Haut, der potenziell resorbierbar ist, wurde nicht bestimmt, da es sich um eine „infinite-dose“ handelte und 2-(Propyloxy)ethanol nicht lipophil ist, und der Stoff somit nicht in der Haut retiniert wird.

Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würden die Humanhautfluxe Aufnahmemengen von bis zu 1168 mg entsprechen.

Nach einer 6-stündigen dermalen Applikation von 50 mg 2-(Propyloxy)ethanol/cm² an Sprague-Dawley-Ratten wurde eine Resorptionsrate von 1,15 mg/cm² und Stunde gemessen (k. w. A.; Begründung 1996). Für eine weitere unveröffentlichte Studie aus dem Jahr 1998 an Sprague-Dawley-Ratten mit 6-stündiger dermalen okklusiver Applikation von 50 mg/cm² wird 0,73 mg/cm² und Stunde als Resorptionsrate angegeben (ECHA 2015).

3.2 Metabolismus

Bei oraler, dermalen und inhalativer Exposition von Sprague-Dawley-Ratten wurden im Urin 40 bis 60 % der verabreichten Menge von radioaktiv markiertem 2-(Propyloxy)ethanol als Propoxyessigsäure, 26 bis 37 % als N-(2-Propoxyacetyl)glycin und 6 bis 14 % als Ethylenglykol ausgeschieden. In geringeren Mengen wurden das Glucuronid im Urin und CO₂ in der Atemluft identifiziert (Begründung 1996; Boatman 1994).

Die unter Umständen hohe Konjugationsrate von Alkoxyessigsäuren mit Aminosäuren (z. B. Butoxyessigsäurekonjugat mit Glutamin) ist bei der Abschätzung einer Exposition gegen Glykolether durch die Analyse der entsprechenden Säurekonjugate in biologischem Material zu berücksichtigen (Begründung 1996).

4 Erfahrungen beim Menschen

Studien zur Reizwirkung als kritischem Effekt, zur allergenen Wirkung sowie zur Hämolyse beim Menschen liegen weiterhin nicht vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 6-Stunden-LC₅₀ für Ratten beträgt mehr als 2132 ml/m³ (Begründung 1996).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀ an der Ratte liegt nach oraler Zufuhr bei 3090 mg/kg KG (Begründung 1996).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Am Kaninchen fanden sich dermale LD₅₀-Werte von 960 und 870 mg/kg KG. Diese Werte weisen auf die hohe dermale Resorbierbarkeit der Substanz hin (Begründung 1996).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Gruppen von je 5 männlichen und weiblichen COBS/BD-Ratten wurden gegen Atemluftkonzentrationen von ca. 100, 200, 400 oder 800 ml/m³ innerhalb von 2 Wochen insgesamt 11-mal exponiert (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche). Hämoglobinurie zeigte sich bei einem männlichen Tier der 400-ml/m³-Gruppe und bei 2 männlichen und 3 weiblichen Tieren bei 800 ml/m³. Bei 400 und 800 ml/m³ waren die Retikulozyten vermehrt, ebenso waren typische Veränderungen der Erythrozyten-Morphologie zu beobachten und eine Erhöhung der absoluten oder relativen Milzgewichte. Ab 400 ml/m³ kam es zu extramedullärer Hämatopoese, Stauung und Hämosiderose in der Milz. Diese Wirkungen werden als Folge der Hämolyse interpretiert. Bei 100 und 200 ml/m³ traten keine expositionsbedingten Effekte auf. Die Autoren gaben 800 ml/m³ als NOAEC für Effekte auf die Körpergewichte an. Da bei den beiden höheren Konzentrationen außer Hämolyse und ihren Folgen keine weiteren Effekte beobachtet wurden, liegt die NOAEC unter Ausschluss der Hämolyse bei der höchsten getesteten Konzentration von 800 ml/m³ (Begründung 1996; Katz et al. 1984).

In einer 14-Wochen-Studie aus dem Jahr 1987, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 413, wurden je 15 männliche und weibliche Crj:CD(SD)-Ratten gegen die Dämpfe von 0, 100, 200 oder 400 ml 2-(Propyloxy)ethanol/m³ an 6 Stunden pro Tag und 5 Tagen pro Woche ganzkörperexponiert. Ab 100 ml/m³ traten bei einigen Tieren ein- oder zweimal während der Studie Tränenfluss und porphyrinhaltiger Nasenausfluss sowie eine damit einhergehende Rot- oder Braunfärbung der Gesichtshaare nach der Exposition als Ausdruck der Reizwirkung auf. Ab 200 ml/m³ kam es zu Verringerung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehalts und des Hämatokrits sowie zu Hämoglobinurie. Hämosiderinablagerungen wurden in den Kupfer-Zellen der Leber

(0 ml/m³: ♂: 4/15, ♀: 5/15; 100 ml/m³: ♂: 0/15, ♀: 5/15; 200 ml/m³: ♂: 4/15, ♀: 15/15; 400 ml/m³: ♂: 11/15, ♀: 15/15) und in den proximalen Nierentubuli (0 ml/m³: ♂: 0/15, ♀: 0/15; 100 ml/m³: ♂: 0/15, ♀: 0/15; 200 ml/m³: ♂: 2/15, ♀: 14/15; 400 ml/m³: ♂: 11/15, ♀: 14/15) bei den Tieren der 200- und 400-ml/m³-Gruppen gefunden. In diesen Gruppen war bei den männlichen Tieren die Hämosiderose in der Milzpulpa stärker als bei Kontrolltieren (♂: 0 und 100 ml/m³: minimal bis gering; 200 ml/m³: minimal bis mäßig; 400 ml/m³: mäßig; ♀: 0 und 100 ml/m³: gering bis mäßig; 200 ml/m³: überwiegend mäßig; 400 ml/m³: gering bis mäßig). Bei den weiblichen Tieren wurden ab 200 ml/m³ eine Erhöhung der Retikulozytenzahl und Polychromasie sowie erhöhte absolute und relative Milzgewichte beobachtet. Bei den männlichen Tieren traten diese Wirkungen nur bei 400 ml/m³ auf. Bei dieser Konzentration war ihre Körpergewichtsentwicklung bis zum 7. Expositionstag etwas verzögert. Bei 400 ml/m³ war die Zahl der weiblichen Tiere erhöht, die im Blut Howell-Jolly-Körperchen (pathologische Zellkernfragmente in den normalerweise kernlosen Erythrozyten) aufwiesen, wie sie bei hämolytischer Anämie vorkommen. Dagegen wurde ein Auftreten von Heinz-Körpern (oxidativ geschädigtes und verklumptes Hämoglobin in Erythrozyten) und von extramedullärer Hämatopoese in der Milz nicht beschrieben. Einige klinisch-chemische Parameter waren signifikant, aber insgesamt wenig verändert, so dass die Autoren dies nicht als spezifische Toxizität des Stoffs interpretierten. Als NOAEC wurden 100 ml/m³ für die Wirkung auf die Erythrozyten und deren Folgereaktionen angegeben. Die hämatologischen und histopathologischen Veränderungen sowie die erhöhten Milzgewichte wurden von den Studienautoren auf die hämolytische Wirkung von 2-(Propyloxy)ethanol zurückgeführt. Die Nasenschleimhäute der Kontrolltiere und die der 400-ml/m³-Gruppe wurden histopathologisch untersucht. Die Inzidenzen für akute Entzündung der Kontrolle und der 400-ml/m³-Gruppe waren bei den männlichen Tieren 2/15 bzw. 4/15, bei den weiblichen Tieren 5/15 bzw. 9/15. Jedoch waren die Inzidenzen für chronische Entzündungen der Nasenschleimhaut bei den exponierten Tieren geringer als bei den Kontrolltieren (Eastman Kodak 1987). Die Studienautoren interpretierten diese Befunde nicht. Eine Reizwirkung im Nasenepithel ist aufgrund der numerisch erhöhten Inzidenz für akute Entzündung der Nasenschleimhaut anzunehmen. Eine statistische Auswertung fehlt jedoch. Die NOAEC für systemische Toxizität, abgesehen von der hämolytischen Wirkung und deren Folgen, liegt bei 200 ml/m³, da bei 400 ml/m³ die Körpergewichtsentwicklung der männlichen Tiere transient etwas verzögert war. Eine NOAEC für Reizwirkung wurde aufgrund der klinischen Befunde ab der niedrigsten Konzentrationsgruppe nicht erhalten.

Eine zweite 14-Wochen-Studie aus dem Jahr 1989 nach OECD-Prüfrichtlinie 413 zur Untersuchung der Neurotoxizität unter den gleichen Expositionsbedingungen wie in der Studie von 1987 (s. o.) wurde an je 10 CD(SD)BR-Ratten pro Geschlecht und Konzentration durchgeführt. Die in der ersten Studie erhaltenen Ergebnisse wurden bestätigt und darüber hinaus wurden bei Untersuchungen mit einer Functional Observational Battery keine Zeichen von Neurotoxizität festgestellt. Die oben beschriebene Reizwirkung war ab 100 ml/m³ klinisch zu beobachten und bei dieser Konzentration auf weibliche Tiere beschränkt. Die Körpergewichte der männlichen und weiblichen Tiere waren bei 400 ml/m³ leicht, aber nicht signifikant verringert. Nur bei den Tieren der 200- und 400-ml/m³-Gruppen wurden Hämosiderinabla-

gerungen in den Kupfer-Zellen der Leber (200 ml/m³: ♂: 3/5, ♀: 5/5; 400 ml/m³: ♂: 4/5, ♀: 5/5) und in den proximalen Nierentubuli (200 ml/m³: ♂: 5/5, ♀: 5/5; 400 ml/m³: ♂: 3/5, ♀: 5/5) gefunden. In diesen Gruppen waren sie in der Milzpulpa auch stärker als bei den Kontrolltieren (0 ml/m³: ♂: 5/5 minimal, ♀: 5/5 leicht; 100 ml/m³: ♂: 5/5 minimal, ♀: 5/5 leicht; 200 ml/m³: ♂: 5/5 leicht, ♀: 4/5 mäßig; 400 ml/m³: ♂: 5/5 mäßig, ♀: 5/5 mäßig). Quantitative Angaben wurden nicht gemacht. Der Studienpathologe führte diese Ablagerungen auf die Hämolyse zurück. Bei 100 ml/m³ wurden keine entsprechenden Befunde beobachtet. Die Nasen der Tiere wurden nicht histopathologisch untersucht (Eastman Kodak 1989).

Aus beiden Studien wurde keine NOAEC für klinische Reizwirkung erhalten, da noch bei 100 ml/m³ solche Effekte in leichter Form auftraten. Zusätzlich wurden bei 400 ml/m³ erhöhte Inzidenzen für akute Entzündung in der Nasenschleimhaut beobachtet, wobei die Tiere der niedrigeren Expositionsgruppen nicht histopathologisch untersucht wurden. Insgesamt liegt die LOAEC bei 100 ml/m³.

5.2.2 Orale Aufnahme

Es liegen keine neuen Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Es liegen keine neuen Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

2-(Propyloxy)ethanol wirkte leicht reizend, wenn es in unverdünnter Form 24 Stunden lang okklusiv auf die Haut von Meerschweinchen aufgetragen wurde (Begründung 1996).

5.3.2 Auge

Studien nach OECD-Prüfrichtlinie liegen nicht vor. In zwei Draize-Tests war der Stoff augenreizend. Die Wirkungen waren zum Teil nach 7 Tagen (längste Beobachtungszeit) nicht reversibel (Begründung 1996). Die Legaleinstufung ist „verursacht schwere Augenreizung“ (ECHA 2015), wie für die Analogsubstanz 2-Butoxyethanol (ECHA 2016).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Die beiden in der Begründung von 1996 beschriebenen Tests werden hier nochmals dargestellt: Unverdünntes 2-(Propyloxy)ethanol war in einem Buehler-Test nach

OECD-Prüfrichtlinie 406 mit lediglich 10 weiblichen und männlichen Hartley-Meerschweinchen nicht sensibilisierend (ECHA 2015). Auch in einer nicht in der Prüfrichtlinie aufgeführten Untersuchung mit intradermaler Applikation („footpad test“) an männlichen Hartley-Meerschweinchen führte eine einmalige intradermale Applikation von 0,05 ml einer 1%igen Zubereitung der Substanz in Freundschem kompletten Adjuvans zu keiner Sensibilisierung. Die Auslösebehandlung wurde eine Woche später mit einer 1%igen Zubereitung von 2-(Propyloxy)ethanol in Aceton/Dioxan/Meerschweinchenfett (7:2:1) vorgenommen (ECHA 2015).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsstudien mit 2-(Propyloxy)ethanol vor.

Eine adverse Wirkung auf die Hoden von Ratten wurde nach 2-wöchiger Inhalation von bis zu 800 ml/m³ (Katz et al. 1984; Abschnitt 5.2.1) bzw. in einer 14-wöchigen Inhalationsstudie bei bis zu 400 ml/m³ (Eastman Kodak 1987; Abschnitt 5.2.1) nicht gefunden.

Der NOAEL für die Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität durch das strukturalähnliche 2-Butoxyethanol in einer „Continuous Breeding Study“ mit CD-1-Mäusen betrug 720 mg/kg KG und Tag (Heindel et al. 1990 in Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2007; ECHA 2016).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Es liegen keine neuen Daten vor.

Im Rahmen einer Pilotstudie an trächtigen CD-Ratten, die gegen 800 ml/m³ exponiert waren, zeigten sich maternale Toxizität in Form verringerter Körpergewichte und fetale Resorptionen (k. w. A.). In der darauffolgenden Hauptstudie wurden je 24 bis 29 CD-Ratten gegen 0, 100, 200, 300 oder 400 ml 2-(Propyloxy)ethanol/m³ vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag an 6 Stunden pro Tag exponiert. Hierbei zeigten sich ab 200 ml/m³ hämolytische Effekte an den Muttertieren und ein Anstieg skelettaler Variationen bei den Feten. Ein Hinweis auf eine spezifische fetale Toxizität ergab sich nicht. Aus der Studie geht jedoch eine höhere Empfindlichkeit trächtiger Ratten gegenüber der hämolytischen Wirkung hervor (Krasavage und Katz 1985; Begründung 1996). Die Studie wurde von der Kommission für diesen Nachtrag nochmals bewertet: Es wurden nicht konzentrationsabhängige Zunahmen an skelettalen Variationen und Ossifikationsverzögerungen festgestellt, jedoch keine Missbildungen. Die erhöhte Inzidenz von rudimentären 14. thorakolumbalen Rippen wird nicht als advers bewertet. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Ratten beträgt daher 400 ml/m³.

1524 MAK Value Documentations

In einer Studie an je 12 bis 15 trächtigen Neuseeländer-Kaninchen, die gegen 0, 125, 250 oder 500 ml 2-(Propyloxy)ethanol/m³ vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag für 6 Stunden pro Tag exponiert waren, wurden keine fetalen Effekte gefunden. Bei 500 ml/m³ zeigte ein Muttertier Hämoglobinurie, und es war eine leicht verminderte Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere zu verzeichnen (Begründung 1996). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt daher 500 ml/m³ für Kaninchen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im Salmonella-Mutagenitätstest war 2-(Propyloxy)ethanol an *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie an *E. coli* WP2uvrA bei bis zu 5 mg/ml mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung nicht mutagen (ECHA 2015).

Im Chromosomenaberrationstest an Humanlymphozyten war 2-(Propyloxy)ethanol bei bis zu 1 mg/ml mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung nicht klastogen (ECHA 2015).

Im TK^{+/}-Test an L5178Y-Mauslymphomzellen war 2-(Propyloxy)ethanol bis 1 mg/ml mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung nicht genotoxisch (ECHA 2015).

Bei keinem der Tests wurde Zytotoxizität beobachtet, die maximalen Konzentrationen entsprachen aber der Limitdosis der jeweiligen Prüfrichtlinie.

5.6.2 In vivo

Es liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Es liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Für die hämolytische Wirkung wurde gezeigt, dass humane Erythrozyten deutlich weniger empfindlich sind als Rattenerythrozyten. Der kritische Effekt für den Menschen ist daher die lokale Reizwirkung, beobachtet ab 100 ml/m³ an Ratten.

MAK-Wert. In zwei subchronischen Studien verursachte 2-(Propyloxy)ethanol bei einer Konzentration von 100 ml/m³ noch Anzeichen leichter klinischer Reizwirkung bei Ratten. Eine NOAEC wurde nicht erhalten.

Der MAK-Wert für 2-(Propyloxy)ethanol wurde 1996 in Analogie zu dem des besser untersuchten 2-Butoxyethanols aufgestellt. Dessen MAK-Wert wurde zwischenzeitlich aufgrund der lokalen Wirkung an der Nase (hyaline Degeneration im olfaktorischen Epithel) von Ratten bei 31 ml/m³ im 2-Jahre-Versuch von 20 auf 10 ml/m³

abgesenkt, so dass für 2-(Propyloxy)ethanol ebenfalls ein MAK-Wert von 10 ml/m³ festgesetzt wird, der auch vor der in den subchronischen Studien an Ratten beobachteten Reizwirkung bei 100 ml/m³ schützt.

In den subchronischen Studien an Ratten beträgt die NOAEC für systemische Effekte, abgesehen von der hämolytischen Wirkung und deren Folgen, 200 ml/m³ beruhend auf der transienten Körpergewichtsverzögerung bei 400 ml/m³, für die bei 2-wöchiger Exposition 800 ml/m³ die NOAEC war. Die subchronische NOAEC von 200 ml/m³ entspricht unter Berücksichtigung der nachgewiesenen Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer (1:2), des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz im Vergleich zum Tierversuch (1:2; siehe Abschnitt 3.1) und der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) am Arbeitsplatz 25 ml/m³. Ausgehend von der NOAEC von 100 ml/m³ für hämolytische Effekte wird unter der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2), selbst bei Annahme einer Wirkungsverstärkung mit der Zeit, der MAK-Wert von 10 ml/m³ bestätigt. Da der Mensch weniger empfindlich für diesen Effekt ist als der Nager, ist ein zusätzlicher Abstand für die Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) nicht erforderlich.

Der MAK-Wert von 10 ml/m³ schützt damit auch vor systemischen Effekten.

Spitzenbegrenzung. 2-(Propyloxy)ethanol wird analog zu 2-Butoxyethanol wegen der kritischen lokalen Wirkung der Spitzenbegrenzungs-Kategorie I zugeordnet, und es wird wie für 2-Butoxyethanol ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine neuen Daten vor.

Bei Ratten wurden ab 200 ml/m³ Maternaltoxizität in Form von Hämolyse und eine nicht konzentrationsabhängige Zunahme an skelettalen Variationen und Ossifikationsverzögerungen festgestellt, aber keine Missbildungen. Die erhöhte Inzidenz von rudimentären 14. thorakolumbalen Rippen wird nicht als advers bewertet. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt 400 ml/m³ bei Ratten und 500 ml/m³ bei Kaninchen, das ist die jeweils höchste getestete Konzentration. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) sind die NOAEC für Entwicklungstoxizität damit 20- bzw. 25-mal so hoch wie der MAK-Wert von 10 ml/m³. Da bei Ratten nur bei maternaltoxischen Konzentrationen Variationen und Ossifikationsverzögerungen, aber keine Missbildungen auftreten, beim Kaninchen keine entwicklungstoxischen Effekte beobachtet werden und der Abstand der NOAEC für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert ausreichend groß ist, wird für 2-(Propyloxy)ethanol die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

Krebserzeugende Wirkung. Da es keine Kanzerogenitätsstudien mit 2-(Propyloxy)ethanol gibt, erfolgt keine Einstufung in eine Kanzerogenitäts-Kategorie.

Der Vergleich mit dem strukturanalogen 2-Butoxyethanol zeigt, dass eine kanzerogene Wirkung für den Menschen nicht zu erwarten ist (Abschnitt 2; Nachtrag „2-Butoxyethanol“ 2018).

Keimzellmutagene Wirkung. Der Stoff ist nicht genotoxisch in vitro, und es gibt keine In-vivo-Daten. Deshalb erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von bis zu 1168 mg bei Exposition gegen unverdünntes 2-(Propyloxy)ethanol unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen. Aus der systemischen NOAEC von 200 ml/m³ für Ratten wurde für den Menschen am Arbeitsplatz eine entsprechende Konzentration von 25 ml/m³ (108 mg/m³) abgeschätzt (s. o.). Bei einem Atemvolumen von 10 m³ in 8 Stunden und 100 % inhalativer Resorption errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 1080 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff bleibt mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine klinischen Befunde vor. Experimentelle Untersuchungen am Meer-schweinchen mit dem Buehler-Test und mit einer nicht nach Richtlinien durchgeführten Untersuchung lieferten negative Ergebnisse, so dass 2-(Propyloxy)ethanol weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

7 Literatur

- Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KE, Guest D (1992) A comparative study of the rates of in vitro absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam Appl Toxicol* 19: 493–497
- Boatman RJ (1994) The toxicology of ethylene glycol monopropyl ether (EGPE). Postervortrag auf dem International Symposium on Health Hazards of Glycol Ethers, April 1994, Nancy, FR
- 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
- Eastman Kodak (1987) Subchronic inhalation toxicity study of ethylene glycol monopropyl ether in the rat, Report TX-86-216, Toxicological Sciences Section, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA, unveröffentlicht
- Eastman Kodak (1989) A subchronic inhalation study of ethylene glycol monopropyl ether in rats using a functional observational battery and neuropathology to detect neurotoxicity, Report TX-89-91, Toxicological Sciences Laboratory, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 2-(propyloxy)ethanol (CAS Number 2807-30-9), joint submission, first publication 28.11.2011, last modification 27.12.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2016) Information on registered substances. Dataset on 2-butoxyethanol (CAS Number 111-76-2), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 18.08.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Katz GV, Krasavage WJ, Terhaar CJ (1984) Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 57: 165–175
- Krasavage WJ, Katz GV (1985) Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Teratology* 32: 93–102

- Starek A, Szabla J, Kieć-Kononowicz K, Szymczak W (2008) Comparison of the in vitro hemolytic effects produced by alkoxyacetic acids on human and rat erythrocytes. *Int J Occup Med Environ Health* 21: 147–155
- Udden MM (2005) Effects of diethylene glycol butyl ether and butoxyethoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. *Toxicol Lett* 156: 95–101
- Udden MM, Patton CS (2005) Butoxyacetic acid-induced hemolysis of rat red blood cells: effect of external osmolarity and cations. *Toxicol Lett* 156: 81–93
- 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 21.07.2016