

# 2-Propanol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

## Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer<sup>1</sup>

S. Michaelsen<sup>2</sup>

G. Schriever-Schwemmer<sup>3</sup>

H. Drexler<sup>4,\*</sup>

A. Hartwig<sup>5,\*</sup>

MAK Commission<sup>6,\*</sup>

### Keywords

2-Propanol; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung

<sup>1</sup> Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

<sup>2</sup> Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>3</sup> Leitung der Arbeitsgruppe „Entwicklungstoxizität“ 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

<sup>4</sup> Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: H. Drexler ([hans.drexler@fau.de](mailto:hans.drexler@fau.de)), A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

### Citation Note:

Weistenhöfer W, Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 2-Propanol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc020. [https://doi.org/10.34865/bb6763d8\\_1ad](https://doi.org/10.34865/bb6763d8_1ad)

Manuskript abgeschlossen:  
12 Okt 2022

Publikationsdatum:  
30 Mrz 2023

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## Abstract

In 2018, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated and confirmed the maximum workplace concentration (MAK value) of 2-propanol [67-63-0]. If the MAK value of 200 ml 2-propanol/m<sup>3</sup> (500 mg/m<sup>3</sup>) is observed, no prenatal toxic effects are to be expected. Therefore, Pregnancy Risk Group C was likewise confirmed. In 2010, biological tolerance values (BAT values) of 25 mg acetone/l blood and 25 mg acetone/l urine were derived in correlation to the MAK value. Pregnancy Risk Group C is therefore similarly valid for the BAT value. In adherence with the BAT values of 25 mg acetone/l blood and 25 mg acetone/l urine, no prenatal toxic effects are to be expected.

**BAT-Wert (2009)****25 mg Aceton/l Blut****25 mg Aceton/l Urin**

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

**MAK-Wert (1996)****200 ml/m<sup>3</sup> ≙ 500 mg/m<sup>3</sup>**

Spitzenbegrenzung (2001)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Fruchtschädigende Wirkung (1996)

Gruppe C

Für 2-Propanol wurde eine Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 200 ml/m<sup>3</sup> (500 mg/m<sup>3</sup>) abgeleitet mit Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe C (Greim 1996; Hartwig 2012; Hartwig und MAK Commission 2018). In Korrelation zum MAK-Wert wurden im Jahr 2009 auch die Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte) auf 25 mg Aceton/l Blut und 25 mg Aceton/l Urin abgesenkt (Schaller 2010). Bei der Aufstellung von BAT-Werten wird seit 2019 explizit die Übernahme der für den jeweiligen MAK-Wert geltenden Schwangerschaftsgruppen geprüft (DFG 2019). In diesem Addendum wird untersucht, ob die Schwangerschaftsgruppe C auch für die in Korrelation zum MAK-Wert abgeleiteten BAT-Werte von 2-Propanol übernommen werden kann.

## Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung wurde reevaluiert (Hartwig und MAK Commission 2018). Belastbare Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

## Entwicklungstoxizität

Im Tierversuch zeigte 2-Propanol bei Ratten und Kaninchen **keine teratogene Wirkung**. Bei Ratten wurden nur bei maternaltoxischen Dosierungen in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie ab 800 mg/kg KG verringerte Feten-gewichte (Tyl et al. 1994) und in einer Ein-Generationen-Studie bei 2768 mg/kg KG und Tag postnatale Mortalität (Faber et al. 2008) beobachtet. Der **NOAEL** (no observed adverse effect level) für Entwicklungstoxizität lag nach **oralen Gabe** für **Ratten** bei 596 mg/kg KG und Tag (Trinkwasser) und für **Kaninchen** bei 480 mg/kg KG und Tag (Schlundsonde; Maternaltoxizität wie erniedrigte Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme) (Tyl et al. 1994).

## Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Aus den NOAEL für Entwicklungstoxizität für Ratten von 596 mg/kg KG und Tag und für Kaninchen von 480 mg/kg KG und Tag (Schlundsonde) wurden durch vereinfachte toxikokinetische Übertragung unter Berücksichtigung der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte bzw. dem Kaninchen und dem Menschen entsprechenden spezies-spezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 2,4), der angenommenen oralen Resorption (100 %), des Körpergewichts (70 kg) und des Atemvolumens (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie der experimentell bestimmten 54%igen inhalativen Resorption (Greim 1996) entsprechende Luftkonzentrationen von 1931 mg/m<sup>3</sup> (776 ml/m<sup>3</sup>) bzw. 2592 mg/m<sup>3</sup> (1040 ml/m<sup>3</sup>) abgeleitet.

Nach einem physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK-)Modell (Clewell et al. 2001) entspricht eine orale Dosis von 600 mg 2-Propanol/kg KG bei der Ratte einer Konzentration von etwa 2000 ml 2-Propanol/m<sup>3</sup> bei 6-stündiger Exposition. Die vereinfachte obige Abschätzung führt also zu einer geringeren Konzentration (Überschätzung der inhalativen Toxizität). Der orale NOAEL bei Ratten von ca. 600 mg/kg KG und Tag entspricht damit unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz einer Luftkonzentration von 1000 ml/m<sup>3</sup>. Für das Kaninchen gibt es kein PBPK-Modell. Der NOAEL für das Kaninchen führt nach der vereinfachten Umrechnung zu einer ähnlichen Luftkonzentration, wie die ausgehend vom NOAEL für Ratten errechnete (776 und 1040 ml/m<sup>3</sup>). Es kann daher angenommen werden, dass mit einem PBPK-Modell auch aus dem NOAEL der Kaninchenstudie eine höhere Luftkonzentration am Arbeitsplatz errechnet werden würde (Hartwig und MAK Commission 2018).

Die fetotoxischen Effekte wie Ossifikationsverzögerungen (Variationen) bei Ratten wurden als nicht substanzspezifisch, sondern sekundär durch die Maternaltoxizität bedingt angesehen. Da bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, fetotoxische Effekte bzw. toxische Effekte auf die Nachkommen nur bei maternaler Toxizität auftraten und die aus dem PBPK-Modell errechnete höhere Konzentration am Arbeitsplatz zu einer Vergrößerung des Abstands der umgerechneten NOAEL für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert führt (5-facher Abstand), wurde die Zuordnung von 2-Propanol zur Schwangerschaftsgruppe C beibehalten (Hartwig 2012; Hartwig und MAK Commission 2018).

Aufgrund der vorliegenden Daten ist bei Expositionen in Höhe des MAK-Wertes von 200 ml 2-Propanol/m<sup>3</sup> (500 mg/m<sup>3</sup>) keine fruchtschädigende Wirkung anzunehmen und 2-Propanol wurde der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da die BAT-Werte für 2-Propanol in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurden,

**ist bei Einhaltung der BAT-Werte für 2-Propanol in Höhe von 25 mg Aceton/l Blut und 25 mg Aceton/l Urin keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.**

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- Clewell HJ 3rd, Gentry PR, Gearhart JM, Covington TR, Banton MI, Andersen ME (2001) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicol Sci* 63(2): 160–172. <https://doi.org/10.1093/toxsci/63.2.160>
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527826155>
- Faber WD, Pavkov KL, Gingell R (2008) Review of reproductive and developmental toxicity studies with isopropanol. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 83(5): 459–476. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20167>
- Greim H, Hrsg (1996) 2-Propanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 23. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0023>
- Hartwig A, Hrsg (2012) 2-Propanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 52. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0052>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) 2-Propanol. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(3): 1493–1500. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0064>
- Schaller KH (2010) Addendum zu 2-Propanol. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*. 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6763d0017>
- Tyl RW, Masten LW, Marr MC, Myers CB, Slaughter RW, Gardiner TH, Strother DE, McKee RH, Tyler TR (1994) Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 22(1): 139–151. <https://doi.org/10.1006/faat.1994.1017>