

TEXTE

90/2018

Toxikologische Basisdaten für die Ableitung von EU-LCI- Werten für 5 Stoffe/Stoffgruppen aus Bauprodukten

Abschlussbericht

TEXTE 90/2018

Umweltforschungsplan des
Bundesministeriums für Umwelt,
Naturschutz und nukleare Sicherheit

Forschungskennzahl 3717 61 203 0
UBA-FB 002653

Toxikologische Basisdaten für die Ableitung von EU-LCI-Werten für 5 Stoffe/Stoffgruppen aus Bauprodukten

von

Dr. Jens-Uwe Voss

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber:

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
info@umweltbundesamt.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt.de
 /umweltbundesamt

Durchführung der Studie:

Toxikologische Beratung
Chemikalienbewertung und Risikoabschätzung
Britzinger Weg 8
79379 Müllheim

Abschlussdatum:

Mai 2018

Redaktion:

Fachgebiet II 1.3 Innenraumhygiene, gesundheitsbezogene Umweltbelastungen
Dr. Ana Maria Scutaru

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen>

ISSN 1862-4359

Dessau-Roßlau, Oktober 2018

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung

Gegenstand des Berichts ist die Erstellung von Stoffberichten für die Ableitung von EU-LCI-Werten für die im Titel genannten Stoffe. EU-LCI-Werte sind gesundheitsbasierte Referenzkonzentrationen für die inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung. Zur Ableitung wurden die toxikologischen Basisdaten für diese Stoffe recherchiert, zusammengestellt und bewertet und auf Basis der Vorgaben des ECA-Berichts Nr. 29 (EC, 2013) EU-LCI-Werte abgeleitet. Bereits bestehende Bewertungen und Richtwerte für diese Stoffe wurden gemäß den Vorgaben des ECA-Berichts in "data collection sheets" und die für die Ableitung der EU-LCI-Werte wesentlichen Daten in "fact sheets" zusammengestellt.

Bei den im Rahmen dieses Vorhabens abgeleiteten LCI-Werten handelt es sich um Vorschläge. Die endgültigen EU-LCI Werte werden von der EU-LCI Arbeitsgruppe, einer Expertengruppe mit Fachleuten aus zehn europäischen Ländern, festgelegt. Diese Arbeitsgruppe erarbeitet aus den verschiedenen Bewertungsstofflisten von Emissionen aus Bauprodukten eine harmonisierte europäische Liste mit Stoffen und den dazugehörigen Emissionsgrenzen (EU-LCI Werte). Die Vorgehensweise der EU-LCI-Arbeitsgruppe bei der Ableitung dieser europäischen Referenzwerten für Bauproduktemissionen in die Innenraumluft ist mit allen Stakeholdern abgestimmt und im ECA-Bericht Nr. 29 publiziert (EC, 2013). Über den aktuellen Fortschritt bei der Ableitung der EU-LCI-Werte können sich alle Interessierten auf der Website "The EU-LCI Working Group" informieren

(https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en). Das Umweltbundesamt hat in den letzten Jahren darauf hin gearbeitet, dass die Europäische Kommission diese Harmonisierungsinitiative weiter voran bringt. Im November 2015 hat die Europäische Kommission das Mandat zur Fertigstellung der EU-LCI Liste an die EU-LCI-Arbeitsgruppe erteilt. Eine vollständig harmonisierte EU-LCI Liste soll bis Ende 2019 erarbeitet und veröffentlicht werden. Die im Rahmen dieses Forschungsvorhabens ausgearbeiteten Stoffdossiers unterstützen und beschleunigen diesen Prozess.

Abstract

The subject of this report is the preparation of substance reports for the derivation of EU-LCI values for the substances mentioned in the title of this report. EU-LCI values are health-based reference concentrations for inhalation exposure of the general population. For their derivation, the toxicological data basis for the substances is researched, compiled and evaluated, and EU-LCI values are derived based on the guidance given in the ECA report No. 29 (EC, 2013). Already existing evaluations and values and the quintessential data for the derivation of the EU-LCI values for the substances are also presented according to the guidance of the ECA report in "fact sheets" and "data collection sheets".

The LCI values derived within the scope of this project are proposals. The final EU-LCI values will be determined by the EU-LCI Working Group, a group of experts from ten European countries. This Working Group is developing a harmonised European list of substances and their corresponding emission limits (EU-LCI values) from the varying evaluation lists of emissions from building products. The procedure of the EU-LCI Working Group in the derivation of these European reference values for building product emissions in indoor air has been harmonized with all stakeholders and published in the ECA report No. 29 (EC, 2013). All interested parties may keep themselves informed about the ongoing progress in the derivation of EU-LCI values on the website of the Working Group

(https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en). The German Environment Agency has continuously worked that the harmonisation initiative will be put forward by the European Commission. In November 2015, the Commission has mandated the EU-LCI Working Group to finalize the EU-LCI list. A completely harmonised EU-LCI list shall be prepared and published by the end of 2019. The substance dossiers prepared within the scope of this project will add in and accelerate this process.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	14
Zusammenfassung.....	17
Summary.....	27
1 Toxikologische Bewertung von 2-Phenylpropen als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes	37
1.1 Stoffidentifikation	37
1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung	37
1.3 Exposition.....	37
1.3.1 Innenraumluft	37
1.3.2 Andere	38
1.4 Toxikokinetik.....	38
1.5 Gesundheitliche Wirkungen	39
1.5.1 Sensorische und lokale Wirkungen	39
1.5.2 Toxizität bei wiederholter Exposition	39
1.5.3 Gentoxizität und Kanzerogenität	40
1.5.4 Reproduktionstoxizität.....	43
1.5.5 Geruchswahrnehmung.....	43
1.5.6 Mechanistische Aspekte und Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	44
1.6 Bewertung.....	44
1.6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	44
1.6.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes	45
1.7 Literatur	48
1.8 Fact and data sheet for 2-phenylpropene	49
2 Toxikologische Bewertung von Vinyltoluol als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes	53
2.1 Stoffidentifikation	53
2.2 Stoffeigenschaften und Anwendung	53
2.3 Exposition.....	54
2.3.1 Innenraumluft	54
2.3.2 Andere	54
2.4 Toxikokinetik.....	54
2.5 Gesundheitliche Wirkungen	55
2.5.1 Sensorische und lokale Wirkungen	55
2.5.2 Toxizität bei wiederholter Exposition	55

2.5.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	57
2.5.4	Reproduktionstoxizität.....	60
2.5.5	Geruchswahrnehmung.....	61
2.5.6	Mechanistische Aspekte und Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	61
2.6	Bewertung.....	62
2.6.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	62
2.6.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	62
2.7	Literatur	65
2.8	Fact and data sheet for vinyl toluenes.....	67
3	Toxikologische Bewertung von n-Heptan als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes	71
3.1	Stoffidentifikation	71
3.1.1	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	71
3.2	Exposition.....	71
3.2.1	Innenraumluft	71
3.2.2	Andere	73
3.3	Toxikokinetik.....	73
3.4	Gesundheitliche Wirkungen	73
3.4.1	Sensorische und lokale Wirkungen	73
3.4.2	Wirkungen bei wiederholter Exposition	74
3.4.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	75
3.4.4	Reproduktionstoxizität.....	75
3.4.5	Geruchswahrnehmung.....	76
3.5	Bewertung.....	76
3.5.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	76
3.5.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	77
3.6	Literatur	80
3.7	Fact and data sheet for n-heptane	82
4	Toxikologische Bewertung von Hexylenglykol als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes	86
4.1	Stoffidentifikation	86
4.2	Stoffeigenschaften und Anwendung	86
4.3	Exposition.....	86
4.3.1	Innenraumluft	86
4.3.2	Andere	87
4.4	Toxikokinetik.....	87

4.5	Gesundheitliche Wirkungen	88
4.5.1	Sensorische und lokale Wirkungen	88
4.5.2	Wirkungen bei wiederholter Exposition	88
4.5.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	89
4.5.4	Reproduktionstoxizität	90
4.5.5	Geruchswahrnehmung	91
4.6	Bewertung	91
4.6.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen	91
4.6.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	93
4.7	Literatur	95
4.8	Fact and data sheet for hexylene glycol	97
5	Toxikologische Bewertung von Tripropylenglykolmonomethylether als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes	102
5.1	Stoffidentifikation	102
5.2	Stoffeigenschaften und Anwendung	102
5.3	Exposition	103
5.3.1	Innenraumlufte	103
5.3.2	Andere	103
5.4	Toxikokinetik und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	103
5.5	Gesundheitliche Wirkungen	104
5.5.1	Sensorische und lokale Wirkungen	104
5.5.2	Wirkungen bei wiederholter Exposition	104
5.5.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	106
5.5.4	Reproduktionstoxizität	107
5.5.5	Geruchswahrnehmung	108
5.6	Bewertung	108
5.6.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen	108
5.6.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	109
5.7	Literatur	112
5.8	Fact and data sheet for tripropylene glycol monomethyl ether	113

Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1. Stoffcharakterisierung für 2-Phenylpropen	37
Tab. 1-2. Physikochemische Eigenschaften von 2-Phenylpropen (ECHA Dissemination, 2018)	37
Tab. 1-3. Angaben zum Vorkommen von 2-Phenylpropen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen	38
Tab. 1-4. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Ratten nach chronischer inhalativer Exposition mit 2-phenylpropen (NTP, 2007)	42
Tab. 1-5. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition mit 2-phenylpropen (NTP, 2007)	43
Tab. 1-6. Leitwerte für 2-Phenylpropen in der Innenraumluft (Erläuterungen im Text)	45
Tab. 1-7. Ableitung des EU-LCI für 2-Phenylpropen (Erläuterungen im Text)	46
Tab. 1-8. Data collection sheet 2-Phenylpropen (α -Methylstyrene)	49
Tab. 1-9. Fact sheet 2-Phenylpropen (α -methylstyrene)	50
Tab. 2-1. Stoffcharakterisierung für Vinyltoluole (Methylstyrole) (DFG, 2017; ECHA C&L Inventory, 2018)	53
Tab. 2-2. Physikochemische Eigenschaften von Vinyltoluolen (DFG, 2017; DGUV, 2017)	54
Tab. 2-3. Angaben zum Vorkommen von Vinyltoluolen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen	54
Tab. 2-4. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Ratten nach chronischer inhalativer Exposition mit Vinyltoluolen (NTP, 1990)	59
Tab. 2-5. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition mit Vinyltoluolen (NTP, 1990)	60
Tab. 2-6. Leitwerte für Vinyltoluole in der Innenraumluft (Erläuterungen im Text)	62
Tab. 2-7. Ableitung des EU-LCI für Vinyltoluole (Erläuterungen im Text)	63
Tab. 2-8. Data collection sheet Vinyltoluole (methylstyrene, all isomers, mixture)	67
Tab. 2-9. Fact sheet Vinyl toluene (methylstyrene, mixture)	68
Tab. 3-1. Stoffcharakterisierung für n-Heptan	71
Tab. 3-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von n-Heptan (Greim, 1995; NLM, 2017a; NLM, 2017b)	71
Tab. 3-3. Normal-, Auffälligkeits- und Orientierungswert von Heptanen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen	72
Tab. 3-4. Daten/Übersichten zum Vorkommen von Heptanen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen	72
Tab. 3-5. Ableitung des EU-LCI-Wertes (Erläuterungen im Text)	78

Tab. 3-6. Data collection sheet n-heptane	82
Tab. 3-7. Fact sheet n-Heptane	84
Tab. 4-1. Stoffcharakterisierung für Hexylenglykol (2-methylpentane-2,4-diol) (ECHA Dissemination, 2017)	86
Tab. 4-2. Physikochemische Eigenschaften von Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) (ECHA Dissemination, 2017)	86
Tab. 4-3. Angaben zum Vorkommen von Hexylenglykol in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen	87
Tab. 4-4. Leitwerte für Hexylenglykol in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung (Erläuterungen im Text)	92
Tab. 4-5. Ableitung des EU-LCI für Hexylenglykol (Erläuterungen im Text)	93
Tab. 4-6. Data collection sheet 2-methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol)	97
Tab. 4-7. Fact sheet 2-methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol)	98
Tab. 5-1. Stoffcharakterisierung (ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b)	102
Tab. 5-2. Physikochemische Eigenschaften von TGPME (ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b)	103
Tab. 5-3. Leitwerte für TPGME in der Luft (Erläuterungen im Text)	109
Tab. 5-4. Ableitung des EU-LCI für TPGME (Erläuterungen im Text)	111
Tab. 5-5. Data collection sheet Tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME)	113
Tab. 5-6. Fact sheet Tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME), all isomers (CAS No. 25498-49-1 and CAS No 20324-33-8)	114

Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABS	Acrylonitril-Butadien-Styrol
AGÖF	Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e.V
CARB	California Air Resources Board
DNEL	Derived No Effect Level
DPGME	Dipropylene glykol monomethyl ether
DPGnB	Dipropylene glykol mono-n-butyl ether
F	Females
FDA	Food and Drug Administration, USA
GD	Gestation Day
GI tract	Gastrointestinal tract
GPT	Glutamate-pyruvate transaminase
GSH	Gluathion
HPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase
IRIS	Integrated Risk Information System
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration
LoD	Limit of Detection
log Pow	Logarithmus des Verteilungskoeffizienten Octanol/Wasser
M	Males
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
Mp	Melting point
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
N. a.	Nicht angegeben
NAEC	No adverse effect concentration
NCE	Normochromatische Erythrozyten
NIK	Niedrigste Interessierende Konzentration
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOEL	No Observed Effect Level
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OEL	Occupational Exposure Limit
PCE	Polychromatische Erythrozyten
PGME	Propylenglykolmonomethylether
PND	Postnatal Day

Abkürzung	Erläuterung
POD	Point of Departure
RD ₅₀	concentration inducing a 50% decrease in respiratory frequency
REL	Reference Exposure Level
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, NL
SCE	Sister Chromatid Exchange
TCA	Tolerable Concentration in Air
TPGME	Tripropylene glykol monomethyl ether
TPHCWG	Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Group
TWA	Time-weighted average

Zusammenfassung

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für 2-Phenylpropen

2-Phenylpropen ist eine klare, farblose Flüssigkeit mit einem durchdringenden unangenehmen Geruch, der bereits bei niedrigen Konzentrationen wahrnehmbar ist. Verwendet wird 2-Phenylpropen bei der Herstellung von Kopolymeren aus Acrylonitril-Butadien-Styrol (ABS) und anderen Polymeren und Harzen, in Weichmachern von Farben sowie in Wachsen und Klebstoffen.

Zum Vorkommen von 2-Phenylpropen in der Innenraumluft liegen nur wenige Angaben vor. Demnach sind die Konzentrationen dieses Stoffs in Innenräumen allgemein sehr gering. In Büros, Wohnungen, Vorschulen und Schulen in Deutschland lagen Median- und Maximalwerte unterhalb von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Systemische Wirkungen nach inhalativer oder oraler Exposition belegen die Resorption der Substanz über diese Pfade. Verlässliche quantitative Angaben liegen jedoch nicht vor. 2-Phenylpropen wird rasch in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden (76% binnen 24 h, etwa 90% binnen 72 h).

Zu toxischen Wirkungen von 2-Phenylpropen beim Menschen liegen nur sehr wenige Angaben vor. Es wird angegeben, dass bei kurzzeitiger Exposition gegenüber 200 ppm ($975 \text{ mg}/\text{m}^3$) unangenehmer Geruch und Augenreizung auftreten, höhere Konzentrationen verursachten außerdem starke nasale Reizungen. Bei 50 ppm ($245 \text{ mg}/\text{m}^3$) wurde kein Reizeffekt angegeben, der Geruch ist noch unterhalb von 1 ppm ($5 \text{ mg}/\text{m}^3$) wahrnehmbar.

Für eine gentoxische Wirkung von 2-Phenylpropen liegen keine klaren Belege vor. Bei parental nicht toxischen Dosierungen traten bei Ratten in einer kombinierten Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine reproduktions- oder entwicklungstoxischen Effekte auf.

Der kritische Effekt einer inhalativen Exposition gegenüber 2-Phenylpropen besteht in der Reizwirkung auf die nasalen Epithelien. In einer chronischen Inhalationsstudie an Ratten traten in allen exponierten Gruppen bei Männchen und Weibchen erhöhte Inzidenzen von Basalzellhyperplasien auf (LOAEC 100 ppm oder $487 \text{ mg}/\text{m}^3$, kein NOAEC); die Inzidenz für eine Degeneration des olfaktorischen Epithels war ab $1470 \text{ mg}/\text{m}^3$ (300 ppm) bei Weibchen und bei $4900 \text{ mg}/\text{m}^3$ (1000 ppm) auch bei Männchen erhöht. In einer parallel durchgeführten Untersuchung an Mäusen war die Inzidenz olfaktorischer epithelialer Metaplasien und Hyperplasien von Drüsen im olfaktorischen Epithel bei allen exponierten Gruppen von Männchen und Weibchen erhöht. Außerdem entwickelten Männchen ab 300 ppm eine Atrophie des olfaktorischen Epithels. Weder bei Mäusen noch bei Ratten wurden nach chronischer Exposition erhöhte Inzidenzen von Tumoren der nasalen Epithelien beobachtet.

Mechanistische Überlegungen sprechen dafür, dass die bei Mäusen beobachteten Veränderungen der nasalen Epithelien für die Risikobewertung beim Menschen weniger relevant sind als die Effekte bei Ratten. Es bleibt aber festzuhalten, dass grundsätzlich das olfaktorische Epithel in beiden Spezies das kritische Zielgewebe der toxischen Wirkung von 2-Phenylpropen darstellt.

Die LOAEC von 100 ppm ($490 \text{ mg}/\text{m}^3$) 2-Phenylpropen aus der chronischen Inhalationsstudie an Ratten wird als POD für die vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:

- ▶ Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (von 6 h/d, 5 d/Woche): 5,6
- ▶ LOAEC $\rightarrow$ NAEC: 3
- ▶ Zeitextrapolation (chronische Exposition): 1
- ▶ Interspeziesextrapolation: 2,5

(Gemäß ECA-Bericht 29 ist für die Interspeziesextrapolation keine Korrektur für Unterschiede im systemischen Metabolismus vorgesehen, wenn der POD auf lokalen Effekten beruht. Für verbleibende Unsicherheiten wird ein Wert von 1 für verbleibende Speziesunterschiede für

Wirkungen auf Haut, Auge oder Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern die Wirkungsweise nur eine einfache Zerstörung der Membranen impliziert. Ein Standardwert von 2,5 wird für Effekte auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern lokale Metabolisierung oder Rezeptorbindungsreaktionen beteiligt sind. Für 2-Phenylpropen wird ein Faktor von 2,5 verwendet, da bekannt ist, dass die Metabolisierung bei der Toxizität strukturell verwandter Verbindungen beteiligt ist und dies wahrscheinlich auch für 2-Phenylpropen zutrifft.)

- Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapulationsfaktor: 420.

Als EU-LCI-Wert (gerundet) für 2-Phenylpropen wird somit eine Konzentration von 1200 µg/m³ vorgeschlagen.

Der vorgeschlagene EU-LCI-Wert liegt im Bereich der weiten Spanne berichteter Geruchschwellenwerte (0,1-244 mg/m³; 0,02-49,7 ppm). Da außerdem angegeben wird, dass der penetrante Geruch bereits unterhalb von 5 mg/m³ (1 ppm) oder sogar bei noch niedrigeren Konzentrationen von etwa 1,5 mg/m³ (0,3 ppm) wahrgenommen werden kann, sind Geruchswahrnehmung und -belästigung beim EU-LCI-Wert nicht auszuschließen.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Vinyltoluol

Vinyltoluole sind klare, farblose Flüssigkeiten mit einem ausgeprägten und sehr unangenehmen Geruch. Vinyltoluole sind großtechnische Produkte; die Verbindungen werden allein oder zusammen mit anderen zur Herstellung von Polymeren, in Klebstoffen, Harzen, Oberflächenanstrichen und zur Herstellung anderer Chemikalien und Insektizide verwendet. Das mit der CAS-Nr. 25013-15-4 bezeichnete üblicherweise in der Industrie eingesetzte Produktgemisch enthält 60-70% m-Vinyltoluol und 30-40% p-Vinyltoluol. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Untersuchungen zur Toxizität mit derartigen Gemischen durchgeführt.

Zum Vorkommen von Vinyltoluolen in der Innenraumluft liegen nur wenige Angaben vor. Vinyltoluole konnten in insgesamt 66 Messungen in unterschiedlichen Innenräumen in Deutschland nicht nachgewiesen werden. In anderen Untersuchungen konnten Vinyltoluole in Wohnräumen nachgewiesen werden, wurden jedoch nicht quantifiziert.

Systemische Wirkungen nach inhalativer oder oraler Exposition belegen die Resorption der Vinyltoluole über diese Pfade. Verlässliche quantitative Angaben liegen jedoch nicht vor. Angaben zur Verteilung von Vinyltoluol im Organismus liegen nicht vor. Vinyltoluole werden in Form verschiedener Metabolite rasch mit dem Urin ausgeschieden. Als Hauptmetaboliten im Urin wurden Thioether identifiziert, weiterhin Methylmandelsäure und Derivate. Insgesamt weist die Metabolisierung von Vinyltoluol (Methylstyrol) starke Parallelen zu der des Styrols auf.

Zu toxischen Wirkungen von Vinyltoluolen beim Menschen liegen nur sehr wenige Angaben vor. Eine kurzfristige Exposition mit 50 ppm (245 mg/m³) Vinyltoluol wurde am Geruch wahrgenommen. Bei 300 ppm (1460 mg/m³) wurde der Geruch stark und unangenehm, und ab 400 ppm (1950 mg/m³) berichteten die Probanden außerdem starke Augen- und Nasenreizung.

Tierversuche weisen darauf hin, dass der kritische Effekt einer inhalativen Vinyltoluolexposition in einer Reizung der nasalen Epithelien besteht. In einer chronischen Inhalationsstudie verursachte Vinyltoluol bei Ratten bei allen untersuchten Konzentrationen degenerative und nicht-neoplastische proliferative Läsionen. Die Läsionen betrafen sowohl das respiratorische als auch das olfaktorische Epithel. Im respiratorischen Epithel entwickelten sich diffuse Hyperplasien und intraepitheliale Schleimzysten. Im olfaktorischen Epithel wurden Zysten, fokale Erosionen, eosinophile Hyperplasien und fokale epitheliale respiratorische Metaplasien beschrieben. Eine NOAEC konnte in der Studie nicht ermittelt werden, die LOAEC lag in der Rattenstudie bei 100 ppm (490 mg/m³). Läsionen der nasalen Epithelien und außerdem in der Lunge wurden in einer ähnlichen Studie auch bei Mäusen festgestellt, wobei die Inzidenzen höher waren und die Effekte bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen als bei Ratten auftraten (LOAEC 49 mg/m³, keine NOAEC).

Für eine gentoxische Wirkung der Vinyltoluole liegen keine klaren Belege vor. Das technische Gemisch der Vinyltoluole (65-71% *meta*- und 32-35% *para*-Isomer) verursachte weder bei Ratten noch bei Mäusen nach Inhalation Tumoren.

Begrenzte Daten einer unveröffentlichten 2-Generationenstudie mit oraler Exposition von Ratten mit p-Vinyltoluol weisen nicht auf reproduktionstoxische Effekte bei Dosierungen hin, die nicht bereits parental systemisch toxisch wirken. In ähnlicher Weise liefern Studien mit oraler Exposition von Kaninchen und Ratten keine überzeugenden Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte von Vinyltoluol.

Somit weisen sowohl Befunde an Ratten als auch an Mäusen darauf hin, dass die nasalen Epithelien die kritischen Ziele einer inhalativen Exposition gegenüber Vinyltoluolen sind. Mechanistische Aspekte sprechen dafür, dass die in nasalen Epithelien von Mäusen auftretenden Effekte für die Risikobewertung beim Menschen von geringerer Relevanz sind als die Befunde an Ratten. Aus diesem Grund wird die LOAEC von 100 ppm (490 mg/m³) Vinyltoluol (Gemisch von m- und p-Vinyltoluol) aus der chronischen Inhalationsstudie an Ratten als POD für die vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:

- ▶ Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (von 6 h/d, 5 d/Woche): 5,6
- ▶ LOAEC → NAEC: 3
- ▶ Zeitextrapolation (chronische Exposition): 1
- ▶ Interspecies extrapolation: 2.5
(Gemäß ECA-Bericht 29 ist für die Interspeziesextrapolation keine Korrektur für Unterschiede im systemischen Metabolismus vorgesehen, wenn der POD auf lokalen Effekten beruht. Für verbleibende Unsicherheiten wird ein Wert von 1 für verbleibende Speziesunterschiede für Wirkungen auf Haut, Auge oder Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern die Wirkungsweise nur eine einfache Zerstörung der Membranen impliziert. Ein Standardwert von 2,5 wird für Effekte auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern lokale Metabolisierung oder Rezeptorbindungsreaktionen beteiligt sind. Für Vinyltoluol wird ein Faktor von 2,5 verwendet, da bekannt ist, dass die Metabolisierung bei der Toxizität strukturell verwandter Verbindungen beteiligt ist und dies wahrscheinlich auch auf Vinyltoluole zutrifft.)
- ▶ Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapulationsfaktor: 420.

Als EU-LCI-Wert (gerundet) für Vinyltoluole wird somit eine Konzentration von 1200 µg/m³ vorgeschlagen.

Der POD entstammt einer Untersuchung, die mit einem Gemisch von 65–71% *meta*-Vinyltoluol und 32–35% *para*-Vinyltoluol durchgeführt wurde. Daten aus Studien mit wiederholter Exposition gegenüber *o*-Vinyltoluol liegen nicht vor; aus der begrenzten Datenlage ergeben sich jedoch keine Hinweise auf deutliche Unterschiede in der Toxizität der drei Isomere.

Technisches Vinyltoluol enthält ein Gemisch von *m*- und *p*-Vinyltoluol mit nur geringen oder fehlenden Anteilen des *o*-Isomeren. Von daher ist bei Bauprodukten der Nachweis von *m*- und *p*-Vinyltoluol in der Luft möglich.

Der Geruch von Vinyltoluolen wurde als sehr unangenehm und widerwärtig beschrieben. Zu Geruchsschwellen von Vinyltoluolen (Methylstyrolen) liegen keine verlässlichen Angaben vor. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Styrol, für das in anderen Veröffentlichungen Geruchsschwellen um 70 µg/m³ berichtet werden, können Geruchswahrnehmung und -belästigung durch Vinyltoluole beim vorgeschlagenen EU-LCI-Wert nicht ausgeschlossen werden.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für n-Heptan

Heptan ist eine farblose, flüchtige Flüssigkeit mit einem schwachen kohlenwasserstoffartigen Geruch. Technisches Heptan ist ein Isomerengemisch. Heptan ist Bestandteil von Kraftstoffen, es wird als Lösemittel für Kleber, Lacke und Tinten verwendet, weiterhin als Extraktionsmittel, in der Herstellung von Kunststoffschäumen sowie bei der Synthese von Toluol und anderen Alkylbenzolen. Die gegenwärtige Produktionsmenge von n-Heptan in der EU wird mit mehr als 1000 t/a angegeben.

In der Innenraumluft von Wohnungen, Büros und Schulen wurden geringe Konzentrationen von n-Heptan /und anderen Isomeren) gemessen (Mediane im Bereich von 1-2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Neuere Daten lassen im Vergleich zu Messungen aus den 1980er Jahren einen Rückgang der Konzentration von Heptan erkennen.

In Untersuchungen an Probanden wurden pulmonale Retentionswerte im Bereich von 30 % ermittelt. In den Körper aufgenommenes n-Heptan wird zu einem hohen Anteil (80 %) metabolisiert. Dabei werden neben dem Hauptprodukt 2-Heptanol verschiedene weitere Heptanole, Hydroxyketone und Diketone gebildet und im Urin ausgeschieden. Die Diketonbildung ist etwa 40-mal geringer als beim n-Hexan.

Für eine gentoxische Wirkung von n-Heptan liegen keine Hinweise vor. Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor, für reproduktionstoxische Wirkungen ergeben sich bei insgesamt unvollständiger Datenlage keine Hinweise.

Als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes ist eine subchronische Studie an Ratten zu diskutieren. Trotz geringer konzeptioneller Mängel der Studie wird als Point of Departure (POD) die NOAEC von 3000 ppm (12510 mg/m^3) (höchste getestete Konzentration) gewählt. Diese Studie ist nicht öffentlich verfügbar, jedoch in ausreichendem Detailgrad in mehreren Übersichtsarbeiten referiert.

Bei der Extrapolation der auf kontinuierliche Exposition umgerechneten NOAEC in Höhe von 2235 mg/m^3 auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- ▶ LOAEC $\rightarrow$ NAEC Extrapolation: entfällt, Basis ist eine NOAEC
- ▶ Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5
- ▶ Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10
- ▶ Berücksichtigung der nur subchronischen Expositionszeit: Faktor 2
- ▶ Berücksichtigung der unvollständigen Histopathologie sowie des Fehlens von Studien zu reproduktionstoxischen Effekten: Faktor 3

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 150.

Als EU-LCI (gerundet) für n-Heptan wird somit eine Konzentration von 15000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Der vorgeschlagene EU-LCI-Wert von 15000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt über der in einer Untersuchung referierten Geruchsschwelle von 2,8 mg/m^3 , jedoch berichten andere Autoren deutlich höhere Geruchsschwellen von 167-1668 mg/m^3 . Bei sensiblen Personen sind deshalb geruchliche Wahrnehmungen beim EU-LCI-Wert nicht auszuschließen.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Hexylenglykol

Hexylenglykol (2-Methyl-2,4-pentandiol) ist eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit mit einem leicht süßlichen Geruch. Der Stoff wurde als flüchtige Aroma- und Geschmackskomponente in Äpfeln nachgewiesen. Hexylenglykol ist ein großtechnisches Produkt, das in Farben, Lacken und Anstrichen als Lösevermittler für Oberflächenbeschichtungen sowohl in lösemittel- als auch in wasserbasierten Produkten eingesetzt wird. Weiterhin wird der Stoff in Kosmetika, in der Leder- und Textilverarbeitung, in Frostschutzmitteln sowie als Dispersionsmittel in Reinigern, Desinfektionsmitteln und Pestizidzubereitungen eingesetzt.

Zum Vorkommen von Hexylenglykol in der Innenraumluft liegen nur sehr wenige Angaben vor. Es wird berichtet, dass Hexylenglykol qualitativ als untergeordneter flüchtiger Bestandteil der Emission neuer Teppichböden nachgewiesen wurde. In 66 Proben aus unterschiedlich genutzten Innenräumen in Deutschland konnte nur in einem Fall Hexylenglykol nachgewiesen werden.

Systemische Wirkungen nach oraler sowie dermaler Exposition belegen die Aufnahme des Stoffs über diese Pfade. Verlässliche quantitative Angaben liegen jedoch nicht vor. Es wird angegeben, dass Hexylenglykol von der Schleimhaut des Atemtrakts sowie des Gastrointestinaltrakts absorbiert wird. Allgemein ist bekannt, dass gesättigte aliphatische Glykole über alle Aufnahmepfade gut resorbiert werden.

In Untersuchungen an Probanden sowie in Tierversuchen an Ratten und Kaninchen wurde gefunden, dass etwa die Hälfte des oral verabreichten Hexylenglykols als Glucuronid im Urin ausgeschieden wurde. Hexylenglykol wurde in der Muttermilch säugender Ratten und in den so gestillten Jungtieren nachgewiesen.

Zu toxischen Wirkungen von Hexylenglykol beim Menschen liegen nur sehr wenige Angaben vor. Eine kurze inhalative Exposition gegenüber 50 ppm Hexylenglykoldampf (245 mg/m^3) führte bei den Probanden nach den Angaben der Studie zu Augen- nicht aber Atemwegreizungen. Humandaten mit wiederholter inhalativer Exposition liegen nicht vor. Tierversuchsdaten mit wiederholter Exposition liegen mit Ausnahme einer unzureichend dokumentierten subakuten Studie nicht vor. In einer subchronischen Studie mit oraler Exposition von Ratten beschränkten sich die Wirkungen auf die Leber bis zur höchsten getesteten Dosis von $450 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ auf eine adaptive hepatozelluläre Hypertrophie ohne histopathologisch nachweisbare Schäden. In einer Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde jedoch die Entstehung von Foci veränderter Leberzellen bei einer etwas höheren Dosis von $500 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ berichtet. Diese Befunde wurden von den Studienautoren als advers eingestuft, da sie als konsistent mit präneoplastischen Schädigungen angesehen wurden.

Für eine gentoxische Wirkung von Hexylenglykol *in vitro* bestehen keine Anzeichen. Untersuchungen zur Gentoxizität *in vivo* liegen ebenso wenig vor wie Studien zur chronischen Toxizität / Kanzerogenität. Angesichts vorliegender Daten zur fehlenden Gentoxizität *in vitro* kann ein nicht-gentoxischer Mechanismus bei der Entstehung der Foci veränderter Leberzellen als plausibel betrachtet werden. Für einen derartigen nicht-gentoxischen Mechanismus kann ein Schwellenwert angegeben werden. In einer Studie mit subchronischer Exposition wurden bei $450 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ keine derartigen Foci berichtet. Diese Dosis liegt jedoch zu nahe an derjenigen, die adverse Wirkungen verursachte. Daher wird der NOAEL von $200 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ Hexylenglykol für Hepatotoxizität bei männlichen Ratten aus der Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als POD für die vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI herangezogen. Es wird eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung vorgenommen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Resorption von Hexylenglykol bei Inhalation und oraler Aufnahme ähnlich hoch ist, sodass kein Faktor zur Berücksichtigung unterschiedlich hoher Resorptionsquoten herangezogen wird.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:

- Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: $1,15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d})$ (Ratte)

- ▶ Zeitextrapolation (subchronische Exposition): 2
- ▶ Allometrisches Scaling: bereits im Pfadextrapolationsfaktor enthalten
- ▶ Interspeziesextrapolation: 2,5
- ▶ Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapulationsfaktor: $57.5 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d})$.

Als EU-LCI (gerundet) für Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) wird somit eine Konzentration von $3500 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Der Geruch von Hexylenglykol wurde als schwach süßlich beschrieben. Verlässliche Angaben zur Geruchsschwelle liegen nicht vor, so dass über die Geruchswahrnehmung beim EU-LCI keine Aussage getroffen werden kann.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Tripropylenglykolmonomethylether (TPGME)

Tripropylenglykolmonomethylether (TPGME) wird technisch als Gemisch von Isomeren produziert, die für gewöhnlich nicht weiter aufgetrennt oder als Einzelsubstanzen vermarktet werden. Tripropylenglykolmonomethylether können in 8 unterschiedlichen Isomeren vorliegen. Die CAS Nr. 25498-49-1 bezeichnet Isomerengemisch, die CAS Nr. 20324-33-8 hingegen das Haupt-alpha-Isomer.

Tripropylenglykolmonomethylether (TPGME) ist eine klare, viskose, farblose und nahezu geruchlose Flüssigkeit mit einem sehr niedrigen Dampfdruck. Natürliche Quellen von TPGME sind nicht bekannt. Es handelt sich um ein großtechnisches Produkt. Wegen des hohen Lösevermögens für Polymere bei zugleich niedriger Verdunstungsrate wird TPGME in Tinten, Stiften und Stempelkissen zum Schutz vor Austrocknen benutzt, außerdem wird der Stoff in Reinigern und Beschichtungsmitteln eingesetzt.

Zum Vorkommen von TPGME in Innenräumen liegen so gut wie keine Daten vor. Auf der Grundlage von 615 Messungen von Proben aus unterschiedlichen Innenräumen wird als "Normalwert" (der dem Median entspricht) eine Konzentration von $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ TPGME (CAS Nr. 20324-33-8) angegeben.

Zur Aufnahme von TPGME bei inhalativer Exposition oder über andere Pfade liegen keine Angaben vor. Von Propylenglykolethern als Substanzklasse ist bekannt, dass sie inhalativ und oral rasch aufgenommen und im Körper verteilt werden. Glykolether können außerdem leicht durch die Haut aufgenommen werden, sogar im gasförmigen Zustand. Einmal aufgenommen werden sie im Körper rasch verteilt. Die Metabolisierung von Glykolethern erfolgt über zwei Hauptwege. Der erste Stoffwechselweg beinhaltet die Oxidation durch Alkoholdehydrogenase und weiterhin durch Aldehyddehydrogenase unter Bildung von Alkoxyalkansäuren. Dieser Weg erfordert eine primäre Hydroxylgruppe. Isomere, die über keine primäre, sondern über eine sekundäre Hydroxylgruppe verfügen, können auf diesem Weg nicht zu Alkoxyalkansäuren oxidiert werden, sondern nur zu den entsprechenden Ketonen, die durch andere Stoffwechselreaktionen weiter oxidiert werden. Der zweite Weg beinhaltet die Oxidation durch mikrosomale Cytochrom-P450-Monooxygenasen an der Etherbrücke unter O-Dealkylierung. Dies führt zur Bildung des betreffenden Glykols (im Falle von TPGME also Tripropylenglykol) und stellt den Hauptabbauweg für Di- und Tripropylenglykole dar. Tripropylenglykol kann in weiteren Oxidationsschritten unter oxidativer Spaltung und finaler Oxidation der Kohlenstoffkette bis zu Kohlenstoffdioxid abgebaut werden. Alternativ dazu können Propylenglykolether oder deren partielle Oxidationsprodukte konjugiert und als Glucuronide oder Sulfate über die Nieren in den Urin ausgeschieden werden. Metabolismusstudien an Ratten ergaben eine rasche Metabolisierung und Elimination der Metaboliten mit dem Urin, daneben auch von CO_2 in der Ausatemluft.

Die Datenbasis zu TPGME ist sehr limitiert. Zusätzliche Informationen können jedoch aus einer Reihe von Untersuchungen mit verschiedenen strukturell ähnlichen Glykolethern gewonnen werden.

Angaben zur Toxizität von TPGME beim Menschen liegen nicht vor. Daten aus Inhalationsstudien mit Versuchstieren weisen auf eine geringe lokale und systemische Toxizität von TPGME hin. In einer subakuten Inhalationsstudie mit Ratten und Mäusen wurden keine adversen toxischen Wirkungen beobachtet. Der einzige Effekt in dieser Untersuchung bestand in einer Erhöhung des Lebergewichts bei Ratten und Mäusen ohne jede histologische Veränderung sowie einer veränderten Anfärbung der Leberlappen von Mäusen bei der höchsten Konzentration. Diese Veränderungen wurden als adaptiver und nicht als degenerativer Prozess bewertet. Aus dieser Studie kann eine NOAEC von $1010 \text{ mg}/\text{m}^3$, der höchsten Testkonzentration, abgeleitet werden. Inhalationsstudien mit Dipropylenglykolmonomethylether (DPGME) an Ratten und Kaninchen und anderen, strukturell verwandten Propylenglykolethern unterstützen die Bewertung, dass die systemische Toxizität dieser Verbindungen einschließlich TPGME gering ist.

Eine begrenzte Zahl von *In-vitro*-Befunden ergibt keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von TPGME in Prokaryonten oder in Säugerzellen. *In-vivo*-Daten liegen zu TPGME und den meisten anderen Propylenglykolethern nicht vor.

Kanzerogenitätsstudien mit TPGME oder DPGME liegen nicht vor. Monopropylenglykoldimethylether (PGME) wirkte in einer Untersuchung an Ratten nicht kanzerogen.

Fertilitätsstudien mit TPGME liegen nicht vor. In einer 2-Generationen-Studie mit Monopropylenglykoldimethylether (PGME) lag der NOEL für Fertilität und reproduktionstoxische Effekte bei 1000 ppm (3710 mg/m³). Bei dieser Konzentration traten schwache maternal toxische Wirkungen auf.

Die Entwicklungstoxizität, insbesondere die Teratogenität, stellt einen kritischen Endpunkt bei der Bewertung der Toxizität einiger Glykolether dar, die eine primäre Hydroxylgruppe und eine Methoxy- oder Ethoxyseitenkette aufweisen. Auch 2-Methoxypropan-1-ol (beta-Isomer des Propylenglykoldimethylethers, β -PGME) hat sich als wirksam erwiesen. Als ultimal entwicklungstoxisch wirksame Metaboliten werden die entsprechenden Alkoxysäuren angesehen, die bei der Oxidation der primären Hydroxylgruppe gebildet werden. Dementsprechend wird Methoxypropansäure (MPA) als aktiver Metabolit angesehen, der bei der Oxidation von β -PGME entsteht. Es wurde festgestellt, dass Kaninchen erheblich empfindlicher reagieren als Ratten, vermutlich wegen der längeren Halbwertszeit der Elimination bei dieser Art. MPA kann prinzipiell auch beim oxidativen Abbau von Di- und Tripropylenglykolethern gebildet werden. Bei Ratten wurden nach inhalativer Exposition mit bis zu 118 ppm TPGME (1000 mg/m³) keine entwicklungstoxischen Effekte festgestellt. Befunde aus Untersuchungen mit TPGME an Kaninchen, die als empfindlichere Spezies gelten, liegen nicht vor. Eine Studie an Kaninchen mit DPGME erbrachte jedoch keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte dieser Verbindung bis zur höchsten getesteten Konzentration von 300 ppm (2728 mg/m³). Daraus lässt sich schließen, dass die verfügbaren Daten insgesamt keinerlei Anzeichen für eine entwicklungstoxische Wirkung von TPGME liefern.

Als geeignete Schlüsselstudie zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes für TPGME wird die subakute Inhalationsstudie eingeschätzt. Die NOAEC in dieser Studie von 1010 mg/m³ (120 ppm) TPGME für Ratten und Mäuse dient als POD für die Ableitung. Die Studie ist zwar nicht veröffentlicht, in genügender Detaillierung jedoch im Registrierungsdossier nach REACH sowie im OECD SIDS beschrieben.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:

- ▶ Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (von 6 h/d, 5 d/Woche): 5,6
- ▶ Zeitextrapolation (subakute Exposition): 6
- ▶ Interspeziesextrapolation: 2,5 (Faktor für systemische Effekte bei inhalativer Exposition)
- ▶ Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapolationsfaktor: 840.

Als EU-LCI (gerundet) für Tripropylenglykolmonomethylether (TPGME) wird somit eine Konzentration von 1200 µg/m³ vorgeschlagen.

Angaben zur Geruchsschwelle von TPGME liegen nicht vor. Es wird jedoch berichtet, dass TPGME nahezu geruchlos sei.

Summary

Substance profile and EU-LCI value for 2-phenylpropene

2-Phenylpropene is a clear colourless liquid with a penetrating unpleasant odour which is detectable at low concentration. 2-Phenylpropene is used in the production of acrylonitrile-butadiene-styrene (ABS) copolymers and other polymers and resins, in plasticizers in paints, waxes and adhesives.

Few data are available regarding the concentration of 2-phenylpropene in indoor air. These data indicate that exposure concentrations are generally very low. In offices, homes, preschools and schools in Germany median and maximum values were below 10 µg/m³.

Systemic effects observed after inhalation or oral exposure show that the substance is absorbed via these pathways. However, no reliable quantitative data are available. 2-Phenylpropene is rapidly eliminated as metabolites in urine (76% within 24 h, about 90% within 72 h).

Very few data are available regarding toxic effects of 2-phenylpropene in humans. Brief acute exposure to 200 ppm (975 mg/m³) was reported to have an unpleasant odour and to cause eye irritation, higher concentrations also caused strong nasal irritation. No irritation was noted at 50 ppm (245 mg/m³), the odour is detectable below 1 ppm (5 mg/m³).

There is no clear evidence of genotoxicity of 2-phenylpropene. At non-parentally toxic doses, 2-phenylpropene had no effect on reproductive and developmental parameters in a combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test in rats.

The critical effect of 2-phenylpropene inhalation is irritation of the nasal epithelia. In a chronic inhalation study with rats, incidences of basal cell hyperplasia were significantly increased in all exposed groups of males and females (LOAEC 100 ppm or 487 mg/m³, no NOAEC), and the incidences of degeneration of the olfactory epithelium were increased in 1470 mg/m³ (300 ppm) females and 4900 mg/m³ (1000 ppm) males and females. No olfactory epithelial degeneration was observed in rats at 490 mg/m³ (100 ppm). In the parallel study with mice, the incidences of olfactory epithelial metaplasia and hyperplasia of the glands overlying the olfactory epithelium were significantly increased in all exposed groups of males and females. In addition, atrophy of the olfactory epithelium was significantly increased in 300 and 600 ppm males. No increased incidences of neoplastic lesions were observed in the nasal epithelia of rats and mice after chronic exposure.

Mechanistic aspects indicate that the effects observed in the nasal epithelia of mice seem of less relevance for humans than the effects described in rats. Nevertheless, studies in both species indicate that the olfactory nasal epithelium is the critical target of inhalation exposure to 2-phenylpropene.

The LOAEC of 100 ppm (490 mg/m³) 2-phenylpropene from the chronic inhalation exposure study with rats is used as the POD for the proposed derivation of an EU-LCI value.

The following adjustment factors are used:

- ▶ Adjustment for continuous exposure (6 h/d, 5 d/week): 5.6
- ▶ LOAEC → NAEC: 3
- ▶ Adjusted study length factor (chronic exposure study): 1
- ▶ Interspecies extrapolation: 2.5

(According to the ECA report No. 29, no correction has to be made for differences in systemic metabolism when the POD is related to local effects. For remaining uncertainties, a value of 1 is used for remaining specific differences for effects on skin, eye and GI tract if the mode of action implies only a simple destruction of membranes, and a default value of 2.5 is used for effects on the skin, eye and GI tract if local metabolism or receptor binding reactions are involved. A factor of 2.5 for 2-phenylpropene is used because metabolism is known to be involved in the toxicity of structurally related compounds and likely so for 2-phenylpropene)

- Intraspecies extrapolation (interindividual variability, general population): 10

Total assessment factor: 420.

An EU-LCI value (rounded) for 2-phenylpropene of 1200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ is proposed.

The proposed EU-LCI value is within the reported wide range of odour thresholds of 0.1-244 mg/m^3 (0.02-49.7 ppm). Since it is also reported that the penetrating odour may be perceived below 5 mg/m^3 (1 ppm) or at even lower concentrations of about 1.5 mg/m^3 (0.3 ppm), odour perception and annoyance cannot be excluded at the EU-LCI.

Substance profile and EU-LCI value for vinyl toluene

Vinyl toluenes are clear colourless liquids with a strong and very unpleasant odour. Vinyl toluenes are large-scale industrial products. These substances are used alone or in combination with others in the production of polymers, as adhesives, resins, surface coating and paints and in the production of other chemicals and insecticides. The CAS No. 25013-15-4 usually describes the commercial technical product containing 60-70% m-vinyl toluene and 30-40% p-vinyl toluene. If not stated otherwise, toxicity studies were performed with such mixtures.

Very few data are available regarding the occurrence of vinyl toluene in indoor air. Vinyl toluenes were not detectable in 66 measurement performed in various indoor rooms in Germany. Vinyl toluenes were detected but not quantified in homes in other investigations.

Systemic effects observed after inhalation or oral exposure show that the substance is absorbed via these pathways. However, no reliable quantitative data are available. Data on the distribution of vinyl toluenes are not available. Vinyl toluenes are rapidly eliminated as metabolites in urine. Thioethers have been identified as main metabolites, other metabolites were methylmandelic acid and related substances. Altogether, the metabolism of vinyl toluenes (methylstyrenes) is very similar to that of styrene.

Very few data are available regarding toxic effects of vinyl toluenes in humans.

Brief acute exposure to 50 ppm (245 mg/m³) vinyl toluene were detected by the odour. At 300 ppm (1460 mg/m³), the odour became strong and objectionable, and at ≥ 400 ppm (1950 mg/m³), the subjects additionally noted strong eye and nasal irritation.

Animal studies indicate that the critical effect of vinyl toluene inhalation is irritation of the nasal epithelia. In a chronic inhalation study with rats, degenerative and non-neoplastic proliferative lesions were observed at all exposure concentrations. These lesions included effects in both the respiratory and the olfactory epithelium. Diffuse hyperplasia and intraepithelial mucous cysts were observed in the respiratory epithelium. In the olfactory epithelium, cysts, focal erosion, eosinophilic hyperplasia and a focal respiratory epithelial metaplasia were observed. No NOAEC could be derived from the study; the LOAEC for rats was 100 ppm (490 mg/m³). Lesions of the nasal epithelia and in the lung were also observed in a similar study with mice with higher incidences and at much lower concentrations (LOAEC 49 mg/m³, no NOAEC) than in rats.

There is no clear evidence of genotoxicity of vinyl toluenes. No carcinogenicity in any tissue or organ was observed in rats and mice exposed to commercial mixtures of vinyl toluenes (65-71% *meta*- and 32-35% *para*-isomer) by inhalation or to p-vinyl toluene by gavage.

Limited data from an unpublished two-generation study with oral exposure of rats to p-vinyl toluene do not indicate reprotoxic effects at doses that do not also lead to parental systemic toxicity. Similarly, studies with oral exposure of rats and rabbits do not provide convincing evidence for developmental toxicity of p-vinyl toluene.

Thus, studies in both species, mice and rats, indicate that the nasal epithelia are the critical target of inhalation exposure to vinyl toluenes. Mechanistic aspects indicate that the effects observed in the nasal epithelia of mice are of less relevance for humans than the effects described in rats. Therefore, the LOAEC of 100 ppm (490 mg/m³) vinyl toluene (mixture of m- and p-vinyl toluene) from the chronic inhalation exposure study with rats is used as the POD for the derivation of an EU-LCI value.

The following adjustment factors are used:

- ▶ Adjustment for continuous exposure (6 h/d, 5 d/week): 5.6
- ▶ LOAEC → NAEC: 3
- ▶ Adjusted study length factor (chronic exposure study): 1

- ▶ Interspecies extrapolation: 2.5
(According to the ECA report No. 29, no correction has to be made for differences in systemic metabolism when the POD is related to local effects. For remaining uncertainties, a value of 1 is used for remaining specific differences for effects on skin, eye and GI tract if the mode of action implies only a simple destruction of membranes, and a default value of 2.5 is used for effects on the skin, eye and GI tract if local metabolism or receptor binding reactions are involved. A factor of 2.5 for vinyl toluenes is used because metabolism is known to be involved in the toxicity of structurally related compounds and likely so for vinyl toluenes)
- ▶ Intraspecies extrapolation (interindividual variability, general population): 10

Total assessment factor: 420.

An EU-LCI value (rounded) for vinyl toluenes of $1200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is proposed.

The POD is derived from a study performed with a mixture of 65–71% *meta*-vinyl toluene and 32–35% *para*-vinyl toluene. No data from repeated inhalation studies are available for *o*-vinyl toluene, but the limited data base does not indicate gross differences in the toxicity of the three isomers.

The commercially used vinyl toluenes contain a mixture of *m*- and *p*-vinyl toluenes, but no or only trace amounts of the *ortho*-isomer. Thus, release from building products may lead to the detection of *m*- and *p*-vinyl toluene in air.

The odour of vinyl toluenes has been described as very unpleasant and disagreeable. No reliable odour thresholds are available for vinyl toluenes (methylstyrenes). Because of the structural similarity with styrene for which odour thresholds as low as $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ have been reported, odour perception and annoyance from vinyl toluenes cannot be excluded at the proposed EU-LCI.

Substance profile and EU-LCI value for n-heptane

Heptane is a colourless volatile liquid with a faint gasoline-like odour. Technical heptane is a mixture of isomers. Heptane is a component of fuels. It is used as solvents in adhesives, lacquers and inks and as extractant, in the production of polymer foams and for the synthesis of toluene and other alkyl benzenes. The current production of n-heptane in the European Union is in the order of more than 1000 t/a.

Low concentrations of n-heptane and/or isomers have been determined in indoor air from homes, offices and schools (median values around 1-2 µg/m³). More recent data indicate a reduction in the concentration of n-heptane compared to data obtained in the 1980s.

Studies with humans have shown that about 30% of n-heptane inhaled are pulmonary retained. Once absorbed, n-heptane is efficiently metabolised in the body (about 80%). The main metabolic product is 2-heptanol, besides that, other heptanols, hydroxyketones and diketones are formed. The formation of diketones is about 40fold lower than from n-hexane.

There is no evidence for genotoxic effects of n-heptane. Carcinogenicity studies with n-heptane are not available. Limited data do not provide evidence for toxicity to reproduction.

A subchronic study in rats is discussed as the basis for the derivation of an EU-LCI value. Despite conceptual limitations, the NOAEC of 3000 ppm (12510 mg/m³, the highest concentration tested) from this study is used as POD. The study has not been published, but is described in sufficient detail in several reviews. Adjusting for continuous exposure leads to a NOAEC of 2235 mg/m³.

The following other extrapolation factors are used:

- ▶ Adjustment for continuous exposure (6 h/d, 5 d/week): 5.6
- ▶ Adjusted study length factor (subchronic to chronic): 2
- ▶ Interspecies extrapolation: 2.5
- ▶ Intraspecies extrapolation (interindividual variability, general population): 10
- ▶ Quality of whole database (no complete histopathology and lack of studies regarding toxicity to reproduction): 3

Total assessment factor: 5.6 x 150.

An EU-LCI value for n-heptane of 15 000 µg/m³ is proposed.

The proposed EU-LCI value is higher than a reported odour threshold of 2.8 mg/m³; however, other authors reported considerable higher thresholds of 167-1668 mg/m³. Therefore, perception of odour by sensitive subjects may not be excluded at the EU-LCI value.

Substance profile and EU-LCI value for hexylene glycol

Hexylene glycol (2-methyl-2,4-pentanediol) is a colourless hygroscopic liquid with a mild sweet odour. The substance has been detected as a volatile aroma and flavour component of apples. Hexylene glycol is a large-scale industrial product which is used in paints, lacquers and varnishes as a solvent plasticizer in surface coatings, both in water- and solvent-based paints. It is also used in cosmetics, in leather and textile processing and in antifreezes and as dispersant agent in cleaners, disinfectants and pesticide formulations.

Very few data are available regarding the occurrence of hexylene glycol in indoor air. It is reported that hexylene glycol was qualitatively detected as a minor volatile emission component from new carpets. The substance was detected in only one of 66 samples from various indoor rooms in Germany.

Systemic effects observed after oral and dermal exposure show that the substance is absorbed via these pathways. However, no reliable quantitative data are available. It is stated that hexylene glycol is absorbed through the mucosa of the airways and the gastrointestinal tract. Generally, saturated aliphatic glycols are known to be well absorbed by all routes of administration. Studies with humans and animals have found that about half of the orally administered dose of hexylene glycol is excreted as glucuronide in urine. Hexylene glycol was shown to be excreted into the milk of rat dams after oral administration and could be detected in mother milk-nursed pups.

Few data are available regarding toxic effects of hexylene glycol in humans. Brief inhalation exposure of volunteers to 50 ppm hexylene glycol vapour (245 mg/m^3) was reported to cause eye irritation but not irritation of the respiratory tract. There are no data available for the effects of repeated inhalation of hexylene glycol in humans. No animal studies are available with repeated inhalation exposure, except for a subacute study with insufficient documentation. In a subchronic study with oral exposure of rats, effects on the liver were restricted to an adaptive hepatocellular hypertrophy but no pathological lesions were observed up to $450 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$, the highest dose tested. However, the development of altered liver cell foci in male rats was described at a slightly higher oral dose of $500 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ in a screening reproduction/developmental toxicity test with at least 10 weeks of oral exposure. These findings were considered by the study authors to be adverse since these changes could be consistent with pre-neoplastic lesions.

There is no evidence of genotoxicity of hexylene glycol *in vitro*. *In vivo* genotoxicity data are not available. Also, no carcinogenicity/chronic toxicity studies are available.

With the available data indicating no genotoxic effects of hexylene glycol, a non-genotoxic mechanism may be considered as plausible for the development of altered liver cell foci. A threshold may be defined for such a non-genotoxic mechanism. No liver cell foci were described in the subchronic study at $450 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$. However, this dose is too close to the adverse effect level. Therefore, the NOAEL of $200 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ hexylene glycol for hepatotoxicity in male rats from the screening study for reproductive/development toxicity is used as the POD for the proposed derivation of an EU-LCI value. A route-to-route extrapolation is performed. It is assumed that the absorption of hexylene glycol by inhalation and oral exposure are similar, so that no adjustment factor for differences in absorption is taken into account.

The following adjustment factors are used:

- ▶ Route-to-route extrapolation: $1.15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$ (rat)
- ▶ Adjusted study length factor (subchronic exposure study): 2
- ▶ Allometric scaling: already included in route-to-route extrapolation
- ▶ Interspecies extrapolation: 2.5
- ▶ Intraspecies extrapolation (interindividual variability, general population): 10

Total assessment factor: $57.5 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$.

An EU-LCI value (rounded) for hexylene glycol (2-methylpentane-2,4-diol) of 3500 µg/m³ is proposed.

The odour of hexylene glycol has been described as mild sweetish. No reliable odour thresholds are available, so no conclusion can be drawn about the perception of an odour at the proposed EU-LCI.

Substance profile and EU-LCI value for tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME)

Tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME) is produced commercially as a mixture of isomers which normally are not further separated or marketed as individual substances. The tripropylene glycol ethers may form up to 8 isomeric forms. The CAS No. 25498-49-1 is for the isomeric mixture, while the CAS No. 20324-33-8 is for the main alpha-isomer.

Tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME) is a clear, viscous, colourless and nearly odourless liquid with a very low vapour pressure.

TPGME has no known natural sources. It is a large-scale industrial product. Because of its high polymer solvency and low evaporation rate, TPGME is used in inks, pens and inkpads to prevent drying; it is also used in cleaners and coatings.

Hardly any data are available regarding the occurrence TPGME in indoor air. Based on 615 measurements of samples from various indoor air sources, a "normal value" (presenting the median) of $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for TPGME (CAS No. 20324-33-8) has been reported.

There are no data available on the absorption of TPGME after inhalation or other routes of exposure. Propylene glycol ethers as a class are known to be rapidly absorbed and distributed throughout the body when introduced by inhalation or exposure. Glycol ethers may also be well absorbed via the skin, even in the vapour state. Once absorbed, glycol ethers are readily distributed through the body.

The metabolism of glycol ethers follows two main oxidative pathways. The first pathway involves oxidation by alcohol dehydrogenase and further oxidation by aldehyde dehydrogenase with the formation of alkoxyalkanoic acids. This pathway requires a primary hydroxyl (OH) group. Isomers which do not contain a primary but a secondary free hydroxyl group cannot be oxidized via this pathway to alkoxyalkanoic acids but only to the corresponding ketones which are further oxidized by other pathways. The second pathway involves oxidation by microsomal cytochrome P450 monooxygenases at the ether bond via O-dealkylation. This leads to the production of the corresponding glycol (tripropylene glycol in case of TPGME) and is the main pathway for di- and tripropylene glycols. Tripropylene glycol may undergo further metabolism with oxidative cleavage of ether bonds and final oxidation of the carbon chain to carbon dioxide. Alternatively, propylene glycol ethers or their partially metabolised products may be conjugated with glucuronide or sulfate and excreted via the kidneys into the urine. Metabolism studies in rats revealed a rapid metabolic oxidation and elimination of the metabolites with urine and also of CO_2 in breath.

The data base for TPGME is very limited. However, additional data available from a number of studies with various structurally related glycol ethers.

No data are available on the toxicity of TPGME in humans. Limited data from inhalation studies with animals indicate a low systemic and local toxicity of TPGME. No adverse effects were observed in a subacute inhalation study with rats and mice. The only effects observed in this study were increased liver weights without any histological changes in rats and mice and altered tinctorial properties in hepatic lobules of mice at the highest concentration. These effects are considered to be an adaptive response rather than a degenerative phenomenon. Thus, a NOAEC of $1010 \text{ mg}/\text{m}^3$, the highest concentration tested, can be obtained from this study. Inhalation studies with dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rats and rabbits and other, structurally related propylene glycol ethers support the view that the systemic toxicity of these compounds including TPGME is low.

Limited *in vitro* data provide no evidence for genotoxic effects of TPGME in prokaryotic and mammalian assays. *In vivo* data are not available for TPGME and most other propylene glycol ethers. Carcinogenicity studies are not available for tripropylene or dipropylene glycol methyl ether. Monopropylene glycol methyl ether was not carcinogenic in a study with rats.

No data are available from fertility studies with TPGME. A two-generation reproductive toxicity study with propylene glycol methyl ether (PGME) provided a no-observed-effect-level (NOEL) for fertility and reproductive effects of 1000 ppm (3710 mg/m³). Mild parental toxicity was noted at this concentration.

Developmental toxicity, especially teratogenicity, is a critical endpoint in the evaluation of the toxicity of some glycol ethers which contain a primary hydroxyl group and a methoxy or ethoxy side chain. 2-methoxypropan-1-ol (beta isomer of propylene glycol methyl ether, β -PGME) was also shown to be effective. The corresponding alkoxy acids which are produced by oxidation of the primary hydroxyl group are considered the ultimate developmental toxins. Accordingly, methoxypropanoic acid (MPA) is considered the active metabolite formed by oxidation of β -PGME. Rabbits were observed to be a species much more sensitive to these effects than rats, probably because of the long half-life of elimination in this species. MPA may also be formed by the oxidative degradation of di- and tripropylene glycol ether. No developmental toxicity was observed in rats exposed by inhalation to TPGME concentrations of up to 118 ppm (1000 mg/m³). No data are available for TPGME from studies with rabbits which are considered more sensitive than rats. However, an inhalation study in rabbits with dipropylene glycol methyl ether (DPGME) provided no evidence for a developmental toxicity of this compound up to the highest tested concentration of 300 ppm (2728 mg/m³). It is concluded that the available data do not provide any evidence for a developmental toxicity of TPGME.

The subacute inhalation toxicity study is considered a suitable key study for the derivation of an EU-LCI value for TPGME. The NOAEC of 1010 mg/m³ (120 ppm) TPGME from the subacute inhalation study with rats and mice is used as the POD for the calculation. The study is not published but described in sufficient detail in the REACH registration dossier and the OECD SIDS.

The following adjustment factors are used:

- ▶ Adjustment for continuous exposure (6 h/d, 5 d/week): 5.6
- ▶ Adjusted study length factor (subacute exposure study): 6
- ▶ Interspecies extrapolation: 2.5 (factor for systemic effects at inhalation exposure)
- ▶ Intraspecies extrapolation (interindividual variability, general population): 10

Total assessment factor: 840.

An EU-LCI value (rounded) for TPGME of 1200 µg/m³ is proposed.

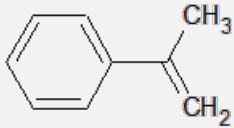
Data on odour thresholds are not available. However, TPGME is reported to be nearly odourless.

1 Toxikologische Bewertung von 2-Phenylpropen als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes

1.1 Stoffidentifikation

Bezeichnungen sowie physikochemische Eigenschaften von 2-Phenylpropen (α -Methylstyrol) sind in Tab. 1-1 und Tab. 1-2 zusammengestellt.

Tab. 1-1. Stoffcharakterisierung für 2-Phenylpropen

CAS-Nr. EU-Nr. CLP-Index-Nr.	Systematischer Name (Trivialname)	Summenformel	Strukturformel
98-83-9 202-705-0 601-027-00-6	2-Phenylpropen, α -Methylstyrol, 1-Methylethenylbenzol, Iso- propenylbenzol	C ₉ H ₁₀	

1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

2-Phenylpropen ist eine klare, farblose Flüssigkeit mit einem durchdringenden unangenehmen Geruch, der bereits bei niedrigen Konzentrationen wahrnehmbar ist (SCOEL, 1995). Weitere Angaben zum Geruch finden sich in Kapitel 1.5.5. 2-Phenylpropen ist nahezu wasserunlöslich, löst sich jedoch in den meisten organischen Lösemitteln. Technisches 2-Phenylpropen kann zur Lagerung durch Zusatz von *tert*-Butylkatechol als Polymerisations- und Oxidationsinhibitor stabilisiert werden (NTP, 2007).

Tab. 1-2. Physikochemische Eigenschaften von 2-Phenylpropen (ECHA Dissemination, 2018)

Molmasse (g/mol)	Schmelz- punkt (° C)	Siedepunkt (° C)	Dampfdruck (hPa) (20 °C)	Umrechnung 1 ppm = x mg/m ³ (23 °C)	log pow	Löslichkeit in Wasser (g/L)
118,2	-23,2	165,4	2,53 (20 °C)	4,87	3,48	100

Natürliche Quellen von 2-Phenylpropen sind nicht bekannt. Der Stoff wird großindustriell eingesetzt (Tonnageband in der EU: 100.000 – 1.000.000 t/a). Verwendet wird 2-Phenylpropen bei der Herstellung von Kopolymeren aus Acrylonitril-Butadien-Styrol (ABS) und anderen Polymeren und Harzen, in Weichmachern von Farben sowie in Wachsen und Klebstoffen (ECHA Dissemination, 2018; NTP, 2007).

1.3 Exposition

1.3.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von 2-Phenylpropen in der Innenraumluft liegen nur wenige Angaben vor (Tab. 1-3). Demnach sind die Konzentrationen dieses Stoffs in Innenräumen allgemein sehr gering. In Büros, Wohnungen, Vorschulen und Schulen in Deutschland lagen Median- und Maximalwerte unterhalb von 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Tab. 1-3. Angaben zum Vorkommen von 2-Phenylpropen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Innenraum	N	LoD (µg/m³)	N > LoD (% > LoD)	Median (µg/m³)	P95 (µg/m³)	Maximum (µg/m³)	Quelle
Häuser in Finnland (keine nähere Angabe)	26	n. a.	8	n. a.	n. a.	n. a.	(HSDB, 2005)
Büros, Wohnungen, (Vor)schulen in Deutschland	441	4	3	2,0	2,0	5	(Hofmann und Plieninger, 2008)

1.3.2 Andere

Es liegen nur wenige Angaben vor. Hinsichtlich der Migration von 2-Phenylpropen aus ABS in Lebensmittel wurde in Testzellen ein Migrationswert von etwa 5-14 µg/kg Lebensmittel ermittelt (Anon., 2004).

Headspace-Analysen von Kopiertonerkartuschen ergaben Konzentrationen von 22-33 ng 2-Phenylpropen/ml Luft, gemessen in Emissionskammern. Die Emissionsrate von 2-Phenylpropen aus Photokopiergeräten (Trockenprozesskopierer) lag bei <10-24 µg/h pro Kopierer im Ruhezustand und <50-330 µg/h pro Kopierer während der Kopiervorgänge. 2-Phenylpropen oder eine isomere Verbindung wurde in 2 von 12 Muttermilchproben nachgewiesen, jedoch nicht quantifiziert. 2-Phenylpropen wurde in den 1980ern in 2 von 14 Wasserversorgungseinrichtungen in England und in einem Grundwasserleiter nachgewiesen, der zur Wasserversorgung der Stadt Mailand diente, und zwar in einer Tiefe von 30 m neben einer Farbenfabrik, in der organische Verbindungen in undichten Tanks gelagert wurden (HSDB, 2005).

1.4 Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach inhalativer oder oraler Exposition belegen die Resorption der Substanz über diese Pfade. Verlässliche quantitative Angaben liegen jedoch nicht vor. Es wird berichtet, dass bei 8stündiger Exposition des Menschen etwa zwei Drittel des Dampfes von den Atemwegen aufgenommen werden und 2-Phenylmilchsäure als Metabolit im Urin gefunden wurde. Die Dokumentation dieser Angaben ist für eine Bewertung jedoch nicht ausreichend (keine Angaben zur Expositionskonzentration und zur Zahl der Probanden sowie zu den verwendeten Methoden) (ECHA Dissemination, 2018). Für strukturell ähnliche Verbindungen (C₉-C₁₅-Alkylbenzole) werden Resorptionsquoten von 50-70% beim Menschen berichtet (Ad-hoc AG, 2012).

Die Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von 2-Phenylpropen wurde an männlichen F344-Ratten nach intravenöser Gabe von ¹⁴C-markiertem 2-Phenylpropen (11 mg/kg KG) untersucht, in zusätzlichen Untersuchungen von begrenztem Umfang auch nach Inhalation (300 oder 900 ppm, 6 h, "nose only") und nach oraler Exposition (1000 mg/kg KG) (De Costa et al., 2001; DFG, 2004; ECHA Dissemination, 2018; NICNAS, 2017). 2-Phenylpropen wurde rasch ausgeschieden: 72 h nach Verabreichen war lediglich noch 0,3% der verabreichten Aktivität im Gewebe vorhanden. Dabei wurden die höchsten Werte in der Milz gemessen, gefolgt von Niere, Blase, Lunge, Leber, Herz, Haut und Fettgewebe. Muskeln, Hoden und Hirn wiesen die geringsten Werte auf. Die Halbwertszeit der Elimination nach Inhalation wurde mit 3-5 h berechnet (De Costa et al., 2001). In einer anderen Untersuchung wurde bei Ratten nach Inhalation von 2-Phenylpropen eine Verminderung des hepatischen Gehalts an Glutathion festgestellt (Morgan et al., 1999). Die Ausscheidung von Merkaptursäuren (siehe unten) steht in Einklang mit dieser Beobachtung. Etwa 76% der verabreichten Aktivität wurde binnen 24 h, etwa 90% binnen 72 h mit dem Urin ausgeschieden, die Anteile in Faeces und Ausatemluft waren nur gering (1-3%). Als Hauptmetaboliten traten im Blut 2-Phenyl-1,2-propanediol und 2-

Phenylpropansäure auf. Als Hauptmetaboliten im Urin wurden 2-Phenyl-1,2-propanediol (3%) und dessen Glucuronid (50 %), 2-Phenylmilchsäure (27%), S-(2-Hydroxy-2-phenylpropyl)-N-acetylcystein (13%) sowie 2-Phenylpropansäure (1%) ausgemacht (De Costa et al., 2001).

Die Anwesenheit beider Diastereomeren der Mercapturate und Glucuronide lassen vermuten, dass die initiale Epoxidierung des 2-Phenylpropens nicht stereoselektiv erfolgt. Bei der Inkubation von 2-Phenylpropen mit Humanleberschnitten wurden dieselben Metabolite gebildet, die im Urin von Ratten auftraten, wobei 2-Phenyl-1,2-propanediol den Hauptmetaboliten bildete (De Costa et al., 2001).

1.5 Gesundheitliche Wirkungen

1.5.1 Sensorische und lokale Wirkungen

In einer Studie wurden Probanden kurz gegenüber 2-Phenylpropen in einer Testkabine exponiert und ihre Reaktionen hinsichtlich Geruch sowie Augen- und Atemwegreizung vermerkt (keine näheren Angaben). Unterhalb von 10 ppm (49 mg/m³) gaben die Probanden keine Reaktion auf den Geruch an. Bei 50 ppm (245 mg/m³) war der Geruch wahrnehmbar, Schleimhautreizungen wurden aber von den Probanden nicht angegeben. Bei 100 ppm (490 mg/m³) war der Geruch stark, wurde aber als tolerabel angesehen. Bei 200 ppm (975 mg/m³) wurde der Geruch stark und unangenehm, außerdem traten leichte Augenreizungen auf. Ab 600 ppm (2920 mg/m³) berichteten die Probanden sehr starke Geruchswahrnehmung und starke Augen- und Nasenreizung (Wolf et al., 1956).

Für Swiss-Mäuse wird ohne nähere Angaben ein RD₅₀ von 273 ppm (1330 mg/m³) genannt (DFG, 2004).

1.5.2 Toxizität bei wiederholter Exposition

In einer Untersuchung mit wiederholter inhalativer Exposition wurden 10-25 Ratten, 5-10 Meerschweinchen, 1-2 Kaninchen und 1-2 Affen für 7 h/d, 5 d/Woche bis zu 7 Monaten gegenüber 200 oder 600 ppm 2-Phenylpropen (974 mg/m³ oder 2920 mg/m³) exponiert. Ratten und Meerschweinchen wurden außerdem auch gegenüber 800 ppm und 3000 ppm (3900 mg/m³ und 14600 mg/m³) exponiert (Wolf et al., 1956). Letale Wirkungen wurden bei Ratten bei 3000 ppm, bei Meerschweinchen bei 600 ppm beobachtet. Adverse Effekte wie verminderte Gewichtszunahme sowie erhöhtes Leber- und Nierengewicht traten bei 600 und 800 ppm auf. 200 ppm wurden als NOAEC bezeichnet. Nähere Angaben zu histologischen Befunden wurden in der Publikation nicht gemacht.

F344-Ratten (5 M + 5 F/Konzentration) wurden 6 h/d, 5 d/Wochen für 2 Wochen (12 Expositionen) gegenüber 0, 600 oder 1000 ppm 2-Phenylpropen (0, 2920, 4870 mg/m³) exponiert. Es trat keine Mortalität auf. Das relative Lebergewicht war bei beiden Konzentrationen und Geschlechtern signifikant erhöht. Männchen wiesen bei beiden Konzentrationen eine Akkumulation hyaliner Tröpfchen in den Nierentubuli auf. In anderen Organen (darunter Milz, Leber, Lunge und Nase) traten keine histopathologischen Veränderungen auf (Morgan et al., 1999).

In einer im Anschluss daran durchgeführte Untersuchung mit dem Schwerpunkt auf renale Effekte wurden Ratten (4 M + 4 F, Stamm F344 sowie männliche NBR) gegenüber 0, 125, 250 oder 500 ppm 2-Phenylpropen (0, 610, 1220, 2440 mg/m³) jeweils 6 h/d, 5 d/Woche insgesamt neunmal exponiert. Die Bildung hyaline Tröpfchen bei Konzentrationen ab 250 ppm wurde bei männlichen F344-Ratten bestätigt; bei weiblichen F344 und männlichen NBR-Ratten, die defizient für α 2u-Globulin sind, trat dieser Effekt nicht auf (Morgan et al., 1999).

Bei B6C3F1-Mäusen (18 M + 18 F/Konzentration), die 6 h/d, 5 d/Woche 12 d lang gegenüber 0, 600, 800 oder 1000 ppm 2-Phenylpropen (0, 2920, 3900, 4870 mg/m³) exponiert worden waren, war in den ersten 3-4 Tagen die Mortalität bei den Weibchen konzentrationsabhängig erhöht. Das relative Milzgewicht sank, das relative Lebergewicht stieg und die Konzentration hepatischen Glutathions sank bei beiden Geschlechtern bei allen Konzentrationen. Histopathologische Veränderungen wurden in

keinem Organ festgestellt. In einem separaten Experiment traten bei Konzentrationen bis zu 500 ppm (2440 mg/m³) weder letale Effekte noch Organgewichtsänderungen auf (Morgan et al., 1999).

In einer subchronischen Inhalationsstudie des NTP wurden F344-Ratten (10 M + 10 F/Konzentration) 6 h/d, 5 d/Woche für 14 Wochen gegenüber 0, 75, 150, 300, 600, oder 1000 ppm (0, 360, 725, 1450, 2900, 4840 mg/m³) 2-Phenylpropen ganzkörperexponiert (NTP, 2007). Zusätzliche Gruppen von je 10 Männchen und Weibchen wurden zur Abklärung klinisch-pathologischer Befunde 23 Tage lang gegenüber den genannten Konzentrationen exponiert. Letale Wirkungen traten nicht auf, das mittlere Körpergewicht unterschied sich nicht von dem der Kontrollgruppe. Das Nierengewicht war bei Weibchen ab 600 ppm und bei Männchen bei 1000 ppm erhöht. Statistisch signifikant erhöhte Lebergewichte waren ab 150 ppm bei Männchen und ab 600 ppm bei Weibchen feststellbar. Die Inzidenz der Akkumulation hyaline Tröpfchen wies zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf, doch war das Ausmaß der Akkumulation bei Männchen ab 600 ppm größer als in der Kontrollgruppe. In Übereinstimmung mit der Akkumulation hyaliner Tröpfchen wurde eine expositionsbedingte Zunahme des α 2u-Globulins in der Niere männlicher Ratten festgestellt, die gegenüber 2-Phenylpropen exponiert waren. Morphologische Veränderungen in der Leber traten nicht auf.

In der subchronischen NTP-Studie an B6C3F1-Mäusen wurden je 10 M + 10 F/Konzentration jeweils 6 h/d, 5 d/Woche für 14 Wochen gegenüber 0, 75, 150, 300, 600, oder 1000 ppm (0, 360, 725, 1450, 2900, 4840 mg/m³) 2-Phenylpropen ganzkörperexponiert (NTP, 2007). Zwei Weibchen aus der Gruppe der höchsten Exposition starben nach zwei Expositionen. Das Körpergewicht am Ende der Studie war bei Männchen ab 600 ppm, bei Weibchen bei 75, 300 und 1000 ppm signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt; auch die Gewichtszunahme war bei den Mäusen ab 300 ppm signifikant niedriger. Die höchste Konzentration führte zu Sedierung und Ataxie. Das absolute Lebergewicht von Weibchen war ab 600 ppm, das relative Lebergewicht von Männchen ab 300 ppm signifikant erhöht. Bei den Weibchen war ab 600 ppm der Östruszyklus signifikant verlängert. Ab dieser Konzentration trat außerdem bei beiden Geschlechtern eine hepatozelluläre Hypertrophie auf. Die Inzidenz expositionsbedingter nasaler Läsionen, darunter Atrophie und Hyperplasie Bowmanscher Drüsen sowie Atrophie und Metaplasie des olfaktorischen Epithels waren bei allen Konzentrationen bei beiden Geschlechtern erhöht. Im Zytoplasma des respiratorischen Epithels fanden sich bei Weibchen ab 150 ppm signifikant häufiger eosinophile globuläre Ansammlungen.

Nicht-karzinogene und karzinogene Wirkungen nach chronischer inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber 2-Phenylpropen sind im folgenden Kapitel 1.5.3 (siehe "Kanzerogenität") beschrieben.

Die Ergebnisse einer kombinierten Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung mit Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit oraler Gabe der Testsubstanz sind in Kapitel 1.5.4 beschrieben.

1.5.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In vitro wirkte 2-Phenylpropen in mehreren Tests an Bakterien bei Prüfung bis in den zytotoxischen Konzentrationsbereich mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem (S9-Mix aus Rattenleber) auf alle untersuchten Stämme von *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) sowie bei *Escherichia coli* WP2uvr A nicht mutagen (ECHA Dissemination, 2018).

In Säugerzellen induzierte die Substanz an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) im HPRT-Test keine Mutationen und in Lungenzellen des Chinesischen Hamsters sowie in CHO-Zellen keine chromosomalen Aberrationen (mit und ohne metabolische Aktivierung). 2-Phenylpropen induzierte Schwesterchromatidaustausche (SCE) in CHO-Zellen in An-, nicht aber in Abwesenheit metabolischer Aktivierung. Eine weitere Untersuchung in Humanlymphozyten ergab einen schwach positiven Befund (weniger als zweifach erhöhte SCE-Rate) (ECHA Dissemination, 2018).

In vivo wurden nach 13 Wochen inhalativer Exposition von B6C3F1-Mäusen (10 M + 10 F/ Konzentration) mit bis zu 1000 ppm (4900 mg/m³) 2-Phenylpropen für 6 h/d, 5 d/Woche 24 h nach der Letzten Exposition keine Mikrokerne in Erythrozyten im peripheren Blut nachgewiesen. Ein signifikanter Anstieg mikronuklärer normochromatischer Erythrozyten (NCE) wurde bei männlichen Mäusen bei der höchsten Konzentration beobachtet. Bei dieser Konzentration starben bereits 2 der 10 Weibchen, was darauf hinweist, dass die Konzentration bereits im letalen Bereich lag. Die Zahl mikronuklärer polychromatischer unreifer Erythrozyten (PCE) war bei Männchen und Weibchen nicht erhöht, was dafür spricht, dass der beobachtete Effekt bei den NCE die langfristige Akkumulation von Schäden widerspiegelt und direkt nach der Exposition durch Analyse der PCE nicht nachweisbar ist (ECHA Dissemination, 2018; NTP, 2007). Weitere *In-vivo*-Tests auf Gentoxizität liegen nicht vor.

Kanzerogenität

Eine Kanzerogenitätsstudie wurde an F344-Ratten durchgeführt (NTP, 2007). Die Tiere (50 M + 50 F/Konzentration) wurden für 6 h/d, 5 d/Woche für insgesamt 105 Wochen inhalativ gegenüber 0, 100, 300 oder 1000 ppm 2-Phenylpropen exponiert (0, 487, 1460 oder 4870 mg/m³). Die Überlebensraten exponierter Tiere unterschieden sich nicht von denen der Kontrollgruppe. Das mittlere Körpergewicht von Männchen und Weibchen bei 1000 ppm war im zweiten Jahr um 5-10% niedriger als das der Kontrollgruppe. Expositionsbedingte klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Die Inzidenz von Neoplasien in der Niere nahm konzentrationsabhängig zu: Zwei Männchen bei 1000 ppm und eines bei 600 ppm hatten Tubuluskarzinome, ein weiteres Männchen bei 300 ppm ein Tubulusadenom. Wegen der beobachteten Neoplasien nach chronischer Exposition, der Nephropathie mit hyalinen Tröpfchen und Akkumulation von α_2 -Globulin am Ende der subchronischen Exposition sowie der bekannten Assoziation zwischen beiden erfolgten zusätzliche Nierenstufenschnitte. Die Inzidenz renaler Tubulusadenome und -karzinome (kombiniert) war bei Männchen bei 1000 ppm signifikant höher als in der Kontrollgruppe, wenn die Einzel- und Stufenschnittuntersuchungen zusammengefasst wurden. Weiterhin war in den Nierenpapillen eine verstärkte Mineralisation bei 1000 ppm bei den Männchen nachweisbar. Die Inzidenz von Monozytenleukämien war bei den Männchen bei 1000 ppm signifikant erhöht (38/50) im Vergleich zur Kontrolle (26/50). Die Zunahme lag knapp oberhalb der Spanne historischer Kontrollwerte (32-66%). Es wurde auf "some evidence of carcinogenic activity" bei männlichen Ratten geschlossen, basierend auf der erhöhten Inzidenz von Nierentumoren, und es wurde geschlossen, dass die erhöhte Inzidenz der Leukämien möglicherweise mit der Exposition in Verbindung stehen könnte. Bei weiblichen Ratten ergaben sich keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen (NTP, 2007).

Nicht-neoplastische Veränderungen traten im nasalen olfaktorischen Epithel exponierter Tiere auf. Die Inzidenz von Basalzellhyperplasien des olfaktorischen Epithels war bei Männchen und Weibchen in allen exponierten Gruppen erhöht, die Inzidenz der Degeneration des olfaktorischen Epithels ab 1470 mg/m³ (300 ppm) (Weibchen) bzw. bei 4900 mg/m³ (1000 ppm) (Männchen). Bei 490 mg/m³ (100 ppm) wurde keine signifikant erhöhte Degeneration festgestellt (Tab. 1-4). Die beobachteten Schäden wurden auf einer Skala von 1-4 als minimal (Grad 1) bis weniger als leicht (2) eingestuft. Im nasalen respiratorischen Epithel oder in anderen Organen und Geweben exponierter Ratten wurden keine expositionsbedingten Wirkungen festgestellt (NTP, 2007). In dieser Studie wurde keine NOAEC für nicht-neoplastische Effekte ermittelt, die LOAEC lag bei 100 ppm (487 mg/m³).

Tab. 1-4. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Ratten nach chronischer inhalativer Exposition mit 2-phenylpropen (NTP, 2007)

Organ/Effekt	Konzentration an 2-Phenylpropen (ppm)			
	0	100	300	1000
Männchen				
Nase, olfaktorisches Epithel				
Hyperplasie von Basalzellen	0/50	17/50	18/50	43/49
Degeneration	1/50	3/50	3/50	16/50
Weibchen				
Nase, olfaktorisches Epithel				
Hyperplasie von Basalzellen	0/49	14/49	30/50	49/50
Degeneration	1/49	1/49	7/50	24/50

In der entsprechenden Studie an B6C3F₁-Mäusen (50 M + 50 F/Konzentration) wurden die Tiere 6 h/d, 5 d/Woche für 105 Wochen gegenüber 0, 100, 300 oder 600 ppm 2-Phenylpropen (0, 487, 1460 oder 2920 mg/m³) inhalativ exponiert (NTP, 2007). Die Überlebensraten exponierter Tiere waren denen der Kontrolle vergleichbar. Das mittlere Körpergewicht von Männchen war bei 600 ppm gegenüber der Kontrolle im gesamten Studienverlauf erniedrigt, das der Weibchen bei 600 ppm nach der 13. Woche. Expositionsbedingte klinische Symptome traten nicht auf. Die Inzidenz hepatozellulärer Adenome oder Karzinome (kombiniert) war bei Männchen bei 100 und 600 ppm erhöht (Kontrolle: 28/50, 100 ppm: 36/50, 300 ppm: 33/50, 600 ppm: 37/50), ebenso bei allen exponierten Gruppen der Weibchen (Kontrolle: 13/50, 100 ppm: 26/50, 300 ppm: 24/50, 600 ppm: 33/50). Weibchen wiesen außerdem bei allen Konzentrationen erhöhte Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und bei 600 ppm von hepatozellulären Karzinomen auf. Die Inzidenz eosinophiler Foci war bei 600 ppm bei Weibchen ebenfalls signifikant erhöht. Insgesamt wurde auf eine "equivocal evidence of carcinogenic activity" bei männlichen Mäusen und auf eine "clear evidence of carcinogenic activity" bei weiblichen Mäusen geschlossen, basierend jeweils auf den Inzidenzen hepatozellulärer Adenome und Karzinome (NTP, 2007).

Nicht-neoplastische Effekte wurden in der Niere weiblicher Mäuse festgestellt. Bei 600 ppm war die Inzidenz und Schwere der Nephropathien erhöht. Im Allgemeinen treten Nephropathien bei diesem Mäusestamm als Spontanschäden auf, die erhöhte Inzidenz bei 600 ppm wurde aber mit der Exposition gegenüber 2-Phenylpropen in Verbindung gebracht. Erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien und Entzündungen des Vormagenepithels traten bei Männchen auf, die Veränderungen waren ab ≥300 ppm hinsichtlich der Hyperplasie und bei 600 ppm hinsichtlich der Entzündung signifikant.

Wie bei Ratten traten auch bei den Mäusen nicht-neoplastische Veränderungen im nasalen olfaktorischen Epithel exponierter Tiere auf.

Die Inzidenz olfaktorischer epithelialer Meta- und Hyperplasien war bei allen exponierten Gruppen von Männchen und Weibchen signifikant erhöht. Auch Atrophie des olfaktorischen Epithels wurde verzeichnet, dieser Effekt war aber nur bei Männchen ab 300 ppm signifikant (Tab. 1-5). Der Schweregrad der Läsionen nahm mit der Konzentration zu und wurde insgesamt mit minimal (Stufe 1) bis mäßig (2) auf einer Skala von 1-4 bewertet. Im nasalen respiratorischen Epithel exponierter Mäuse wurden keine expositionsbedingten Wirkungen festgestellt (NTP, 2007). In dieser Studie wurde keine NOAEC für nicht-neoplastische Effekte ermittelt, die LOAEC lag bei 100 ppm (487 mg/m³).

Tab. 1-5. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition mit 2-phenylpropen (NTP, 2007)

Organ/Effekt	Konzentration an 2-Phenylpropen (ppm)			
	0	100	300	1000
Männchen				
Nase, olfaktorisches Epithel				
Metaplasie	6/50	47/50	49/50	49/50
Hyperplasie von Drüsen	4/50	50/50	50/50	50/50
Atrophie	0/50	2/50	8/50	12/50
Weibchen				
Nase, olfaktorisches Epithel				
Metaplasie	2/49	49/49	47/50	50/50
Hyperplasie von Drüsen	3/49	49/49	50/50	50/50
Atrophie	1/49	6/49	4/50	3/50

1.5.4 Reproduktionstoxizität

An Sprague-Dawley-Ratten wurde ein kombinierter Screening-Test zur Toxizität nach wiederholter Exposition mit Reproduktions-/Entwicklungstoxizität (gemäß OECD-Richtlinie 422) durchgeführt (ECHA Dissemination, 2018). Die Tiere (10 M + 10 F/Dosis) erhielten 0, 40, 200 oder 1000 mg/(kg KG x d) 2-Phenylpropen in Olivenöl per Schlundsonde vom Tag 14 vor der Verpaarung für insgesamt 43 d verabreicht (M und F), einschließlich der Phase der Verpaarung bis zum Tag 3 der Laktation. Die höchste Dosis verursachte parental toxische Effekte: Bei Männchen und Weibchen waren Gewichtsentwicklung und Futterverbrauch reduziert, ein Tier starb. Bei beiden Geschlechtern waren Nieren und Leber vergrößert sowie azidophile Veränderungen in Leberzellen und vermehrt fettige Tröpfchen in der Zona fascicularis der Nebenniere auszumachen. Bei den Männchen traten vermehrt hyaline Tröpfchen und basophile Veränderungen im Epithel der Nierentubuli auf, dazu kamen Verkalkungen und Hyperplasie des Schleimhautepithels in der Blase. Bei den Weibchen wurden Vakuolenbildung und Lymphozyteninfiltrate im Tubulusepithel der Nieren sowie Thymusatrophie festgestellt.

Klinisch-chemisch zeigten sich bei Männchen Anstiege der GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), Harnstoff und Kalium sowie verminderte Triglyzeride. Bei 200 mg/(kg KG x d) wurden ähnliche Veränderungen in Leber und Niere beider Geschlechter und im Thymus der Weibchen sowie ein Anstieg der GPT bei Männchen festgestellt.

Reproduktionsparameter wurden von der Testsubstanz nicht beeinträchtigt. Allerdings verloren zwei trächtige Weibchen der höchsten Dosierung alle Nachkommen während der Laktationsphase. Neugeborene aus der höchsten Dosisgruppe wiesen ein niedriges Körpergewicht auf und hatten einen etwas niedrigeren Vitalitätsindex am PND 4, bedingt durch den kompletten Wurfverlust der beiden Muttertiere. Signifikante Veränderungen anderer Entwicklungsparameter oder klinischer Symptome, der Gewichtsentwicklung nach der Geburt oder bei der Nekropsie wurden bei den Nachkommen nicht festgestellt. Aus dieser Studie kann ein LOAEL für toxische Effekte bei fortgesetzter Exposition von 200 mg/(kg KG x d) abgeleitet werden (NOAEL 40 mg/(kg KG x d)). Für reproduktionstoxische und entwicklungstoxische Wirkungen kann ein LOAEL von 1000 mg/(kg KG x d) abgeleitet werden (NOAEL 200 mg/(kg KG x d)).

1.5.5 Geruchswahrnehmung

Der Geruch von 2-Phenylpropen wurde als penetrant und unangenehm beschrieben. Es wird berichtet, dass der Geruch noch unterhalb von 5 mg/m³ (1 ppm) (SCOEL, 1995) oder sogar bei noch geringeren Konzentrationen um 1,5 mg/m³ (0,3 ppm) (DFG, 1997) wahrgenommen wird. Insgesamt decken die

berichteten Geruchsschwellen einen weiten Bereich von 0,1-244 mg/m³ (0,02-49,7 ppm) ab (AIHA, 2013).

1.5.6 Mechanistische Aspekte und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Ein Vergleich der bei Ratten und Mäusen beobachteten Wirkungen weist auf speziesspezifische Unterschiede hin mit einer höheren Mortalität und starker ausgeprägten Schäden der nasalen Epithelien von Mäusen im Vergleich zu Ratten. Mechanistische Aspekte, die diesen Unterschieden zugrunde liegen, wurden von der deutschen MAK-Kommission zusammengestellt (DFG, 2004).

Die Metabolisierung von 2-Phenylpropen (= α -Methylstyrol) erfolgt in ähnlicher Weise wie die von Styrol, und es wurden ähnliche Speziesunterschiede in der Empfindlichkeit der nasalen Epithelien von Mäusen und Ratten wie bei Styrol beobachtet. Sowohl Ratten als auch Mäuse oxidieren Styrol zum Epoxid, das als ursächlicher toxischer Metabolit für die nasale Schädigung angesehen wird. Ratten sind jedoch in der Lage, dieses Epoxid (mittels Epoxidhydrolase und GSH-Transferase) viel schneller zu entgiften als Mäuse. *In-vitro*-Daten sprechen dafür, dass nasale Gewebe des Menschen eine niedrige Kapazität zur Oxidation von Styrol aufweisen, jedoch sowohl Epoxidhydrolase als auch GSH-Transferase besitzen. Daraus wurde geschlossen, dass Styrol eine geringe Toxizität gegenüber den nasalen Epithelien des Menschen aufweist und dementsprechend die in den nasalen Epithelien von Mäusen beobachteten Schäden für den Menschen von geringer Relevanz sind (DFG, 2004). Ähnliche Schlussfolgerungen wurden auch bei der Bewertung der Toxizität von Alkylbenzolen und verwandten Stoffen einschließlich 2-Phenylpropen getroffen (Ad-hoc AG, 2012).

Von einigen aromatischen Lösemitteln ist bekannt, dass sie bei Ratten eine ototoxische Wirkung zeigen. Ein Vergleich der Ototoxizität 21 unterschiedlicher Stoffe wurde von Gagnaire und Langlais (2005) vorgenommen. Dazu erhielten Sprague-Dawley-Ratten 8,47 mmol/(kg KG x d) der Testsubstanz mit der Schlundsonde jeweils 5 d/Woche 2 Wochen lang verabreicht (1000 mg 2-Phenylpropen/(kg KG x d)). Acht Verbindungen, darunter auch 2-Phenylpropen und Styrol, zeigten anhand der morphologischen Untersuchung der Cochlea ototoxisches Potential. 2-Phenylpropen war allerdings unter diesen aktiven Verbindungen diejenige mit der schwächsten Wirkung.

1.6 Bewertung

1.6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

2-Phenylpropen ist in der EU hinsichtlich toxischer Wirkungen klassifiziert und eingestuft als augenreizend (H319) sowie als atemwegreizend (H335), jedoch nicht als mutagen, kanzerogen oder reproduktionstoxisch (ECHA C&L Inventory, 2018).

Allgemeinbevölkerung

Im Registrierungsdossier nach REACH wird für 2-Phenylpropen ein DNEL von 41 mg/m³ (8,4 ppm) angegeben (ECHA Dissemination, 2018). Es wird berichtet, dass ein Gesamtextrapolationsfaktor verwendet wurde, nähere Einzelheiten liegen jedoch nicht vor.

Arbeitsplatz

Von SCOEL (1995) wurde ein OEL von 246 mg/m³ abgeleitet. Dieser Wert basiert auf einem "Gesamtansatz", der berücksichtigt, dass eine NOAEC für Augenreizung in einer Akutstudie an Probanden sowie in derselben Publikation eine NOAEC von 984 mg/m³ (200 ppm) für systemisch-toxische Effekte bei mehreren Arten Versuchstieren berichtet wurde (Wolf et al., 1956), außerdem wurde die Analogie zu Styrol genannt (SCOEL, 1995).

Auch der OEL in Deutschland für 2-Phenylpropen wurde auf 50 ppm (250 mg/m³) festgesetzt. Dieser Wert entspricht dem von SCOEL und dem MAK-Wert, der von der MAK-Kommission abgeleitet wurde (AGS, 2018). Der MAK-Wert basiert auf einer NOAEC von 75 ppm aus einer subchronischen NTP-Studie an Ratten und berücksichtigt außerdem dieselben akuten Humandaten wie SCOEL (DFG, 2004).

Derselbe Wert von 50 ppm wurde auch in den meisten anderen europäischen Staaten abgeleitet, Ausnahmen bilden Frankreich (25 ppm) und Schweden (20 ppm) (IFA, 2018).

Tab. 1-6. Leitwerte für 2-Phenylpropen in der Innenraumlufte (Erläuterungen im Text)

Leitwert Parameter/ Organisation	ECHA Registered Substances (2017)	SCOEL (1995)
Name (Bezugsperiode)	DNEL (chronic)	OEL (8-h TWA) (Arbeiter)
Wert (mg/m ³)	41 (8,4 ppm)	246 (50 ppm)
Organ/kritischer Effekt	Nicht angegeben	Reizung (Auge und Atemwege), systemische Toxizität
Spezies	Nicht angegeben	Mensch, mehrere Arten Versuchstiere
Basis	Nicht angegeben	NOAEC 50 ppm
Adjustiert für kontinuierliche Exposition	Nicht angegeben	Nicht vorgenommen
Extrapolationsfaktor		
Zeit	Nicht angegeben	Nicht angegeben
LOAEC zu NOAEC	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Interspezies	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Intraspezies	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Gesamt	2	1

1.6.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Zu toxischen Wirkungen von 2-Phenylpropen beim Menschen liegen nur sehr wenige Angaben vor. Es wird angegeben, dass bei kurzzeitiger Exposition gegenüber 200 ppm (975 mg/m³) unangenehmer Geruch und Augenreizung auftreten, höhere Konzentrationen verursachten außerdem starke nasale Reizung (Wolf et al., 1956). Bei 50 ppm (245 mg/m³) wurde kein Reizeffekt angegeben, der Geruch ist noch unterhalb von 1 ppm (5 mg/m³) wahrnehmbar.

Bei männlichen F344-Ratten, die gegenüber 2-Phenylpropen exponiert wurden, kam es zur Ansammlung hyaliner Tröpfchen in Nierentubuli, Tubulusschäden und, nach chronischer Exposition, zu einer erhöhten Inzidenz von Tubulustumoren (Morgan et al., 1999; NTP, 2007). Diese Veränderungen stehen in Zusammenhang mit einer α 2u-globulinassoziierten Nephropathie männlicher Ratten und sind für die Risikobewertung beim Menschen nicht relevant (Swenberg und Lehman-McKeeman, 1999). In ähnlicher Weise wird auch eine beobachtete erhöhte Inzidenz hepatozellulärer Tumoren bei dem verwendeten Mäusestamm allgemein nicht als relevant für die Risikobewertung beim Menschen angesehen.

Für eine gentoxische Wirkung von 2-Phenylpropen liegen keine klaren Belege vor. Bei parental nicht toxischen Dosierungen traten bei Ratten in einer kombinierten Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine reproduktions- oder entwicklungstoxischen Effekte auf (ECHA Dissemination, 2018).

Der kritische Effekt einer inhalativen Exposition gegenüber 2-Phenylpropen besteht in der Reizwirkung auf die nasalen Epithelien. In einer chronischen Inhalationsstudie an Ratten traten in allen exponierten Gruppen bei Männchen und Weibchen erhöhte Inzidenzen von Basalzellhyperplasien auf (LOAEC 100 ppm oder 487 mg/m³, kein NOAEC). Die Inzidenz für eine Degeneration des olfaktorischen Epithels war ab 1470 mg/m³ (300 ppm) bei Weibchen und bei 4900 mg/m³ (1000 ppm) auch bei Männchen erhöht, bei 490 mg/m³ (100 ppm) wurde keine derartige Degeneration festgestellt (NTP, 2007). In einer parallel durchgeführten Untersuchung an Mäusen war die Inzidenz olfaktorischer

scher epithelialer Metaplasien und Hyperplasien von Drüsen im olfaktorischen Epithel bei allen exponierten Gruppen von Männchen und Weibchen erhöht. Außerdem entwickelten Männchen ab 300 ppm eine Atrophie des olfaktorischen Epithels. Erhöhte Inzidenzen expositionsabhängiger nasaler Läsionen, darunter Atrophie und Metaplasie des olfaktorischen Epithels, wurden auch in allen exponierten Gruppen von Mäusen bei Männchen und Weibchen in einer subchronischen Inhalationsstudie über 14 Wochen festgestellt (LOAEC: 368 mg/m³, 75 ppm). Hingegen traten bei Ratten nach subchronischer Inhalation mit 368 bis 4900 mg/m³ (75 -1000 ppm) keine nasalen Epithelschäden auf. Weder bei Mäusen noch bei Ratten wurden nach chronischer Exposition erhöhte Inzidenzen von Tumoren der nasalen Epithelien beobachtet (NTP, 2007).

In Kapitel 1.5.6 beschriebene mechanistische Überlegungen sprechen dafür, dass die bei Mäusen beobachteten Veränderungen der nasalen Epithelien für die Risikobewertung beim Menschen weniger relevant sind als die Effekte bei Ratten. Es bleibt aber festzuhalten, dass grundsätzlich das olfaktorische Epithel in beiden Spezies das kritische Zielgewebe der toxischen Wirkung von 2-Phenylpropen darstellt.

Die LOAEC von 100 ppm (490 mg/m³) 2-Phenylpropen aus der chronischen Inhalationsstudie an Ratten wird als POD für die vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI-Wertes (siehe Tab. 1-7) herangezogen.

Tab. 1-7. Ableitung des EU-LCI für 2-Phenylpropen (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/m ³)	Extrapolationsfaktor				Wert (mg/m ³)	Basisstudie
		LOAEC → NAEC	Zeit	Interspezies	Intraspezies		
Lokale Toxizität (Nasenepithel)	LOAEC: 490	3	1	2,5	10	1,17	(NTP, 2007)

- Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:
- Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (von 6 h/d, 5 d/Woche): 5,6
- LOAEC → NAEC: 3
- Zeitextrapolation (chronische Exposition): 1
- Interspeziesextrapolation: 2,5
(Gemäß ECA-Bericht 29 (EC, 2013) ist für die Interspeziesextrapolation keine Korrektur für Unterschiede im systemischen Metabolismus vorgesehen, wenn der POD auf lokalen Effekten beruht. Für verbleibende Unsicherheiten wird ein Wert von 1 für verbleibende Speziesunterschiede für Wirkungen auf Haut, Auge oder Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern die Wirkungsweise nur eine einfache Zerstörung der Membranen impliziert. Ein Standardwert von 2,5 wird für Effekte auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern lokale Metabolisierung oder Rezeptorbindungsreaktionen beteiligt sind. Für 2-Phenylpropen wird ein Faktor von 2,5 verwendet, da bekannt ist, dass die Metabolisierung bei der Toxizität strukturell verwandter Verbindungen beteiligt ist (Ad-hoc AG, 2012; DFG, 2004) und dies wahrscheinlich auch für 2-Phenylpropen zutrifft.)
- Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapolationsfaktor: 420. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 490 mg/m³: 420 = 1,17 mg/m³.

Als EU-LCI-Wert (gerundet) für 2-Phenylpropen wird somit eine Konzentration von 1200 µg/m³ vorgeschlagen.

Der vorgeschlagene EU-LCI-Wert liegt im Bereich der weiten Spanne berichteter Geruchsschwellenwerte (0,1-244 mg/m³; 0,02-49,7 ppm) (AIHA, 2013). Da außerdem angegeben wird, dass der penetrante Geruch bereits unterhalb von 5 mg/m³ (1 ppm) (SCOEL, 1995) oder sogar bei noch niedrigeren Kon-

zentrationen von etwa $1,5 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) (DFG, 1997) wahrgenommen werden kann, sind Geruchswahrnehmung und -belästigung beim EU-LCI-Wert nicht auszuschließen.

1.7 Literatur

- Ad-hoc AG (2012) Richtwerte für C₉-C₁₅-Alkylbenzole in der Innenraumluft [Indoor air guide values for C₉-C₁₅ alkylbenzenes]. Bundesgesundheitsblatt 55:1201-1214
- AGS (2018) Technische Regeln für Gefahrstoffe - Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBL 2017, S. 782 (Nr. 43) vom 31.01.2018. In: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf>.
- AIHA (2013) Odor Thresholds for Chemicals with Established Health Standards, 2nd Edition. American Industrial Hygiene Association (AIHA)
- Anon. (2004) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to a 5th list of substances for food contact materials (adopted on 22 October 2004). The EFSA Journal 109:1-26
- De Costa KS, Black SR, Thomas BF, Burgess JP, Mathews JM (2001) Metabolism and Disposition of α -Methylstyrene in Rats. Drug Metabolism and Disposition 29:166
- DFG (1997) 2-Phenylpropen. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 24. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.
- DFG (2004) 2-Phenylpropen. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 38. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.
- EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf
- ECHA C&L Inventory (2018) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://clp-inventory.echa.europa.eu/>
- ECHA Dissemination (2018) 2-Phenylpropene. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Accessed 20. March 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15309>
- Gagnaire F, Langlais C (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. Arch Toxicol 79:346-354
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. iAdU. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>
- HSDB (2005) 2-Phenylpropene. CASRN: 98-83-9 In: Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- IFA (2018) GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen. In: Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>
- Morgan DL, Mahler JF, Kirkpatrick DT, et al. (1999) Characterization of inhaled alpha-methylstyrene vapor toxicity for B6C3F1 mice and F344 rats. Toxicol Sci 47:187-194
- NICNAS (2017) Human Health Tier II Assessment for Benzene, (1-methylethenyl)-. In: Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). Accessed 21. March 2018. https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessment-details?assessment_id=1922
- NTP (2007) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis of α -methylstyrene (CAS no. 98-83-9) in F344/N rats and B6C3f1 mice (inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr543.pdf
- SCOEL (1995) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Phenylpropene. European Commission, Employment, Social Affairs & Inclusion, Health and safety at work. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6819&langId=en>
- Swenberg JA, Lehman-McKeeman LD (1999) Alpha-urinary globulin-associated nephropathy as a mechanism of renal tubule cell carcinogenesis in male rats. IARC Scientific Publications 147:95-118
- Wolf JR, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Experiments on laboratory animals. Arch Ind Health 14:387-398

1.8 Fact and data sheet for 2-phenylpropene

Tab. 1-8. Data collection sheet 2-Phenylpropen (α -Methylstyrene)

Rapporteur, Date		
Compound	2-Phenylpropen	Data collection sheet
N° CAS 98-83-9	EU-Classification: CLP: Flam. Liq. 3 (H226); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335); Aquatic Chronic 2 (H411)	
1 ppm = 4.9 mg/m ³		
Organization Name	SCOEL	Reach registrants
Risk Value Name	OEL (8-h TWA)	DNEL
Risk Value (mg/m ³)	246 (50 ppm)	41 (8.5 ppm)
Reference period	Chronic (worker)	Chronic
Risk Value (mg/m ³) Short Term (15 min)	492 (100 ppm)	-
Year	1995	2018
Key Study	Wolf et al. (1956)	Not reported
Study type	Exposure chamber study	
Species	Human	
Duration of exposure in key study	"brief exposures"	
Critical effect	Irritation (eye and respiratory tract)	Not reported
Critical dose value	NOAEC 246 mg/m ³ (50 ppm)	Not reported
Adjusted critical dose	No dose adjustment (conc. dependent local effect)	Not reported
Single Assessment factors	No factors used	Not reported, total factor: 2
Other effects	Data from 6 month inhalation exposure study with rats, guinea pigs rabbits and monkeys indicating a NO-AEC of 984 mg/m ³ (200 ppm) (Wolf et al., 1956) and analogy of irritation and odour effects with styrene were taken into account	
Remarks		
UF _L Used LOAEL; UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study UF _D data deficiencies		

Tab. 1-9. Fact sheet 2-Phenylpropen (α -methylstyrene)

Rapporteur, Date			
Compound	2-Phenylpropen		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	Mass/volume [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	1200
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2018
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	601-027-00-6
EC-No.	5	EINECS	202-705-0
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	98-83-9
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335)
Molar mass and conversion factor	8	[g/mol] and [ppm – mg/m ³]	118.2 1 ppm = 4.9 mg/m ³
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	NTP (2007)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat	Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Chronic (2 years)
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d, 5 d/week
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Lesions of nasal olfactory epithelium
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	LOAEC
POD value	17	[mg/m ³] or [ppm] or [mg/kg _{BW} ×d]	490 mg/m ³ (100 ppm)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	5.6
AF study length	20	sa→sc→c	1
Route-to-route extrapolation factor	21		1
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	3
	22b	Severity of effect (R8 6d)	1
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	1
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic General population	10
AF (sensitive population)	25		1
Other adjustment factors Quality of database	26		1
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	420
POD/TAF	28	Calculated value [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ and ppb]	1166 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (240 ppb)
Molar adjustment factor	29		
Rounded value	30	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	1200
Additional comments			
	31		
Rationale Section			
	32		

Rationale for critical effects

In a study with human volunteers, brief exposures to a concentration of 975 mg/m³ (200 ppm) was reported to have an unpleasant odour and to cause eye irritation, higher concentrations also caused strong nasal irritation. No irritation was reported at 245 mg/m³ (50 ppm), but the odour is detectable below 5 mg/m³ (1 ppm).

The critical effect of 2-phenylpropene inhalation is respiratory tract irritation. In a chronic inhalation study with rats (50 M + 50 F/concentration, 0, 100, 300 or 1000 ppm 2-phenylpropene (0, 487, 1460 or 4870 mg/m³), 6 h/d, 5 d/week for a total of 105 weeks), incidences of basal cell hyperplasia were significantly increased in all exposed groups of males and females, and the incidences of degeneration of the olfactory epithelium were increased in 1470 mg/m³ (300 ppm) females and 4900 mg/m³ (1000 ppm) males and females. No olfactory epithelial degeneration was observed in rats at 490 mg/m³ (100 ppm). In the parallel study with mice, the incidences of olfactory epithelial metaplasia and hyperplasia of the glands overlying the olfactory epithelium were significantly increased in all exposed groups of males and females. In addition, atrophy of the olfactory epithelium was significantly increased in 300 and 600 ppm males. Increased incidences of exposure-related nasal lesions, including atrophy and hyperplasia of Bowman's glands and atrophy and metaplasia of the olfactory epithelium, were also observed in all exposed groups of male and female mice after subchronic inhalation for 14 weeks (LOAEC: 368 mg/m³, 75 ppm). No nasal epithelial lesions were observed in rats after subchronic inhalation at concentrations ranging from 368 to 4900 mg/m³ (75 -1000 ppm).

In the study with chronic exposure, renal tubule lesions and an increased incidence of renal tubule tumours in male rats were also observed. This effect is related to the α 2u-globulin associated nephropathy in male rats and is not relevant for risk assessment in humans. Similarly, the observed increased incidence of hepatocellular tumours in the used strain of mice is considered not relevant for risk assessment. No increased incidences of neoplastic lesions were observed in the nasal epithelia of rats and mice.

There is no clear evidence of genotoxicity of 2-phenylpropene. At non-parentally toxic doses, 2-phenylpropene had no effect on reproductive and developmental parameters in a one-generation study with rats.

Rationale for starting point

The derivation of the EU-LCI value is based on the observed lesions of the nasal epithelia in rats, at the same concentration, similar effects were also observed in mice. Slight effects were already observed at 490 mg/m³, the lowest concentration tested. This LOAEC serves as the starting point for the derivation of the LCI.

Rationale for Extrapolation factors

- Factor for adjustment for exposure duration: 5.6
- Adjusted study length factor: 1 (chronic exposure)
- LOAEC → NAEC extrapolation: 3
- Interspecies differences: 2.5 (According to the ECA report No. 29, no correction has to be made for differences in systemic metabolism when the POD is related to local effects. For remaining uncertainties, a value of 1 is used for remaining specific differences for effects on skin, eye and GI tract if the mode of action implies only a simple destruction of membranes, and a default value of 2.5 is used for effects on the skin, eye and GI tract if local metabolism or receptor binding reactions are involved. A factor of 2.5 for 2-phenylpropene is used, because metabolism is known to be involved in the toxicity of structurally related compounds (Ad-hoc AG, 2012; DFG, 2004) and likely so for 2-phenylpropene.)
- Intraspecies differences: 10

Total extrapolation factor is: 420, leading to a value of 490 000 µg/m³ : 420 = 1200 µg/m³.

The following EU-LCI is proposed for 2-phenylpropene (α -methylstyrene): 1200 µg/m³. The derived EU-LCI is within the reported wide range of odour thresholds of 0.1-244 mg/m³ (0.02 – 49.7 ppm) reported by AIHA (2013) and, according to SCOEL (1995), the penetrating and unpleasant odour of 2-phenylpropene is detectable below 5 mg/m³ (1 ppm). Thus, odour perception and annoyance cannot be excluded at the proposed EU-LCI.

References

AIHA (2013) Odor Thresholds for Chemicals with Established Health Standards, 2nd Edition. American Industrial Hygiene Association (AIHA)

Ad-hoc-AG (2012) Richtwerte für C₉-C₁₅-Alkylbenzole in der Innenraumluft. Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR). Bundesgesundheitsblatt 55:1201-1214. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/alkylbenzole.pdf>

DFG (2004) 2-Phenylpropene. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 38. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

ECHA Dissemination (2018) 2-Phenylpropene. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Accessed 20. March 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15309>

NTP (2007) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis of 2-Phenylpropene (CAS no. 98-83-9) in F344/N rats and B6C3f1 mice (inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr543.pdf

SCOEL (1995) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Phenylpropene. European Commission, Employment, Social Affairs & Inclusion, Health and safety at work. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

(SCOEL). <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6819&langId=en>

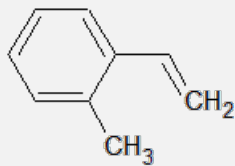
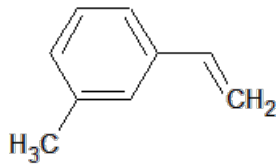
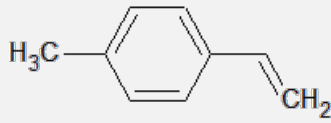
Wolf, M. A., Rowe, V. K., McCollister, D. D., Hollingsworth, R. C. and Oyen, F. (1956). Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. A. M. A. Arch. Ind. Health 14, 387-397.

2 Toxikologische Bewertung von Vinyltoluol als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes

2.1 Stoffidentifikation

Bezeichnungen sowie physikochemische Eigenschaften sind in Tab. 2-1 und Tab. 2-2 zusammengestellt. Das mit der CAS-Nr. 25013-15-4 bezeichnete Gemisch enthält 60-70% m-Vinyltoluol und 30-40% p-Vinyltoluol (DFG, 2017; NTP, 1990). Sofern nicht anders angegeben wurden die Untersuchungen mit derartigen Gemischen durchgeführt.

Tab. 2-1. Stoffcharakterisierung für Vinyltoluole (Methylstyrole) (DFG, 2017; ECHA C&L Inventory, 2018)

CAS-Nr. EU-Nr. CLP-Index-Nr.	Systematischer Name (Trivialname)	Summenformel	Strukturformel
611-15-4 210-256-7 601-028-00-1	o-Vinyltoluol, o-Methylstyrol, 2-Methylstyrene, 2-Vinyltoluol, 1-Methyl-2-vinylbenzol	C ₉ H ₁₀	
100-80-1 202-889-2 -	m-Vinyltoluol, m-Methylstyrol, 3-Methylstyrene, 3-Vinyltoluol, 1-Methyl-3-vinylbenzol	C ₉ H ₁₀	
622-97-9 210-762-8 -	p-Vinyltoluol, p-Methylstyrol, 4-Methylstyrene, 4-Vinyltoluol, 1-Methyl-4-vinylbenzol	C ₉ H ₁₀	
25013-15-4 215-292-7 -	Gemisch von o-, m-, p-Vinyltoluol	C ₉ H ₁₀	

2.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Vinyltoluole sind klare, farblose Flüssigkeiten mit einem ausgeprägten und sehr unangenehmen Geruch (DFG, 2017). Weitere Angaben zum Geruch finden sich in Kapitel 2.5.5. Vinyltoluole sind praktisch unlöslich in Wasser, jedoch löslich in den meisten organischen Lösemitteln. Technisches Vinyltoluol kann zur Lagerung durch Zusatz von *tert*-Butylcatechol als Polymerisations- und Oxidationsinhibitor stabilisiert werden (NTP, 1990).

Ortho-Vinyltoluol wurde im etherischen Öl des Grases *Distichlis spicata* nachgewiesen (HSDB, 2015b). Die überwiegende Quelle für Vinyltoluole liegt jedoch in der industriellen Produktion. Vinyltoluole sind großtechnische Produkte (Tonnageband in der EU: 1.000–10.000 t/a) (ECHA Dissemination, 2017; ECHA Dissemination, 2018). Die Verbindungen werden allein oder zusammen mit anderen zur Herstellung von Polymeren, in Klebstoffen, Harzen, Oberflächenanstrichen und zur Herstellung anderer Chemikalien und Insektizide verwendet (DFG, 2017).

Tab. 2-2. Physikochemische Eigenschaften von Vinyltoluolen (DFG, 2017; DGUV, 2017)

Mol- masse (g/mol)	Schmelzpunkt (° C)	Siedepunkt (° C)	Dampfdruck (hPa) (20 °C)	Umrechnung 1 ppm = x mg/m³ (23 °C)	log pow	Löslich- keit in Wasser (g/L)
118,2	o-Isomer: -69	o-Isomer: 171	o-Isomer: 3,5	4,87	o-Isomer: keine An- gabe	o-Isomer: ca. 89
118,2	m-Isomer: -86,3	m-Isomer: 164	m-Isomer: 2,3	4,87	m-Isomer: 3,35	m-Isomer: 151
118,2	p-Isomer: -34,1	p-Isomer: 172,8	p-Isomer: 2,4	4,87	p-Isomer: 3,35	p-Isomer: 89
118,2	Gemisch: -76,7	Gemisch: 170	Gemisch: 1,47- 2	4,87	Gemisch: 3,58	Gemisch: 89

2.3 Exposition

2.3.1 Innenraumlufte

Zum Vorkommen von Vinyltoluolen in der Innenraumlufte liegen nur wenige Angaben vor (Tab. 2-3). Vinyltoluole konnten in insgesamt 66 Messungen in unterschiedlichen Innenräumen in Deutschland nicht nachgewiesen werden (Hofmann und Plieninger, 2008). Vinyltoluole wurden in Wohnräumen in Washington und Chicago nachgewiesen, jedoch nicht quantifiziert (HSDB, 2015b).

Tab. 2-3. Angaben zum Vorkommen von Vinyltoluolen in der Innenraumlufte von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Innenraum	N	LoD (µg/m³)	N > LoD (% > LoD)	Median (µg/m³)	P95 (µg/m³)	Maximum (µg/m³)	Quelle
Büros, Wohnun- gen, (Vor)schulen in Deutschland	66	1	0	0,5	0,5	0,5	(Hofmann und Plieninger, 2008)

2.3.2 Andere

Es sind nur wenige Daten verfügbar.

Vinyltoluol (o-, m- und p-Isomere) wurden als Bestandteile des Tabakrauchs nachgewiesen (HSDB, 2015b). 4-Vinyltoluol wurde als Kontaminant im Trinkwasser US-amerikanischer Städte in den 1980er Jahren gelistet (HSDB, 2015a). In Brunnenwasserproben in Nordspanien, die in der Nähe früherer industrieller Belastungsquellen gezogen wurden, reichten die Konzentrationen von nicht nachweisbar bis 58 ng/L (HSDB, 2015b).

2.4 Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach inhalativer oder oraler Exposition belegen die Resorption der Vinyltoluole über diese Pfade. Verlässliche quantitative Angaben liegen jedoch nicht vor.

Angaben zur Verteilung von Vinyltoluol im Organismus liegen nicht vor. Die verfügbaren Daten zur Toxikokinetik und zur Ausscheidung von Metaboliten wurden zusammengefasst berichtet (DFG, 2017; ECHA Dissemination, 2017; IARC, 1994; NTP, 1990). Demnach fanden sich nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 50 mg/kg KG 55% als Metaboliten im Urin wieder, hauptsächlich in den ersten 6 h; bei höheren Dosen wurden geringfügig höhere Prozentsätze gefunden (Heinonen, 1984). Als Hauptmetaboliten im Urin wurden Thioether identifiziert (25%), andere Metaboliten waren p-Methyl-

mandelsäure (5,7%), p-Methylphenylglyoxylsäure (11,9%), p-Methylbenzoylglycin (9,3%), p-Methylphenylacetyl-glycin (2,5%) und p-Vinylbenzoylglycin (1%). Durch eine Vorbehandlung mit einem Inhibitor mikrosomaler P450-Monooxygenasen wurde die Ausscheidung dieser Metaboliten im Urin gehemmt. Weiterhin wurde festgestellt, dass Vinyltoluole an hepatisches Cytochrom-P450 binden und der Gehalt an reduziertem Glutathion (GSH) in Leber und Nieren von Ratten nach einer einmaligen intraperitonealen Injektion von Vinyltoluol sank (Heinonen und Vainio, 1980). Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass die Metabolisierung von Vinyltoluol durch Cytochrom-P450-Monooxygenasen katalysiert wird, wobei Vinyltoluol-7,8-oxid als hauptsächliches reaktives Zwischenprodukt entsteht, das nachfolgend mit Glutathion konjugiert oder zu Diolen hydrolysiert wird (Heinonen, 1984). Insgesamt weist die Metabolisierung von Vinyltoluol (Methylstyrol) starke Parallelen zu der des Styrols auf, beide werden an der Vinylgruppe *in vitro* durch CYP450 mit vergleichbarer Geschwindigkeit oxidiert (Hanzlik et al., 1978). Der Nachweis von p-Vinylbenzoylglycin weist darauf hin, dass ein kleiner Teil des Vinyltoluols in der Methylseitenkette oxidiert wird.

2.5 Gesundheitliche Wirkungen

2.5.1 Sensorische und lokale Wirkungen

In einer Untersuchung an Probanden wurden diese kurz gegenüber einem Gemisch von 55-70% m- und 30-45% p-Vinyltoluol in einer Testkammer exponiert (keine näheren Angaben) und ihre Reaktionen hinsichtlich Geruchswahrnehmung sowie Augen- und Nasenreizung notiert. Bei Konzentrationen unterhalb von 10 ppm (49 mg/m³) wurden keine Reaktionen der Probanden auf den Geruch verzeichnet. Bei 50 ppm (245 mg/m³), war der Geruch merklich, Schleimhautreizungen wurden von den Versuchspersonen aber nicht angegeben. Bei 200 ppm (975 mg/m³) wurde der Geruch als stark, aber als tolerabel und ohne ausgeprägtes Unwohlsein empfunden. Bei 300 ppm (1460 mg/m³) wurde der Geruch stark und aufdringlich, ab 400 ppm (1950 mg/m³) gaben die Probanden sehr starke Geruchsempfindung sowie starke Augen- und Nasenreizung an (Wolf et al., 1956).

2.5.2 Toxizität bei wiederholter Exposition

In einer Untersuchung mit wiederholter inhalativer Exposition wurden 10-25 Ratten, 5-10 Meerschweinchen, 1-2 Kaninchen und 1-2 Affen für 7 h/d, 5 d/Woche bis zu 139 d gegenüber 580, 1130 oder 1350 ppm Vinyltoluol (2825, 5500, 6575 mg/m³, Gemisch mit 55-70% m- und 30-45% p-Vinyltoluol) exponiert. Von den Affen wurden alle Konzentrationen und 580 ppm von allen Spezies ohne pathologische Veränderungen toleriert. 1130 und 1350 ppm führten zu verminderter Gewichtszunahme (Ratten, Meerschweinchen) und erhöhtem Gewicht von Niere (Meerschweinchen, Kaninchen) und der Leber (Ratten, Meerschweinchen). In der Leber von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen zeigten sich fettige Degenerationen. Einzelheiten zur histologischen Untersuchung wurden jedoch nicht beschrieben. Ein "mäßiges Ausmaß an Mortalität" wurde bei Ratten bei höheren Konzentrationen beobachtet (keine genaueren Angaben) (Wolf et al., 1956).

In einer subakuten Inhalationsstudie wurden F344-Ratten (5 M + 5 F/Gruppe) 6 h/d, 5 d/Woche für 2 Wochen gegenüber 0, 200, 400, 800 oder 1300 ppm Vinyltoluol (0, 975, 1950, 3900, 6330 mg/m³, Gemisch mit 65-71% *meta*- und 32-35% *para*-Isomer) exponiert (NTP, 1990). Histopathologische Untersuchungen beschränkten sich auf die Kontroll- und Hochdosisgruppe. Letale Effekte traten nicht auf. Lethargie, Tränenfluss und rötliche Verfärbung im Nasenbereich wurden bei 1300 ppm beschrieben. Das mittlere Körpergewicht der mit 400-1300 ppm exponierten Ratten war 13-19% (Männchen) bzw. 9-13% (Weibchen) niedriger als das der Kontrollgruppe. Die meisten Männchen wiesen bei 1300 ppm zentrilobuläre Nekrosen und fokale Infiltrationen von Entzündungszellen in der Leber auf; hingegen zeigten Weibchen bei 1300 ppm durchweg eine leichte zentrilobuläre Vakuolisierung der Leber. 1300 ppm führten außerdem bei allen Tieren in der Lunge zu Dysplasien des Bronchialepithels, chronischer Bronchitis und lymphoider Hyperplasie.

In der entsprechenden Untersuchung von B6C3F1-Mäusen (5 M + 5 F/Gruppe) wurden die Tiere 6 h/d, 5 d/Woche für 2 Wochen gegenüber 0, 10, 25, 50, 100 oder 200 ppm Vinyltoluol (0, 49, 122, 245, 490, 975 mg/m³, Gemisch wie oben) exponiert (NTP, 1990). Histopathologische Untersuchungen beschränkten sich wiederum auf die Kontroll- und Hochdosisgruppe. Bei 100 ppm wurden Ataxien beobachtet, bei 200 ppm waren die Tiere lethargisch und hielten die Augen während der Exposition geschlossen. Bei 200 ppm starben 3 der 5 Tiere vor Ende des Versuchs. 4 der 5 Männchen wiesen bei 200 ppm mäßige bis schwere hepatozelluläre Nekrosen auf; alle Weibchen hatten bei 200 ppm Hyperplasien im Epithel der intrapulmonalen Bronchien und in der Leber Zentrilobuläre Nekrosen und entzündliche Infiltrate.

In einer subchronischen Inhalationsstudie des NTP wurden F344-Ratten (10 M + 10 F/Gruppe) 6 h/d, 5 d/Woche für 14 Wochen gegenüber 0, 25, 60, 160, 400 oder 1000 ppm Vinyltoluol (0, 122, 292, 780, 1950 oder 4870 mg/m³, Gemisch mit 65-71% *meta*- und 32-35% *para*-Isomer) exponiert (NTP, 1990). Histopathologische Untersuchungen beschränkten sich auf die Kontroll- und Hochdosisgruppe. Letale Effekte traten nicht auf. Struppiges Fell, Liedschluss und starker Tränenfluss traten während der Exposition mit 1000 ppm auf. Das Körpergewicht am Ende der Studie war ab 400 ppm bei Männchen 8-19%, bei Weibchen 6-12% niedriger als in der Kontrolle. Das relative Lebergewicht war bei 1000 ppm um 27% (M) bzw. 34% (F) erhöht. Die Schwere der Nephropathie bei Männchen nahm ab 160 ppm konzentrationsabhängig zu. Substanzbedingte Schädigungen wurden bei Weibchen nicht beobachtet.

In der entsprechenden subchronischen Untersuchung von B6C3F1-Mäusen (10 M + 10 F/ Gruppe) wurden die Tiere gegenüber 0, 10, 25, 60 oder 160 ppm (0, 49, 122, 290, 780 mg/m³, Gemisch wie oben) exponiert (NTP, 1990). Histopathologische Untersuchungen wurden nur bei 0, 25, 60 und 160 ppm durchgeführt. Expositionsbedingte Effekte auf die Mortalität traten nicht auf. Ab 60 ppm waren die Tiere während der Exposition lethargisch, bei 160 ppm hielten sie die Augen geschlossen. Das Körpergewicht am Ende der Untersuchung war bei 25-160 ppm um 12-20% (M) bzw. 13-16% (F) niedriger als das der Kontrollgruppe. Entzündungen in der Lunge wurden bei 5/10 Männchen und 3/9 Weibchen bei 160 ppm festgestellt. Metaplasien der Nasenmuscheln traten bei allen Konzentrationen von Vinyltoluol auf.

Eine weitere subchronische Inhalationsstudie wurde mit p-Vinyltoluol (97%, 3% m-Vinyltoluol) durchgeführt (ECHA Dissemination, 2017). Sprague-Dawley-Ratten (15 M + 15 F/Gruppe) wurden 6 h/d, 5 d/Woche für 13 Wochen mit 0, 100, 500, 1600/1300 ppm (0, 490, 2435, 7780/6330 mg/m³) exponiert. Bei 1300 und 1600 ppm wurden merkliche klinische Symptome verzeichnet: Sekretion aus Mund und Augen, gestreckte Körperhaltung, neuromuskuläre Beeinträchtigungen, Atemanomalien, Tremor, Hypoaktivität. Bei 500 ppm beschränkten sich die klinischen Symptome auf gesteigerte Sekretion und Atemanomalien. Das Körpergewicht blieb mit denen der Kontrolltiere vergleichbar. Das Lebergewicht war ab 500 ppm erhöht, die Alkalische Phosphatase bei 1600 ppm, doch wurden keine pathologischen Veränderungen festgestellt. Es wurde ebenso berichtet, dass keine histopathologischen Veränderungen aufgetreten seien, doch wurden die entsprechenden Daten im Bericht nicht aufgeführt.

Nicht-kanzerogene und kanzerogene Wirkungen nach chronischer inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber Vinyltoluol (Isomerengemisch) sind im folgenden Kapitel 2.5.3 beschrieben (siehe Kanzerogenität).

In einer 90-d-Studie mit **oralen Verabreichung** erhielten Sprague-Dawley-Ratten (15 M + 15 F/ Dosis) 0, 91, 273, 547 mg/(kg bw x d) p-Vinyltoluol per Schlundsonde. Substanzbedingte letale Effekte traten nicht auf. Im Anschluss an die Schlundsondenverabreichung kam es zu vermehrtem Speichelfluss und erhöhter motorischer Aktivität. Das Körpergewicht war nur bei den behandelten Männchen reduziert. Es wurden keine Veränderungen von Organgewichten oder klinisch-pathologische Befunde festgestellt, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden. Histopathologisch bestanden eine Aspirati-

onspneumonie und eine periorale Dermatitis, die durch den direkten Kontakt mit der Substanz während der Applikation hervorgerufen wurde (ECHA Dissemination, 2017).

In einer weiteren subchronischen Studie mit **oralen Exposition** gegenüber p-Vinyltoluol erhielten F344-Ratten (15 M + 15 F/Dosis) 90 d lang 0, 50, 100, 300, 700 oder 1500 mg/(kg bw x d) in Olivenöl per Schlundsonde (Alle Tiere erhielten 1 mL/kg Olivenöl, die Testsubstanz wurde mit verschiedenen Mengen Öl gemischt, um die beabsichtigten Dosen zu erzielen. D. h., die Gruppe mit der höchsten Dosis erhielt auch das größte Volumen verabreicht.). Bei der höchsten Dosis war die Mortalität merklich erhöht, und die maximal tolerierbare Dosis (MTD) war überschritten. Das Körpergewicht der Männchen war bei allen Dosierungen gegenüber der Kontrollgruppe reduziert. Nennenswerte klinisch-pathologische Befunde wurden nicht verzeichnet. In der Nekropsie zeigte sich ein erhöhtes Lebergewicht ohne pathologische Veränderungen des Organs ab 300 mg/(kg bw x d) und des Nierengewichts ab 700 mg/(kg bw x d). Die Lunge wies eine multifokale chronische Bronchitis und fokale bronchiale und bronchiolare Hyperplasie des Epithels auf, die in allen exponierten Gruppen stärker als in der Kontrollgruppe war. Für diese Studie wird ein LOAEL von 50 mg/(kg bw x d) angegeben, basierend auf dem reduzierten Körpergewicht bei Männchen und den histopathologischen Veränderungen in der Lunge (kein NOAEL) (ECHA Dissemination, 2017). Es ist anzunehmen, dass die Veränderungen in der Lunge, die bereits bei der niedrigsten Dosis auftraten, mit einer Aspiration der Testsubstanz in Zusammenhang stehen (wie in der zuvor beschriebenen Untersuchung), da bei Ratten nach inhalativer Exposition gegenüber höheren systemischen Dosen keine pulmonalen Effekte auftraten.

Untersuchungen zur Neurotoxizität

Wistar-Ratten (20 M/Konzentration) wurden im Dunkeln gegenüber Vinyltoluol (Isomerengemisch) für 6 h/d, 5 d/Woche bis zu 15 Wochen lang gegenüber 0, 50, 100 oder 300 ppm (0, 245, 490, 1460 mg/m³) inhalativ exponiert (Seppäläinen und Savolainen, 1982; U.S.EPA, 2010). Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (MCV) im Schwanznerv immobilisierter Ratten wurde zu Beginn sowie nach 4, 8, 12 und 15 Wochen gemessen. Von Myelin befreite Axone aus dem Rückenmark wurde auf ihre Proteinzusammensetzung hin untersucht. Exponierte Tiere waren inaktiv und hatten im Vergleich zur Kontrolle ein erniedrigtes Körpergewicht. Ab 100 ppm war die MCV nach 12 und 15 Wochen im Vergleich zur Kontrolle leicht erniedrigt. Die Amplitude evozierter Muskelaktionspotentiale war bei beiden Konzentrationen nach 12 Wochen im Vergleich zur Kontrolle niedriger, und die Proteinzusammensetzung der Axone unterschied sich nach 15 Wochen von denen der Kontrolle. Bei 50 ppm wurden keine Veränderungen festgestellt.

In einer ähnlichen Untersuchung wurden Sprague-Dawley-Ratten (10 M/Konzentration) 6 h/d, 5 d/Woche bis zu 21 Wochen lang gegenüber 100 oder 300 ppm (490 und 1460 mg/m³) Vinyltoluol (Isomerengemisch) ganzkörperexponiert. Das Körpergewicht der Tiere war bei 300 ppm nicht-signifikant erniedrigt. Die Leitgeschwindigkeit motorischer und sensorischer Nerven im Schwanznerv war nach 15 und 20 Wochen im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger. Histopathologisch zeigten sich im Ischiasnerv nach 21 Wochen keine Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle (Gagnaire et al., 1986; U.S.EPA, 2010).

2.5.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In vitro wirkte Vinyltoluol (technisches Gemisch von m- und p-Isomer, sofern nicht anders angegeben) in mehreren Tests an Bakterien bei Prüfung bis in den zytotoxischen Konzentrationsbereich mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem (S9-Mix aus Rattenleber) auf alle untersuchten Stämme von *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) sowie bei *Escherichia coli* WP2uvr A nicht mutagen (DFG, 2017; ECHA Dissemination, 2018).

In Säugerzellen wirkte Vinyltoluol im Thymidinkinasetest an L5178Y-Lymphomzellen der Maus in Abwesenheit von exogenem metabolischem Aktivierungssystem bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen.

onen nicht mutagen. Ein positiver Befund wurde in zwei von drei Prüfungen bei zytotoxischen Konzentrationen erhoben. Mit metabolischer Aktivierung wurde keine Prüfung vorgenommen (NTP, 1990). Vinyltoluol induzierte in Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mit und ohne metabolische Aktivierung weder Chromosomenaberrationen noch Schwesterchromatidaustausche (SCE) (NTP, 1990). In anderen Tests mit höheren Konzentrationen als in denen des NTP wurden ohne metabolische Aktivierung Induktion von SCE und Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen und in Humanlymphozyten berichtet, dabei wurden allerdings keine Positivkontrolle mitgeführt und keine Daten zur Zytotoxizität angegeben. Tests mit metabolischer Aktivierung wurden nicht durchgeführt (Norppa, 1981a; Norppa et al., 1981; Norppa und Vainio, 1983).

In vivo wirkte Vinyltoluol in einem geschlechtsgebundenen rezessivem Letaltest (SLRL) an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* nach oraler oder inhalativer Exposition nicht mutagen (Norppa et al., 1981). Im Knochenmark männlicher Sprague-Dawley-Ratten induzierten bis zu 1340 mg/(kg KG x d) p-Vinyltoluol, verabreicht für 5 d, keine Chromosomenaberrationen (ECHA Dissemination, 2017). Bei männlichen Mäusen wurde nach oraler Gabe von 200, 300 und 500, nicht aber bei 100 mg/(kg KG x d) eine Zunahme von Mikrokernen in polychromatischen Erythrozyten beobachtet. Dabei wirkte die höchste Dosis auf 3 der 5 Tiere bereits letal (Norppa, 1981b). 4-Methylstyrol (p-Vinyltoluol) wirkte in einem Dominant-Letal-Test an männlichen Ratten in Dosen bis zu 1,5 mg/(kg bw x d) für 5 d verabreicht nicht mutagen (ECHA Dissemination, 2017).

Kanzerogenität

Eine Kanzerogenitätsstudie wurde an F344-Ratten durchgeführt (NTP, 1990). Die Tiere (50 M + 50 F/Konzentration) wurden für 6 h/d, 5 d/Woche über insgesamt 103 Wochen gegenüber 0, 100 oder 300 ppm (0, 490, 1460 mg/m³) Vinyltoluol (Gemisch von 65-71% *meta*- und 32-35% *para*-Isomer) inhalativ exponiert. Die Überlebensraten exponierter Tiere unterschieden sich nicht von denen der Kontrollgruppe. Das mittlere Körpergewicht männlicher Tiere bei 300 ppm Vinyltoluol und das der Weibchen bei 100 und 300 ppm war 4-11% niedriger als das der Kontrolltiere.

In der Nasenschleimhaut exponierter Ratten traten konzentrationsabhängig erhöhte Inzidenzen degenerativer und nicht-neoplastischer proliferativer Läsionen auf (Tab. 2-4). Diese beinhalteten diffuse Hyperplasien (Becherzellen) im respiratorischen Epithel mit intraepithelialen Schleimzysten und fokale Erosion des olfaktorischen Epithels mit zystischen Erweiterungen (Zysten) der Bowmanschen Drüsen. Bei einigen Männchen traten fokale respiratorische epitheliale Metaplasien im olfaktorischen Epithel auf, bei den Weibchen traten Zellen mit homogenem eosinophilen Zytoplasma im olfaktorischen Epithel mit erhöhter Inzidenz auf.

Neoplasien der nasalen Schleimhäute wurden nicht festgestellt. Auch in anderen Organen kam es weder bei Männchen noch bei Weibchen zu einer gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten Zahl an Neoplasien. Daraus wurde geschlossen, dass es "keine Evidenz einer kanzerogenen Aktivität" bei männlichen und weiblichen F344-Ratten gibt (NTP, 1990). Eine NOAEC für nicht-neoplastische Effekte kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden, die LOAEC liegt bei 100 ppm (490 mg/m³).

Tab. 2-4. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Ratten nach chronischer inhalativer Exposition mit Vinyltoluolen (NTP, 1990)

Organ/Effekt	Konzentration an Vinyltoluol (ppm)		
	0	100	300
Männchen			
Nase, olfaktorisches Epithel			
Zysten	0/48	4/50	6/50
fokale Erosion	0/48	8/50	1/50
eosinophile Hyperplasie	1/48	0/50	0/50
Metaplasie	0/48	6/50	4/50
Nase, respiratorisches Epithel			
intraepitheliale Zysten	2/48	13/50	9/50
diffuse Hyperplasie	12/48	24/50	28/50
Weibchen			
Nase, olfaktorisches Epithel			
Zysten	0/50	5/49	13/50
fokale Erosion	0/50	3/49	4/50
eosinophile Hyperplasie	2/50	9/49	21/50
Metaplasie	0/50	1/49	0/50
Nase, respiratorisches Epithel			
intraepitheliale Zysten	0/50	6/49	10/50
diffuse Hyperplasie	8/50	19/49	19/50

In der entsprechenden Studie an B6C3F1-Mäusen (50 M + 50 F/Konzentration) wurden die Tiere 6 h/d, 5 d/Woche für 103 Wochen gegenüber 0, 10 oder 25 ppm (0, 49, 122 mg/m³) Vinyltoluol (Gemisch von 65-71% *meta*- und 32-35% *para*-Isomer) inhalativ exponiert (NTP, 1990). Die Überlebensrate exponierter Tiere war im Vergleich zur Kontrolle nicht reduziert (Die Überlebensrate der Männchen bei 25 ppm lag signifikant über der der Kontrolle). Das mittlere Körpergewicht exponierter Tiere war bei 25 ppm nach 2 Monaten im Vergleich zur Kontrolle 10-23% niedriger, der Unterschied betrug generell weniger als < 10%.

In der Nasenschleimhaut exponierter Mäuse traten konzentrationsabhängig vermehrt degenerative und nicht-neoplastische proliferative Läsionen auf (Tab. 2-5). Zu diesen Läsionen zählten fokale chronische aktive Entzündungen und diffuse Hyperplasie im respiratorischen Epithel. Eine chronische aktive Entzündungsreaktion trat auch in den Bronchiolen exponierter Tiere, aber nicht in der Kontrolle auf.

Neoplasien der nasalen Schleimhäute wurden nicht festgestellt. Auch in anderen Organen kam es weder bei Männchen noch bei Weibchen zu einer gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten Zahl an Neoplasien (Tatsächlich war die Inzidenz alveolarer/bronchialer Neoplasien und maligner Lymphome bei exponierten Männchen und die hepatozellulärer Neoplasien bei Weibchen niedriger als in der Kontrollgruppe). Daraus wurde geschlossen, dass es "keine Evidenz einer kanzerogenen Aktivität" bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen gibt (NTP, 1990). Eine NOAEC für nicht-neoplastische Effekte kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden, die LOAEC liegt bei LOAEC 10 ppm (49 mg/m³).

Tab. 2-5. Inzidenz nicht-neoplastischer Veränderungen in den nasalen Epithelien von Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition mit Vinyltoluolen (NTP, 1990)

Organ/Effekt	Konzentration an Vinyltoluol (ppm)		
	0	10	25
Männchen			
Nase, respiratorisches Epithel			
chronische aktive Entzündung	2/50	47/48	48/49
Hyperplasie	5/50	48/48	49/49
Lung/Bronchiolen			
chronische aktive Entzündung	0/50	15/49	30/49
Weibchen			
Nase, respiratorisches Epithel			
chronische aktive Entzündung	3/48	49/49	47/48
Hyperplasie	5/48	49/49	47/48
Lung/Bronchiolen			
chronische aktive Entzündung	0/48	14/49	37/49

In einer Untersuchung mit **oral** Exposition von Sprague-Dawley-Ratten (60-90 M + 60-90 F/ Dosis) führte die Verabreichung an 5 d/Woche von bis zu 250 mg/(kg KG x d) p-Vinyltoluol (97%, 3% m-Isomer) in Olivenöl mit der Schlundsonde nach 108 Wochen nicht zu einer behandlungsbedingten Zunahme der Tumorinzidenzen. Auch in einer vergleichbaren Studie an weiblichen Swiss-Mäusen waren nach oraler Gabe von bis zu 250 mg/(kg bw x d) p-Vinyltoluol (97%, 3% m-isomer) über 78 Wochen die Tumorinzidenzen nicht erhöht (IARC, 1994).

2.5.4 Reproduktionstoxizität

Untersuchungen mit inhalativer Exposition gegenüber Vinyltoluolen liegen nicht vor.

Fertilität

Im Registrierungsossier gemäß REACH wird die Zusammenfassung einer 2-Generationenstudie mit oraler Gabe von p-Vinyltoluol an Ratten präsentiert, die Originalstudie war für das Dossier nicht verfügbar. Sprague-Dawley-Ratten erhielten 0, 25, 200, 500 und 600 mg/(kg bw x d) per Schlundsonde über insgesamt 404 d. Die Lebensfähigkeit der Jungtiere von Müttern, die 25 oder 200 mg/(kg bw x d) erhalten hatten, war unbeeinträchtigt. Weiterhin waren bei diesen Dosen keine Auswirkungen auf Verpaarung, Fertilität, Gestation, Geburt oder Laktationsindex feststellbar. Mortalität, verzögerte Gewichtszunahme der adulten Tiere und eine leicht erhöhte Sterblichkeit unter den Jungtieren der ersten Generation wurden bei 500 mg/(kg bw x d) verzeichnet. Als NOAEL werden 200 mg/(kg bw x d) angegeben (ECHA Dissemination, 2017).

Entwicklung

Trächtige CD-Ratten (25 F/Dosis) erhielten vom GD 6-19 per Schlundsonde 0, 50, 300 oder 600 mg/(kg bw x d) p-Vinyltoluol und wurden am GD 20 schnittentbunden (ECHA Dissemination, 2017). Letale Effekte oder klinische Symptome traten keiner Dosis auf. Die maternale Gewichtszunahme war jedoch bei allen Dosen im Vergleich zur Kontrolle signifikant verzögert, ebenso das Fötusgewicht. Es ist nicht klar, ob letzteres (zumindest teilweise) auf die ungewöhnlich hohen Fötusgewichte der Kontrollgruppe zurückzuführen ist, die über dem üblichen Bereich in diesem Labor lagen. Biologisch bedeutsame Unterschiede hinsichtlich der mittleren Zahl der Corpora lutea, Gesamtimplantationen, frühen oder späten Resorptionen, Postimplantationsverluste, lebensfähiger Föten sowie der Geschlechterverhältnisse, des mittleren Fötusgewichts oder der Zahl an Föten und Würfen mit Fehlbildungen

bestanden nicht. Bei der höchsten Dosis wurde eine einzelne Meningozoele beobachtet. Diese Fehlbildung ist bei Ratten extrem selten. Untersuchungen mit Chemikalien, die diesen Effekt hervorrufen, weisen allerdings darauf hin, dass die Inzidenz dieser Fehlbildung dann hoch ist, sofern sie überhaupt induziert wird. Daher wurde das Auftreten einer einzelnen Meningozoele in dieser Untersuchung nicht als expositionsbedingt bewertet, sondern als Zufallsbefund (DFG, 2017). Der NOAEL für teratogene Effekte liegt somit bei 600 mg/(kg bw x d); ein NOAEL für maternale Toxizität wurde nicht ermittelt.

Die Behandlung trächtiger Sprague-Dawley-Ratten (20 F/Dosis) an den GD 6-15 mit 0, 60, 190 oder 600 mg/(kg bw x d) p-Vinyltoluol per Schlundsonde hatte keine maternal toxischen Effekte und keine dosisabhängigen Effekte auf die Nachkommen (NOAEL $\geq$ 600 mg/(kg bw x d)). Diese Studie liegt nur als zusammengefasster Bericht vor (DFG, 2017; U.S.EPA, 2010).

Keine maternale oder Entwicklungstoxizität wurde in einer vergleichbaren Untersuchung an trächtigen Dutch-Kaninchen (16 F/Dosis) nach Schlundsondenverabreichung von 0, 60, 100 oder 150 mg/(kg bw x d) p-Vinyltoluol an den GD 6-27 verzeichnet (NOAEL $\geq$ 150 mg/(kg bw x d)). Diese Studie liegt nur als zusammengefasster Bericht vor (DFG, 2017; U.S.EPA, 2010).

2.5.5 Geruchswahrnehmung

Der Geruch von Vinyltoluolen wird als sehr unangenehm und widerwärtig beschrieben (Ruth, 1986). Der Geruch eines Gemisches (55-70% meta- und 30-45% para-Isomer) war bei 50 ppm (245 mg/m³) wahrnehmbar, nicht aber unterhalb von 10 ppm (49 mg/m³); das Ergebnis wird als ähnlich dem beschrieben, das für Styrol erhalten wurde (DFG, 2017; Wolf et al., 1956). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass dieser Wert um mehrere Größenordnungen höher ist als die in anderen Veröffentlichungen genannten Geruchsschwellenwerte von 70 µg/m³ für Styrol (IARC, 1994) und für andere strukturverwandte Substanzen (Toluol, Ethyltoluole) (Nagata, 2003). Weitere Angaben zum Geruchsschwellenwert von Vinyltoluolen liegen nicht vor.

2.5.6 Mechanistische Aspekte und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Ein Vergleich der bei Ratten und Mäusen beobachteten Wirkungen weist auf speziesspezifische Unterschiede in der Toxizität der Vinyltoluole hin mit einer höheren Empfindlichkeit von Mäusen verglichen mit Ratten hin, wobei bei Mäusen bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen Läsionen der nasalen Epithelien auftreten als bei Ratten (Tab. 2-4 und Tab. 2-5). Mechanistische Aspekte, die diesen Unterschieden zugrunde liegen, wurden von der deutschen MAK-Kommission zusammengestellt (DFG, 2017).

Die Metabolisierung von Vinyltoluolen (Methylstyrolen) erfolgt in ähnlicher Weise wie die von Styrol, und es wurden ähnliche Speziesunterschiede in der Empfindlichkeit der nasalen Epithelien von Mäusen und Ratten wie bei Styrol beobachtet. Sowohl Ratten als auch Mäuse oxidieren Styrol zum Epoxid, das als ursächlicher toxischer Metabolit für die nasale Schädigung angesehen wird. Ratten sind jedoch in der Lage, dieses Epoxid (mittels Epoxidhydrolase und GSH-Transferase) viel schneller zu entgiften als Mäuse. *In-vitro*-Daten sprechen dafür, dass nasale Gewebe des Menschen eine niedrige Kapazität zur Oxidation von Styrol aufweisen, jedoch sowohl Epoxidhydrolase als auch GSH-Transferase besitzen. Daraus wurde geschlossen, dass Styrol eine geringe Toxizität gegenüber den nasalen Epithelien des Menschen aufweist und dementsprechend die in den nasalen Epithelien von Mäusen beobachteten Schäden für den Menschen von geringer Relevanz sind. Eine geringere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zu Mäusen wird auch hinsichtlich der pulmonalen Effekte angenommen (DFG, 2017). Ähnliche Schlussfolgerungen wurden auch bei der Bewertung der Toxizität von Alkylbenzolen und verwandten Stoffen getroffen (Ad-hoc AG, 2012).

Von einigen aromatischen Lösemitteln ist bekannt, dass sie bei Ratten eine ototoxische Wirkung zeigen. Ein Vergleich der Ototoxizität 21 unterschiedlicher Stoffe wurde von Gagnaire und Langlais (2005) vorgenommen. Dazu erhielten Sprague-Dawley-Ratten 8,47 mmol/(kg KG x d) der Testsubstanz mit der Schlundsonde jeweils 5 d/Woche 2 Wochen lang verabreicht (d.h. 1000 mg o-, m- oder p-

Vinylnol (kg KG x d)). Im Unterschied zu Styrol zeigten die Vinylnole anhand der morphologischen Untersuchung der Cochlea kein ototoxisches Potential.

2.6 Bewertung

2.6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

2-Vinylnol (o-Vinylnol) ist in der EU hinsichtlich toxischer Wirkungen klassifiziert und eingestuft als gesundheitsschädlich beim Einatmen (H332), jedoch nicht als mutagen, kanzerogen oder reproduktionstoxisch (ECHA C&L Inventory, 2018).

Allgemeinbevölkerung

Es liegen keine DNEL oder andere zum Schutz der Allgemeinbevölkerung abgeleiteten Werte vor.

Tab. 2-6. Leitwerte für Vinylnol in der Innenraumluft (Erläuterungen im Text)

Leitwert Parameter/ Organisation	ECHA Registered Substances (ECHA Dissemination, 2017)	DFG (2017)
Name (Bezugsperiode)	DNEL (chronisch, Arbeiter)	OEL (8-h TWA) (Arbeiter)
Wert (mg/m ³)	37 (7,5 ppm)	98 (20 ppm)
Organ/kritischer Effekt	Nicht angegeben	Nasale Reizung
Spezies	Nicht angegeben	Ratte
Basis	NOAEC (keine nähere Angabe)	LOAEC 490 mg/m ³ (100 ppm)
Adjustiert für kontinuierliche Exposition	Nicht angegeben	Nicht vorgenommen
Extrapolationsfaktor		
Zeit	Nicht angegeben	Nicht angegeben
LOAEC zu NOAEC	Nicht angegeben	3
Interspezies	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Intraspezies	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Gesamt	4	1

Arbeitsplatz

Ein DNEL von 37 mg/m³ (7,5 ppm) wird im Registrierungsdossier für Vinylnol gemäß REACH genannt (ECHA Dissemination, 2017). Dabei wurde ein Extrapolationsfaktor von 4 verwendet, nähere Einzelheiten wurden aber nicht genannt. In einem zweiten Registrierungsdossier für Vinylnol wurden keine DNEL abgeleitet (ECHA Dissemination, 2018).

Der OEL für Vinylnol (alle Isomere) in Deutschland wurde auf 20 ppm (98 mg/m³) festgesetzt (AGS, 2018), wobei der MAK-Wert übernommen wurde, der aus der LOAEC von 100 ppm (490 mg/m³) der chronischen Inhalationsstudie des NTP mit einem Faktor 3 zur Extrapolation auf eine NAEC von 33 ppm abgeleitet wurde (DFG, 2017). Ein ähnlicher OEL von 25 ppm wird auch für Dänemark berichtet. In Finnland und Schweden gelten niedrigere OEL von jeweils 10 ppm (49 mg/m³), für verschiedene andere europäischen Staaten werden OEL von 50 oder 100 ppm berichtet (IFA, 2018).

2.6.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Zu toxischen Wirkungen von Vinylnolen beim Menschen liegen nur sehr wenige Angaben vor. Eine kurzfristige Exposition mit 50 ppm (245 mg/m³) Vinylnol wurde am Geruch wahrgenommen. Bei 300 ppm (1460 mg/m³) wurde der Geruch stark und unangenehm, und ab 400 ppm (1950 mg/m³) berichteten die Probanden außerdem starke Augen- und Nasenreizung (Wolf et al., 1956).

Tierversuche weisen darauf hin, dass der kritische Effekt einer inhalativen Vinyltoluolexposition in einer Reizung der nasalen Epithelien besteht. In einer chronischen Inhalationsstudie verursachte Vinyltoluol bei Ratten bei allen untersuchten Konzentrationen degenerative und nicht-neoplastische proliferative Läsionen (Tab. 2-4). Die Läsionen betrafen sowohl das respiratorische als auch das olfaktorische Epithel. Im respiratorischen Epithel entwickelten sich diffuse Hyperplasien und intraepitheliale Schleimzysten. Im olfaktorischen Epithel wurden Zysten, fokale Erosionen, eosinophile Hyperplasien und fokale epitheliale respiratorische Metaplasien beschrieben. Eine NOAEC konnte in der Studie nicht ermittelt werden, die LOAEC lag in der Rattenstudie bei 100 ppm (490 mg/m³) (NTP, 1990). Läsionen der nasalen Epithelien und außerdem in der Lunge wurden in einer ähnlichen Studie auch bei Mäusen festgestellt (Tab. 2-5), wobei die Inzidenzen höher waren und die Effekte bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen als bei Ratten auftraten (LOAEC 49 mg/m³, keine NOAEC) (NTP, 1990).

Für eine gentoxische Wirkung der Vinyltoluole liegen keine klaren Belege vor. Das technische Gemisch der Vinyltoluole (65-71% *meta*- und 32-35% *para*-Isomer) verursachte weder bei Ratten noch bei Mäusen nach Inhalation Tumoren; dies gilt auch für p-Vinyltoluol nach oraler Applikation mit der Schlundsonde.

Begrenzte Daten einer unveröffentlichten 2-Generationenstudie mit oraler Exposition von Ratten mit p-Vinyltoluol weisen nicht auf reproduktionstoxische Effekte bei Dosierungen hin, die nicht bereits parental systemisch toxisch wirken (ECHA Dissemination, 2017). In ähnlicher Weise liefern Studien mit oraler Exposition von Kaninchen und Ratten keine überzeugenden Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte von p-Vinyltoluol (DFG, 2017; ECHA Dissemination, 2017; U.S.EPA, 2010).

Somit weisen sowohl Befunde an Ratten als auch an Mäusen darauf hin, dass die nasalen Epithelien die kritischen Ziele einer inhalativen Exposition gegenüber Vinyltoluolen sind. Mechanistische Aspekte, die im Kapitel 1.5.6 dargelegt sind, sprechen dafür, dass die in nasalen Epithelien von Mäusen auftretenden Effekte für die Risikobewertung beim Menschen von geringerer Relevanz sind als die Befunde an Ratten. Aus diesem Grund wird die LOAEC von 100 ppm (490 mg/m³) Vinyltoluol (Gemisch von m- und p-Vinyltoluol) aus der chronischen Inhalationsstudie an Ratten als POD für die vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen (siehe Tab. 2-7).

Tab. 2-7. Ableitung des EU-LCI für Vinyltoluole (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/m ³)	Extrapolationsfaktor				Wert (mg/m ³)	Basisstudie
		LOAEC→ NAEC	Zeit	Interspezies	Intraspezies		
Lokale Toxizität (Nasenepithel)	LOAEC: 490	3	1	2,5	10	1,17	(NTP, 1990)

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:

- ▶ Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (von 6 h/d, 5 d/Woche): 5,6
- ▶ LOAEC→ NAEC: 3
- ▶ Zeitextrapolation (chronische Exposition): 1
- ▶ Interspecies extrapolation: 2,5
(Gemäß ECA-Bericht 29 (EC, 2013) ist für die Interspeziesextrapolation keine Korrektur für Unterschiede im systemischen Metabolismus vorgesehen, wenn der POD auf lokalen Effekten beruht. Für verbleibende Unsicherheiten wird ein Wert von 1 für verbleibende Speziesunterschiede für Wirkungen auf Haut, Auge oder Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern die Wirkungsweise nur eine einfache Zerstörung der Membranen impliziert. Ein Standardwert von 2,5 wird für Effekte auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt gewählt, sofern lokale Metabolisierung oder Rezeptorbindungsreaktionen beteiligt sind. Für die Vinyltoluole wird ein Faktor von 2,5 verwendet, da bekannt ist, dass die Metabolisierung bei der Toxizität strukturell verwand-

ter Verbindungen beteiligt ist (Ad-hoc AG, 2012; DFG, 2004; DFG, 2017) und dies wahrscheinlich auch auf Vinyltoluole zutrifft.

- Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapulationsfaktor: 420. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 490 mg/m^3 : $420 = 1,17 \text{ mg/m}^3$.

Als EU-LCI-Wert (gerundet) für Vinyltoluole wird somit eine Konzentration von $1200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ vorgeschlagen.

Der POD entstammt einer Untersuchung, die mit einem Gemisch von 65–71% *meta*-Vinyltoluol und 32–35% *para*-Vinyltoluol durchgeführt wurde. Daten aus Studien mit wiederholter Exposition gegenüber *o*-Vinyltoluol liegen nicht vor; aus der begrenzten Datenlage ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine deutlich Unterschiede in der Toxizität der drei Isomere.

Technisches Vinyltoluol enthält ein Gemisch von *m*- und *p*-Vinyltoluol mit nur geringen oder fehlenden Anteilen des *o*-Isomeren. Von daher ist bei Bauprodukten der Nachweis von *m*- und *p*-Vinyltoluol in der Luft möglich.

Der Geruch von Vinyltoluolen wurde als sehr unangenehm und widerwärtig beschrieben. Zu Geruchsschwellen von Vinyltoluolen (Methylstyrolen) liegen keine verlässlichen Angaben vor. Eine Angabe, dass der Geruch von Vinyltoluol bei weniger als 10 ppm (49 mg/m^3) nicht mehr nachweisbar war (Wolf et al., 1956), kann nicht so verstanden werden, dass dies einer Geruchsschwelle gleichkäme. Es muss vielmehr darauf hingewiesen werden, dass in anderen Veröffentlichungen Geruchsschwellen um $70 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ und damit um Größenordnungen niedriger für Styrol (IARC, 1994) und andere strukturell verwandte Stoffe (Toluol, Ethyltoluole) (Nagata, 2003) berichtet wurden. Somit können Geruchswahrnehmung und -belästigung durch Vinyltoluole beim vorgeschlagenen EU-LCI-Wert nicht ausgeschlossen werden.

2.7 Literatur

- Ad-hoc AG (2012) Richtwerte für C₉-C₁₅-Alkylbenzole in der Innenraumluft [Indoor air guide values for C₉-C₁₅ alkylbenzenes]. Bundesgesundheitsblatt 55:1201-1214
- AGS (2018) Technische Regeln für Gefahrstoffe - Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBL 2017, S. 782 (Nr. 43) vom 31.01.2018. In: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf>
- DFG (2004) 2-Phenylpropen. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 38. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.
- DFG (2017) Methyl styrene / ethenylmethylbenzene [Methylstyrol]. Wiley-VCH. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2, No 2. (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb2501315isd0063/pdf>
- DGUV (2017) GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. In: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV).
- EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.
- ECHA C&L Inventory (2018) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://clp-inventory.echa.europa.eu/>
- ECHA Dissemination (2017) Vinyltoluene. In: (Registrant Deltech Europe Ltd). European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Accessed 20. March 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/7646>
- ECHA Dissemination (2018) Vinyltoluene. In: (Registrant REACH24H Consulting Group). European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Accessed 20. March 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16864>
- Gagnaire F, Langlais C (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. Arch Toxicol 79:346-354
- Gagnaire F, Nicot T, Zissu D, Bonnet P, de Ceaurriz J (1986) Assessment of tail nerve function in rats chronically exposed to vinyltoluene. Toxicol Lett 30:27-34
- Hanzlik RP, Shearer GO, Hamburg A, Gillesse T (1978) Metabolism in vitro of para-substituted styrenes. Kinetic observations of substituent effects. Biochem Pharmacol 27:1435-1439
- Heinonen T, Vainio H (1980) Vinyltoluene induced changes in xenobiotic-metabolizing enzyme activities and tissue glutathione content in various rodent species. Biochem Pharmacol 29:2675-2679
- Heinonen TH (1984) Metabolism of vinyltoluene in the rat: effect of induction and inhibition of the cytochrome. Biochem Pharmacol 33:1585-1593
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. [iAdUhttp://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf](http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf)
- HSDB (2015a) 4-Vinyl toluene CASRN: 622-97-9. In: Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- HSDB (2015b) Vinyl toluene CASRN: 25013-15-4. In: Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- IARC (1994) Some Industrial Chemicals. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (eds). Lyon, France. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60.pdf>
- IFA (2018) GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen. In: Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Environment JMohthttp://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf
- Norppa H (1981a) The in vitro induction of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human lymphocytes by styrene derivatives. Carcinogenesis 2:237-242

- Norppa H (1981b) Styrene and vinyltoluene induce micronuclei in mouse bone marrow. *Toxicol Lett* 8:247-251
- Norppa H, Skyttä E, Donner M, Sorsa M, Vainio H (1981) Mutagenicity of vinyl toluene. *Mutat Res* 85:294
- Norppa H, Vainio H (1983) Induction of sister-chromatid exchanges by styrene analogues in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 116:379-387
- NTP (1990) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis of vinyl toluene (mixed isomers) (65%-71% meta-isomer and 32%-35% para-isomer) (CAS no. 25013-15-4) in F344/N rats and B6C3f1 mice (inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr375.pdf
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47:A142-A151
- Seppäläinen AM, Savolainen H (1982) Dose-dependent neurophysiological and biochemical effects of prolonged vinyltoluene vapor inhalation in rat. *Neurotoxicology* 3:36-43
- U.S.EPA (2010) Screening-Level Hazard Characterization: Sponsored Chemical Vinyl toluene (CASRN 25013-15-4), supporting Chemical p-Methylstyrene (CASRN 622-97-9). High Production Volume Chemicals Branch, Risk Assessment Division, Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.188.2893&rep=rep1&type=pdf>
- Wolf JR, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Experiments on laboratory animals. *Arch Ind Health* 14:387-398

2.8 Fact and data sheet for vinyl toluenes

Tab. 2-8. Data collection sheet Vinyltoluole (methylstyrene, all isomers, mixture)

Rapporteur, Date		
Compound	Vinyltoluole	Data collection sheet
N° CAS 25013-15-4 (mixture of isomers)	EU-Classification: - CLP: no harmonized classification for mixture, 3- and 4-vinyl toluene 2-vinyltoluene: Acute Tox 4 (H332), Aquatic Chronic 2 (H411)	
1 ppm = 4.9 mg/m³		
Organization Name	DFG	Reach registrants
Risk Value Name	MAK	DNEL
Risk Value (mg/m³)	98 mg/m³ (20 ppm)	37 (7.5 ppm)
Reference period	Chronic (worker)	Chronic (worker)
Risk Value (mg/m³) Short Term (15 min)	196 mg/m³ (40 ppm)	-
Year	2016	2017
Key Study	NTP (1990) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis of vinyl toluene (mixed isomers) (65%-71% meta-isomer and 32%-35% para-isomer) (CAS no. 25013-15-4) in F344/N rats and B6C3f1 mice (inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health	Not indicated
Study type	Inhalation	Not indicated
Species	Rat	Not indicated
Duration of exposure in key study	Chronic (2 years)	Not indicated
Critical effect	Irritation (respiratory tract)	Irritation (respiratory tract)
Critical dose value	NAEC: 162 mg/m³ (33 ppm)	Not indicated
Adjusted critical dose	-	Not indicated
Single Assessment factors	UF _L 3 x UF _H 10 x UF _A 1 = 30	Not indicated (total factor: 4)
Other effects		
Remarks	Value derived using "preferred value approach", taking into account the assessment factors noted above	No DNELs derived in a further dossier (ECHA Dissemination, 2018)

UF_L Used LOAEL; UF_H Intraspecies variability; UF_A interspecies variability; UF_S Used subchronic study; UF_D data deficiencies

Tab. 2-9. Fact sheet Vinyl toluene (methylstyrene, mixture)

Rapporteur, Date			
Compound	Vinyltoluole		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	1200
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2018
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	-
EC-No.	5	EINECS	246-562-2
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	25013-15-4 (mixture) 611-15-4 (2-vinyltoluene) 100-80-1 (3-vinyltoluene) 622-97-9 (4-vinyltoluene)
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	none for mixture, 3- and 4-vinyl toluene; 2-vinyltoluene: Acute Tox 4 (H332)
Molar Mass and conversion factor	8	[g/mol] and [ppm – mg/m³]	118.2 4.87
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	NTP (1990)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat	Rat
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed...	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Chronic (2 years)
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d, 5 d/week
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Lesions of nasal epithelia
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	LOAEC
POD value	17	[mg/m³] or ppm or [mg/kg _{BW} ×d]	490 mg/m³ (100 ppm)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	5.6
AF study length	20	sa→sc→c	1
Route-to-route extrapolation factor	21	-	
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	3
	22b	Severity of effect (R8 6d)	
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic General population	10
AF (sensitive population)	25		1
Other adjustment factors Quality of database	26		1
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	420
POD/TAF	28	Calculated value [µg/m³ and ppb]	1166 µg/m³ (240 ppb)
Molar adjustment factor	29		

Rounded value	30	[µg/m³]	1200
Additional comments	31		
Rationale Section	32		
<u>Rationale for critical effects</u> In humans, vinyl toluene is irritating to the eyes and upper respiratory tract at concentrations $\geq 1960 \text{ mg/m}^3$ (400 ppm), strong odour was noticed at 980 mg/m^3 (200 ppm), and a NOAEC for irritation at $245 - 490 \text{ mg/m}^3$ (50 – 100 ppm) is reported (DFG, 2017). The critical effect of vinyl toluene inhalation is respiratory tract irritation. In a chronic inhalation study with F344 rats (50 M + 50 F/concentration, exposed to 0, 100 or 300 ppm (0, 490, 1460 mg/m^3) of vinyl toluene (mixed isomers: 65-71% meta- and 32-35% para-isomer), increased incidences of degenerative and non-neoplastic proliferative lesions of the nasal mucosa were observed. The lesions included diffuse hyperplasia of the respiratory epithelium and focal erosion of the olfactory epithelium. Focal respiratory epithelial metaplasia of the olfactory epithelium was seen in some exposed males, and eosinophilic cytoplasm inclusions in the olfactory epithelium occurred at increased incidences in exposed female rats. The effects were already observed at the lower exposure concentration tested (490 mg/m^3, 100 ppm) (NTP, 1990). Similar to rats, respiratory tract irritation as in the nasal epithelia and, additionally, the lung were observed in mice but at much lower concentrations (LOAEC 49 mg/m^3, 10 ppm). Metabolism studies provide strong evidence that mice are much more sensitive to the toxic effects of styrene and similar compounds than rats and also humans (DFG, 1997). Therefore, the data obtained in the exposure study with mice are not considered relevant for the quantitative risk evaluation for humans. There was no evidence of carcinogenicity in rats or mice (NTP, 1990). The described NTP-study was conducted using a mixture of 65 – 71 % 3-vinyl toluene and 32 – 35 % 4-vinyl toluene. No data from repeated inhalation studies are available for 2-vinyl toluene, but the limited data base from studies with other exposure paths does not indicate gross differences in the toxicity of the three isomers. <u>Rationale for starting point</u> The derivation of the EU-LCI value is based on the observed lesions of the nasal epithelia in rats. Effects were already observed at 490 mg/m^3, the lowest concentration tested. This LOAEC serves as the starting point for the derivation of the LCI. <u>Rationale for Extrapolation factors</u> • Factor for adjustment for exposure duration: 5.6 • Adjusted study length factor: 1 (chronic exposure) • LOAEC → NAEC extrapolation: 3 • Interspecies differences: 2.5 (According to the ECA report No. 29, no correction has to be made for differences in systemic metabolism when the POD is related to local effects. For remaining uncertainties, a value of 1 is used for remaining specific differences for effects on skin, eye and GI tract if the mode of action implies only a simple destruction of membranes, and a default value of 2.5 is used for effects on the skin, eye and GI tract if local metabolism or receptor binding reactions are involved. Metabolism is known to be involved in the toxicity of vinyl toluenes and structurally related compounds. There are metabolism data for styrene indicating that humans may be no more or even less sensitive than rats regarding effects on the nasal epithelia (DFG, 2017). However, data for vinyl toluenes (methylstyrenes) are not available, and therefore the extrapolation factor of 2.5 is retained. • Intraspecies differences: 10 Total extrapolation factor is: 420, leading to a value of $490 \text{ 000 } \mu\text{g/m}^3 : 420 = 1200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. The following EU-LCI is proposed for vinyl toluenes (mixture): $1200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. The derived EU-LCI is below the concentration of 245 mg/m^3 (50 ppm) which was reported to be tolerated upon brief exposure in a study with volunteers (Wolf et al., 1956). No reliable odour threshold for vinyl toluene is available. For styrene, a wide range of odour thresholds of $0.012 - 263 \text{ mg/m}^3$ (0.0028 - 61 ppm) is reported (AIHA, 2013), and the odour of styrene and vinyl toluene are described similarly as strong and disagreeable (NTP, 1990). It is concluded that odour perception cannot be excluded at the proposed EU-LCI. <u>References</u> AIHA (2013) Odor Thresholds for Chemicals with Established Health Standards, 2nd Edition. American Industrial Hygiene Association (AIHA) http://www.pdo.co.om/hseforcontractors/Health/Documents/HRA/ODOR%20THRESHOLDS.pdf DFG (2017) Methyl styrene / ethenylmethylbenzene [Methylstyrol]. Wiley-VCH. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2, No 2. (eds). Weinheim, Germany. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb2501315isd0063/pdf ECHA Dissemination (2017) Vinyltoluene. In: (Registrant Deltech Europe Ltd). European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Accessed 20. March 2018. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-			

[/registered-dossier/7646](#)

ECHA Dissemination (2018) Vinyltoluene. In: (Registrant REACH24H Consulting Group). European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Accessed 20. March 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16864>

NTP (1990) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis of vinyl toluene (mixed isomers) (65%-71% meta-isomer and 32%-35% para-isomer) (CAS no. 25013-15-4) in F344/N rats and B6C3f1 mice (inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr375.pdf

Wolf JR, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Experiments on laboratory animals. Arch Ind Health 14:387-398.

3 Toxikologische Bewertung von n-Heptan als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes

3.1 Stoffidentifikation

Tab. 3-1. Stoffcharakterisierung für n-Heptan

CAS-Nr. EU-Nr. CLP-Index-Nr.	Systematischer Name (Trivialname)	Summenformel	Strukturformel
142-82-5 205-563-8 601-008-00-2	Heptan (n-Heptan, heptane, n-heptane)	C ₇ H ₁₆	

Bezeichnungen sowie physikochemische Kenndaten sind in Tab. 3-1 und Tab. 3-2 zusammengestellt.

3.1.1 Stoffeigenschaften und Anwendung

Heptan ist eine farblose, flüchtige Flüssigkeit mit einem schwachen kohlenwasserstoffartigen Geruch. Weitere Informationen zur Geruchswahrnehmung sind in Kapitel 3.4.5 berichtet. Natürliche Vorkommen sind Erdgas und Erdöl sowie Öle von Koniferen. Technisches Heptan ist ein Isomerengemisch. Heptan ist Bestandteil von Kraftstoffen, es wird als Lösemittel für Kleber, Lacke und Tinten verwendet, weiterhin als Extraktionsmittel, in der Herstellung von Kunststoffschäumen sowie bei der Synthese von Toluol und anderen Alkylbenzolen. Es dient außerdem als Standard für Okтанbestimmung von Treibstoffen (ACGIH, 2001; Nordic Council of Ministers, 1999; SCOEL, 1995). Die gegenwärtige Produktionsmenge von n-Heptan in der EU wird mit mehr als 1000 t/a angegeben (ECHA Dissemination, 2017).

Tab. 3-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von n-Heptan (Greim, 1995; NLM, 2017a; NLM, 2017b)

Molmasse (g/mol)	Schmelzpunkt (°C)	Siedepunkt (°C)	Dampfdruck (hPa)	Umrechnung 1 ppm = x mg/m ³ (23 °C)	log Pow (bei pH)	Löslichkeit in Wasser (g/L)
100,2	- 90,5	98,4	48	4,13	4,66	0,0034

3.2 Exposition

3.2.1 Innenraumlufte

In der aktuell verfügbaren AGÖF-Liste (2013) werden die in Tab. 3-3 und Tab. 3-4 dargestellten Daten zum Vorkommen von n-Heptan und Isomeren in der Innenraumlufte in Büros, Wohnungen, Schulen, Kitas u.a. berichtet. Diese Daten, wie auch die von Schulz et al. (2010) und Ostendorp et al. (2009), lassen einen Rückgang der Belastungen im Vergleich zu früheren Jahren erkennen, welche im 1985-1986 im Rahmen des deutschen Umwelt-Survey (Krause et al., 1991) erhoben wurden. Bei diesen Untersuchungen wurden höhere Raumluftekonzentrationen an n-Heptan und Isoheptanen insbesondere mit neuen Bodenbelägen und Möbeln sowie Verwendung von Warmluftegeräten assoziiert.

Tab. 3-3. Normal-, Auffälligkeits- und Orientierungswert von Heptanen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Substanz	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ¹⁾	N > BG (% > BG)	Normal- wert P50 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ¹⁾	Auffällig- keitswert P 90 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ¹⁾	Orientierungs- wert ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ¹⁾	Quelle
n-Heptan	3624	1)	Keine Angabe	2,0	9,0	9,0	(AGÖF, 2013)
2-Methylhexan	1196	1)	Keine Angabe	1,0	4,0	4,0	(AGÖF, 2013)
3-Methylhexan	1832	1)	Keine Angabe	1,0	6,3	6,3	(AGÖF, 2013)
2,3-Dimethyl- pentan	750	1)	Keine Angabe	<1	4,4	4,4	(AGÖF, 2013)

1) Bei der Ableitung der Kennwerte wurden Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze mit dem 0,5-fachen der Bestimmungsgrenze berücksichtigt. Liegt der so ermittelte Kennwert unterhalb der Bestimmungsgrenze wird an dieser Stelle der entsprechende Perzentilwert der Bestimmungsgrenze mit dem Vorzeichen „<“ angegeben.

Tab. 3-4. Daten/Übersichten zum Vorkommen von Heptanen in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Substanz	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median (M) oder Mittelwert (MW) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	P95 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Quelle
n-Heptan	479	2)	Keine Angabe	5,1 (M), $5,95 \pm 1,97$ (geom. MW)	25,6	168,2	(Krause et al., 1991)
Isoheptane	479	2)	Keine Angabe	7,2 (M), $7,40 \pm 1,95$ (geom. MW)	22,9	242,2	(Krause et al., 1991)
n-Heptan	246	3)	Keine Angabe	2 (M), 10 ± 54 (arithm. MW)	23	800	(Schleibin- ger et al., 2001)
n-Heptan	555	1	63	1,4 (M), 2,09 (1,88 - 2,31, geom. MW)	22,8	414	(Schulz et al., 2010)
n-Heptan	285	1, 3)	59	1,50 (M), 1,1 (geom. MW)	5,0	33	(Ostendorp et al., 2009)

2) Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden mit dem 0,7-fachen der Bestimmungsgrenze berücksichtigt.

3) Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden mit dem 0,5-fachen der Bestimmungsgrenze berücksichtigt.

Messungen in Neubauten bzw. Räumen mit frisch verlegten Teppichböden ergaben Konzentrationen von 370-4900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Ohne erkennbare Zusatzbelastung lagen Innenraumkonzentrationen im Bereich von 0,5-18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die genannten Daten wurden in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts in den USA erhoben (NLM, 2017b).

3.2.2 Andere

In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts lagen in Städten der USA mittlere Konzentrationen bei 5-60 µg/m³ und Maximalwerte bei 233 µg/m³, in ländlichen Gegenden im Bereich von 0,01-3,5 µg/m³ (NLM, 2017b).

3.3 Toxikokinetik

n-Heptan hatte in einem Versuch mittels der Geschlossenen-Kammer-Technik mit einer Startkonzentration von 110 ppm (459 mg/m³) über 4 h eine Inhalationsclearance von 54 % der alveolären Ventilation und 44 % der alveolären Retention, entsprechend einer pulmonalen Retention, d.h. der gesamten Atemwege von 29 %. Eine weitere Studie beobachtete nach 40 min Exposition von Probanden gegenüber 0,24 oder 0,66 ppm (1,0 oder 2,8 mg/m³) eine pulmonale Retention von 25 % bestimmt (Greim, 1995).

In einem offenen Expositionssystem (Atemmaske mit getrennten Strömen für Ein- und Ausatmung) war die mittlere pulmonale Retention von 7 Probanden 35 %, unabhängig von der Expositionshöhe zwischen 101 und 503 ppm (421-2098 mg/m³) (Filser et al., 1996).

In einem Versuch mit Ratten (Geschlossene Kammer-Technik, 6 h Exposition bis 10000 ppm, ca. 41700 mg/m³) waren die entsprechenden Werte 61 % und 51 % für alveoläre Ventilation und Retention.

Die dermale Permeationsrate von n-Heptan durch isolierte Rattenhaut ist gering (Greim, 1995).

Sowohl Probanden als auch Ratten metabolisierten bei Konzentrationen von unterhalb 35 ppm (146 mg/m³) ca. 80 % der aufgenommenen Menge. Die Halbwertszeiten von n-Heptan im Körper betrugen bei der Ratte 0,17 h, beim Menschen 1,88 h (Csanády et al., 1992).

Heptanexponierte Probanden oder Arbeiter wiesen im Urin 2-Heptanol als Hauptmetabolit auf, in geringerem Umfang auch 3-Heptanol, 2- und 4-Heptanon und 2,5-Heptandion (letzteres 0,006-0,009 % der gesamt metabolisierten Heptanmenge bei Mensch und Ratte). Die Diketonbildung war damit ca. 40-mal geringer als beim n-Hexan (Filser et al., 1996; Greim, 1995).

Nach einer Exposition von Ratten gegenüber 2000 ppm (8340 mg/m³) n-Heptan für 6 h/d, 5 d/w über 12 Wochen oder 1800 ppm (7506 mg/m³) für 6 h waren im Urin die Oxidationsprodukte 1-, 2-, 3- und 4-Heptanol sowie Folgeoxidationsprodukte in Form von Diolen, Ketonen, Hydroxyketonen sowie 2,5- und 2,6-Heptandion nachweisbar (EPA, 2016; Greim, 1995).

Mensch und Tier scheiden auch ohne erkennbare Exposition geringe Mengen an 2,5-Heptandion (5,5 ± 2,6 mg/L mit dem Urin aus (Filser et al., 1996).

Heptandion im Urin wäre mit einem linearen Anstieg bei inhalativer Exposition ein geeigneter Metabolit zur Bestimmung der inneren Heptanbelastung, entsteht aber in zu geringer Menge, um bei Einhaltung des MAK-Wertes von 500 ppm eine neurotoxische Wirkung zu erzeugen. Eine Biomonitoring als Indikator für diesen Endpunkt ist deshalb nicht notwendig (Drexler und Greim, 2006).

3.4 Gesundheitliche Wirkungen

3.4.1 Sensorische und lokale Wirkungen

Freiwillige, die für 4 min gegenüber 5000 ppm (20850 mg/m³) n-Heptan exponiert waren, berichteten keine Reizwirkung auf Augen, Schleimhäute und Atemtrakt. Exposition gegenüber einem Gemisch von 65 % Heptan und 33 % Toluol bewirkte bei 51-122 ppm (213-509 mg/m³) Heptan für 15 min oder 130 ppm (542 mg/m³) für 30 min bei 1/5 oder 4/7 Probanden leichte Augenreizung. Applikation auf dem Unterarm führte nach 1 h zu Juckreiz, Erythemen, Pigmentierung, Schwellung und Schmerzempfindung (DGMK, 1986; Snyder, 1987).

Bei CF-1-Mäusen wurde mittels Kopf-Nasen-Exposition eine RD_{50} (Konzentration, welche 50 % Atemdepression verursacht) für 0-10 min Exposition von 17400 ppm (72558 mg/m³) bestimmt. Als Schwellenwert errechnete sich daraus eine Reizschwelle (R_0) von 5450 ppm (22727 mg/m³). Die Autoren der Studie schätzten darauf basierend eine Reizschwelle von 1000-1200 ppm (4170-5004 mg/m³) (Greim, 1995; Greim, 2000).

3.4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Die bei Arbeitern der Autoreifenproduktion beschriebenen hämatologischen Veränderungen (Anämie, Leukopenie und Neutropenie) sind wegen der Mischexposition mit anderen Lösungsmitteln nicht kausal n-Heptan zuzuordnen (DGMK, 1986; Snyder, 1987). Dies trifft auch auf das Auftreten von Schwindel, Parästhesie in Gliedmaßen, Beinschmerzen sowie gemessene Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit und Anzeichen bilateraler Entnervung der Beinmuskeln zu, welche bei einer Schuhmacherin nach Exposition gegenüber 36 ppm (150 mg/m³) n-Heptan sowie mehrerer andere Lösemittel, u.a. Methylethylketon, beobachtet wurde. Arbeiter der Schuhindustrie hatten nach n-Heptanexposition gegenüber durchschnittlich 45 ppm (188 mg/m³) im Vergleich zu nichtexponierten Kontrollen subjektive Beschwerden wie Dysästhesie, Krämpfe und Schwindel. Neurologische Untersuchungen ergaben subklinische Neuropathie, verringerte distale sensorische Leitgeschwindigkeit und verlängerte Latenzen des sensorischen Aktionspotenzial des Nervus medianus. Auch hier lag Mischexposition gegenüber mehreren anderen Lösemitteln vor, die Expositionshöhe vor Beginn der Untersuchung ist unklar (Greim, 1995).

In einer im Original nicht verfügbaren Studie wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten (15 je Geschlecht und Gruppe) an 6 h/d, 5 d/w über 26 Wochen gegenüber 98,5 %igem n-Heptan in Konzentrationen von 400 oder 3000 ppm (1668 oder 12510 mg/m³) exponiert. Während der ersten Wochen zeigten die exponierten Tiere beschleunigte Atmung und Mattigkeit, vor allem bei der höheren Konzentration. Diese Effekte traten im weiteren Studienverlauf nicht mehr auf. Je 3, 5 und 4 Tiere pro Geschlecht und Gruppe wurden nach 9, 18 und 27 Wochen histologisch untersucht, die verbleibenden Tiere (max. 3 pro Geschlecht und Gruppe) nach einer Erholungsphase von 2 Wochen. Je ein Weibchen der Niedrig- und Hochdosisgruppe verstarben vorzeitig, beide Fälle wurden nicht als expositionsbedingt bewertet. Körpergewichtsentwicklung, Hämatologie- und Urinanalyseparameter waren unverändert, der einzige klinisch-chemische Effekt in dieser Studie war eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum weiblicher Tiere (signifikant in der Hochdosisgruppe, 1,6-facher Anstieg). Mit Ausnahme des Nervensystems erfolgten keine histologischen Untersuchungen weiterer Organe. Im Nervensystem waren weder peripher noch zentral pathologische Veränderungen oder neurochemische Veränderungen nachweisbar. Diese unveröffentlichte Studie wird unterschiedlich referiert, so als Bio/Dynamics (1980) (A 26-week inhalation toxicity study of heptane in the rat, Project no. 78-7233), oder auch API Med. Res. Publ. No. 28-31209, alternativ auch: EPA (1981) (A 26-week inhalation toxicity study of heptane in the rat with cover letter. Bio Dynamics Inc. EPA/OTS #FYI-AX-1081-0135), ist jedoch in den Übersichtsarbeiten (DGMK, 1986; EPA, 2016; Snyder, 1987) und auch im Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2017) ausführlich beschrieben. Im Registrierungsdossier wird die Studie als verlässlich mit Einschränkungen (RL2 nach den Kriterien von Klimisch et al. (1997)) bewertet, EPA (2016) kritisiert die Studie wegen des eingeschränkten Untersuchungsumfangs.

In der Studie von Frontali et al. (1981) traten nach Exposition von männlichen Sprague-Dawley-Ratten (9 h/d, 5 d/w, 30 Wochen) gegenüber 99%igem n-Heptan in einer Konzentration von 1500 ppm (6255 mg/m³) weder Körpergewichtsreduktion, Verhaltensveränderungen noch pathologische Veränderungen des Nervensystems auf. Andere Organe wurden nicht untersucht.

Takeuchi et al. (1980; Takeuchi et al., 1981) untersuchten die Effekte einer subchronischen Exposition gegenüber 3000 ppm (12510 mg/m³) n-Heptan bei Wistar-Ratten (7 männliche Tiere pro Gruppe, 12 h/d, 7 d/w, 16 Wochen). Die Körpergewichte der exponierten Tiere waren im Vergleich zu den Kon-

trollen durchgängig leicht vermindert, statistische Signifikanz erreichte dieser Effekt aber nur in Woche 8. Die Tiere zeigten, im Gegensatz zu einer Vergleichsgruppe mit n-Hexan, weder Verhaltensveränderungen noch andere neurotoxische Effekte (histologische Veränderungen, periphere Reizleitungsschwindigkeit). Diese Studie dient im Registrierungsdossier als Schlüsselstudie mit einer NOAEC von 3000 ppm (ECHA Dissemination, 2017), ebenfalls mit RL 2 bewertet.

Die beiden letztgenannten Studien belegen eine im Vergleich zum n-Hexan geringere neurotoxische Wirkung, erlauben aber keine Aussage zu Effekten in anderen Organen.

Männliche Long-Evans-Ratten, welche 28 Tage an 6 h/d gegenüber n-Heptan in Konzentrationen von 800 oder 4000 ppm (3336 und 16680 mg/m³) in Gruppen von 9-11 Tieren exponiert waren, zeigten keine Anzeichen von Intoxikation. 2 Monate nach Exposition gegenüber der höheren Konzentration (bei verminderten Körpergewichten) traten verminderte Amplituden auditorisch evozierter Potenzial im Hirnstamm auf. Nach Ansicht der Autoren deutet dieser Effekt auf Schädigung der Haarzellen in der Hörschnecke hin (Simonsen und Lund, 1995). Weitere vorliegende Tierstudien zeigen, dass die für n-Hexan typische periphere Neuropathie durch reines n-Heptan bei den getesteten Konzentrationen bis 3000 ppm (12510 mg/m³) und Expositionsdauer bis zu 30 Wochen nicht verursacht wird, jedoch durch technisches Heptan mit einem n-Heptangehalt von 52 % nach Exposition gegenüber 1500 ppm (6255 mg/m³), 5 h/d, 5 d/w für bis zu 6 Monate (DGMK, 1986; Greim, 1995; Nordic Council of Ministers, 1999).

Der im Organismus nur in geringer Menge gebildete Metabolit von n-Heptan, 2,5-Heptandion, wirkte nach subchronischer oraler Exposition von Ratten bei Dosen ab 1000 mg/kg x d peripher neurotoxisch. Die Toxizität war dabei im Vergleich zum 2,5-Hexandion 2,5- bis 5-fach geringer (TPHCWG, 1997).

3.4.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

Die vorliegenden Studien zu n-Heptan kamen durchgängig zu negativen Ergebnissen. Getestet wurde die Substanz im Ames Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie in Escherichia coli WP2 und WP2uvr A, auf mitotische Genkonversion in Saccharomyces cerevisiae und auf Induktion von Chromosomenaberrationen in Rattenhepatozyten in vitro (Brooks et al., 1988). Ein Dominant-Letaltest in Mäusen und Ratten erbrachte bei parenteraler Applikation von 1 ml/kg (688 mg/kg) „50 Thinner“ mit 68,4 % n-Heptangehalt ebenfalls ein negatives Resultat (DGMK, 1986).

Kanzerogenität

Es liegen keine Daten zum Endpunkt Kanzerogenität vor, auch nicht im Registrierungsdossier von n-Heptan (ECHA Dissemination, 2017).

3.4.4 Reproduktionstoxizität

Studien zu reproduktionstoxischen und fruchtschädigenden Effekten von n-Heptan liegen nicht vor.

Ergebnisse aus „Read-across“ Betrachtungen: n-Hexan bewirkte in einer 2-Generationenstudie nach OECD Richtlinie 416 bis zur höchsten getesteten Konzentration von 9000 ppm (32220 mg/m³) keine Effekte auf die Reproduktion. Einziger beobachteter Effekt war eine verminderte Körpergewichtsentwicklung der Tiere der F₁- und F₂-Generation (NOAEL 3000 ppm, 10740 mg/m³). Ein Gemisch von C7-C9 Iso-Alkanen verursachte in einer Segment 2-Studie an Ratten nach einer FDA-Richtlinie bei getesteten Konzentrationen bis 1200 ppm (5004 mg/m³) weder maternaltoxische noch fruchtschädigende Effekte (ECHA Dissemination, 2017).

3.4.5 Geruchswahrnehmung

Für Geruchsschwellen von n-Heptan liegen Angaben im Bereich von 40-546 ppm (167-2277 mg/m³) vor (Greim, 1995). SCOEL (1995) nennen eine Geruchsschwelle von 400 ppm (1668 mg/m³) und charakterisieren den Geruch als schwach nach Kohlenwasserstoffen. Weiter ist berichtet eine Geruchsschwelle 150 ppm (626 mg/m³) (Amoore und Hautala, 1983) sowie eine untere und obere Geruchsschwelle von 200 und 1280 mg/m³ (Ruth, 1986). Dieser Autor charakterisiert den Geruch als „benzinartig“.

Eine deutlich niedrigere Geruchsschwelle von 0,67 ppm (2,8 mg/m³) berichtet Nagata (2003), welche um den Faktor ≥ 60 unterhalb der von anderen Autoren ermittelten Werte liegt. Dieser Wert wurde mittels der Triangle Bag-Methode bestimmt. Bei dieser Methode inhalieren die Versuchspersonen Luft mit der Versuchssubstanz im direkten Vergleich zu Reinluft.

3.5 Bewertung

3.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Allgemeinbevölkerung

Der DNEL für inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung im Registrierungsdossier für n-Heptan (ECHA, 2017) ist 447 mg/m³. Es werden keine weiteren Details zur Ableitung geliefert, jedoch ist anzunehmen, dass er auf der Schlüsselstudie zur wiederholten Exposition (Takeuchi et al., 1980; Takeuchi et al., 1981) basiert.

Der NIK-Wert für n-Heptan ist 21 mg/m³, er basiert auf dem unten genannten MAK-Wert unter Berücksichtigung eines Faktors von 100 (AgBB, 2015).

In IRIS (EPA, 2017) ist n-Heptan als Substanz gelistet, es wurde aber keine Referenzkonzentration oder -dosis abgeleitet.

Für n-Heptan liegt ein Ontario's Ambient Air Quality Criteria (AAQC) von 2016 in Höhe von 11 mg/m³ vor (Anon., 2016). Weiterhin berichtete das RIVM 2007 eine "tolerable concentration in air" (TCA) in Höhe von 18,4 mg/m³ (Dusseldorp et al., 2007); Hintergrunddokumente für beide Werte sind nicht verfügbar.

Von der TPHCWG (1997) wurde eine Referenzdosis für orale Exposition von 2 mg/kg x d abgeleitet. Diese basiert auf einem Vergleich zu n-Hexan: aus pharmakokinetischen Studien wurde berechnet, dass im Organismus von Ratten und Menschen 2,5-Heptandion in 38-fach geringerer Menge als das 2,5-Hexandion gebildet wird. Unter der konservativen Annahme, dass beide Diketone gleich toxisch seien, wurde dieser Faktor als Differenz der Referenzdosen festgelegt. Nachdem die orale Referenzdosis für n-Hexan aus der Referenzkonzentration von 0,2 mg/m³ errechnet wurde, kann somit eine vom Hexan extrapolierte Referenzkonzentration von $38 \times 0,2 \text{ mg/m}^3 = 7,6 \text{ mg/m}^3$ für n-Heptan abgeleitet werden.

EPA (2016) leitete auf Basis der Studie von Simonsen und Lund (1995) zu hörschädigender Wirkung eine Referenzdosis von 0,4 mg/m³ ab, basierend auf einer humanäquivalenten Benchmarkkonzentration (BMCL_{1SD}) von 1170 mg/m³ unter Berücksichtigung eines Extrapolationsfaktors von 3000.

Weitere identifizierte Referenzdosen für orale Exposition beruhen auf Studien zum Oralfad und werden hier nicht berichtet.

Arbeitsplatz

SCOEL (1995) leitete auf Basis der Studie von Takeuchi et al. (1980; Takeuchi et al., 1981) mit einer NOAEC von 3000 ppm unter Berücksichtigung eines Faktors von 5 einen 8 h-Mittelwert von 500 ppm (2085 mg/m³) n-Heptan ab. Einige europäische Staaten legten z.T. geringere Werte (200 ppm z.B. in

Dänemark und Schweden; 400 ppm z.B. in Belgien und Frankreich) fest (IFA, 2017), wobei hierfür keine Begründungen vorliegen.

Der deutsche MAK-Wert liegt in gleicher Höhe wie bei SCOEL (1995), wobei keine Studie explizit als Schlüsselstudie ausgewiesen ist. Unterstützend aufgeführt werden bei der Bestätigung des bereits 1958 festgelegten Wertes die Versuche zur Atemdepression, die subchronischen Inhalationsstudien ohne Effekte bei Konzentrationen bis 3000 ppm sowie die geringere Bildung von 2,5-Heptandion im Vergleich zu 2,5-Hexandion bei Mensch und Ratte (Greim, 1995; Greim, 2000).

Ein Arbeitsplatzgrenzwert von 500 ppm für alle Heptanisomere wird (unter Bezug auf den MAK-Wert) in der TRGS 900 ausgewiesen (BMAS, 2017).

ACGIH (2001) begründet den TLV-Wert in Höhe von 400 ppm (1668 mg/m³) mit narkotischer und reizender Wirkung (ohne Zuordnung zu speziellen Studien).

3.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes ist die 26-Wochen Studie von Bio/Dynamics zu diskutieren, welche im Original nicht verfügbar ist, jedoch in den Übersichtsarbeiten ausreichend detailliert geschildert ist, um eine Bewertung zu ermöglichen. Die Studie an Ratten wird in den Übersichten durchgängig mit einer NOAEC von 3000 ppm (12510 mg/m³) gewertet, lediglich im Registrierungsdossier (ECHA, 2017) wird diese Konzentration wegen der in der ersten Studienwoche auftretenden Symptome (beschleunigte Atmung und Mattigkeit) als LOAEC für akute Neurotoxizität angesehen. Die histologischen Untersuchungen in dieser Studie beschränkten sich zwar nur auf das Nervensystem, jedoch ergaben Blut- und Urinanalyse keine Hinweise auf relevante Funktionsstörungen von Leber und Niere. Exposition erfolgte in dieser Studie an 6 h/d und 5 d/w, entsprechend einer auf kontinuierliche Exposition umgerechneten Konzentration von 536 ppm (2235 mg/m³). Im Registrierungsdossier (ECHA Dissemination, 2017) wird die Studienqualität als verlässlich mit Einschränkungen (RL2 nach den Kriterien von Klimisch et al. (1997)) bewertet.

Weiter ist die Studie von Takeuchi et al. (1980; Takeuchi et al., 1981) in Betracht zu ziehen, bei der bei 16-wöchiger Exposition (12 h/d, 7 d/w) von Ratten gegenüber 3000 ppm (12510 mg/m³) außer einer leicht verminderten Körpergewichtszunahme keine Effekte, insbesondere Neurotoxizität, auftraten. Die Gewichtszunahme war nur in Woche 8 statistisch signifikant vermindert. Umgerechnet auf kontinuierliche Exposition ergibt sich eine Konzentration von 1500 ppm (6255 mg/m³). Diese Studie dient im Registrierungsdossier als Schlüsselstudie mit einer NOAEC von 3000 ppm (ECHA Dissemination, 2017), und wurde dort ebenfalls mit RL 2 bewertet. Diese Studie belegt eine im Vergleich zum n-Hexan geringere neurotoxische Wirkung, erlaubt aber keine Aussage zu Effekten in anderen Organen.

Eine etwas höhere LOAEC dokumentiert die Studie von Simonsen und Lund (1995) für Ototoxizität nach Exposition von Ratten (28 Tage, 6 h/d) gegenüber 4000 ppm (16680 mg/m³) n-Heptan mit einer Reinheit von 99,5 %. Die NOAEC dieser Studie war 800 ppm (3336 mg/m³). Hierzu ist allerdings einschränkend anzuführen, dass solche Effekte bislang nicht bei anderen Aliphaten, sondern nur bei chlorierten und aromatischen Kohlenwasserstoffen beobachtet wurden (Greim, 1995). Lediglich bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Toluol und n-Hexan verstärkte n-Hexan die Wirkungen von Toluol (Simonsen und Lund, 1995). n-Hexan wurde in einer Übersichtsarbeit zu diesem Endpunkt als ototoxisch wirksam angesehen (Vyskocil et al., 2012). Die Autoren dieses Übersichtsartikels sehen aber offensichtlich kein Übertragbarkeit zum Heptan, sondern werten analog zu Greim die Befunde von Simonsen und Lund (1995) als zu bestätigenden Einzelbefund und nicht abschließend bewertbar. Malley et al. (2000) beobachteten eine verminderte oder ausbleibende Reaktion auf einen auditorischen Stimulus nach Cyclohexan-Exposition bei Ratten und Mäusen von ≥ 2000 ppm (7000 mg/m³). Gleiche Effekte berichteten Kreckmann et al. (2000) in den adulten Tieren einer 2-Generationenstudie und Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten, ebenfalls bei Konzentrationen ≥ 2000 ppm (7000 mg/m³). Die Autoren beider Studien werten diese Befunde aber nicht als spezifisch ototoxischen Ef-

fekt, sondern als Resultat einer sedativen Wirkung. Die bei hoher akuter Exposition beobachtete nar-kotische Wirkung ist als typischer unspezifischer Effekt lipophiler Kohlenwasserstoffe und nicht als spezifische neurotoxische Wirkung zu interpretieren (siehe z.B. DGMK, 1986; Greim, 1995; Snyder, 1987). Insofern bedürfen diese Befunde zu einer spezifischen ototoxischen Wirkung des n-Heptans der Bestätigung und können nur als Verdachtsmoment gewertet werden. Bei Umrechnung auf konti-nuierliche Exposition ergäbe sich eine Konzentration von 1000 ppm (4170 mg/m³) für die LOAEC und 200 ppm (834 mg/m³) für die NOAEC.

Bei dieser Sachlage wird trotz der konzeptionellen Mängel der Studie als Point of Departure (POD) die NOAEC von 3000 ppm (12510 mg/m³) der Studie von Bio/Dynamics gewählt. Diese Studie ist nicht öffentlich verfügbar, jedoch in ausreichendem Detailgrad in mehreren Übersichtsarbeiten referiert. Zwar traten zu Studienbeginn Anzeichen akuter Toxizität auf, entsprechende Effekte fanden sich aber nicht in den anderen Studien mit wiederholter Exposition von zwei anderen Rattenstämmen bei glei-chen oder sogar höheren Versuchskonzentrationen (siehe Kapitel 3.4.2 und obenstehende Zusammen-fassung der Daten). Unter Berücksichtigung des Intraspeziesvariabilitätsfaktors von 10 sollte damit ausreichend Schutz vor Akuteffekten geboten sein. Alternativ wäre eine Wertung von 3000 ppm als marginale LOAEC in einem empfindlichen Stamm und eine daraus resultierende Verringerung des Intraspeziesfaktors denkbar, welche aber letztlich zu dem gleichen Richtwert führen würde. Der ein-geschränkte Untersuchungsumfang in dieser Studie wird mit berücksichtigt im Faktor für fehlende Daten.

Die von EPA (2016) abgeleitete Referenzkonzentration von 0,4 mg/m³ auf Basis der Studie von Si-monsen und Lund (1995) für Ototoxizität liegt zwar um den Faktor von 100 tiefer als der hier abgelei-tete Wert. Dieser Unterschied relativiert sich aber teilweise, da die Autoren (gemäß ihrer Methodik) höhere Faktoren von 10 für Datenlücken hinsichtlich reproduktionstoxischer Effekte (hier 3 gemäß EC, 2013) sowie von 10 zur Extrapolation auf chronische Exposition (hier 6 gemäß EC, 2013) veran-schlagen. Zudem wird die spezifische hörschädigende Wirkung als noch nicht ausreichend abgesichert betrachtet (s.o.), um auf dieser Basis einen LCI-Wert abzuleiten.

Für weitere Details siehe die folgende Tab. 3-5.

Tab. 3-5. Ableitung des EU-LCI-Wertes (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/m ³)	Extrapolationsfaktor					Wert (mg/m ³)	Basisstudie
		LOAEC→ NAEC	Inter- spezies	Intra- spezies	Zeit	Daten- lücken		
Systemische Toxizität	12510 (2235 ¹⁾) (NOAEC)	entfällt	2,5	10	2	3	15	Bio/Dynamics (1980), unver- öffentlicht

1): umgerechnet auf kontinuierliche Exposition (x 6/24 x 5/7)

Bei der Extrapolation der auf kontinuierliche Exposition korrigierten NOAEC in Höhe von 2235 mg/m³ auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- ▶ LOAEC→ NAEC Extrapolation: entfällt, Basis ist eine NOAEC
- ▶ Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5
- ▶ Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10
- ▶ Berücksichtigung der nur subchronischen Expositionszeit: Faktor 2
- ▶ Berücksichtigung der unvollständigen Histopathologie sowie des Fehlens von Studien zu re-produktionstoxischen Effekten: Faktor 3

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 150. Daraus ergibt sich eine Konzentration von $2235 / 150 = 15 \text{ mg/m}^3$.

Als EU-LCI (gerundet) für n-Heptan wird somit eine Konzentration von $15000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ vorgeschlagen.

Der hier abgeleitete EU-LCI-Wert ist etwas niedriger als der NIK-Wert in Höhe von 21 mg/m^3 . Allerdings ist dieser Wert nicht toxikologisch begründet, sondern entspricht dem MAK/AGW geteilt durch 100.

Der vorgeschlagene EU-LCI-Wert von 15 mg/m^3 liegt über der von Nagata (2003) referierten Geruchsschwelle von $2,8 \text{ mg/m}^3$, jedoch berichten andere Autoren deutlich höhere Geruchsschwellen von $167\text{--}1668 \text{ mg/m}^3$ (vgl. Abschnitt 3.4.5). Bei sensiblen Personen sind deshalb geruchliche Wahrnehmungen beim EU-LCI-Wert nicht auszuschließen.

3.6 Literatur

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Heptane, all isomers. In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Hrsg) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed., 2011 Cincinnati, OH.
- AgBB, Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VVOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten.
https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf
- AGÖF, Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e.V (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013).
<http://www.agoef.de/orientierungswerte/agoef-voc-orientierungswerte.html>
- Ahlers J, Beulshausen T, Diderich R, et al. (1996) Bewertung der Umweltgefährlichkeit ausgewählter Altstoffe durch das Umweltbundesamt. UBA-Texte 38/96. Umweltbundesamt Berlin
- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J Appl Toxicol 3:272-290
- Anon. (2016) Ontario's Ambient Air Quality Criteria. In: Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment and Climate Change. <https://www.ontario.ca/page/ontarios-ambient-air-quality-criteria-sorted-contaminant-name>
- BMAS, Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2017) Änderungen und Ergänzungen der TRGS 900 „Arbeitsplatzgrenzwerte“. zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2017 S. 368-370 [Nr. 20] (v. 8.6.2017).
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.html>
- Brooks TM, Meyer AL, Hutson DH (1988) The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. Mutagenesis 3:227-232
- Csanády GA, Guengerich FP, Bond JA (1992) Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats and mice. Carcinogenesis 13:1143-1153
- DGMK, Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V. (1986) Wirkung von n-Heptan auf Mensch und Tier. DGMK-Projekt 174-3
- Drexler H, Greim H (2006) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 13. Lfg., DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Weinheim
- Dusseldorp A, van Bruggen M, Douwes J, Janssen PJCM, Kelfkens G (2007) Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007. www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021044.pdf
- EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.
<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>
http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf
- ECHA Dissemination (2017) n-Heptane. European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14228>
- EPA, Environmental Protection Agency (2016) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for n-Heptane (CASRN 142-82-5). U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park, NC.
https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv_papers.php
- EPA, Environmental Protection Agency (2017) Integrated Risk Information System (IRIS). online: <http://www.epa.gov/IRIS/>
- Filser JG, Csanády GA, Dietz W, et al. (1996) Comparative stimulation of the neurotoxic risks of N-hexane and N-heptane in rats and humans based on the formation of the metabolites 2,5-hexanedione and 2,5-heptanedione. Advances in Experimental Medicine and Biology 387:411-427
- Frontali N, Amantini MC, Spagnolo A, et al. (1981) Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5-C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. Clinical Toxicology 18:1357-1367
- Greim H (1995) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 21. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim
- Greim H (2000) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 30. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2017) GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5
- Krause C, Chutsch M, Henke M, et al. (1991) Umwelt-Survey Band IIIc. Wohn-Innenraum: Raumluft., WaBoLu-Hefte 4/91. WaBoLu Institut für Wasser- Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes Berlin
- Kreckmann KH, Baldwin JK, Robert LG, Staab RJ, Kelly DP, Saik JE (2000) Inhalation developmental toxicity and reproduction studies with cyclohexane. *Drug and Chemical Toxicology* 23:555-573
- Malley LA, Bamberger JR, Stadler JC, et al. (2000) Subchronic toxicity of cyclohexane in rats and mice by inhalation exposure. *Drug and Chemical Toxicology* 23:513-537
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: *Odor Measurement Review*. Office of Odor, Noise and Vibration. Environmental Management Bureau. Ministry of the Environment, Government of Japan, S 118-127. <http://cschi.cz/odour/files/world/Measurement%120of%120odor%120threshold%120by%120Triangle%120Odor%120Bag%120Method.pdf>.
- NLM, U.S. National Library of Medicine (2017a) ChemIDplus Lite. online: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>
- NLM, U.S. National Library of Medicine (2017b) Hazardous Substances Data Bank (HSDB). online: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- Nordic Council of Ministers (1999) Health Effects of Selected Chemicals. Vol. 4-5. Nord 1999:15; UNO-Verlag
- Ostendorp G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed Forsch Prax* 14:135-152
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *American Industrial Hygiene Association Journal* 47:A142-A151
- Schleibinger H, Hott U, Marchl D, Braun P, Plieninger P, Rüden H (2001) VOC-Konzentrationen in Innenräumen des Großraums Berlin im Zeitraum von 1988 bis 1999. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 61:26-38
- Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß H, et al. (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06. Innenraumluft – Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland. Schriftenreihe Umwelt & Gesundheit 03/2010. Umweltbundesamt Dessau/Berlin. Im Auftrag des Bundesministerium für Umwelt Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V., Projektträger des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (1995) Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Heptane. SEG/SUM/54. European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion
- Simonsen L, Lund SP (1995) Four weeks inhalation exposure to n-heptane causes loss of auditory sensitivity in rats. *Pharmacology & Toxicology* 76:41-46
- Snyder R (1987) Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Vol. 1 Hydrocarbons. Elsevier Science Publishers Amsterdam New York
- Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N, Kitoh J, Sugiura Y (1980) A comparative study on the neurotoxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane in the rat. *Br J Ind Med* 37:241-247
- Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N, Kitoh J, Sugiura Y (1981) A comparative study of the toxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane to the peripheral nerve of the rat. *Clinical Toxicology* 18:1395-1402
- TPHCWG, Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Group (1997) Development of Fraction Specific Reference Doses (RfDs) and Reference Concentrations (RfCs) for Total Petroleum Hydrocarbons (TPH). Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Group Series Vol. 4. Prepared by Edwards D. A. Andriot M. D. Amoruso M. A. Tummey A. C. Bevan C. J. Tveit A. Hayes L. A. Exxon Biomedical Sciences Inc. Youngren S. H. EA Engineering Science and Technology Inc. Nakles D. V. Remediation Technologies Inc. Amherst Scientific Publisher Massachusetts
- Vyskocil A, Truchon G, Leroux T, et al. (2012) A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. *Toxicology and Industrial Health* 28:796-819

3.7 Fact and data sheet for n-heptane

Tab. 3-6. Data collection sheet n-heptane

Rapporteur, Date						
Compound	n-HEPTANE			Data collection sheet		
N° CAS 142-82-5	EU-Classification: F; R11, R67, Xn; R65, Xi; R38 CLP: Flam. Liq.2 (H225), Skin Irrit. 2 (H315), Asp. Tox. 1 (H304), STOT SE 3 (H336)					
1 ppm = 4,1 mg/m ³						
Organization Name	ACGIH	DFG	SCOEL	TPHCWG	EPA	Reach registrants
Risk Value Name	TLV/STEL	MAK	TWA / STEL	Inhalation RfC	Inhalation RfC	DNEL
Risk Value (mg/m ³)	1640 (400 ppm)	2085 (500 ppm)	2085 (500 ppm)	7.6 (1.8 ppm)*	0.4 mg/m ³ (0.1 ppm)*	447 (107 ppm)*
Reference period	Chronic (worker)	Chronic (worker)	Chronic (worker)	Chronic	Chronic	Chronic (DNEL _{Gen. Pop. long term})
Risk Value (mg/m ³) Short Term (15 min)	2050 (500 ppm)	2085 (500 ppm)	-	-	-	-
Year	2001	1958, updated 1995 and 2000	1995	1997	2016	2011, updated 2017
Key Study	No key study, comparison to pentane, hexane and octane	Confirmation of value of 1958 by more recent data, no key study	Takeuchi et al (1980, 1981)	No key study, comparison to neurotoxicity of n-hexane	Simonsen und Lund (1995)	Not indicated. Study by Takeuchi et al (1980, 1981) reported as „key“ study for repeated dose inhalation
Study type	-	-	16 weeks inhalation study (0, 3000 ppm = 12510 mg/m ³)	-	28 days inhalation study (0, 800 and 4000 ppm, 3336 und 16680 mg/m ³)	16 weeks inhalation study (0, 3000 ppm = 12510 mg/m ³)
Species	-	-	Wistar rats (7 males/group)	-	Long-Evans rats (9-11 males per group)	Wistar rats (7 males/group)
Duration of exposure in key study	-	-	12 h/d, 7 d/w for 16 weeks	-	6 h/d for 28 days	12 h/d, 7 d/w for 16 weeks
Critical effect	Narcotic and irritative effects	-	No critical effect	Neurotoxicity	Ototoxicity	No critical effect
Critical dose value	-	-	NOAEC _{systemic} : 12510 mg/m ³	38-times lower formation of 2,5-heptandione compared to 2,5-	BMCL _{1SD}	NOAEC _{systemic} : 12510 mg/m ³

				hexandione		
		-	LOAEC _{systemic} : not determined			LOAEC _{systemic} : not determined
Adjusted critical dose	-	-	Not indicated	0.2 mg/m ³ for n-hexane	Human equivalent BMCL _{1SD} : 1170 mg/m ³	NOAEC _{timeadjusted} : 6150 mg/m ³ (12 h/d, 7 d/w)
Single Assessment factors	Not indicated	-	Overall factor of 5	-	UF _A : 3 UF _H : 10 UF _D : 10 UF _S : 10	Not indicated
Other effects						
Remarks			No time adjust	Read-across	Endpoint not sufficiently confirmed	
UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study UF _D data deficiencies						

*calculated in the context of this evaluation

Tab. 3-7. Fact sheet n-Heptane

Rapporteur, Date			
Compound	n-HEPTANE		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	15000
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2018
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	601-008-00-2
EC-No.	5	EINECS	205-563-8
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	142-82-5
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Skin Irrit. 2 (H315), Asp. Tox. 1 (H304), STOT SE 3 (H336)
Molar mass and conversion factor	8	[g/mol] and [ppm – mg/m³]	100.2 4.13
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Bio/Dynamics (1980)
Read across compound	10	Where applicable	-
Species	11	Rat	Sprague-Dawley rats (15/sex/ group)
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Subchronic, up to 26 weeks (two weeks of recovery)
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d, 5 d/w
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Slight transient narcotic effects at start of study, not considered relevant in view of other studies
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	NOAEC
POD value	17	[mg/m³] or ppm or [mg/kg _{BW} ×d]	12510 mg/m³ (3000 ppm)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	5.6
AF study length	20	sc→c	2
Route-to-route extrapolation factor	21		-
AF Dose-response	22a	LOAEC→NOAEC	-
	22b		
Interspecies differences	23a	Remaining differences	2.5
	23b		
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - general population	10
AF (sensitive population)	25		-
Other adjustment factors	26		3
Quality of database			
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	840
POD/TAF	28	Calculated value [µg/m³ and ppb]	15 000 µg/m³, 3.6 ppb
Molar adjustment factor	29		
Rounded value	30	[µg/m³]	15000

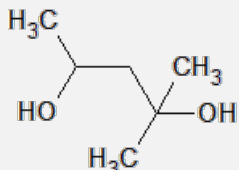
Additional comments	31		
Rationale Section	32		
<u>Rationale for critical effects</u> The reliability on data of human effects (haematological changes, unspecific symptoms, neurological effects) is limited due to mixed exposure with other (neurotoxic) solvents. Animal studies did not show clear or doubtless adverse effects up to the highest concentrations tested. The derivation of the EU-LCI is based on the NOAEC of a 26-weeks rat study from Bio/Dynamics, which is unpublished, but referred sufficiently in detail in the reviews and the REACH registration dossier (there considered as "reliable with restrictions, RL 2"). In this study Sprague-Dawley rats (15 M + 15 F/group) were exposed 6 h/d, 5 d/week for 26 weeks to n-heptane (98.5% pure) at concentrations of 400 or 3000 ppm (1668 or 12510 mg/m³). Other studies support the lack of adverse effects at comparable exposure concentrations. One study documenting ototoxicity in rats at higher concentrations is a stand-alone result and needs confirmation. <u>Rationale for starting point</u> The derivation of the EU-LCI value is based on a subchronic inhalation study (26 weeks) in rats. Slight transient narcotic effects at start of study were not considered as adverse effect in view of other studies without effects at comparable and even higher concentrations. The NOAEC of 3000 ppm (12510 mg/m³), the highest concentration tested, serves as a POD, adjusted from intermittent (6 h/d, 5 d/w) to continuous exposure of 2235 mg/m³. <u>Rationale for Extrapolation factors</u> • Factor for adjustment for exposure duration: 5.6 • Adjusted study length factor: 2 (subchronic study) • Interspecies differences: 2.5 (default value for systemic effects) • Intraspecies differences: 10 (default value) • Other adjustment factors: 3 (Lack of data on reproductive and developmental endpoints) Total extrapolation factor: 840, leading to a value of 14900 µg/m³ which is rounded to 15000 µg/m³. The following EU-LCI is proposed for n-heptane: 15000 µg/m³. The derived value is higher than the lowest reported odour threshold of 2.8 mg/m³ (Nagata, 2003), but lower than other reported odour thresholds (≥ 167 mg/m³) (Greim, 1995). <u>References</u> Bio/Dynamics (1980) A 26-week inhalation toxicity study of heptane in the rat, Project no. 78-7233 (elsewhere: EPA (1981) A 26-week inhalation toxicity study of heptane in the rat with cover letter. Bio Dynamics Inc. EPA/OTS #FYI-AX-1081-0135), cited from DGMK, 1986; Snyder, 1987, ECHA 2017 DGMK, Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V. (1986) Wirkung von n-Heptan auf Mensch und Tier. DGMK-Projekt 174-3 EPA, Environmental Protection Agency (2016). Office of Research and Development's National Center for Environmental Assessment, Superfund Health Risk Technical Support Center. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for n-Heptane (CASRN 142-82-5), FINAL 09-08-2016. https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv_papers.php Greim, H. (1995) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 21. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: Odor Measurement Review. Office of Odor, Noise and Vibration. Environmental Management Bureau. Ministry of the Environment, Government of Japan, S 118-127 Simonsen, L.; Lund, S.P. (1995) Four weeks inhalation exposure to n-heptane causes loss of auditory sensitivity in rats Pharmacology & Toxicology, 76, 41-46 Snyder, R. (1987) Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Vol. 1 Hydrocarbons Elsevier Science Publishers Amsterdam New York Takeuchi, Y.; Ono, Y.; Hisanaga, N.; Kitoh, J.; Sugiura, Y. (1980) A comparative study on the neurotoxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane in the rat. British Journal of Industrial Medicine, 37, 241-247 Takeuchi, Y.; Ono, Y.; Hisanaga, N.; Kitoh, J.; Sugiura, Y. (1981) A comparative study of the toxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane to the peripheral nerve of the rat. Clinical Toxicology, 18, 1395-1402 TPHCWG, Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Group (1997) Development of Fraction Specific Reference Doses (RfDs) and Reference Concentrations (RfCs) for Total Petroleum Hydrocarbons (TPH). Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Group Series Vol. 4. Prepared by Edwards D. A. Andriot M. D. Amoroso M. A. Tummey A. C. Bevan C. J. Tveit A. Hayes L. A. Exxon Biomedical Sciences Inc. Youngren S. H. EA Engineering Science and Technology Inc. Nakles D. V. Remediation Technologies Inc. Amherst Scientific Publisher Massachusetts			

4 Toxikologische Bewertung von Hexylenglykol als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes

4.1 Stoffidentifikation

Bezeichnungen sowie physikochemische Eigenschaften von Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) sind in Tab. 4-1 und Tab. 4-2 zusammengestellt. Die chemische Struktur enthält ein chirales Zentrum, das technische Produkt stellt das Razemat dar. Zur Toxizität der beiden einzelnen Enantiomeren liegen keine Angaben vor.

Tab. 4-1. Stoffcharakterisierung für Hexylenglykol (2-methylpentan-2,4-diol) (ECHA Dissemination, 2017)

CAS-Nr. EU-Nr. CLP-Index-Nr.	Systematischer Name (Trivialname)	Summenformel	Strukturformel
107-41-5 203-489-0 603-053-00-3	2-Methylpentan-2,4-diol, 2,4-Dihydroxy-2-methylpentan, 2-Methyl 2,4 pentandiol, 4-Methyl 2,4 pentandiol, Hexylenglykol, Hexylenglykol	C ₆ H ₁₄ O ₂	

4.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Hexylenglykol ist eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit mit einem leicht süßlichen Geruch. Weitere Angaben zum Geruch sind in Kapitel 1.5.5 zusammengestellt. Hexylenglykol löst sich in Wasser sowie in Alkohol, Ether und niederen aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen und ist mit Fettsäuren mischbar (Anon., 1985; DFG, 1997; HSDB, 2015).

2-Methyl-2,4-pentandiol wurde als flüchtige Aroma- und Geschmackskomponente in Äpfeln nachgewiesen. Hexylenglykol ist ein großtechnisches Produkt (Tonnageband in der EU: 10000–100000 t/a) (ECHA Dissemination, 2017). Hexylenglykol wird in Farben, Lacken und Anstrichen als Lösevermittler für Oberflächenbeschichtungen sowohl in lösemittel- als auch in wasserbasierten Produkten eingesetzt. Weiterhin wird der Stoff in Kosmetika, in der Leder- und Textilverarbeitung, in Frostschutzmitteln sowie als Dispersionsmittel in Reinigern, Desinfektionsmitteln und Pestizidzubereitungen eingesetzt (OECD SIDS, 2001).

Tab. 4-2. Physikochemische Eigenschaften von Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) (ECHA Dissemination, 2017)

Molmasse (g/mol)	Schmelzpunkt (°C)	Siedepunkt (°C)	Dampfdruck (hPa) (20 °C)	Umrechnung 1 ppm = x mg/m³ (23 °C)	log pow	Löslichkeit in Wasser (g/L)
107-41-5	118,18	-50	< 0,1	4,9	0	68,6

4.3 Exposition

4.3.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von Hexylenglykol in der Innenraumluft liegen nur sehr wenige Angaben vor (Tab. 4-3). Es wird berichtet, dass Hexylenglykol qualitativ als untergeordneter flüchtiger Bestandteil der Emission neuer Teppichböden nachgewiesen wurde (HSDB, 2015). In 66 Proben aus unterschiedlich genutzten Innenräumen in Deutschland konnte nur in einem Fall Hexylenglykol nachgewiesen werden (Hofmann und Plieninger, 2008). Als "Normalwert" (der den Median darstellt) sowie als "Aufmerk-

samkeitswert" (entsprechend dem 90. Perzentil) wird auf Basis von 1244 Messungen aus unterschiedlichen Innenräumen von der AGÖF ein Wert von $< 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Hexylenglykol angegeben (AGÖF, 2013).

Tab. 4-3. Angaben zum Vorkommen von Hexylenglykol in der Innenraumlufte von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Innenraum	N	LoD ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > LoD (% > LoD)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	P95 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Quelle
Büros, Wohnungen, (Vor)schulen, Deutschland	451	7,3	1			9	(Hofmann und Plieninger, 2008)

4.3.2 Andere

Es liegen keine Angaben vor.

4.4 Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach oraler sowie dermalen Exposition belegen die Aufnahme des Stoffs über diese Pfade. Verlässliche quantitative Angaben liegen jedoch nicht vor. Es wird angegeben, dass Hexylenglykol von der Schleimhaut des Atemtrakts sowie des Gastrointestinaltrakts absorbiert wird (DFG, 2001b). Allgemein ist bekannt, dass gesättigte aliphatische Glykole über alle Aufnahmepfade gut resorbiert werden (Anon., 2005; ECETOC, 2005; Kumagai et al., 1999).

5 Testpersonen, die orale Dosen einer 10%igen wässrigen Lösung von Hexylenglykol erhielten, entweder als Einzeldosis von 5 g oder zweimal jeweils 2,5 g/d an 5 d oder 1 g/d für 8-11 d und anschließend 2 g/d für 13-14 d, schieden 18-35% der Dosis mit dem Urin aus. Nach Angaben der Autoren wurde die Hälfte der Substanz in Form des Glukuronids ausgeschieden. Hexylenglykol konnte im Urin 5-11 d nach der letzten Verabreichung nachgewiesen werden. Eine Halbwertszeit wurde nicht genannt. Nach Gabe von Einzeldosen ≤ 2 g oder Tagesdosen von ≤ 600 mg über 90 d konnten mit der verwendeten unspezifischen photometrischen Methode (Nachweisgrenze etwa 100 mg im 24-h-Urin) weder freies Hexylenglykol noch das Glukuronid im Urin nachgewiesen werden (DFG, 2001b; Jacobsen, 1958a; 1958b).

Ratten erhielten orale Gaben von 200 mg/(kg KG x d) für 60-131 d. 32-47% der Dosis wurde im Urin ausgeschieden, überwiegend (96 %) als Glukuronid. Ähnliche Werte (37-60%) wurden bei einer Dosis von 100 mg/(kg KG x d) ermittelt (DFG, 2001b; Larsen, 1958). Kaninchen schieden nach oraler Gabe von 118 mg/(kg KG x d) im Mittel binnen 1-2 d 67% (Bereich 49-93%) als Glukuronid im Urin aus (DFG, 2001b; Gessner et al., 1960).

Gemeinhin können sekundäre alkoholische Hydroxylgruppen (OH) durch Alkoholdehydrogenase oder Monooxygenase zu Ketonen oxidiert werden. Im Fall von Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) würde die metabolische Oxidation der sekundären Hydroxylgruppe zur Bildung des Ketons 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on (Diacetonalkohol) führen. Es wird angegeben, dass diese Verbindung als Glukuronid oder Sulfat im Urin ausgeschieden oder in den Intermediärstoffwechsel eingehen und als Kohlenstoffdioxid ausgeschieden werden kann (DFG, 2001a).

Allerdings konnte diese Verbindung im Blut männlicher Sprague-Dawley-Ratten (n=9), die eine Einzeldosis Hexylenglykol von 540 mg/kg erhalten hatten, in den folgenden 24 h nicht nachgewiesen werden (ECHA Dissemination, 2017). In dieser Untersuchung wurde das Maximum der Konzentration von Hexylenglykol im Plasma nach 1,5 h erreicht, danach sank die Konzentration in den nächsten 6 h einer monophasischen Kinetik folgend ab.

Hexylenglykol wurde in der Muttermilch säugender Ratten nach oraler Gabe und ^{14}C -markiertes Hexylenglykol in den gestillten Jungtieren nachgewiesen (ECHA Dissemination, 2017).

4.5 Gesundheitliche Wirkungen

4.5.1 Sensorische und lokale Wirkungen

Die Exposition von 12 Männern und Frauen mit 50 ppm Hexylenglykoldampf (245 mg/m^3 , etwa der Sättigungskonzentration bei 25°C entsprechend) für 15 min verursachte bei den meisten Personen Augen, jedoch keine Nasen- oder Rachenreizung. Details wurden nicht berichtet (Silverman et al., 1946).

In zwei Untersuchungen, in denen Ratten ($n=6$) entweder 1 h oder 8 h gegenüber einer bei Raumtemperatur mit Hexylenglykol gesättigten Atmosphäre (etwa 310 mg/m^3) exponiert wurden, traten keine Reizeffekte oder andere Wirkungen auf (DFG, 2001b).

4.5.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Angaben über Wirkungen nach wiederholter inhalativer Exposition des Menschen gegenüber Hexylenglykol liegen nicht vor. Bei 5 Testpersonen hatte die orale Aufnahme von Hexylenglykol in wässriger Lösung (1 g/d für 8-11 d und im Anschluss daran 2 g/d für 13-14 d oder 5 g/d an 5 aufeinander folgende Tagen) keinen Einfluss auf deren Wohlbefinden. Auch die Befunde der Urinanalyse waren normal (DFG, 2001b; Jacobsen, 1958b).

Wistar-Ratten (10 M + 10 F/Gruppe) wurden gegenüber einem Aerosol von 700 mg/m^3 (140 ppm) Hexylenglykol für 7 h/d, 5 d/Woche insgesamt neunmal exponiert (UC, 1976). Es zeigten sich keine offenkundigen Symptome toxischer Wirkungen, Wirkungen auf das Körpergewicht sowie das absolute oder relative Gewicht von Leber und Niere. In den Hauptorganen wurden keine mikroskopisch erkennbaren Schäden nachgewiesen. Bei der histologischen Untersuchung zeigten sich in der Trachea zweier Ratten eine Stauung bei einer Einblutungen der Submukosa. Die Dokumentation der Studie wurde als ungenügend für die Bewertung eingestuft (ECHA Dissemination, 2017).

Weitere Untersuchungen mit inhalativer Exposition gegenüber Hexylenglykol liegen nicht vor.

In mehreren älteren Studien wurde die Toxizität von Hexylenglykol nach oraler Exposition von Ratten und Mäusen untersucht. Die Befunde dieser Untersuchungen weisen auf Leber, Nieren und Nebennieren als mögliche Zielorgane hin. Da diese Untersuchungen allerdings nicht heutigen Kriterien genügen, können daraus keine NOAEL abgeleitet werden (DFG, 2001b). Es liegen jedoch auch neuere Studien vor, die gemäß oder weitestgehend nach OECD-Richtlinien durchgeführt wurden.

In einer Untersuchung mit subakuter Versuchsdauer erhielten Sprague-Dawley-Ratten (6 M + 6 F/Gruppe) zwei Wochen lang 0, 40, 200 oder $1000 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ Hexylenglykol per Schlundsonde verabreicht. Es wurden weder letale Effekte noch klinische Symptome oder Auswirkungen auf die Futteraufnahme festgestellt. Bei der höchsten Dosierung waren in beiden Geschlechtern das absolute und das relative Lebergewicht und bei den Männchen das absolute und relative Nierengewicht leicht erhöht. Bei der höchsten Dosierung zeigte sich außerdem in beiden Geschlechtern eine minimale bis leichte hepatozelluläre Hypertrophie, die als adaptiv und nicht als adverser Effekt bewertet wurde. Bei den Männchen zeigten sich ab $\geq 200 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ azidophile globuläre Ansammlungen im Epithel kortikaler Nierentubuli; diese Veränderungen wurden als in Zusammenhang mit einer Ansammlung von $\alpha_2\text{u}$ -Globulin stehend bewertet (ECHA Dissemination, 2017; Fabreguette, 1999b). Die Befunde stehen in Einklang mit denen einer Dosisfindungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten (5 M + 5 F/Dosis), in denen als einzige Wirkung nach 14tägiger Verabreichung per Schlundsonde von bis zu $1000 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ ein erhöhtes Gewicht von Nebennieren, Nieren und Leber in beiden Geschlechtern bei $1000 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ und des Lebergewichts bei Männchen bei $300 \text{ mg/(kg KG} \times \text{d)}$ festgestellt wurde (ECHA Dissemination, 2017).

Mit Sprague-Dawley-Ratten wurde eine subchronische orale Toxizitätsstudie durchgeführt. Die Tiere (20 M + 20 F/Kontrolle und Hochdosisgruppe, 10 M + 10 F/übrige Dosierungen) erhielten 13 Wochen lang 0, 50, 150, oder 450 mg/(kg KG x d) Hexylenglykol per Schlundsonde. Wirkungen hinsichtlich Mortalität, klinischer Symptome, Körpergewicht, Futter- oder Wasseraufnahme, Futterverwertung, Ophthalmologie oder Verhaltensneurologie traten nicht auf. Geringfügige und/oder reversible, mit der Behandlung assoziierte Veränderungen wurden bei folgenden Parametern festgestellt: Hämatologie (Fibrinogen ab der mittleren Dosis bei Männchen und in der höchsten Dosis bei Weibchen erhöht, als sekundäre Reaktion auf entzündliche Schädigungen in Magen und Vormagen bewertet), klinisch-chemische Parameter (Cholesterol bei der höchsten Dosis in beiden Geschlechtern erhöht, Glucose ab der mittleren Dosis in beiden Geschlechtern vermindert, bewertet als in Zusammenhang stehend mit der histologisch gesehenen gesteigerten Leberfunktion und Anzeichen von Reversibilität), Urinanalyse (erniedrigter pH und erhöhtes spezifisches Gewicht bei den Männchen der höchsten Dosis, bewertet als Folge der für männlichen Ratten spezifischen Ausscheidung von α_2 -Globulin, mit Anzeichen von Reversibilität), Organgewichte (erhöhtes Lebergewicht bei Männchen und Weibchen der höchsten Dosierung sowie erhöhtes Nierengewicht bei den Männchen der höchsten Dosierung, mit Hinweis auf Reversibilität). In den Nieren männlicher Tiere zeigten sich bei der höchsten Dosis makroskopisch erkennbare Schäden, ebenfalls mit Hinweise auf Reversibilität. Mikroskopisch zeigte sich in beiden Geschlechtern ab der mittleren Dosierung hepatozelluläre Hypertrophie (bewertet als Folge der gesteigerten Leberfunktion), Nierenveränderungen bei Männchen (azidophile globuläre Ansammlungen im Tubulusepithel, tubuläre Basophilie und peritubuläre Fibrosen; allesamt bewertet als in Zusammenhang mit α_2 -Globulin stehend), sowie lokal reizende Wirkungen im Magen und Vormagen beider Geschlechter. Alle diese mikroskopisch erkennbaren Veränderungen zeigten Anzeichen von Reversibilität. Auf Basis dieser Befunde ergibt sich ein NOEL von 50 mg/(kg KG x d) und ein NOAEL von 450 mg/(kg KG x d) (der höchsten getesteten Dosis) (Fabreguette, 1999a).

4.5.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In vitro wirkte Hexylenglykol in Tests an Bakterien mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem (S9-Mix aus Rattenleber) auf alle untersuchten Stämme von *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) sowie bei *Escherichia coli* WP2uvr A nicht mutagen. In diesen Tests traten keine zytotoxischen Effekte auf. Die Inkubation mit Positivkontrollen in Anwesenheit metabolischer Aktivierung zeigte den erwarteten Anstieg der Mutationsraten; in Abwesenheit exogenen Aktivierungssystems war das nicht durchgehend der Fall. Diese Untersuchung wird daher als eingeschränkt verlässlich bewertet (Brooks et al., 1988; ECHA Dissemination, 2017; OECD SIDS, 2001). Hexylenglykol erzeugte in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* JD1 mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem keine mitotischen Genkonversionen. Auch in diesem Test wurde keine zytotoxische Wirkung beobachtet. Da die Nachbeobachtungszeit nur drei statt der empfohlenen vier bis sieben Tage betrug, wird auch diese Untersuchung als eingeschränkt verlässlich bewertet (Brooks et al., 1988; ECHA Dissemination, 2017; OECD SIDS, 2001).

An Säugerzellen erzeugte die Substanz im Thymidinkinasetest an L5178Y-Lymphomzellen der Maus in An- und Abwesenheit exogenen metabolischen Aktivierungssystems bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen keine mutagenen Effekte. Es wurde keine Zytotoxizität bei Testen bis zum Konzentrationslimit beobachtet (ECHA Dissemination, 2017). Weiterhin induzierte Hexylenglykol bei Testen bis zum Konzentrationslimit in An- und Abwesenheit metabolischen Aktivierungssystems in Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) weder Chromosomenaberrationen noch Zytotoxizität (Brooks et al., 1988; ECHA Dissemination, 2017; OECD SIDS, 2001).

Read-across:

Diacetonalkohol (4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on), ein mögliches Oxidationsprodukt des Hexylenglykols *in vivo*, zeigte in sieben *In-vitro*-Tests (3 in Prokaryoten mit *Salmonella typhimurium* (TA98,

TA100, TA1535, TA1537, TA1538) und *Escherichia coli* WP2uvr A), 2 Genmutationsprüfungen in Säugerzellen (Thymidinkinasetest in L5178Y-Mauslymphomazellen) und 2 Chromosomenaberrationstests an Säugerzellen (Lungenzellen des Chinesischen Hamsters sowie Rattenleber-RL-4-Zellen) in Ab- und Anwesenheit exogenen metabolisierenden Systems keine mutagene Wirkung. Mit Ausnahme eines Tests an Bakterien wird angegeben, dass die Positivkontrollen in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung die erwarteten Anstiege der Mutationsfrequenz ergaben (ECHA Dissemination, 2018).

In-vivo-Daten zur Gentoxizität liegen nicht vor.

Kanzerogenität

Untersuchungen zur Kanzerogenität bzw. zur Toxizität nach chronischer Exposition liegen nicht vor.

4.5.4 Reproduktionstoxizität

Untersuchungen mit inhalativer Exposition gegenüber Hexylenglykol liegen nicht vor.

Fertilität

In einer Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (nach OECD-Richtlinie 421) erhielten Sprague-Dawley-Ratten (10 M + 10 F/Gruppe) per Schlundsonde 0, 200, 500 oder 1000 mg/(kg KG x d) Hexylenglykol 4 Wochen lang vor der Verpaarung sowie während der Verpaarung und der Gestation bis zum Beginn der Laktationsphase (am 4. Tag nach der Entbindung) (gesamte Expositionsdauer für M und F mindestens 10 Wochen) (ECHA Dissemination, 2017). Unter den Männchen traten keine unvorhergesehenen Todesfälle auf. Zwei Weibchen der höchsten Dosis wurden am Tag 2 bzw. 3 der Laktationsphase nach dem Tod ihres Wurfs vorzeitig getötet. Bei den Elterntieren wurden keine relevanten klinischen Symptome festgestellt. Paarungserfolg und Fertilitätsindex wurden nicht beeinflusst. Alle trächtigen Tiere gebaren lebende Nachkommen, die Dauer der Trächtigkeit war in allen Gruppen vergleichbar, und es traten keine Probleme bei der Geburt auf. Die Präimplantationsverluste waren in allen Gruppen ähnlich. Bei 1000 mg/(kg KG x d) kam es nach der Geburt zu einem merklichen Anstieg der Mortalität unter den Jungtieren und die Gewichtsentwicklung überlebender Jungtiere war verzögert. Bei 500 mg/(kg KG x d) kam es zu einem leichten Anstieg von Postimplantationsverlusten, verbunden mit einer leichten Zunahme der Mortalität unter den Jungtieren bis zum PND 5. Das Geschlechterverhältnis war bei allen Dosierungen und die Gewichtsentwicklung der Jungtiere bis zum PND 5 war bei 200 und 500 mg/(kg KG x d) unbeeinflusst von der Behandlung der Elterntiere. Relevante externe oder makroskopisch sichtbare abnorme Veränderungen der Jungtiere traten in keiner Gruppe auf.

Motilität und Morphologie der Spermatozoen sowie die Zahl der Spermien in Hoden und Nebenhoden waren nicht beeinträchtigt. Leber- und Nierengewicht der Männchen waren ab ≥ 200 und bei Weibchen bei 1000 mg/(kg KG x d) dosisabhängig erhöht. Bei den Männchen war ab ≥ 200 , bei den Weibchen ab ≥ 500 mg/(kg KG x d) eine hepatozelluläre Hypertrophie festzustellen. Histologisch zeigten sich bei einigen Männchen ab 500 mg/(kg KG x d) veränderte Leberzellfoci (vom Typus klarer und basophiler Zellen). Diese Beobachtung wurde von den Studienautoren als advers bewertet, da diese Veränderungen konsistent mit präneoplastischen Läsionen sein könnten. In der Niere zeigten sich in allen Gruppen der Männchen im Tubulusepithel hyaline Tröpfchen zusammen mit basophilen Tubuli. Bei einigen Männchen waren minimale Hyperplasien im Plattenepithel zusammen mit Hyperkeratosen im Vormagen ab ≥ 500 mg/(kg KG x d) feststellbar. Der NOAEL wurde in der Elterngeneration mit 1000 mg/(kg KG x d) für die Weibchen und mit 200 mg/(kg KG x d) für die Männchen angegeben, basierend auf den adversen mikroskopischen Befunden in der Leber. Der NOAEL für Reproduktionstoxizität lag bei 1000 mg/(kg KG x d), der NOAEL für die F1-Generation bei 500 mg/(kg KG x d).

In einer subchronischen oralen Toxizitätsstudie an Ratten (siehe Kapitel 4.5.2) wurden bis zur höchsten getesteten Dosis von 450 mg/(kg KG x d) keine Veränderungen der Reproduktionsorgane festgestellt.

Eine erweiterte Ein-Generationen-Studie zur Reproduktionstoxizität nach OECD-Richtlinie 443 wird gegenwärtig durchgeführt, Ergebnisse sind derzeit noch nicht verfügbar (ECHA Dissemination, 2017).

Entwicklung

Die entwicklungstoxische Wirkung von Hexylenglykol wurde an Ratten untersucht (Studie gemäß OECD-Richtlinie 414). Verpaarte weibliche Sprague-Dawley-Ratten (24 F/Dosis) erhielten an den GD 6-15 jeweils 0, 30, 300 oder 1000 mg/(kg KG x d) Hexylenglykol per Schlundsonde (Clode, 1997). Die Tiere wurden am GD 20 getötet und Uterus/Implantationen sowie fötale Wirkungen untersucht. Die Testsubstanz hatte keinen Einfluss auf das Überleben und auf klinische Symptome und ließ bei der Nekropsie der Muttertiere keine Veränderungen erkennen. Die Gewichtszunahme war anfangs (GD 6-7) ab der mittleren Dosis reduziert, normalisierte sich dann aber ebenso wie der Futterverbrauch. Weitere Effekte auf die Muttertiere wurden in keiner Dosisgruppe festgestellt. Das mittlere Wurf- und Fötusgewicht war bei der höchsten Dosierung marginal, jedoch nicht statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Adverse Wirkungen auf das Geschlechterverhältnis oder die Inzidenz fötaler Fehlbildungen oder externer und viszeraler Variationen traten nicht auf. Die Inzidenz von Skelettvariationen war bei der höchsten Dosierung gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht, die Art der beobachteten Skelettveränderungen (im Wesentlichen unvollständige Verknöcherung der kranialen, sternebralen und Vorderbeinstrukturen) lässt jedoch nur eine marginale Verzögerung des normalen Verknöcherungsvorgangs vermuten. Außerdem werden die Variationen bei dieser höchsten Dosierung mit der Verminderung der maternalen Gewichtszunahme in Zusammenhang gebracht. Auf Basis dieser Befunde ergibt sich für maternale und fötale Effekte von Hexylenglykol ein NOAEL von 300 mg/(kg KG x d) (ECHA Dissemination, 2017).

4.5.5 Geruchswahrnehmung

Der Geruch von Hexylenglykol wurde als leicht süßlich beschrieben. Es liegt eine Einzelangabe über eine Geruchsschwelle von 3,93 ppm (19 mg/m³) vor (keine näheren Angaben) (AIHA, 2013). Die Validität dieser Angabe kann nicht beurteilt werden. Weitere Angaben liegen nicht vor.

4.6 Bewertung

4.6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) ist in der EU hinsichtlich seiner Toxizität als hautreizend Kategorie 2 (H315) sowie als augenreizend (H319) eingestuft, jedoch nicht hinsichtlich mutagener, kanzerogener oder reproduktionstoxischer Wirkungen (ECHA C&L Inventory, 2018).

Tab. 4-4. Leitwerte für Hexylenglykol in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung (Erläuterungen im Text)

Leitwert Parameter/ Organisation	ECHA Registered Substances (ECHA Dissemination, 2017)	CARB (2010)	CARB (2010)
Name (Bezugsperiode)	DNEL (chronisch)	Draft Acute REL (1 h)	Draft interim 8-h REL
Wert (mg/m ³)	7,8	3 (0,6 ppm)	0,28 (0,058 ppm)
Organ/kritischer Effekt	Nicht angegeben	Augenreizung	Erhöhtes Leber- und Nierengewicht
Spezies	Nicht angegeben	Mensch	Ratte
Basis	NOAEC 450 mg/(kg KG x d)	LOAEC 241,5 mg/m ³ (50 ppm)	LOAEC 676,2 mg/m ³ (140 ppm)
Adjustiert für kontinuierliche Exposition	nicht erforderlich	241,5 x 15 min/60 min	676,2 x 7 h/8 h x 5 d/7 d
Extrapolationsfaktoren			
Pfad-zu-Pfad	1,14 m ³ /(kg KG x d)	-	-
Zeit	2	-	10
LOAEC zu NAEC	-	6	10
Interspezies	2,5	-	2 x √10
Intraspezies	10	3	10
Gesamt	50 x 1,15 m ³ /(kg KG x d)	72	6000

Allgemeinbevölkerung

Für die Allgemeinbevölkerung wurde ein DNEL auf Basis eines NOAEL von 450 mg/(kg KG x d) abgeleitet, der höchsten getesteten Dosis in einer subchronischen oralen Toxizitätsstudie an Ratten (ECHA Dissemination, 2017). Dabei wurde eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation unter der Annahme durchgeführt, dass bei oraler und inhalativer Aufnahme kein Unterschied in der Resorptionsquote in Atem- und Gastrointestinaltrakt besteht (ECHA Dissemination, 2017).

Ein "Draft acute REL" (Reference Exposure Level) wurde von CARB vorgelegt (2010). Der Wert basiert auf einer LOAEC für Augenreizung aus einer Untersuchung mit einer 15minütigen Exposition von Probanden gegenüber einer mit Hexylenglykoldampf gesättigten Atmosphäre (Silverman et al., 1946).

Von CARB wurde außerdem ein "Draft interim REL" vorgeschlagen (2010). Die Basis für die Ableitung dieses Werts ist nicht ganz eindeutig: In der Zusammenfassung wird angegeben, dass es sich beim kritischen Effekt um "erhöhte Organgewichte (Leber und Niere)" handelt. Hingegen wird in der ausführlicheren Begründung im Dokument berichtet, dass der Wert auf der "Schädigung des Atemwegepithels" in einer 2-Wochen-Inhalationsstudie beruht (UC, 1976) (CARB, 2010).

Arbeitsplatz

Im Registrierungsdossier wird ein DNEL von 44 mg/m³ angeführt. Dieser Wert basiert auf demselben NOAEL wie der DNEL für die Allgemeinbevölkerung, wurde aber mit einem niedrigeren Intraspeziesfaktor von 5 abgeleitet sowie unter Berücksichtigung von Unterschieden in den Expositionsbedingungen und der zwischen den Atemraten unter Standardbedingungen und bei leichter körperlicher Belastung (1/0,38 m³/kg x 7 d/5 d x 6,7 m³/10 m³) (ECHA Dissemination, 2017).

Von der deutschen MAK-Kommission wurde ein 8-h-TWA für Hexylenglykol von 10 ppm (49 mg/m³) vorgeschlagen. Dieser Wert basiert auf begrenzten Humandaten aus einer Untersuchung mit Kurzzeiteexposition. Dabei traten bei 10 ppm Augenreizungen auf, die nicht als sehr stark bewertet wurden. Da

adäquate Daten zum Reizpotential von Hexylenglykol fehlen, wurde der MAK-Wert als "vorläufig" ausgewiesen bis zur Bestätigung durch weitere Studien. Die Kommission führt weiterhin aus, dass unter Annahme vollständiger inhalativer Absorption eine Exposition in Höhe des MAK-Werts einer Dosis von 7,5 mg/(kg KG x d) entspräche (DFG, 2001b). Ein OEL von 10 ppm wird auch Österreich und die Schweiz genannt, ein höherer OEL von 25 ppm für mehrere andere europäische Staaten (IFA, 2018).

4.6.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Zu toxischen Wirkungen von Hexylenglykol beim Menschen liegen nur sehr wenige Angaben vor. Eine kurze inhalative Exposition gegenüber 50 ppm Hexylenglykoldampf (245 mg/m³) führte bei den Probanden nach den Angaben der Studie zu Augen- nicht aber Atemwegreizungen (Silverman et al., 1946). Humandaten mit wiederholter inhalativer Exposition liegen nicht vor. Die wiederholte orale Exposition mit Hexylenglykol (bis zu 2 g für bis zu zwei Wochen oder 5 g/d an 5 d hintereinander) hatte keinen Einfluss auf das "Wohlbefinden" der Teilnehmer (DFG, 2001b; Jacobsen, 1958b).

Tierversuchsdaten mit wiederholter Exposition liegen mit Ausnahme einer unzureichend dokumentierten subakuten Studie nicht vor. In einer subchronischen Studie mit oraler Exposition von Ratten traten Nierenschäden bei männlichen Tieren auf, die mit einer α 2u-Nephropathie konsistent sind. Derlei Wirkungen sind geschlechts- und speziesspezifisch und werden im Allgemeinen als nicht relevant für die Risikobewertung beim Menschen angesehen. In derselben Studie beschränkten sich die Wirkungen auf die Leber bis zur höchsten getesteten Dosis von 450 mg/(kg KG x d) auf eine adaptive hepatozelluläre Hypertrophie ohne histopathologisch nachweisbare Schäden (Fabreguette, 1999a). In einer Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (nach OECD-Richtlinie 421) wurde jedoch die Entstehung von Foci veränderter Leberzellen bei einer etwas höheren Dosis von 500 mg/(kg KG x d) berichtet (ECHA Dissemination, 2017). Diese Befunde wurden von den Studienautoren als advers eingestuft, da sie als konsistent mit präneoplastischen Schädigungen angesehen wurden (siehe Kapitel 4.5.4).

Für eine gentoxische Wirkung von Hexylenglykol *in vitro* bestehen keine Anzeichen. Untersuchungen zur Gentoxizität *in vivo* liegen ebenso wenig vor wie Studien zur chronischen Toxizität / Kanzerogenität.

Angeichts vorliegender Daten zur fehlenden Gentoxizität *in vitro* kann ein nicht-gentoxischer Mechanismus bei der Entstehung der Foci veränderter Leberzellen als plausibel betrachtet werden. Für einen derartigen nicht-gentoxischen Mechanismus kann ein Schwellenwert angegeben werden. In einer Studie mit subchronischer Exposition wurden bei 450 mg/(kg KG x d) keine derartigen Foci berichtet. Diese Dosis liegt jedoch zu nahe an derjenigen, die adverse Wirkungen verursachte. Daher wird der NOAEL von 200 mg/(kg KG x d) Hexylenglykol für Hepatotoxizität bei männlichen Ratten aus der Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als POD für die vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI herangezogen (siehe Tab. 4-5). Es wird eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung vorgenommen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Resorption von Hexylenglykol bei Inhalation und oraler Aufnahme ähnlich hoch ist, sodass kein Faktor zur Berücksichtigung unterschiedlich hoher Resorptionsquoten herangezogen wird.

Tab. 4-5. Ableitung des EU-LCI für Hexylenglykol (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD	Extrapolationsfaktor				Wert (mg/m ³)	Basisstudie
		Pfad-zu-Pfad	Zeit	Inter-spezies	Intra-spezies		
Hepato-toxizität	NOAEC: 200 mg/(bw KG x d)	1,15 m ³ /kg bw x d	2	2,5	10	3,478	(ECHA Dissemination, 2017)

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:

- ▶ Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: $1,15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d})$ (Ratte)
- ▶ Zeitextrapolation (subchronische Exposition): 2
- ▶ Allometrisches Scaling: bereits im Pfadextrapolationsfaktor enthalten
- ▶ Interspeziesextrapolation: 2,5
- ▶ Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapulationsfaktor: $57,5 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d})$. Daraus ergibt sich eine Konzentration von $200 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d}) : 57,5 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d}) = 3,478 \text{ mg}/\text{m}^3$.

Als EU-LCI (gerundet) für Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol) wird somit eine Konzentration von $3500 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Der Geruch von Hexylenglykol wurde als schwach süßlich beschrieben. Verlässliche Angaben zur Geruchsschwelle liegen nicht vor, so dass über die Geruchswahrnehmung beim EU-LCI keine Aussage getroffen werden kann.

4.7 Literatur

- AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013) [AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air (28 November 2013 Edition)]. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. 10/20/2015.
- AIHA (2013) Odor Thresholds for Chemicals with Established Health Standards, 2nd Edition. American Industrial Hygiene Association (AIHA)<http://www.pdo.co.om/hseforcontractors/Health/Documents/HRAs/ODOR%20THRESHOLDS.pdf>
- Anon. (1985) Final Report of the Safety Assessment of Butylene Glycol, Hexylene Glycol, Ethoxydiglycol, and Dipropylene Glycol. Journal of the American College of Toxicology 4:223-248
- Anon. (2005) Propylene Glycol Ethers. OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/PGEs.pdf>
- Brooks TM, Meyer AL, Hutson DH (1988) The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. Mutagenesis 3:227-232
- CARB (2010) Draft Interim REL March 2010. Hexylene Glycol (CAS# 107-41-5). California Air Resources Board (CARB)<https://www.arb.ca.gov/consprod/regact/2010ra/hexg107415.pdf>
- Clode SA (1997) Hexylene glycol: Oral (gavage) study of embryo-foetal development in the rat. Covance Laboratories, Ltd, North Yorkshire England report No. 121/27. Study sponsored by Shell Chemicals Europe Ltd (Toxicology Report No. 97.1195). Cited in OECD (2001) and ECHA Dissemination (2017).
- DFG (1997) Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol). Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 24. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10741kskd0024/pdf>
- DFG (2001a) 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on. Wiley-VCH. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Documentation 2001. (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb12342d0032/pdf>
- DFG (2001b) Hexylene glycol. Wiley-VCH. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Documentation 2001. (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10741kske0016/pdf>
- ECETOC (2005) The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man (Fourth Edition). Volume I. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Brussels, Belgium. <http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-095-Vol-I.pdf>
- ECHA C&L Inventory (2018) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://clp-inventory.echa.europa.eu/>
- ECHA Dissemination (2017) 2-Methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14212>
- ECHA Dissemination (2018) 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13357>
- Fabreguette C (1999a) Hexylene glycol: 13-week study by oral administration (gavage) to rats followed by a four-week treatment-free period. Report from CIT study number 15837 TSR (and addendum) to Elf Atochem SA, France. Cited in OECD SIDS (2001) and ECHA Dissemination (2017).
- Fabreguette C (1999b) Hexylene glycol: Two-week range-finding toxicity study by oral administration (gavage) in rats. Report from CIT study number 15836 TSR (and addendum) to Elf Atochem SA, France. Cited in OECD SIDS (2001) and ECHA Dissemination (2017).
- Gessner PK, Parke DV, Williams RT (1960) Studies in detoxication. 80. The metabolism of glycols. Biochem J 74:1-5
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. iAdU <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>
- HSDB (2015) 2-Methyl-2,4-pentanediol. In: Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- IFA (2018) GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen. In: Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>
- Jacobsen E (1958a) Determination of 2-methyl-2,4-pentane diol (hexylene glycol) in the urine of man and rats. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 14:195-206

- Jacobsen E (1958b) The excretion of hexylene glycol (2-methyl-2,4-pentane diol) in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 14:207-213
- Kumagai S, Oda H, Matsunaga I, Kosaka H, Akasaka S (1999) Uptake of 10 polar organic solvents during short-term respiration. *Toxicol Sci* 48:255-263
- Larsen V (1958) The toxicity of 2-methylpentan-2, 4-diol (hexylene glycol) by chronic oral administration to rats and mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 14:341-349
- OECD SIDS (2001) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13: Hexylene Glycol. CAS No: 107-41-5. UNEP Publications <http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=3c2a8190-8500-467c-af27-a636e6636c38>
- Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28:262-266
- UC (1976) Hexylene Glycol 9-day repeated aerosol inhalation by rats. Union Carbide (UC) Corporation, Carnegie-Mellon Institute of Research, Special Report 39-42. Cited in OECD SIDS (2001) and ECHA Dissemination (2017).

4.8 Fact and data sheet for hexylene glycol

Tab. 4-6. Data collection sheet 2-methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol)

Rapporteur, Date			
Compound	2-METHYLPENTANE-2,4-DIOL		Data collection sheet
N° CAS 107-41-5	EU-Classification: Xi; R36/38 CLP: Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. H319		
1 ppm = 4.9 mg/m³			
Organization Name	CARB	DFG	Reach registrants
Risk Value Name	8-hour REL	MAK	DNEL
Risk Value (mg/m³)	0.28 (0.058 ppm)	49 (10 ppm)	7.8 (1.6 ppm)
Reference period	acute (8 h)	Chronic (worker)	Chronic (DNEL _{Gen. Pop. long term})
Risk Value (mg/m³) Short Term (15 min)		100 (20 ppm)	-
Year	2010	1997, 2000, 2001	2017
Key Study	Union Carbide Corporation (1976)	Silverman et al. (1946)	Fabreguette (1999)
Study type	Subacute exposure study, 2 weeks	Acute exposure study, 15 min (245 mg/m³)	Subchronic study, oral
Species	Rat	Human	Rat
Duration of exposure in key study	7 h/d, 5 d/week, 9 d	15 min	7 d/week, 90 d
Critical effect	Lesions of the respiratory epithelium	Eye irritation	Highest dose tested
Critical dose value	LOAEC 676.2 mg/m³ (140 ppm)	LOAEC: 245 mg/m³	NOAEC 450 mg/(kg KG x d)
Adjusted critical dose	422.6 mg/M³ (676.2 X 7/8 X 5/7), RGDR*: 4 → Human Concentration Adjustment: 1690 mg/m³	-	-
Single Assessment factors	UF _L 10 x UF _H 10 x UF _A 2 x √10 x UF _S 10 x UF _D 1 = 6000	Not indicated	UF _H 10 x UF _A 2.5 x UF _S 2 x= 50
Other effects			
Remarks			Route-to-route-extrapolation factor 1.15 m³/(kg bw x d), no differences in oral and inhalation absorption assumed
UF _L Used LOAEL; UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study UF _D data deficiencies			

*RGDR: Regional gas dose ratio for gases with respiratory effects

Tab. 4-7. Fact sheet 2-methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol)

Rapporteur, Date			
Compound	2-METHYLPENTANE-2,4-DIOL		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[mg/m ³]	3.5
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2018
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	603-053-00-3
EC-No.	5	EINECS	203-489-0
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	107-41-5
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. H319
Molar mass and conversion factor	8	[g/mol] and [ppm – mg/m ³]	118.18 4.9
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	ECHA (2017) Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test (OECD Guideline 421) (2010)
Read across compound	10	Where applicable	-
Species	11	Rat	Rat, Sprague-Dawley (10/sex/dose)
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Oral (gavage)
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Males: 4 weeks before pairing, during the pairing period (3 weeks), until final sacrifice of the females, at least 10 weeks in total
Exposure duration	14	h/d, d/w	once/day, daily
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Hepatotoxicity: minimal altered cell foci were recorded in males given 500 or 1000 mg/(kg b.w. x d). It consisted of clear cell foci, associated with basophilic cell foci in one of the males given 1000 mg/kg/day. These findings were considered to be adverse after 3 months of treatment.
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	NOAEL
POD value	17	[mg/m ³] or ppm or [mg/kg _{BW} ×d]	200 mg/(kg b.w. x d)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	1
AF study length	20	sc→c	2
Route-to-route extrapolation factor	21		1,15 m ³ /(kg b.w. x d) (rat) (assuming identical resorption rates for oral and inhalation exposure)
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	1
	22b	Severity of effect (R8 6d)	-
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	According to table R.8-4 in chapter R.8 of the ECHA guidance document, the AF of 4 is already included in the route to route extrapolation
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic General population	10

AF (sensitive population)	25		1
Other adjustment factors Quality of database	26		1
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	$1,15 \text{ m}^3/(\text{kg b.w.} \times \text{d}) \times 50$
POD/TAF	28	Calculated value [mg/m^3 and ppm]	$174 \text{ mg}/\text{m}^3$, 35.5 ppm
Molar adjustment factor	29		
Rounded value	30	$[\mu\text{g}/\text{m}^3]$	3500
Additional comments	31		

Rationale Section

32

Rationale for critical effects

The data base of studies regarding effects in humans is extremely limited. A study on volunteers with acute exposure to $245 \text{ mg}/\text{m}^3$ (50 ppm) of the test substance for 15 min led to eye, but not respiratory tract irritation in most of the 12 exposed males and females. No NOAEC was reported in that study (Silverman et al., 1946). No data are available for the effects of repeated inhalation of hexylene glycol in humans.

In the only available study with repeated inhalation of animals, short-term exposure to $700 \text{ mg}/\text{m}^3$ of an inhalable aerosol for 9 days (7 h/d, with a two-day break in between after day 5) led to minimal effects on the epithelium in the trachea of exposed rats and the single exposed rabbit (very slight submucosal haemorrhage, congestion, slight hyperplasia). No effects were observed in the lungs or other organs or on body weight.

Several studies with repeated (up to subchronic) oral exposure of rats revealed largely adaptive effects of hexylene glycol on the liver (increased liver weight with hepatocellular hypertrophy). In a reproduction / developmental toxicity screening test (OECD Guideline 421) with Sprague-Dawley rats (10 M + 10 F/group), 0, 200, 500 or 1000 $\text{mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ hexylene glycol was given by gavage for 4 weeks before mating, through mating, gestation and the beginning of the lactation period (until day 4 after parturition) (total exposure period for M and F at least 10 weeks). Minimal to slight dose-related hepatocellular hypertrophy was recorded in male Sprague-Dawley rats given 200 $\text{mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ and in males and females given 500 or 1000 $\text{mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$. This correlated with increased liver weights. In addition, minimal altered cell foci were recorded in males given 500 or 1000 $\text{mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$, consisting of clear cell focus or foci, associated with basophilic cell foci in one of the males given 1000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. These findings were considered to be adverse after 3 months of treatment since these changes could be consistent with pre-neoplastic lesions (ECHA, 2017).

Carcinogenicity studies or *in vivo* genotoxicity studies with hexylene glycol are not available. *In vitro* genotoxicity studies provide no evidence of a genotoxic potential.

Rationale for starting point

The only inhalation toxicity study with repeated exposure may be used as supportive, but in itself is considered insufficient for the evaluation of the toxicity of hexylene glycol and the derivation of an EU-LCI. Therefore, the derivation of an EU-LCI is based on data from a guideline study with oral exposure. This procedure is justified as the critical effect is a systemic-toxic effect and toxicokinetic data do not provide evidence against a route-to-route-extrapolation.

The NOAEL of 200 $\text{mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ for adverse hepatic effects (minimal altered cell foci) in male rats observed in an oral Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test (ECHA, 2017) served as a POD for the derivation of an EU-LCI-value. The study is not published, but described in sufficient detail in the REACH registration dossier and considered as "reliable without restrictions", RL 1 (ECHA, 2017).

Rationale for Extrapolation factors

- Route-to-route extrapolation factor: $1.15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$ (rat)
- Adjusted study length factor: 2 (subchronic exposure)
- Allometric scaling (rat to human): already included in route-to-route extrapolation
- Interspecies differences: 2.5 (default value for systemic effects)
- Intraspecies differences: 10 (default value)

Total extrapolation factor is: $50 \times 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$, leading to a value of $200 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d}) : 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d}) : 50 = 3.48 \text{ mg}/\text{m}^3$ which was rounded to $3.5 \text{ mg}/\text{m}^3$.

The derived EU-LCI value is supported by derivations from other studies:

In a developmental toxicity study (exposure on GD 6-15) with oral exposure of rats, a dose-dependent transitional reduction of body weight gain was observed on GD 6-7 in pregnant dams with a NOAEL of 300 $\text{mg}/(\text{kg b.w.} \times \text{d})$ (A slight but still significant transitional effect on weight gain at this dose was not considered adverse, therefore, the lowest dose of 30 $\text{mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ was assessed as a NOEL). From the NOAEL, a value of $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ can be derived; the NOEL would lead to a value of $1 \text{ mg}/\text{m}^3$.

From the subacute inhalation study in rats, a value of about $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ could be derived (using the following factors: LOAEC

to NOAEC: 3; 7h/24 x 5d/7d for continuous exposure; subacute to chronic: 6, Interspecies: 1; Intraspecies: 10; total factor 864). The effects on the respiratory system in this study were mild, and the described calculation considered to be conservative. There, it is concluded that the derived EU-LCI of 3.5 mg/m³ will also be protective against local effects on the respiratory system.

The following EU-LCI is proposed for 2-methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol): 3.5 mg/m³. The derived EU-LCI is far below the concentration reported to cause eye irritation in humans at brief exposure. The derived value is also below the reported odour threshold of 19 mg/m³ (3.9 ppm) by AIHA (2013). Thus, odour perception seems unlikely at the proposed EU-LCI.

References

AIHA (2013) Odor Thresholds for Chemicals with Established Health Standards, 2nd Edition. American Industrial Hygiene Association (AIHA) <http://www.pdo.co.om/hseforcontractors/Health/Documents/HRAs/ODOR%20THRESHOLDS.pdf>

CARB (2010) Draft Interim REL March 2010. Hexylene Glycol (CAS# 107-41-5). California Air Resources Board (CARB). <https://www.arb.ca.gov/consprod/regact/2010ra/hexg107415.pdf>

DFG (1997) Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol). Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 24. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10741kskd0024/pdf>

DFG (2000) Hexylenglykol (2-Methylpentan-2,4-diol). Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 30. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10741kskd0030/pdf>

DFG (2001) Hexylene glycol. Wiley-VCH. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Documentation 2001. (eds). Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10741kske0016/pdf>

ECHA Dissemination (2017) 2-Methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol). Toxicity to reproduction: Key study. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14212>

Fabreguettes, C. (1999) Hexylene glycol: 13-week study by oral administration (gavage) to rats. followed by a four-week treatment-free period. Report from CIT study number 15837 TSR (and addendum) to Elf Atochem SA, France. Cited in OECD (2001) and ECHA Dissemination (2017)

Silverman L, Schulte HF, First MW (1946). Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J Ind Hyg Toxicol 28, 262–266

Union Carbide Corporation (1976) Hexylene glycol: 9-day repeated aerosol inhalation by rats. Carnegie-Mellon Institute of Research, Report 39-42, unpublished. Cited in OECD SIDS (2001).

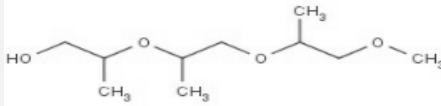
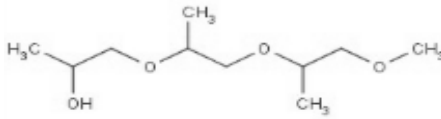
OECD SIDS (2001) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13: Hexylene Glycol. CAS No: 107-41-5. UNEP Publications. <http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=3c2a8190-8500-467c-af27-a636e6636c38>

5 Toxikologische Bewertung von Tripropylenglykolmonomethylether als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes

5.1 Stoffidentifikation

Tripropylenglykolmonomethylether (TGPME) wird technisch als Gemisch von Isomeren produziert, die für gewöhnlich nicht weiter aufgetrennt oder als Einzelsubstanzen vermarktet werden. Monopropylglykolether können in zwei isomeren Formen auftreten: alpha oder beta. Die alpha-Form, deren Bildung thermodynamisch begünstigt ist, weist die Konfiguration eines sekundären Alkohols auf. Die beta-Form stellt einen primären Alkohol dar. Tripropylenglykolmonomethylether können in 8 unterschiedlichen Isomeren vorliegen. Alle Isomeren weisen entweder alpha- oder beta-Struktur auf und liegen somit als sekundäre oder primäre Alkohole vor. Die Verteilung der isomeren Formen der Tripropylenglykole zeigt, wie bei den Monopropylenglykolen, eine Bevorzugung der alpha-Form (d. h., de sekundären Alkohols). Nur das alpha-Isomer sowie Isomerengemische (die vornehmlich die alpha-Form enthalten) werden technisch hergestellt. Die CAS Nr. 25498-49-1 bezeichnet Isomerengemisch, die CAS Nr. 20324-33-8 hingegen das Haupt-alpha-Isomer (CARB, 2010; OECD SIDS, 2003b). Daten zur Substanzidentifikation und physikochemische Daten sind in den Tabellen Tab. 5-1 und Tab. 5-2 zusammengestellt. Jedes der Strukturisomere enthält drei chirale Zentren, das technische Produkt ist eine razemisches Gemisch. Zu den einzelnen Diastereomeren liegen keine Angaben vor.

Tab. 5-1. Stoffcharakterisierung (ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b)

CAS-Nr. EU-Nr. CLP-Index-Nr.	Systematischer Name (Trivialname)	Summenformel	Strukturformel
25498-49-1 247-045-4 -	CAS Nr. für Isomerengemisch, enthält [2-(2-Methoxymethylethoxy)methylethoxy]propanol, 2-[2-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-1-methylethoxy]propan-1-ol (IUPAC-Name), Methyltripropylenglykol, TPM, TGPME, Tripropylenglykolmonomethylether	$C_{10}H_{22}O_4$	
20324-33-8 243-734-9 -	Haupt-alpha-Isomer: 1-[2-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-1-methylethoxy]propan-2-ol, 1-[(1-[(1-Methoxypropan-2-yl)oxy]propan-2-yl)oxy]]propan-2-ol (IUPAC-Name), Methyltripropylenglykol, TPM, TPGME, Tripropylenglykolmonomethyl ether	$C_{10}H_{22}O_4$	

5.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Tripropylenglykolmonomethylether (TPGME) ist eine klare, viskose, farblose und nahezu geruchlose Flüssigkeit mit einem sehr niedrigen Dampfdruck. TGPME ist mit Wasser mischbar.

Tab. 5-2. Physikochemische Eigenschaften von TPGME (ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b)

Molmasse (g/mol)	Schmelz- punkt (° C)	Siedepunkt (° C)	Dampf- druck (hPa) (20 °C)	Umrechnung 1 ppm = x mg/m ³ (23 °C)	log pow	Löslichkeit in Wasser (g/L)
206,32	-77,8	243	0,028	8,5	0,08	mischbar

Natürliche Quellen von TPGME sind nicht bekannt. Es handelt sich um ein großtechnisches Produkt (Tonnageband in der EU: 1000 – 10000 t/a). Wegen des hohen Lösevermögens für Polymere bei zugleich niedriger Verdunstungsrate wird TPGME in Tinten, Stiften und Stempelkissen zum Schutz vor Austrocknen benutzt, außerdem wird der Stoff in Reinigern und Beschichtungsmitteln eingesetzt (OECD SIDS, 2003b). Nach Angaben im Registrierungsdossier findet TPGME Verwendung in Frostschutzmitteln, Beschichtungsprodukten, Schmiermitteln und Fetten, Bioziden (z. B. Desinfektionsmitteln und Mittel zur Schädlingskontrolle) sowie in Tinten und Tonern (ECHA Dissemination, 2018).

5.3 Exposition

5.3.1 Innenraumlufte

Zum Vorkommen von TPGME in Innenräumen liegen so gut wie keine Daten vor. Auf der Grundlage von 615 Messungen von Proben aus unterschiedlichen Innenräumen gibt die AGÖF als "Normalwert" (der dem Median entspricht) sowie als "Aufmerksamkeitswert" (der dem 90. Perzentil entspricht) eine Konzentration von $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ TPGME (CAS Nr. 20324-33-8) an (AGÖF, 2013). Weitere Angaben liegen nicht vor.

5.3.2 Andere

Es liegen keine Angaben vor.

5.4 Toxikokinetik und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Zur Aufnahme von TPGME bei inhalativer Exposition oder über andere Pfade liegen keine Angaben vor. Von Propylenglykolethern als Substanzklasse ist bekannt, dass sie inhalativ und oral rasch aufgenommen und im Körper verteilt werden (OECD SIDS, 2003b). Glykolether können außerdem leicht durch die Haut aufgenommen werden, sogar im gasförmigen Zustand. Einmal aufgenommen werden sie im Körper rasch verteilt (ECETOC, 2005).

Die Metabolisierung von Glykolethern erfolgt über zwei Hauptwege. Der erste Stoffwechselweg beinhaltet die Oxidation durch Alkoholdehydrogenase und weiterhin durch Aldehyddehydrogenase unter Bildung von Alkoxyalkansäuren. Dieser Weg erfordert eine primäre Hydroxylgruppe und wird daher bei alpha-Isomeren beobachtet. Beta-isomere, die über keine primäre, sondern über eine sekundäre Hydroxylgruppe verfügen, können auf diesem Weg nicht zu Alkoxyalkansäuren oxidiert werden, sondern nur zu den entsprechenden Ketonen, die durch andere Stoffwechselreaktionen weiter oxidiert werden (ECETOC, 2005; OECD SIDS, 2003b).

Der zweite Weg beinhaltet die Oxidation durch mikrosomale Cytochrom-P450-Monooxygenasen an der Etherbrücke unter O-Dealkylierung. Dies führt zur Bildung des betreffenden Glykols (im Falle von TPGME also Tripropylenglykol) und stellt den Hauptabbauweg für Di- und Tripropylenglykole dar. Tripropylenglykol kann in weiteren Oxidationsschritten unter oxidativer Spaltung und finaler Oxidation der Kohlenstoffkette bis zu Kohlenstoffdioxid abgebaut werden. Alternativ dazu können Propylenglykolether oder deren partielle Oxidationsprodukte konjugiert und als Glucuronide oder Sulfate über die Nieren in den Urin ausgeschieden werden (OECD SIDS, 2003b).

Mit $[1-^{14}\text{C}]$ -markiertem TPGME (CAS Nr. 25498-49-1) wurde eine Metabolismusstudie in F344-Ratten durchgeführt (ECHA Dissemination, 2018). Drei männliche Ratten erhielten orale Dosen von etwa 206 oder 825 mg TPGME/kg KG per Schlundsonde. Die Tiere wurden in Metabolismuskäfigen gehalten, in

denen Urin, Faeces und Ausatemluft zu verschiedenen Zeitpunkten über insgesamt 48 h gesammelt und auf Radioaktivität hin untersucht wurden. Urin wurde alle 12 h, Faeces alle 24 h gesammelt, Ausatemluft in den ersten 12 h jeweils alle 4 h, danach alle 12 h. Zusätzlich wurden nach 48 h Gehirn, Muskeln, perirenales Fett, Haut, Nieren und die verbleibende Karkasse auf Gesamtaktivität hin untersucht.

TPGME wurde rasch verteilt und schnell metabolisiert und ausgeschieden. Etwa 69-75% der ^{14}C -Aktivität wurde mit dem Urin ausgeschieden, 16% als $^{14}\text{CO}_2$ binnen 48 h nach Verabreichen und 5 % mit den Faeces. Weniger als 1% wurde in Form flüchtiger radioaktiver Verbindungen eliminiert. Insgesamt wurden > 94% der Dosis binnen 48 h eliminiert. Tripropylenglykol (Isomere, 6-12%), Dipropylenglykol und Propylenglykol (1,3-3,8%) sowie ein Oxidationsprodukt von Dipropylenglykol, Dipropylenglykolmonomethylether (DPGME), TPGME und das Sulfatkonjugat des TPGME (11-18%) wurden im Urin identifiziert. Insgesamt 12-25 % konnten vorläufig als 4 Isomere von DPGME und 6 Isomere von TPGME identifiziert werden, 54-56% als 3 Isomere von Dipropylenglykol und 2 als Isomere von 2-(1-Hydroxy-2-propoxy)propansäure. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass TPGME umfangreich metabolisiert wird und hinsichtlich Verteilung und Metabolitenspektrum mit DPGME vergleichbar ist (ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b).

Die Rate des Abbaus von Propylenglykolmethylether (PGME), Dipropylenglykolmethylether (DPGME) und Tripropylenglykolmonomethylether (CAS Nr. 25498-49-1, TPGME) zu Methoxypropansäure (MPA) wurde *in vitro* an Primärkulturen gefrorener und wieder aufgetauter Hepatozyten weiblicher Sprague-Dawley-Ratten, New-Zealand-Kaninchen und einem weiblichen Humanspenderorgan untersucht. Die Vitalität der Hepatozyten wurde nicht angegeben, allerdings wurde PGME-beta (das zu MPA oxidiert wird) als Positivkontrolle in jedem Versuch mitgeführt. Die Rate der Oxidation zu MPA wurde durch chemischen Nachweis dieses Metaboliten im Medium ermittelt. MPA trat nur in untergeordnetem Maß als Metabolit von technischem Propylenglykolmethylether auf (99,7% 1-Methoxy-2-propanol). Auch die Oxidation von Di- und Tripropylenglykolmethylethern zu MPA war gering (< 0,5% binnen 24 h). Insgesamt zeigte sich bei Rattenhepatozyten die stärkste Bildung von MPA aus jedem der Glykolether. Die MPA-Spiegel in Ansätzen mit Humanzellen waren etwa um den Faktor 2 niedriger als bei Rattenzellen und die MPA-Bildung aus Propylenglykolmonomethylether bei Kaninchenhepatozyten etwa 4-6mal niedriger als bei Rattenhepatozyten. In separaten Ansätzen mit Milchsäure wurde keine MPA gebildet, was dafür spricht, dass die Methylierung von Milchsäure zu MPA keinen relevanten Stoffwechselweg zur MPA-Bildung *in vitro* darstellt (ECHA Dissemination, 2018).

5.5 Gesundheitliche Wirkungen

5.5.1 Sensorische und lokale Wirkungen

Es sind keine Humandaten verfügbar.

Anzeichen einer lokalen Reizwirkung wurden in einer Studie zur Entwicklungstoxizität mit inhalativer Exposition von Ratten gegenüber TPGME beobachtet (siehe Kapitel 5.5.4). In einer subakuten Inhalationsstudie wurden keine derartigen Wirkungen beschrieben (siehe Kapitel 1.5.2).

5.5.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Es sind keine Humandaten verfügbar.

Eine subakute Inhalationsstudie (vergleichbar mit Richtlinien, Klimischcode 1) wurde mit F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen durchgeführt (ECHA Dissemination, 2018; Miller et al., 1985). Die Tiere (5 M + 5 F/Konzentration) wurden gegenüber 0, 150, 360 oder 1010 mg/m³ TPGME (zumindest teilweise in Aerosolform) jeweils 6 h/d, 5 d/Woche insgesamt 9mal exponiert. Die Tiere der höchsten Konzentration wiesen nach der Exposition infolge der hohen Aerosolkonzentration jeweils ein etwas feuchtes Fell auf. Substanzbedingte letale Wirkungen traten nicht auf. Klinische Symptome waren ebenfalls nicht zu verzeichnen, mit Ausnahme eines leichten nasalen Ausflusses bei Ratten aus der am höchsten exponierten Gruppe direkt nach der letzten Exposition. Das Körpergewicht behandelter Tiere unter-

schied sich nicht signifikant von dem der Kontrolltiere. Substanzbedingte adverse Veränderungen hämatologischer, klinisch-chemischer oder Urinparameter wurden nicht festgestellt. In der Nekropsie zeigte sich ein absolutes und relative Erhöhtes Lebergewicht bei weiblichen und männlichen Ratten der höchsten Konzentration, auch das relative Lebergewicht von Männchen aus der Gruppe mit 360 mg/m^3 war signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht. Signifikant erhöhtes Lebergewicht trat auch bei Mäusen auf. Das Lebergewicht männlicher Mäuse nahm konzentrationsabhängig in allen Behandlungsgruppen zu, das der weiblichen Mäuse nur bei der höchsten Konzentration. Das Gewicht anderer Organe zeigte keine Veränderung. In der pathologischen Untersuchung waren in der Leber keine substanzbedingten Veränderungen erkennbar. Auch histopathologisch zeigten sich bei Ratten und Mäusen keine adversen substanzbedingten Leberveränderungen. Bei 3 von 5 männlichen Mäusen aus der am höchsten exponierten Gruppe wiesen die peripheren Bereiche der Leberlappen eine veränderte Anfärbbarkeit auf; dies wurde als adaptive Reaktion und nicht als degenerativer Vorgang bewertet (ECHA Dissemination, 2018; Miller et al., 1985). Somit entspricht die höchste in dieser Studie getestete Konzentration von 1010 mg/m^3 einer NOAEC.

Eine subchronischen Studie mit dermalen TPGME-Exposition wurde an Kaninchen durchgeführt (5-8 M + 5-8 F/Dosis, Stamm nicht angegeben). Die Tiere erhielten topisch (rasierte Haut, bedeckte Hautfläche 56 cm^2) 0, 1,0, 3, 5 oder 10 ml/kg KG x d TPGME an 5 d/Woche über einen Zeitraum von 3 Monaten. Die höchste Dosis führte zu Narkose und zum Tod aller Tiere bis auf eines innerhalb von drei Wochen nach Beginn der Behandlung. Das verbliebene Tier starb in der zehnten Expositionswoche. In der Hämatologie zeigten sich zwischen exponierten Tieren und Kontrolltieren keine Unterschiede. Bei 3 und $5,0 \text{ ml/kg KG x d}$ war das Nierengewicht erhöht. Die Haut der Tiere zeigte an der Auftragsstelle gelegentlich eine rötliche "Schuppung", wiesen aber in Schwere und Häufigkeit keine signifikanten Unterschiede zur wasserexponierten Kontrollgruppe auf. Histopathologisch waren alle Organe weitgehend unverändert. Auf Basis dieser Befunde kann ein $\text{NOAEL}_{\text{dermal}}$ von $1,0 \text{ ml/kg KG x d}$ ($965 \text{ mg/(kg KG x d)}$) angegeben werden ($\text{LOAEL } 3,0 \text{ ml/kg x d} = 2895 \text{ mg/(kg KG x d)}$) (Basis: erhöhtes Nierengewicht) (ECHA Dissemination, 2018).

Read-across:

Eine subchronischen Inhalationsstudie mit Dipropylenglykolmonomethylether (DPGME) wurde an F344-Ratten durchgeführt (10 M + 10 F/Gruppe), die 6 h/d, 5 d/Woche für 13 Wochen gegenüber 0, 15, 50 und 200 ppm (0, 91, 303 und 1212 mg/m^3) exponiert wurden. Die Exposition mit DPGME hatte keinen adversen Einfluss auf das Körpergewicht. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und exponierten Gruppen hinsichtlich des mittleren Körpergewichts, in der Hämatologie, klinisch-chemisch oder in Urinparametern festgestellt. Auch bei den Organgewichten bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme eines leicht verminderten relativen Lebergewichts von Männchen bei 50 ppm. Weder in der Leber noch in anderen Organen exponierter Tiere traten histopathologische Veränderungen auf. Aus dieser Studie ergibt sich eine NOAEC für DPGME von 200 ppm (1212 mg/m^3) (ECHA Dissemination, 2018).

Eine vergleichbare Studie mit DPGME wurde an New-Zealand-Kaninchen durchgeführt (7 M + 7 F/Gruppe). Die Tiere wurden 6 h/d, 5 d/Woche für 13 Wochen gegenüber 0, 15, 50 und 200 ppm (0, 91, 303 und 1212 mg/m^3) exponiert. Wie bei Ratten traten bei keiner Konzentration substanzbedingte adverse Veränderungen irgendeines Parameters auf. Das erhöhte relative Nierengewicht weiblicher Kaninchen bei 200 ppm und das erhöhte absolute Nierengewicht weiblicher Tiere bei 50 und 200 ppm lag noch im Bereich historischer Kontrollen. Darüber hinaus zeigten sich keine Anzeichen einer Nephrotoxizität. Daher wurde das erhöhte Nierengewicht bei den Weibchen als nicht behandlungsbedingt bewertet (ECHA Dissemination, 2018). Aus dieser Studie kann eine NOAEC von 200 ppm (1212 mg/m^3) abgeleitet werden.

5.5.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In vitro wirkte TPGME (Dowanol TPM, CAS Nr. 25498-49-1) in einem Test an Bakterien mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem (S9-Mix aus Rattenleber) auf alle untersuchten Stämme von *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) bei Testung bis in den zytotoxischen Bereich nicht mutagen (ECHA Dissemination, 2018).

In Säugerzellen induzierte TPGME (Dowanol TPM Glykol Ether, ((2-(2-methoxymethylethoxy)methylethoxy)-propanol)) mit und ohne metabolische Aktivierung keine Mutationen in einem HPRT-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) (ECHA Dissemination, 2018). Weiterhin führte TPGME nicht zu einer außerplanmäßigen DNA-Synthese in Primärkulturen von Hepatozyten aus männlichen F3244-Ratten bei Prüfung bis in den zytotoxischen Bereich (OECD SIDS, 2003b).

Ein zytogenetischer Tests an CHO-Zellen erbrachte mit und ohne metabolische Aktivierung einen negativen Befund. Ein unklares Ergebnis ergab sich in zytogenetischen Tests mit Dipropylenglykolmonon-butylether (DPGnB): Ein positives Ergebnis wurde in 3 Prüfungen mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem in einem Labor erhalten, während zwei weitere Prüfungen in einem anderen Labor einen negative Befund erbrachten. Ames-Test und ein HPRT-Test a CHO-Zellen verliefen negativ (OECD SIDS, 2003b).

In-vivo-Studien mit TPGME liegen nicht vor. Wegen der unklaren Befunde zytogenetischer Tests mit DPGnB wurde mit diesem Stoff ein Mikronukleustest an CD1-Mäusen durchgeführt (5 M + 5 F/ Gruppe). Die Tiere erhielten eine Einzeldosis von 0, 250, 833 oder 2500 mg/(kg KG x d) per Schlundsonde. Bei keiner Dosierung trat eine erhöhte Inzidenz von Mikronuklei auf (OECD SIDS, 2003b).

Kanzerogenität

Untersuchungen mit TPGME zur Kanzerogenität bzw. zur Toxizität nach chronischer Exposition liegen nicht vor.

Read-across:

Eine Zwei-Jahres-Kanzerogenitätsstudie (nach OECD-Richtlinie 453) mit inhalativer Exposition von F344-Ratten (50 M + 50 F/Gruppe) gegenüber Propylenglykolmonomethylether (PGME, CAS NO. 107-98-2) erbrachte bis zur höchsten getesteten Konzentration von 3000 ppm keine Hinweise auf kanzerogene Effekte. Nicht-neoplastische Wirkungen, die in dieser Untersuchung auftraten, waren verminderte Aktivität, Inkoordination und vorübergehende Sedierung während und unmittelbar nach der Exposition mit 3000 ppm. Das Körpergewicht war bei dieser Konzentration erniedrigt, das Leber- und Nierengewicht in beiden Geschlechtern erhöht. In der Leber männlicher Ratten waren bei 1000 und 3000 ppm nach 24 Monaten dunkle Foci feststellbar. Dieselben Tiere zeigten außerdem mikroskopisch nachweisbare eosinophile hepatozelluläre Foci und zystische Degenerationen, die bei weiblichen Tieren nicht auftraten. In der Niere männlicher Tiere war histologisch eine α 2u-Globulinnephropathie erkennbar. Inzidenz und Schwere dieser Veränderungen waren bei den Männchen bei 1000 und 3000 ppm PGME im Vergleich zur Kontrolle erhöht. Aus dieser Studie kann auf Basis der veränderten hepatozellulären Foci in der Leber männlicher Ratten eine NOAEC von 300 ppm abgeleitet werden (ECHA Dissemination, 2018).

5.5.4 Reproduktionstoxizität

Fertilität

Fertilitätsstudien mit TPGME liegen nicht vor.

Read-across:

Mit Propylenglykoldimethylether (PGME) (99% 1-Methoxy-2-hydroxypropan oder Propylenglykoldimethylether (alpha isomer), CAS Nr. 107-98-2, und 1,9% 2-Methoxy-1-hydroxypropan oder Propylenglykoldimethylether (beta isomer)) wurde eine 2-Generationenstudie (nach OECD-Richtlinie) an Ratten durchgeführt. Dazu wurden Sprague-Dawley-Ratten (30 M + 30 F/Gruppe) inhalativ 6 h/d, 7 d/Woche während der Verpaarung, Gestation und Laktation für zwei Generationen gegenüber 0, 300, 1000 oder 3000 ppm PGME (0, 1110, 3710, 11170 mg/m³) exponiert (Carney et al., 1999; ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003a). Die Exposition der adulten Tiere führte bei 1000 ppm (nur Weibchen) und 3000 ppm (beide Geschlechter) zu konzentrationsabhängigen Wirkungen. Diese zeigten sich bei 3000 ppm in der P1- und P2-Generation in erster Linie in einer erhöhten Inzidenz von Sedierung über mehrere Wochen zu Beginn der Behandlung und einem signifikant reduzierten Körpergewicht. Das Körpergewicht war bei den P1- und P2-Weibchen in der Phase vor der Gestation, während der Gestation und während der Laktation reduziert. Weitere Effekte bei P1- und P2-Weibchen bei 3000 ppm zeigten sich als verlängerter Östruszyklus, vermindertes Ovargewicht und erhöhte Inzidenz einer histologisch erkennbaren Ovaratrophie. Die Effekte auf Fertilität, Östruszyklus und Ovargewicht und -histologie schienen mit der signifikanten Minderung des Körpergewichts bei 3000 ppm und der allgemeinen Toxizität sowie dem Ernährungsstress während der Studie in Zusammenhang zu stehen. Bei den adulten P1- und P2-Männchen wurden keine Auswirkungen auf Spermienzahl und -motilität festgestellt. Bei den Nachkommen waren bei 3000 ppm Gewichtsverminderung, verminderte Überlebensrate und Wurfgröße, Verlängerung des Zeitraums bis zur Vaginalöffnung oder Trennung des Präputiums sowie histologische Veränderungen in Leber und Thymus in der Stillperiode nachweisbar. Diese neonatalen Veränderungen wurden als sekundäre Folgen der maternalen Toxizität angesehen. Bei 1000 ppm trat als parentaler schwach toxischer Effekt eine leichte Verminderung des Körpergewichts von P1- und P2-Weibchen in der Phase vor der Verpaarung auf, der aber keine signifikanten Auswirkungen auf die Reproduktion oder die neonatale Überlebensrate, Gewichtsentwicklung und nachfolgende Entwicklung hatte. Bei 300 ppm PGME traten keine behandlungsbedingten parentalen oder neonatalen toxischen Wirkungen auf. Als NOEL für Fertilität und Reproduktion dieser 2-Generationenstudie wird die Konzentration von 1000 ppm (3710 mg/m³) PGME angegeben. Diese Konzentration führte noch zu leichten parental toxischen Wirkungen (ECHA Dissemination, 2018).

Entwicklung

Verpaarte weibliche Sprague-Dawley-Ratten (25/Gruppen) wurden gegenüber Aerosolen von 0, 100, 300, oder 1000 mg/m³ (0, 11,8, 35,6, oder 118 ppm) TPGME (Dowanol TPM) für jeweils 6 h/d an den GD 6-15 exponiert und nach der Geburt am GD 20 auf maternale und entwicklungstoxische Wirkungen hin untersucht (Breckenridge et al., 1985; ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b). Todesfälle waren in der Studie nicht zu verzeichnen. Als klinisches Symptom trat bei der höchsten Konzentration eine erhöhte Inzidenz rötlicher Verfärbung in der Schnauzenregion der Muttertiere auf. Das Körpergewicht der exponierten Tiere unterschied sich nicht von dem der Kontrolltiere. In der Pathologie und bei der Untersuchung der uterinen Parameter (Anzahl der Corpora lutea, lebender Föten, toter Föten, Resorptionen, Implantationen, Prä- und Postimplantationsverlusten, Fötusgewicht, Geschlechterverhältnis) zeigten sich keine behandlungsbedingten Effekte. Auch die Inzidenz fötaler Veränderungen, Fehlbildungen sowie geringfügigen viszeralen und Skelettanomalien wies keine behandlungsbedingten Unterschiede auf. Aus dieser Untersuchung ergibt sich für maternal toxische Wirkungen eine LOAEC von 1000 mg/m³ (NOAEC 300 mg/m³). Entwicklungstoxische Wirkungen traten bis zur höchsten getesteten Konzentration nicht auf.

Read-across: Die Entwicklungstoxizität von DPGME wurde in Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen untersucht, in denen die Tiere gegenüber 0, 50, 150, oder 300 ppm (0, 303, 909, oder 2728 mg/m³) exponiert wurden (Breslin, 1990; ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b).

Verpaarte F344-Ratten (32-37/Gruppen) wurden vom GD 6-15 jeweils 6 h/d exponiert. Am GD21 wurden die Tiere schnittentbunden, getötet und untersucht. Alle untersuchten maternalen, embryonalen und fötalen Parameter zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen.

In einer ähnlichen Untersuchung wurden New-Zealand-Kaninchen (16 verpaarte F/Gruppe) vom GD 7-19 jeweils 6 h/d exponiert. Am GD 28 wurden die Tiere getötet und wie in der Rattenstudie untersucht. Alle untersuchten maternalen, embryonalen und fötalen Parameter zeigten bei keiner Konzentration behandlungsbedingte Veränderungen.

Somit stellt die höchste bei Raumtemperatur erzielbare Dampfkonzentration von 300 ppm DPGME (2728 mg/m³) in beiden Untersuchungen und Spezies eine NOAEC dar.

5.5.5 Geruchswahrnehmung

TPGME wird als bei Raumtemperatur praktisch geruchlos beschrieben. Zur Geruchsschwellen liegen keine Angaben vor.

5.6 Bewertung

5.6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Für TPGME (CAS Nr. 25498-49-1 und CAS Nr. 20324-33-8) liegt in der EU hinsichtlich der Toxizität keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung vor (ECHA C&L Inventory, 2018).

In der Liste der NIK-Werte wird für TPGME ein Wert von 2000 µg/m³ angeführt (AGBB, 2015). Angaben zur Ableitung dieses Wertes liegen nicht vor. In einem unveröffentlichten Diskussionspapier ist ein Wert von 1200 µg/m³ als NIK vorgeschlagen worden. Die vorgeschlagene Ableitung entspricht der für die hier vorgelegte vorgeschlagene Ableitung eines EU-LCI-Wertes (siehe Kapitel 5.6.2).

Allgemeinbevölkerung

Im Registrierungsdossier nach REACH wird für TPGME (CAS Nr. 25498-49-1) ein DNEL von 19 mg/m³ angegeben (ECHA Dissemination, 2018). Dieser DNEL basiert auf einer NOAEC, wobei jedoch die Studie, aus der dieser Wert abgeleitet wurde, nicht genannt ist.

Ein "Acute draft interim REL" (Reference Exposure Level) wurde von CARB (2010) vorgelegt. Dieser Wert basiert auf Veränderungen, die in der Leber (erhöhtes Organgewicht, Eosinophilie) von Mäusen bei 1010 mg/m³, nicht aber bei 360 mg/m³ in einer subakuten Inhalationsstudie beobachtet wurden (siehe Kapitel 5.5.2). CARB hat die Veränderungen bei der höchsten getesteten Konzentration in dieser Studie als advers und nicht als adaptiv bewertet (keine weitere Begründung). Mit einem Gesamtextrapolationsfaktor von 2000 wurde ein REL von 0,1 mg/m³ abgeleitet.

Die deutsche Ad-hoc-Arbeitsgruppe für Innenraumrichtwerte hat die Toxizität von Glykolethern und -estern bewertet und für Stoffe mit ausreichender Datenlage substanzspezifische Richtwerte abgeleitet. Für DPGME wurde ein vorläufiger Richtwert I (gesundheitsbasierter Richtwert) von 2 mg/m³ abgeleitet, der auf einer NOAEC von 200 ppm (1210 mg/m³) aus einer subchronischen Inhalationsstudie mit Ratten und Kaninchen beruht (siehe "read-across" in Kapitel 1.5.2). Für TPGME wurde von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe kein substanzspezifischer Wert vorgelegt. Empfohlen wird für Glykolether und -ester mit unzureichender Datenlage ein Standardrichtwert I von 0,005 ppm (Ad-hoc AG, 2013). Diese Empfehlung gründete auf einer statistischen Auswertung verfügbarer Daten zu allen Glykolethern und berücksichtigt keine substanzspezifischen Strukturmerkmale für Einzelstoffe. Im Falle von TPGME entspräche der empfohlene Richtwert I von 0,005 ppm einer Massenkonzentration von 42,5 µg/m³.

Tab. 5-3. Leitwerte für TPGME in der Luft (Erläuterungen im Text)

Leitwert Parameter/ Organisation	CARB (2010)	ECHA Disseminati- on (2018)	ECHA Dissemination (2018)
Name (Bezugsperiode)	8-h REL	DNEL (chronisch, Allgemeinbevölke- rung)	DNEL (chronisch, Arbei- ter)
Wert (mg/m³)	0,1 (0,012 ppm)	19 (2,2 ppm)	187 (22 ppm)
Organ/kritischer Effekt	Leber, Eosinophilie	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Spezies	Maus	Nicht angegeben	
Basis	NOAEC 360 mg/m ³ (42 ppm)	NOAEC 133 mg/m ³ (16 ppm)	NOAEC 758 mg/m ³ (89 ppm)
Adjustiert für kontinuierliche Exposition	1,9 (6 h/8h, 5 d/7 d)	Nicht angegeben	
Extrapolationsfaktoren			
Zeit	10	1,4	1,4
LOAEC zu NOAEC	-	-	-
Interspezies	2 x √10 = 6,3	1	1
Intraspezies	10 x √10 = 30	5	3
Gesamt	2000 (gerundet)	7	4,2

Arbeitsplatz

Im Registrierungsdossier wird für TPGME (CAS Nr. 25498-49-1) ein DNEL von 187 mg/m³ für den Arbeitsplatz angegeben (ECHA Dissemination, 2018). Der DNEL basiert auf einer NOAEC für "wiederholte inhalative Exposition", die Quelle für diesen Wert wird jedoch nicht angegeben.

Angaben zu weiteren OEL für TPGME liegen nicht vor.

5.6.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Die Datenbasis zu TPGME ist sehr limitiert. Zusätzliche Informationen können jedoch aus einer Reihe von Untersuchungen mit verschiedenen strukturell ähnlichen Glykolethern gewonnen werden.

Angaben zur Toxizität von TPGME beim Menschen liegen nicht vor. Daten aus Inhalationsstudien mit Versuchstieren weisen auf eine geringe lokale und systemische Toxizität von TPGME hin. In einer subakuten Inhalationsstudie mit Ratten und Mäusen wurden keine adversen toxischen Wirkungen beobachtet (ECHA Dissemination, 2018; Miller et al., 1985). Der einzige Effekt in dieser Untersuchung bestand in einer Erhöhung des Lebergewichts bei Ratten und Mäusen ohne jede histologische Veränderung sowie einer veränderten Anfärbung der Leberlappen von Mäusen bei der höchsten Konzentration. Diese Veränderungen wurden als adaptiver und nicht als degenerativer Prozess bewertet. Aus dieser Studie kann somit eine NOAEC von 1010 mg/m³, der höchsten Testkonzentration, abgeleitet werden. Zu beachten ist, dass die tatsächliche Konzentration ohne adverse Effekte aus zwei Gründen höher sein kann. Zum einen waren 1010 mg/m³ die höchste getestete Konzentration, somit liegen über den Verlauf der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung bei höheren Konzentrationen keine Angaben vor. Zum anderen erfolgte eine Ganzkörperexposition der Tiere gegenüber einem Dampf-Aerosol-Gemisch. Es ist bekannt, dass Glykolether sehr gut durch die Haut aufgenommen werden, eine zusätzliche dermale Aufnahme würde somit die systemische Dosis erhöhen.

Inhalationsstudien mit Dipropylenglykolmonomethylether (DPGME) an Ratten und Kaninchen (siehe Kapitel 5.5.2) (ECHA Dissemination, 2018) und anderen, strukturell verwandten Propylenglykolethern

(OECD SIDS, 2003b) unterstützen die Bewertung, dass die systemische Toxizität dieser Verbindungen einschließlich TPGME gering ist.

Eine begrenzte Zahl von *In-vitro*-Befunden ergibt keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von TPGME in Prokaryonten oder in Säugerzellen. *In-vivo*-Daten liegen zu TPGME und den meisten anderen Propylenglykolethern nicht vor. DPGnB zeigte im Knochenmark von Mäusen keine klastogene Aktivität.

Kanzerogenitätsstudien mit TPGME oder DPGME liegen nicht vor. Monopropylenglykolmethylether (PGME) wirkte in einer Untersuchung an Ratten nicht kanzerogen (ECHA Dissemination, 2018).

Fertilitätsstudien mit TPGME liegen nicht vor. In einer 2-Generationen-Studie mit Monopropylenglykolmethylether (PGME) lag der NOEL für Fertilität und reproduktionstoxische Effekte bei 1000 ppm (3710 mg/m³). Bei dieser Konzentration traten schwache maternal toxische Wirkungen auf (ECHA Dissemination, 2018).

Die Entwicklungstoxizität, insbesondere die Teratogenität, stellt einen kritischen Endpunkt bei der Bewertung der Toxizität einiger Glykolether dar, die eine primäre Hydroxylgruppe und eine Methoxy- oder Ethoxyseitenkette aufweisen. Die wirksamsten Substanzen in dieser Hinsicht sind Methoxyethanol und Ethoxyethanol, auch 2-Methoxypropan-1-ol (beta-Isomer des Propylenglykolmethylethers, β -PGME) hat sich als wirksam erwiesen (Hanley et al., 1984; Hellwig et al., 1994). Als ultimal entwicklungstoxisch wirksame Metaboliten werden die entsprechenden Alkoxysäuren angesehen, die bei der Oxidation der primären Hydroxylgruppe gebildet werden (Ad-hoc AG, 2013; Carney et al., 2003; OECD SIDS, 2003b). Dementsprechend wird Methoxypropansäure (MPA) als aktiver Metabolit angesehen, der bei der Oxidation von β -PGME entsteht. Es wurde festgestellt, dass Kaninchen erheblich empfindlicher reagieren als Ratten, vermutlich wegen der längeren Halbwertszeit der Elimination bei dieser Art. β -PGME führte bei Kaninchen nach inhalativer Exposition an den GD 6-18 ab ≥ 225 ppm zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg der Inzidenz entwicklungstoxischer und teratogener Effekte, bei 145 ppm (540 mg/m³) traten diese Effekte noch nicht auf (Hellwig et al., 1994). Vergleichende Untersuchungen mit MPA und Methoxyethansäure (MEA), dem Oxidationsprodukt von Methoxyethanol, weisen darauf hin, dass die Potenz von MPA, entwicklungstoxische Wirkungen zu entfalten, etwa 10fach niedriger als die von MEA ist (Carney et al., 2003).

MPA kann auch beim oxidativen Abbau von Di- und Tripropylenglykolethern gebildet werden. Bei Ratten wurden nach inhalativer Exposition mit bis zu 118 ppm TPGME (1000 mg/m³) keine entwicklungstoxischen Effekte festgestellt (Breckenridge et al., 1985; ECHA Dissemination, 2018; OECD SIDS, 2003b) (siehe Kapitel 5.5.4). Befunde aus Untersuchungen mit TPGME an Kaninchen, die als empfindlichere Spezies gelten, liegen nicht vor. Eine Studie an Kaninchen mit DPGME erbrachte jedoch keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte dieser Verbindung bis zur höchsten getesteten Konzentration von 300 ppm (2728 mg/m³). Daraus lässt sich schließen, dass die verfügbaren Daten insgesamt keinerlei Anzeichen für eine entwicklungstoxische Wirkung von TPGME liefern.

Als geeignete Schlüsselstudie zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes für TPGME wird die subakute Inhalationsstudie eingeschätzt. Die NOAEC in dieser Studie von 1010 mg/m³ (120 ppm) TPGME für Ratten und Mäuse dient als POD für die Ableitung (siehe Tab. 5-4). Die Studie (Miller et al., 1985) ist zwar nicht veröffentlicht, in genügender Detaillierung jedoch im Registrierungsdossier nach REACH (ECHA Dissemination, 2018) sowie im OECD SIDS (2003b) beschrieben.

Tab. 5-4. Ableitung des EU-LCI für TPGME (Erläuterungen im Text)

Organ/Endpunkt	POD (mg/m ³)	Extrapolationsfaktor				Wert (mg/m ³)	Basis- studie
		LOAEC→ NAEC	Zeit	Inter- spezies	Intras- spezies		
(Leber/kein Effekt bis zur höchsten Dosis)	NOAEC: 1010	-	6	2,5	10	1,2	(Miller et al., 1985)

- ▶ Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden herangezogen:
- ▶ Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (von 6 h/d, 5 d/Woche): 5,6
- ▶ Zeitextrapolation (subakute Exposition): 6
- ▶ Interspeziesextrapolation: 2,5 (Faktor für systemische Effekte bei inhalativer Exposition)
- ▶ Intraspeziesextrapolation (interindividuelle Variabilität, Allgemeinbevölkerung): 10

Gesamtextrapulationsfaktor: 840.

Daraus ergibt sich eine Konzentration von 1010 mg/m³: 840 = 1,20 mg/m³.

Ein praktisch identischer Wert kann auch aus den lokalen Reizeffekten abgeleitet werden, die in einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten bei den Muttertieren beobachtet wurden (siehe Kapitel 5.5.4). In dieser Untersuchung trat um die Schnauzenregion der Muttertiere bei einer Konzentration von 1000 mg/m³ (LOAEC), nicht aber bei 300 mg/m³ (NOAEC), eine rötliche Verfärbung auf. Mit Adjustierung der Expositionsdauer (6 h/24 h), Studiendauer (Faktor 6), Interspeziesextrapolation (Faktor 1: direkte lokale Reizwirkung ohne Beteiligung des Metabolismus oder einer Rezeptorbindung) sowie Intraspeziesextrapolation (Standardfaktor 10) ergibt sich ein Gesamtextrapulationsfaktor von 240 und damit ein Wert von 300 mg/m³ : 240 = 1,25 mg/m³, der den oben abgeleiteten Wert stützt.

Als EU-LCI (gerundet) für Tripropylenglykolmonomethylether (TPGME) wird somit eine Konzentration von 1200 µg/m³ vorgeschlagen.

Angaben zur Geruchsschwelle von TPGME liegen nicht vor. Es wird jedoch berichtet, dass TPGME nahezu geruchlos sei.

5.7 Literatur

- Ad-hoc AG (2013) Richtwerte für Glykolether und Glykolesterin der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 56:286-320
- AGBB (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VVOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf
- AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumlufte (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013) [AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air (28 November 2013 Edition)]. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. 10/20/2015. <http://agoef.de/agoef/oewerte/orientierungswerte.html>
- Breckenridge C, Collins C, Robinson K, et al. (1985) A teratological study of inhaled Dowanol TPM in the albino rat. Bio-Research Laboratories Ltd. Confidential report of the Dow Chemical Company, August 2, 1985. Cited in OECD-SIDS (2003) and ECHA (2018).
- Breslin, W. et al (1990) Development toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. Toxicologist 10:39
- CARB (2010) Draft Interim REL March 2010. Tripropylene Glycol Methyl Ether (CAS 25498-49-1). California Air Resources Board (CARB)<https://www.arb.ca.gov/consprod/regact/2010ra/tpm25498491.pdf>
- Carney EW, Crissman JW, Liberacki AB, Clements CM, Breslin WJ (1999) Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations. Toxicol Sci 50:249-258
- Carney EW, Pottenger LH, Johnson KA, et al. (2003) Significance of 2-methoxypropionic acid formed from beta-propylene glycol monomethyl ether: integration of pharmacokinetic and developmental toxicity assessments in rabbits. Toxicol Sci 71:217-228
- ECETOC (2005) The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man (Fourth Edition). Volume I. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Brussels, Belgium. <http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-095-Vol-I.pdf>
- ECHA C&L Inventory (2018) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://clp-inventory.echa.europa.eu/>
- ECHA Dissemination (2018) [2-(2-methoxymethylethoxy)methylethoxy]propanol (Tripropylene glycol monomethyl ether, TPGME). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13199>
- Hanley TR, Young JT, John JA, Rao KS (1984) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. Environmental Health Perspectives 57:7-12
- Hellwig J, Klimisch HJ, Jäckh R (1994) Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits. Fundam Appl Toxicol 23:608-613
- Miller R, Lomax LG, Calhoun L, Kociba R (1985) Tripropylene Glycol Monomethyl Ether: 2-Week aerosol inhalation toxicity study in rats and mice. Confidential report of the Dow Chemical Company, November 12, 1985. Unpublished report. Cited in OECD SIDS (2003) and ECHA Dissemination (2018).
- OECD SIDS (2003a) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17: Dipropylene Glycol Methyl Ether. UNEP Publications. <https://hpvchemicals.oecd.org/>
- OECD SIDS (2003b) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17: Propylene Glycol Ethers. UNEP Publications. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/pges.pdf>

5.8 Fact and data sheet for tripropylene glycol monomethyl ether

Tab. 5-5. Data collection sheet Tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME)

Rapporteur, Date		
Compound	TRIPROPYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER	Data collection sheet
N° CAS 25498-49-1 ^a N° CAS 20324-33-8 ^b 1 ppm = 8.5 mg/m ³	EU-Classification: - CLP: no harmonized classification	
Organization Name	CARB	Reach registrants
Risk Value Name	8-hour REL	DNEL
Risk Value (mg/m ³)	0.1 (0.012 ppm)	19
Reference period	acute (8 h)	Chronic (DNEL _{Gen. Pop. long term})
Risk Value (mg/m ³) Short Term (15 min)		19
Year	2010	2017
Key Study	Miller R, Lomax LG, Calhoun L, Kociba R (1985) Tripropylene Glycol Monomethyl Ether: 2-Week aerosol inhalation toxicity study in rats and mice. Confidential report of the Dow Chemical Company, November 12, 1985. Unpublished report. Cited in OECD SIDS (2003) and ECHA (2017)	Not indicated, probably subacute inhalation study with rats and mice
Study type	Subacute exposure study, 2 weeks	Probably subacute exposure study, 2 weeks
Species	Mouse	Not indicated
Duration of exposure in key study	6 h/d, 5 d/Week, 9 d	Probably 6 h/d, 5 d/week, 9 exposures
Critical effect	Eosinophilia in the liver	Not indicated
Critical dose value	NOAEC 360 mg/m ³	NOAEC 133 mg/m ³
Adjusted critical dose	193 mg/m ³ (360 X 6/8 X 5/7), RGDR*: 1 → Human Concentration Adjustment: 193 mg/m ³	
Single Assessment factors	UF _L 1 x UF _H 10 x √10 x UF _A 2 x √10 x UF _S 10 x UF _D 1 = 2000	UF _H 5 x UF _A 1 x UF _S 1.4 = 7
Other effects		
Remarks	Derived for [2-(2-methoxy-methylethoxy)-methylethoxy]-propanol (CAS 25498-49-1)	DNEL derivation not presented in detail
UF _L Used LOAEL; UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study UF _D data deficiencies		

*RGDR: Regional gas dose ratio for gases with systemic effects.

a: for [2-(2-methoxymethylethoxy)methylethoxy]propanol; b: for 1-[2-(2-methoxy-1-methylethoxy)-1-methylethoxy]propan-2-ol

Tab. 5-6. Fact sheet Tripropylene glycol monomethyl ether (TPGME), all isomers (CAS No. 25498-49-1 and CAS No 20324-33-8)

Rapporteur, Date			
Compound	TRIPROPYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	1200
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2018
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	-
EC-No.	5	EINECS	247-045-4 and 243-734-9
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	25498-49-1 and 20324-33-8
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	none
Molar mass and conversion factor	8	[g/mol] and [ppm – mg/m³]	206.32 8.5
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Miller et al. (1985)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat	Rat, Sprague-Dawley, Mouse, B6C3F1 (5 M + 5 F/group)
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	subacute
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d, 5 d/week, 2 weeks (9 exposures)
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	No adverse effect up to highest test concentration
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	NOAEC
POD value	17	mg/m³ or ppm or [mg/kgBW×d]	1010 mg/m³ (120 ppm)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	5.6
AF study length	20	sa→sc→c	6
Route-to-route extrapolation factor	21		1
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	1
	22b	Severity of effect (R8 6d)	1
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	1
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic General population	10
AF (sensitive population)	25		1
Other adjustment factors Quality of database	26		1
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	840

POD/TAF	28	Calculated value [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ and ppb]	1200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (141 ppb)
Molar adjustment factor	29		
Rounded value	30	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	1200
Additional comments	31		

Rationale Section	32		
-------------------	----	--	--

Rationale for critical effects

No relevant human data are available for the derivation of an EU-LCI for TPGME.

No adverse effects were observed in a subacute inhalation study with TPGME in rats and mice (5 M + 5 F/concentration, exposed to 0, 150, 360 or 1010 mg/m^3 (at least partially as aerosol) for 6 h/d, 5 d/week for a total of 9 days) after exposure of up to 1010 mg/m^3 (Miller et al., 1985). Slight alterations in the liver of male mice were considered to be an adaptive response and not considered adverse.

There is no evidence for genotoxic effects of TPGME from limited *in vitro* data or from read-across with other propylene glycol ethers. Propylene glycol methyl ether (1-Methoxypropan-2-ol) was not carcinogenic in an inhalation study with rats and mice.

Depending on the structure of the isomer, propylene glycol ethers may cause developmental toxicity and teratogenicity, mediated by the metabolic formation of 2-methoxypropionic acid.

In a prenatal developmental toxicity study (equivalent or similar to OECD guideline 414) with inhalation exposure of pregnant Sprague-Dawley rats on GD 6-15 to an aerosol of TPGME (CAS No. 25498-49-1 or 20324-33-8), no evidence of developmental toxicity or systemic toxicity to dams were observed up to the highest concentration of 1000 mg/m^3 . However, a high incidence (15/25) of muzzle staining in dams at the highest concentration indicated a local irritation effect (Breckenridge et al., 1985).

No developmental toxicity study is available with TPGME with a second species, especially with rabbits which are known to be more sensitive than rats to developmental and teratogenic effects of teratogenic isomers of glycol ethers. However, a prenatal developmental toxicity study with dipropylene glycol methyl ether (DPGME, CAS No. 34590-94-8) with rabbits revealed no such effects up to the highest tested concentration of 1850 mg/m^3 (300 ppm), which is even higher than the highest tested concentration of TPGME in rats (ECHA Dissemination, 2018).

Rationale for starting point

The NOAEC of 1010 mg/m^3 (120 ppm) from a subacute inhalation toxicity study with rats and mice (Miller et al., 1985) served as a POD for the derivation of an EU-LCI value. The only effects observed in this study were regarded as adaptive and not as adverse. The study is not published, but described in sufficient detail in OECD SIDS (2003) and in the REACH registration dossier (ECHA Dissemination, 2018).

Rationale for Extrapolation factors

- Factor for adjustment for exposure duration: 5.6
- Adjusted study length factor: 6 (subacute exposure)
- Interspecies differences: 2.5 (interspecies factor for systemic effects)
- Intraspecies differences: 10 (default value)

Total extrapolation factor is: 840, leading to a value of 1010000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: $840 = 1200 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

A very similar value of 1250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ may be derived from the NOAEC of 300 mg/m^3 (75 mg/m^3 for continuous exposure) for slight local irritation in pregnant rats observed in a prenatal developmental toxicity study, taking into account an extrapolation of 6 for study length (subacute to chronic), of one for interspecies differences (local irritating effect) and of 10 for intraspecies extrapolation. This study is not published, but described in sufficient detail in the OECD SIDS (2003) and in the REACH registration dossier (ECHA Dissemination, 2018).

The following EU-LCI is proposed for tripropylene glycol monomethyl ether: 1200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

No odour thresholds are available for TPGME. However, TPGME is described to be nearly odourless.

References

Breckenridge C, Collins C, Robinson K, et al. (1985) A teratological study of inhaled Dowanol TPM in the albino rat. Bio-Research Laboratories Ltd. Confidential report of the Dow Chemical Company, August 2, 1985. Cited in OECD-SIDS (2003) and ECHA Dissemination (2018).

CARB (2010) Draft Interim REL March 2010. Tripropylene Glycol Methyl Ether (CAS 25498-49-1). California Air Resources Board (CARB). <https://www.arb.ca.gov/consprod/regact/2010ra/tpm25498491.pdf>

EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.

<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>

ECHA Dissemination (2018) [2-(2-methoxymethylethoxy)methylethoxy]propanol (Tripropylene glycol monomethyl ether, TPGME). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13199>

Miller R, Lomax LG, Calhoun L, Kociba R (1985) Tripropylene Glycol Monomethyl Ether: 2-Week aerosol inhalation toxicity study in rats and mice. Confidential report of the Dow Chemical Company, November 12, 1985. Unpublished report. Cited in OECD SIDS (2003) and ECHA Dissemination(2018)

OECD SIDS (2003) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 17: Propylene Glycol Ethers. UNEP Publications.
<http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=3704D755-7B47-41B5-8EAE-B7E0E98F5479>