

**Ausgabe: Dezember 2006**

Stand: Oktober 2006

**2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol  
(CAS-Nr.: 111-90-0)**35 mg/m<sup>3</sup> 6 ppm

Spitzenbegrenzungskategorie I: Überschreitungsfaktor 2

**1 Stoffcharakterisierung**

|                                                |                                                                                                            |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Summenformel:                                  | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>                                                              |
| Strukturformel:                                | H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| Molekulargewicht:                              | 67,82 g/Mol                                                                                                |
| CAS-Nr.:                                       | 111-90-0                                                                                                   |
| Schmelzpunkt:                                  | -90 bis -47 °C                                                                                             |
| Siedepunkt:                                    | 190 bis 205 °C                                                                                             |
| Wasserlöslichkeit:                             | in jedem Verhältnis mischbar                                                                               |
| Verteilungskoeffizient (log P <sub>OW</sub> ): | -0,8 (berechnet)                                                                                           |
| Umrechnungsfaktoren:                           | 1 ppm = 5,48 mg/m <sup>3</sup><br>1 mg/m <sup>3</sup> = 0,18 ppm                                           |

Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in HCN (1996, 2003), EC/ECB (2000), AGS (2002) und insbesondere BGChemie (1995). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien mit wiederholter Belastung und die Studien zu den Endpunkten. Cancerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität (CMR). Die Studien, die zu den CMR-Endpunkten durchgeführt wurden, wurden vom AGS (2002) im Hinblick auf die Einstufung bewertet. Eine Einstufung zu den CMR-Endpunkten ist nicht erforderlich.

**2 Toxikokinetik/Metabolismus**

Informationen hierzu sind in den oben genannten Reviews enthalten.

**3 Akute Toxizität**

Informationen hierzu sind in den oben genannten Reviews enthalten.

#### **4 Reizwirkung/Ätzwirkung**

Informationen hierzu sind in den oben genannten Reviews enthalten.

#### **5 Sensibilisierung**

Informationen hierzu sind in den oben genannten Reviews enthalten.

#### **6 Toxizität nach wiederholter Belastung**

##### **Erfahrungen am Menschen nach wiederholter inhalativer Exposition**

Berichte zur Exposition des Menschen nach wiederholter inhalativer Exposition liegen nicht vor.

##### **Tierexperimentelle Befunde nach wiederholter inhalativer Exposition**

Je 12 männliche Ratten wurden über 4 Monate (24 h/d) gegen 0, 1, 5, 25 mg/m<sup>3</sup> Ethyldiglykol exponiert (Krotov et al. 1981, publiziert in Gig. Sanit.). Es fehlen u. a. Angaben zur Reinheit des Stoffes, Konzentrationsmessungen, genaue Angaben zur Zahl der untersuchten Tiere, zur Dosisabhängigkeit sowie zur Reversibilität der Befunde. Aufgrund schwerwiegender Mängel hinsichtlich der Durchführung und Dokumentation wird die Studie nicht berücksichtigt (Details s. BGChemie 1995).

In einer inhalativen Teratogenitätsstudie wurden 21 trächtige Sprague-Dawley-Ratten gegen die maximal erreichbare Ethyldiglykoldampfkonzentration von 557 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Es zeigten sich keine Wirkungen an den Muttertieren und den Nachkommen. Es wurde allerdings keine histopathologische Untersuchung des Atemtraktes durchgeführt (Nelson et al. 1984).

In einer 5-Tage Dosisfindungsstudie (6 h/d) zur später beschriebenen subakuten Studie wurden Sprague-Dawley-Ratten (5 ♀/5 ♂) gegen 0, 191, 580 und 2216 mg/m<sup>3</sup> „snout-only“ exponiert (HRC 1993). In der hohen Dosierung wurde der Stoff als Aerosol verabreicht (4,6±1,995 µm (MMAD)). Die makroskopische Untersuchung lieferte keine toxikologisch signifikanten Veränderungen. Eine histopathologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Ethyldiglykol wurde in einer inhalativen 4-Wochenstudie (5 d/w, 6 h/d) an Sprague-Dawley-CD-Ratten (5 ♀/5 ♂) „snout-only“ verabreicht (Hardy et al. 1997, HCR 1993 und BGChemie 1995). Die gemessenen Konzentrationen betragen 0, 85, 274 und 1062 mg/m<sup>3</sup>. In der obersten Dosierung lag Ethyldiglykol ca. zu 50% als Dampf und zu 50% als Aerosol mit einem Tröpfchendurchmesser von 3,8±1,7 µm (MMAD) vor. Bei 85 und 274 mg/m<sup>3</sup> lag Ethyldiglykol dampfförmig vor. Relevante Veränderungen der Körpergewichte, der Organgewichte, des Futter- und Wasserverbrauchs, der klinischen, hämatologischen oder biochemischen Parameter wurden nicht beobachtet. Makroskopisch waren ebenfalls keine Schäden nachweisbar. Die histopathologische Untersuchung zeigte in der mittleren Dosis nur fokale Nekrose am ventralen Kehlkopfknorpel bei 2/10 Tieren und in der oberen Dosierung fokale Nekrose bei 3/10 Tieren (siehe Tabelle 1). Die Wirkung wurde nur bei männlichen

Tieren beobachtet und zeigte sich als blasse Färbung, ein Einfluss auf die Form oder Position des kleinen Knorpelstücks ist in der Abbildung in Hardy et al. (1997) nicht zu erkennen. Das darüber liegende Plattenepithel war nicht geschädigt. Historische Kontrolldaten für die durch Ethyldiglykol verursachten Wirkungen am Kehlkopf der Ratten sind nicht bekannt. Für die Plattenepithelmetaplasie, einem häufigeren Larynxeffekt, sind Informationen zu den Inzidenzen in Kontrolltieren vorhanden. Je nach Laboratorium werden Inzidenzen von <1% bis 10% (Lewis 1991) genannt. Zusammenfassend erscheinen die Larynxeffekte, die bei 2/10 bzw. 3/10 Tieren auftraten, als leichte Veränderungen, deren Entstehungsmechanismus nicht ausreichend plausibel ist, die nur in einem Geschlecht aufgetreten sind und deren biologische Relevanz für den Menschen nicht gesichert ist. Die Veränderungen werden nicht als relevant für die Ableitung des Grenzwertes bewertet.

In der oberen Dosierung zeigten sich bei 4/10 Tieren (1 Männchen und 3 Weibchen) minimale eosinophile zytoplasmatische Inklusionen im olfaktorischen Epithel (siehe Tabelle 1). Spuren eosinophiler zytoplasmatischer Inklusionen im olfaktorischen Epithel wurden in allen dosierten Tieren und den Kontrolltieren beobachtet. Degenerative Veränderungen wurden in den betroffenen Zellen nicht beobachtet. Die eosinophilen zytoplasmatischen Inklusionen im olfaktorischen Epithel werden aufgrund der minimalen Ausprägung nicht als relevant für die Ableitung eines Grenzwertes eingeschätzt. Insgesamt ergibt sich ein NOAEL von 1062 mg/m<sup>3</sup>. Systemische oder relevante lokale Wirkungen bzw. ein LOAEL wurden nicht beobachtet.

## 7 Fertilitätsminderung

In einer älteren 3-Generationenstudie in Wistar-Ratten, die 0, 10, 40, 200 und 950 mg/kg KG/d erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktion, jedoch bei 950 mg/kg Wirkungen auf Dünndarm, Leber und Niere nachgewiesen (Mellon Institute 1944a, Smyth et al. 1964). Aufgrund einer zu kurzen Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse bzw. aufgrund von Widersprüchen zwischen der textlichen und tabellarischen Darstellung ist die Relevanz der Studie für die Bewertung sehr eingeschränkt.

In einer oralen Continuous-Breeding-Studie, die über 2 Generationen geführt wurde, erhielten CD-1-Mäuse Ethyldiglykol im Trinkwasser. Unter der Annahme, dass die Maus 7 ml Trinkwasser pro 40 g Körpergewicht aufnimmt errechnen Williams et al. (1990) Dosierungen von 0, 440, 2200 und 4400 mg/kg KG/d. Morrissey et al. (1989) machen für die gleiche Studie Dosisangaben von 0, 690, 3240 und 6200 mg/kg KG/d, wobei sich diese Dosierungen wahrscheinlich auf die realen Daten für Wasseraufnahme und Körpergewicht beziehen. Bei 690 und 3240 mg/kg KG/d wurden keine dosisabhängigen, signifikanten Wirkungen beobachtet. In der Hochdosisgruppe von 6200 mg/kg war die Wasseraufnahme der männlichen Tiere zunächst erniedrigt, im späteren Verlauf erhöht, außerdem wurde bei den männlichen Tieren der F<sub>0</sub>-Gruppe ein verzögerter Körpergewichtszuwachs beobachtet. Das Geburtsgewicht der weiblichen Nachkommen war geringfügig erniedrigt, ferner war das relative Lebergewicht erhöht und das relative Gehirngewicht erniedrigt. Histopathologische Veränderungen wurden in den Organen nicht gefunden. Eine Beeinträchtigung der Reproduktion (Zahl der Neugeborenen/Wurf, Paarungsverhalten, Geschlechtsverteilung, Gewicht der

Nachkommen, Histologie des Ovar, Ovidukt, Uterus und Vagina, Hoden, Epididymis, Prostata) wurde nicht beobachtet. Lediglich eine Reduzierung des Anteils motiler Spermien wurde in der F1-Generation nachgewiesen (BGChemie 1995). Dieser isolierte Befund im Hochdosisbereich ohne weitere unterstützende histologische Schäden oder veränderte Fertilitätsparameter wird nicht als spezifisches fertilitätsminderndes Potenzial gewertet.

In einer älteren 2-Jahres-Fütterungsstudie in Ratten (Morris et al. 1942) wurden bei der einzigen, geprüften Dosis von ca. 1000 mg/kg KG/d (8 ♀/12 ♂) neben Schäden an Leber, Gallengang und Niere ein Hodenödem bei einigen Tieren festgestellt. In einer weiteren älteren 90-Tage-Fütterungsstudie in Ratten, denen Dosierungen von 0, ca. 200, ca. 800 und ca. 4000 mg/kg KG/d (12 ♀/12 ♂) verabreicht wurden, wurden bei der höchsten Dosis von ca. 4000 mg/kg KG/d neben Wirkungen auf Leber und Niere und klinisch/chemischen Veränderungen Hodenödeme festgestellt. Die Wirkungen auf die Hoden wurden in Gegenwart weiterer systemischer Wirkungen und im Hochdosisbereich beobachtet.

Die niedrigste Dosis, die zu einer Wirkung an den Gonaden führte, war die Dosis von 1000 mg/kg KG/d der chronischen Fütterungsstudie. 1000 mg/kg KG/d würden unter der Annahme äquivalenter systemischer Verfügbarkeiten bei einem Atemvolumen der Ratte von 0,8 l/min/kg einer Luftbelastung von ca. 3500 mg/m<sup>3</sup> (6 h) entsprechen. Da der Startpunkt der Grenzwertableitung von 1062 mg/m<sup>3</sup> (s. u.) noch einer Zeitextrapolation unterworfen wird, wird deutlich, dass die lokalen Wirkungen bei der Grenzwertsetzung als Schlüsseffekt zu betrachten sind. Eine relevante fertilitätsmindernde Wirkung liegt nicht vor.

## **8 Fruchtschädigung**

Eine inhalative Teratogenitätsstudie mit einer Belastung von ca. 557 mg/m<sup>3</sup> bzw. eine dermale Teratogenitätsstudie mit einer Dosis von ca. 6000 mg/kg KG lieferten keine Belege für ein reproduktionstoxisches Potenzial. In einem Chernoff-Kavlocktest an der Maus war nach oraler Gabe der deutlich maternaltoxischen Dosis von 5500 mg/kg KG das Geburtsgewicht der Jungtiere leicht reduziert. Spätestens 3 Tage nach der Geburt entsprach das Körpergewicht der Jungtiere dem der Kontrolltiere (BGChemie 1995).

Eine für die Ableitung des Grenzwertes relevante entwicklungsschädigende Wirkung liegt nicht vor.

## **9 Mutagenität**

Ethyldiglykol erwies sich in vitro im Amestest in 3 Studien, die Konzentrationen  $\geq 5$  mg/Platte mit und ohne metabolische Aktivierung prüften, als negativ. In einem weiteren Amestest, der Konzentrationen bis zu ca. 1000 mg/Platte prüfte, wurde mit und ohne metabolische Aktivierung ein schwach positives Ergebnis erzielt, eine Verdopplung der Mutationsrate wurde nicht erreicht. Da Angaben zu Lösungsmittelkontrollen und zur Zytotoxizität fehlen und widersprüchliche Angaben zum verwendeten S9-Mix vorliegen, bestehen Unsicherheiten bezüglich dieses Studienergebnisses. In vitro Untersuchungen in *Saccharomyces cerevisiae* lieferten

ebenfalls negative bzw. fraglich positive Ergebnisse. In vivo ergab sich im Mikronukleustest an männlichen Mäusen kein Hinweis auf eine chromosomenschädigende Wirkung. Der Test wurde an 2 Tagen i. p. mit Dosierungen von ca. 2 g/kg KG/d durchgeführt (BGChemie 1995, HCN 1995). Basierend auf diesen Ergebnissen wird ein für die Ableitung des Grenzwertes relevantes, mutagenes Potenzial nicht erwartet.

## 10 Kanzerogenität

Verschiedene orale chronische Studien liefern keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial. Die Studien entsprechen allerdings nicht aktuellen Studien-Guidelines (BGChemie 1995). Eine für die Ableitung des Grenzwertes relevante karzinogene Wirksamkeit liegt nicht vor.

## 11 Sonstige Daten

Es liegen keine für die Ableitung des Grenzwertes erforderliche Informationen vor.

## 12 Ableitung des Grenzwertes

Startpunkt der Grenzwertableitung ist der NOAEL von 1062 mg/m<sup>3</sup>. Die Veränderungen am Kehlkopf und die Inklusionen im olfaktorischen Epithel werden nicht als relevant für die Ableitung des Grenzwertes eingeschätzt. Die Dosis lag in der betreffenden Studie ca. zu 50% als Dampf und zu 50% als Aerosol mit einem Tröpfchendurchmesser von 3,8±1,7 µm (MMAD) vor. Aufgrund der inhalativen Exposition der Ratten ergibt sich für die Interspeziesextrapolation ein Faktor von 1, die Zeitextrapolation wird mit dem Standardfaktor von 1/6 durchgeführt, da keine stoffspezifischen Informationen vorliegen. Als abschließender Faktor für Intra- und Interspeziesvariabilität wird der Standardfaktor 1/5 verwendet (Anon 1998).

Extrapolationsschritte:

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| Interspeziesextrapolation           | 1   |
| Zeitextrapolation                   | 1/6 |
| Intra- und Interspeziesvariabilität | 1/5 |

$$1062 \text{ mg/m}^3 \times 1/6 \times 1/5 = 35 \text{ mg/m}^3$$

Es resultiert ein Grenzwert von 35 mg/m<sup>3</sup>. Bei dieser Konzentration ist Ethyldiglykol dampfförmig (s. Beschreibung der Studie von Hardy et al. 1997). Der Grenzwert von 35 mg/m<sup>3</sup> entspricht 6 ppm.

Relevante Wirkungen wurden in der zentralen Studie von Hardy et al. 1997 bis zur höchsten geprüften Konzentration nicht nachgewiesen. Die eosinophilen Inklusionen in der Nase deuten jedoch an, dass bei höheren Belastungen mit lokalen Wirkungen zu rechnen ist, so dass bezüglich der Spitzenbegrenzung eine Einordnung in die Kategorie I angemessen erscheint. Da ein LOAEL nicht bestimmt wurde und ein steiler Anstieg der Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgrund der vorliegenden Informationen nicht erwartet wird, wird ein Überschreitungsfaktor von 2 als angemessen betrachtet.

### 13 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1: Inzidenzen der Wirkungen im Atemtrakt der 4-Wochenstudie in der Ratte

weibliche Ratten

|                                                                               | 0 mg/m <sup>3</sup> | 85 mg/mg <sup>3</sup> | 274 mg/m <sup>3</sup> | 1062 mg/m <sup>3</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Nase <sup>a</sup>                                                             | 5/5                 | 5/5                   | 5/5                   | 5/5                    |
| - Spuren eosinophiler zytoplasmatischer Inklusionen im olfaktorischen Epithel | 3                   | 3                     | 1                     | 2                      |
| - Minimale eosinophile zytoplasmatische Inklusionen im olfaktorischen Epithel | 0                   | 0                     | 0                     | 3                      |
|                                                                               |                     |                       |                       |                        |
| Larynx <sup>a</sup>                                                           | 5/5                 | 5/0                   | 5/0                   | 5/5                    |
| - Foci einer Nekrose des ventralen Kehlkopfknorpels                           | 0                   | -                     | -                     | 0                      |

männliche Ratten

|                                                                               | 0 mg/m <sup>3</sup> | 85 mg/mg <sup>3</sup> | 274 mg/m <sup>3</sup> | 1062 mg/m <sup>3</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Nase <sup>a</sup>                                                             | 5/5                 | 5/5                   | 5/5                   | 5/5                    |
| - Spuren eosinophiler zytoplasmatischer Inklusionen im olfaktorischen Epithel | 2                   | 1                     | 2                     | 3                      |
| - Minimale eosinophile zytoplasmatische Inklusionen im olfaktorischen Epithel | 0                   | 0                     | 0                     | 1                      |
|                                                                               |                     |                       |                       |                        |
| Larynx <sup>a</sup>                                                           | 5/5                 | 5/5                   | 5/5                   | 5/5                    |
| - Foci einer Nekrose des ventralen Kehlkopfknorpels                           | 0                   | 0                     | 2                     | 3                      |

a: Zahl der exponierten Tiere/Zahl der untersuchten Tiere

-: nicht histopathologisch untersucht

### 14 Literatur

- [1] AGS (2002) Bewertung der CMR-Eigenschaften in TRGS 905 [http://www.baua.de/prax/ags/trgs905\\_111\\_90\\_0.pdf](http://www.baua.de/prax/ags/trgs905_111_90_0.pdf)
- [2] Anon (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt 10/98, 74-76
- [3] BGChemie (1995) Ethyldiglycol Nr. 61; Toxikologische Bewertung 12/95 ISSN 0937-4248

- [4] EC-ECB (2000) IUCLID-Datensatz, <http://ecb.jrc.it/esis>
- [5] Hardy et al. (1997) Twenty-eight-day repeated-dose inhalation exposure of rats to diethylene glycol monoethyl ether, *Fund Appl Toxicol*, 38, 143-147
- [6] HCN (1996) Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS): Ethyleneglycol ethers; publication no. 1996/01 WGD
- [7] HCN (2003) Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Diethyleneglycol (mono)alkylethers; publication no. 2003/10 OSH
- [8] HRC (Huntington Research Centre Ltd.) (1993) Diethylene glycol monoethyl ether, 28-day inhalation toxicity study in rats unveröffentlichter Bericht Nr. BGH 33/920364 im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- [9] Krotov et al. (1981) Toxicological properties of ethers of diethylene glycol (carbitols) with regard to the conservation of the atmosphere air (englische Übersetzung aus dem Russischen) *Gig. Sanit.*, 2, 14-17 in: *BGChemie* (1995)
- [10] Lewis (1991) Morphological assessment of pathological changes within the rat larynx *Toxicologic pathology*, 19, 4 352-357
- [11] Mellon Institute of Industrial Research (1944) Two-year oral doses of „carbitol“ solvent to rats NTIS/OTS 0516797 in: *BGChemie* (1995)
- [12] Morrissey et al. (1989) Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 13, 747-777 in: *BGChemie* (1995)
- [13] Nelson et al. (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four industrial glycol ether solvents in rats. *Environ. Health Perspect.*, 57, 261-271 in: *BGChemie* (1995)
- [14] OECD (2005) SIDS initial assessment report, CAS 111-90-0 <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
- [15] Williams et al. (1990) Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fund. Appl. Toxicol.* 14, 622-635 in: *BG Chemie* (1995)