

**Ausgabe: Juni 2008**

Stand: Mai 2008

**Oxidipropanol (Dipropylenglykol)**  
**(CAS-Nr.: 25265-71-8)****1 AGW**67 mg/m<sup>3</sup> E

Spitzenbegrenzung: Kategorie II Überschreitungsfaktor 8

Bemerkung Y

**2 Stoffcharakterisierung**

Summenformel:	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
Molekulargewicht:	134,2 g/Mol
CAS-Nr.:	25265-71-8
Schmelzpunkt:	< -39°C
Siedepunkt:	231,9°C (bei 1013 hPa)
Wasserlöslichkeit:	mit Wasser mischbar
Verteilungskoeffizient (log P <sub>OW</sub> ):	-1,486 (ber.); -0,69

Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in der MAK-Begründung Dipropylenglykol. Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung des AGW relevanten Studien.

**3 Toxikokinetik/Metabolismus**

Daten zur Toxikokinetik sind in der MAK-Begründung Dipropylenglykol beschrieben. Zum Metabolismus von Dipropylenglykol liegen keine Daten vor.

**4 Akute Toxizität**

Dampf- und Aerosolkonzentrationen von 6000 oder 8000 mg Dipropylenglykol/m<sup>3</sup> waren für Ratten und Meerschweinchen nicht letal. Nach oraler Applikation wurde für Ratten eine LD<sub>50</sub> von etwa 16 000 mg/kgKG ermittelt.

**5 Reizwirkung/Ätzwirkung**

Dipropylenglykol führte beim Menschen und im Tierversuch zu keiner bzw. geringer Reizwirkung an der Haut. Am Kaninchenauge wurde eine sehr leichte Reizwirkung ermittelt.

## 6 Sensibilisierung

Es liegen keine Hinweise auf eine relevante sensibilisierende Wirkung von Dipropylenglykol vor.

## 7 Toxizität nach wiederholter Belastung

### Ratte

In einer 2-jährigen Trinkwasserstudie lag der NOAEL bei männlichen Ratten bei 115 mg/kgKG/d. Bei Weibchen lag dieser bei 140 mg/kgKG/d (NTP 2004). Bei der höchsten Dosis von 3040 mg/kgKG/d (Männchen) bzw. 2330 mg/kgKG/d (Weibchen) trat bei den männlichen Tieren Letalität, insbesondere ab der 61. Woche, auf (kein Männchen überlebte). Neben Körpergewichtsverminderungen (um 28%), trat bei den Männchen bei dieser Dosis Nephropathie, Leberentzündungen, Gallengangshyperplasie, Entzündungen der Speicheldrüsen sowie Degeneration und Atrophie des olfaktorischen Epithels auf. Bei den Weibchen der hohen Dosisgruppe wurde neben Körpergewichtsverminderungen (um 15%) Gallengangshyperplasie und Degeneration des olfaktorischen Epithels festgestellt. Die mittlere Dosis von etwa 500 mg/kgKG/d führte bei Männchen zu Nephropathie und Lebertoxizität (Entzündungen, basophile Foci) und bei weiblichen Tieren wurden klarzellige und basophile Foci in der Leber beschrieben. Nach subchronischer Verabreichung von Dipropylenglykol im Trinkwasser wurde für männliche bzw. weibliche Ratten ein NOAEL von 425 bzw. 460 mg/kgKG/d ermittelt (NTP 2004).

### Maus

Bei Mäusen, die Dipropylenglykol im Trinkwasser über 2 Jahre erhielten wurde ein NOAEL von ca. 1000 mg/kgKG/d ermittelt (NTP 2004). Die höchste Dosis von ca. 2000 mg/kgKG/d führte lediglich zu einer Verminderung des Körpergewichtes. Es wurden keine behandlungsbedingten histopathologischen Befunde festgestellt.

In einer subchronischen Trinkwasserstudie mit Mäusen lag der NOAEL bei 715 mg/kgKG/d (Männchen) bzw. bei 1230 mg/kgKG/d (Weibchen) (NTP 2004). Bei höheren Dosierungen wurden erhöhte Lebergewichte festgestellt. Signifikante minimale bis leichte zentrilobuläre Hypertrophie der Leber trat bei Männchen ab 4790 mg/kgKG/d und bei Weibchen bei 14700 mg/kgKG/d auf.

### Hund

Insgesamt 4 Hunde erhielten Dipropylenglykol per Schlundsonde (Hanzlik et al 1939). Ein Hund erhielt 6 Dosierungen von 1,5 ml/kgKG (Gesamtdosis 9,23 g/kgKG), zwei Hunde erhielten 6 Dosierungen von 2 ml/kgKG (Gesamtdosis 12,3 g/kgKG) und ein Hund erhielt 4 Dosierungen von 5 ml/kgKG (Gesamtdosis 20,5 g/kgKG). Bei der Sektion wurden bei 4 Tieren minimale Leberschäden festgestellt. Zwei Tiere wiesen mäßige degenerative Schädigungen an den Nierentubuli auf.

## **Kaninchen**

Bei Kaninchen, die Dipropylenglykol intravenös über 1-21 Tage (k.w.A.) erhielten wurde bei 2 ml/kgKG kein Effekt gesehen. Bei 4 ml/kgKG/d traten bei 50% der Tiere Veränderungen an der Niere (nicht näher spezifiziert) und 40% Mortalität auf (OECD 2001).

## **8 Fertilitätsminderung**

Es liegen keine Verpaarungsstudien mit Dipropylenglykol vor. In einer 90-Tage Trinkwasserstudie führte die höchste Dosis von etwa 12800 mg/kgKG/d bei deutlicher Allgemeintoxizität u.a. zu Hodenatrophie bei Ratten (NTP 2004).

## **9 Fruchtschädigung**

Bei Ratten wurden nach Schlundsondenapplikation von bis zu 5000 mg Dipropylenglykol/kgKG/d an den Tagen 6 bis 15 der Trächtigkeit keine entwicklungsschädigenden Wirkungen festgestellt. Ab 2000 mg/kgKG/d wurden Anzeichen von maternaler Toxizität beobachtet. Bei Kaninchen führten Dosierungen von bis zu 1200 mg Dipropylenglykol/kgKG/d an den Tagen 6 bis 19 der Trächtigkeit weder zu Entwicklungsschädigungen bei den Nachkommen noch zu maternaler Toxizität.

## **10 Mutagenität**

Dipropylenglykol war nicht mutagen in in vitro Tests und in einem Mikrokerntest mit Mäusen nach oraler Gabe von bis zu 2000 mg Dipropylenglykol/kgKG.

## **11 Kanzerogenität**

In den unter Nummer 7 beschriebenen 2-Jahresstudien konnte bei Ratten und Mäusen keine behandlungsbedingte kanzerogene Wirkung von Dipropylenglykol nachgewiesen werden.

## **12 Sonstige Daten**

entfällt

## **13 Ableitung des Grenzwertes**

Für Mäuse wurde ein chronischer NOAEL von etwa 1000 mg/kgKG/d ermittelt. Die höchste Dosis von 2000 mg/kgKG/d führte bei Mäusen lediglich zu verminderten Körpergewichten. Der niedrigste tierexperimentelle NOAEL liegt bei 115 mg/kgKG/d und wurde in einer chronischen Trinkwasserstudie mit Ratten ermittelt. Da deutliche

Empfindlichkeitsunterschiede zwischen Maus und Ratte vorliegen und der niedrigste NOEL als Startpunkt für die AGW-Ableitung dient, wird der Standardvariabilitätsfaktor von 5 auf 3 abgesenkt. Versuche mit weiteren Spezies wie Hund und Kaninchen sind nicht aussagekräftig und entsprechen in ihrer Qualität nicht heutigen Studienanforderungen (Studien mit Hunden: geringe Tierzahl pro Dosis getestet; fehlende Angabe ob Kontrolle mitgeführt wurde; Dauer der Exposition gering (4-6 Dosierungen) und keine Angabe zu Beobachtungszeit; keine Angabe, welche Dosierung mit welchen Effekten verknüpft war; Studien mit Kaninchen: u.a. keine genaueren Angaben zu Dauer der Exposition).

Ausgehend vom chronischen NOAEL 115 mg/kgKG/d wird ein AGW von 67 mg/m<sup>3</sup> (Faktor 4 für Allometrie, Faktor 3 für Variabilität) festgesetzt.

Hinweise auf relevante dermale Resorption oder allergene Wirkung liegen nicht vor. Eine Kennzeichnung mit „H“ oder „Sa / Sh“ erfolgt daher nicht. Da in Studien mit Ratten und Kaninchen keine entwicklungstoxischen Effekte auftraten, wird die Bemerkung „Y“ vergeben.

Da systemische Wirkungen im Vordergrund stehen, erfolgt die Zuordnung zu Kurzzeit-Kategorie II. Als Überschreitungsfaktor wird 8 festgelegt, da auch bei hohen Konzentrationen (> 1000 mg / m<sup>3</sup>) keine akute Toxizität beobachtet wurde.

## 14 Abbildungen und Tabellen

entfällt.

## 15 Literatur

- [1] Hanzlik et al. (1939) Toxicity, fats, and excretion of propylene glycol and some other glycols J. Pharmacol. Exp. Ther. 67, 101-113 zitiert in: NTP TR No. 511, 2004
- [2] OECD (2001) SIDS dipropylene glycol zitiert in: MAK-Begründung Dipropylenglykol
- [3] Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dipropylene Glycol (CAS No. 25265-71-8) in F344/N Rats and B6C3F<sub>1</sub>Mice (Drinking Water Studies) National Toxicology Program (NTP) Technical Report Series No. 511, 2004
- [4] Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten (MAK-Begründung) Dipropylenglykol, 42. Lieferung 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA