

Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit

Forschungskennzahl [3715 61 288 0]  
UBA-FB-00 [trägt die UBA-Bibliothek ein]

## **Toxikologische Basisdaten und Textentwürfe für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für 2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentandiol monoisobutyrat, 2,2,4- Trimethylpentandiol diisobutyrat, 2-Methyl-1- propanol, 2-Phenoxyethanol, Isopropylbenzol**

Dr. Axel Wibbertmann  
Dr. Ulrich Wahnschaffe  
Petra Wiedemeier

Fraunhofer ITEM  
Abt. Chemikalienbewertung  
Nikolai-Fuchs-Str. 1  
30625 Hannover

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Oktober 2016

## Kurzbeschreibung

In diesem Projekt wurden für fünf Stoffe toxikologische Daten zusammengestellt und bewertet mit anschließender Ableitung einer Lowest Concentration of Interest (LCI). LCI-Werte ermöglichen eine europaweit einheitliche Bewertung gesundheitlicher Risiken durch Schadstoffe aus Baumaterialien. Die Ableitung dieser Werte erfolgte gemäß ECA Report 29 (ECA-IAQ, 2013).

<b>Stoffname</b>	<b>LCI-Wert (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat	300
2,2,4-Trimethylpentandiol-diisobutyrat	1300
2-Methyl-1-propanol	11000
2-Phenoxyethanol	1300
Isopropylbenzol	1500

## Abstract

In this project for five substances toxicological data were collected and evaluated with subsequent derivation of a Lowest Concentration of Interest (LCI). In Europe, these LCI values can be used for an assessment of health risks from emissions of building materials. The derivation of these values was performed according to ECA Report 29 (ECA-IAQ, 2013).

<b>Chemical name</b>	<b>LCI value (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol monoisobutyrate	300
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate	1,300
2-Methyl-1-propanol	11,000
2-Phenoxyethanol	1,300
Isopropylbenzene	1,500

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	9
Abkürzungsverzeichnis .....	9
1 Zusammenfassung .....	10
1.1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat .....	10
1.2 2,2,4-Trimethylpentandiol-diisobutyrat .....	11
1.3 2-Methylpropan-1-ol .....	11
1.4 2-Phenoxyethanol .....	12
1.5 Isopropylbenzol .....	13
2 Summary .....	16
2.1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol monoisobutyrate .....	16
2.2 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate .....	16
2.3 2-Methylpropan-1-ol .....	17
2.4 2-Phenoxyethanol .....	18
2.5 Isopropylbenzene .....	19
3 Zielstellung .....	21
4 Durchführung der Recherche und Auswahl der relevanten Literatur .....	22
5 Ableitung der EU-LCI-Werte .....	22
6 Stoffdaten .....	23
6.1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat .....	23
6.1.1 Stoffidentifizierung .....	23
6.1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften .....	23
6.1.3 Stoffeigenschaften und Anwendung .....	23
6.1.4 Exposition .....	24
6.1.4.1 Innenraumluft .....	24
6.1.4.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte .....	25
6.1.5 Toxikokinetik .....	25
6.1.6 Wirkungen .....	25
6.1.6.1 Irritation .....	25
6.1.6.2 Wirkungen nach wiederholter Exposition .....	26
6.1.6.3 Reproduktionstoxizität .....	27
6.1.6.4 Kanzerogenität und Gentoxizität .....	27
6.1.6.5 Geruchswahrnehmung .....	27

6.1.6.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen	27
6.1.6.7	Bewertung	27
6.1.6.8	Ableitung des LCI-Wertes	27
6.2	2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat .....	34
6.2.1	Stoffidentifizierung.....	34
6.2.2	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	34
6.2.3	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	34
6.2.4	Exposition .....	35
6.2.4.1	Innenraumluft	35
6.2.4.2	Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte	35
6.2.5	Toxikokinetik .....	35
6.2.6	Wirkungen.....	36
6.2.7	Irritation .....	36
6.2.7.1	Wirkungen nach wiederholter Exposition	36
6.2.7.2	Reproduktionstoxizität	37
6.2.7.3	Kanzerogenität und Gentoxizität	38
6.2.7.4	Geruchswahrnehmung	38
6.2.7.5	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen	38
6.2.7.6	Bewertung	38
6.2.7.7	Ableitung des LCI-Wertes	39
6.3	2-Methylpropan-1-ol .....	44
6.3.1	Stoffidentifizierung.....	44
6.3.2	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	44
6.3.3	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	44
6.3.4	Exposition .....	45
6.3.4.1	Innenraumluft	45
6.3.4.2	Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte	45
6.3.5	Toxikokinetik .....	46
6.3.6	Wirkungen.....	46
6.3.6.1	Irritation	46
6.3.6.2	Wirkungen nach wiederholter Exposition	47
6.3.6.3	Reproduktionstoxizität	47
6.3.6.4	Kanzerogenität und Gentoxizität	48
6.3.6.5	Geruchswahrnehmung	48
6.3.6.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen	48

6.3.6.7	Bewertung	48
6.3.6.8	Ableitung des LCI-Wertes	48
6.4	2-Phenoxyethanol.....	55
6.4.1	Stoffidentifizierung.....	55
6.4.2	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	55
6.4.3	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	55
6.4.4	Exposition.....	56
6.4.4.1	Innenraumluf	56
6.4.4.2	Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte	56
6.4.5	Toxikokinetik.....	56
6.4.6	Wirkungen.....	57
6.4.6.1	Irritation	57
6.4.6.2	Wirkungen nach wiederholter Exposition	57
6.4.6.3	Reproduktionstoxizität	58
6.4.6.4	Kanzerogenität und Gentoxizität	59
6.4.6.5	Geruchswahrnehmung	60
6.4.6.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen	60
6.4.6.7	Bewertung	60
6.4.6.8	Ableitung des LCI-Wertes	60
6.5	Isopropylbenzol.....	65
6.5.1	Stoffidentifizierung.....	65
6.5.2	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	65
6.5.3	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	65
6.5.4	Exposition.....	66
6.5.4.1	Innenraumluf	66
6.5.4.2	Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte	66
6.5.5	Toxikokinetik.....	66
6.5.6	Wirkungen.....	67
6.5.6.1	Irritation	68
6.5.6.2	Wirkungen nach wiederholter Exposition	68
6.5.6.3	Reproduktionstoxizität	69
6.5.6.4	Kanzerogenität und Gentoxizität	69
6.5.6.5	Geruchswahrnehmung	71
6.5.6.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen	71
6.5.6.7	Bewertung	71

6.5.6.8	Ableitung des LCI-Wertes	71
7	Quellenverzeichnis.....	80

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Konzentration von TMPD-MIB in der Innenraumluft .....	24
Tabelle 2:	Konzentration von TMPD-DIB in der Innenraumluft .....	35
Tabelle 3:	Konzentration von 2-Methylpropan-1-ol in der Innenraumluft.....	45
Tabelle 4:	Konzentration von 2-Phenoxyethanol in der Innenraumluft .....	56
Tabelle 5:	Konzentration von Isopropylbenzol in der Innenraumluft .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BG</b>	Bestimmungsgrenze
<b>BMD</b>	Benchmark dose
<b>BMDL<sub>05</sub></b>	Wert des unteren 95%-Vertrauensbereiches der BMD
<b>CHL</b>	Chinese Hamster Lung cells
<b>CHO</b>	Chinese Hamster Ovary cells
<b>CPN</b>	Chronisch progressive Nephropathie
<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority
<b>FOB</b>	Funktionelle Beobachtungs-Batterie
<b>GGT</b>	$\gamma$ -Glutamyl-Transferase
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>HPRT</b>	Hypoxanthin-Phosphoribosyl-Transferase
<b>LCI</b>	Lowest concentration of interest
<b>LOAEC</b>	Lowest observed adverse effect concentration
<b>LOAEL</b>	Lowest observed adverse effect level
<b>NMRI</b>	Naval Medical Research Institute
<b>NOAEC</b>	No observed adverse effect concentration
<b>NOAEL</b>	No observed adverse effect level
<b>NOEL</b>	No observed effect level
<b>POD</b>	Point of departure
<b>TMPD-MIB</b>	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutytrat
<b>TMPD-DIB</b>	2,2,4-Trimethylpentandiol-diisobutytrat
<b>UDS</b>	Unplanmäßige DNA-Synthese

# 1 Zusammenfassung

Ziel dieses Projektes ist eine Zusammenstellung und Bewertung toxikologischer Daten für fünf Stoffe mit nachfolgender Ableitung einer Lowest Concentration of Interest (LCI).

## 1.1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat

2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat (TMPD-MIB) ist eine farblose Flüssigkeit mit schwachem Geruch, die hauptsächlich als Hilfsmittel in Latexfarben und als Zwischenprodukt bei chemischen Synthesen verwendet wird.

Bei Messungen in Innenräumen lagen die Konzentrationen von TMPD-MIB im Median bei  $<2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mit Maximalwerten von bis zu  $12000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Toxikokinetische Studien mit TMPD-MIB nach inhalativer oder oraler Exposition liegen nicht vor, es wird aber angenommen, dass TMPD-MIB ähnlich wie das verwandte 2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat (TMPD-DIB) metabolisiert wird (siehe Kapitel 1.2).

Zu gesundheitlichen Wirkungen von TMPD-MIB beim Menschen liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor. Im Tierversuch wirkte TMPD-MIB leicht haut- bzw. augenreizend und nicht hautsensibilisierend. Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition fehlen. Bei Ratten führte die wiederholte orale Verabreichung ab einer Dosis von  $300 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag}$  zu signifikant verminderten mittleren Hämoglobin- und Kreatinin-Werte. Die gleichzeitig beschriebenen Leber- und Niereneffekte werden als adaptiver Hochdosis-Effekt (Enzyminduktion) bzw. als  $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie gesehen. In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden bei den Nachkommen nach oraler Gabe bis zur höchsten getesteten Dosis von  $1000 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag}$  keine adversen Effekte beobachtet. Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine Angaben vor. TMPD-MIB zeigte im Ames Test keine mutagene Wirkung und auch ein *in vivo* Mikronukleus-Test ergab keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung.

Da zur Wirkung von TMPD-MIB auf den Menschen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vorliegen und auch tierexperimentelle Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition fehlen, wurde zur Ableitung des LCI-Wertes eine Studie mit oraler Verabreichung an Ratten herangezogen. Die Tiere erhielten TMPD-MIB via Schlundsonde in Dosierungen von  $0-1000 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag}$  über maximal 51 Tage und hier führte eine Dosis von  $\geq 300 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag}$  zu signifikant verminderten Hämoglobin- und Kreatinin-Werten. Die auch in weiteren Studien beschriebenen Lebereffekte können als adaptiver Hochdosis-Effekt (Enzyminduktion) und die Niereneffekte als Anzeichen einer  $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie gesehen werden. Als Basis für die Ableitung des LCI-Wertes wurde ein NOAEL von  $100 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag}$  genommen. Umgerechnet auf eine 24-stündige inhalative Exposition ergibt sich als POD ein Wert von  $86,96 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $100 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag} \div 1,15 \text{ m}^3/\text{kg KG}$ ). Für die Extrapolation wurden die Standardfaktoren benutzt, d.h. Faktor 6 zur Extrapolation von subakuter auf chronische Exposition, Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation, Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation und Faktor 2 zur Qualität der Daten.

**Insgesamt ergibt sich ein Faktor von  $6 * 2,5 * 10 * 2 = 300$ , woraus sich ein LCI-Wert (gerundet) von  $86,96 \text{ mg}/\text{m}^3 \div 300 = 300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  errechnet.**

## 1.2 2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat

2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat (TMPD-DIB) ist eine farblose Flüssigkeit mit schwachem Geruch, die hauptsächlich als Weichmacher bei der Produktion von Plastik, Vinylprodukten und als Bindemittel in Latexfarben eingesetzt wird.

Bei Messungen in Innenräumen lagen die Konzentrationen von TMPD-DIB im Median bei  $<4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mit Maximalwerten von bis zu  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Zur Toxikokinetik liegen nur Daten nach oraler Gabe an Ratten vor, hier wurde TMPD-DIB gut resorbiert und der überwiegende Teil der verabreichten Dosis (bis zu ca. 70%) innerhalb von 10 Tagen mit dem Urin ausgeschieden, ein Großteil davon bereits innerhalb von 72 Stunden. Eine Akkumulation im Körper ist daher nicht zu erwarten und als Metabolite wurden neben unverändertem TMPD-DIB das 2,2,4-Trimethyl-1,3-Pentandiol und dessen Monohydrat, 2,2,4-trimethyl-3-hydroxypentansäure sowie die entsprechenden Glucuronid- und Sulfat-Konjugate nachgewiesen.

Zu gesundheitlichen Wirkungen von TMPD-DIB beim Menschen liegen keine relevanten Daten vor. Im Tierversuch wirkte TMPD-DIB nicht hautreizend bzw. leicht augenreizend und sowohl im Tierversuch als auch in Untersuchungen mit Probanden nicht hautsensibilisierend. Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition im Tierversuch liegen nicht vor. Nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten von 0-750 mg/kg KG/Tag mit dem Futter über 13 Wochen oder via Schlundsonde über 40-53 Tage kam es bei den hochdosierten Tiere zu erhöhten Leber- und/oder Nierengewichten. Die histopathologische Untersuchung männlicher Tiere ergab eine spezifische  $\alpha 2\mu$ -Globulin-Nephropathie und die erhöhten Lebergewichte wurden aufgrund unauffälliger Leberenzymwerte als adaptiv (Enzym-Induktion) gewertet. In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden ab einer Dosis von 160 mg/kg KG/Tag adverse Effekte beschrieben. Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine Angaben vor. TMPD-DIB zeigte im Ames Test und auch in mehreren *in vitro* Studien mit Säugerzelllinien (CHO und CHL Zellen) keine mutagene oder gentoxische Wirkung.

Da zur Wirkung von TMPD-DIB auf den Menschen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vorliegen und auch tierexperimentelle Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition fehlen, wurde zur Ableitung des LCI-Wertes eine Studie mit oraler Verabreichung an Ratten genommen, in der ein NOAEL von 150 mg/kg KG/Tag abgeleitet wurde. Umgerechnet auf eine 24-stündige inhalative Exposition ergibt sich als POD ein Wert von  $130,43 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $150 \text{ mg}/\text{kg KG}/\text{Tag} \div 1,15 \text{ m}^3/\text{kg KG}$ ). Für die Extrapolation wurden die Standardfaktoren benutzt, d.h. Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition, Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation, Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation und Faktor 2 zur Qualität der Daten.

**Insgesamt ergibt sich ein Faktor von  $2 * 2,5 * 10 * 2 = 100$ , woraus sich ein LCI-Wert (gerundet) von  $130,43 \text{ mg}/\text{m}^3 \div 100 = 1300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  errechnet.**

## 1.3 2-Methylpropan-1-ol

2-Methylpropan-1-ol ist eine farblose, brennbare, in Wasser gut lösliche Flüssigkeit, die hauptsächlich als Lösemittel, als Ausgangsmaterial für Synthesen von Weichmachern und Estern und als Zusatz in Reinigungsmitteln verwendet wird.

Bei Messungen in Innenräumen lagen die Konzentrationen von 2-Methylpropan-1-ol im Median bei  $<2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mit einem Maximum von  $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

2-Methylpropan-1-ol wird nach inhalativer und oraler Exposition schnell resorbiert und auch metabolisiert, die Hauptmetabolite sind Isobutanal und Isobuttersäure und daneben noch Propionaldehyd, Propionsäure und Bernsteinsäure.

Nach inhalativer Aufnahme werden beim Menschen Benommenheit und Reizungen der oberen Atemwege und Augen beschrieben, allerdings gibt es keine eindeutigen Daten, ab welcher Konzentration derartige Symptome auftreten. Im Tierversuch wirkt 2-Methylpropan-1-ol schwach bis mäßig hautreizend und am Auge reizend bis korrosiv.

Aus einer 90-tägigen Inhalationsstudie mit Ratten und Exposition gegenüber 0-2500 ppm an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche wurde eine NOAEC für Neurotoxizität von 2500 ppm und eine NOAEC von 1000 ppm für systemische Toxizität abgeleitet. Bei der höchsten getesteten Konzentration von 2500 ppm kam es bei weiblichen Tiere zu einer leicht erhöhten Anzahl von Erythrozyten und erhöhten Hämatokrit- und Hämoglobin-Werten. Zusätzlich wurde 2-Methylpropan-1-ol in zwei Studien an Ratten mit oraler Verabreichung von 0-1000 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde bzw. von 0-16000 ppm mit dem Trinkwasser getestet. Aus der ersten Studie wurde ein NOAEL von 316 mg/kg KG/Tag abgeleitet, da bei hochdosierten Tieren Effekte wie Hypoaktivität, Ataxie, verminderte Futteraufnahme und reduzierte Körpergewichtszunahmen auftraten. Dagegen wurden bei Gabe über das Trinkwasser bis zur höchsten getesteten Konzentration von 16000 ppm (ca. 1450 mg/kg KG/Tag) keine adversen Effekte beschrieben. Auch in einer Zwei-Generationen-Studie mit Ratten und inhalativer Exposition gegenüber 0-2500 ppm an 6 Stunden/Tag und 7 Tagen/Woche zeigten sich keine adversen Effekte. Wurden Ratten oder Kaninchen gegenüber 2-Methylpropan-1-ol-Dämpfen in Konzentrationen von 0-10 mg/L an 6 Stunden/Tag und den Trächtigkeitstagen 6 – 15 (Ratte) bzw. 7 – 19 (Kaninchen) exponiert, wirkte der Stoff nicht embryotoxisch, fetotoxisch oder teratogen. Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine validen Daten vor. 2-Methylpropan-1-ol zeigte in mehreren *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen (Ames Test, Maus-Lymphoma-Assay, HPRT- und Mikrokern-Test mit V79 Zellen, Comet-Assay mit A549/V79 Zellen und menschlichen peripheren Blutzellen sowie im Mikrokern-Test mit NMRI-Mäusen) keine mutagene oder gentoxische Wirkung.

Da zur Wirkung von 2-Methylpropan-1-ol auf den Menschen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vorliegen, wurde zur Ableitung des LCI-Wertes eine 13-wöchige Inhalationsstudie mit Ratten genommen, in der die Tiere an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche gegenüber 0-2500 ppm exponiert wurden. Als Basis für die Berechnung diente die aus dieser Studie abgeleitete NOAEC von 1000 ppm (3050 mg/m<sup>3</sup>). Für die Extrapolation wurden die Standardfaktoren benutzt, d.h. Faktor 5,6 für die Umrechnung der inhalativen Exposition auf 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche, Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition, Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation und Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation.

**Insgesamt ergibt sich ein Faktor von  $5,6 * 2 * 2,5 * 10 = 280$ , woraus sich ein LCI-Wert (gerundet) von  $3050 \text{ mg/m}^3 \div 280 = 11000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  errechnet.**

## 1.4 2-Phenoxyethanol

2-Phenoxyethanol ist ein flüssiger, in Wasser wenig lösbarer und farbloser Stoff mit bakteriziden Eigenschaften, der z.B. in Kühlschmiermitteln, als Konservierungsmittel oder auch als Lösemittel eingesetzt wird.

Bei Messungen in Innenräumen lagen die Konzentrationen von 2-Phenoxyethanol im Median bei  $\leq 3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  mit einem Maximum von  $908 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ .

Sowohl in Untersuchungen mit Probanden als auch in tierexperimentellen Studien wurde 2-Phenoxyethanol nach oraler Aufnahme schnell resorbiert, im Körper verteilt und schnell hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Der Hauptmetabolit war Phenoxyessigsäure.

In zahlreichen Untersuchungen mit Probanden als auch am Tier wirkte 2-Phenoxyethanol nicht bis schwach hautreizend, augenreizend und nicht bis schwach hautsensibilisierend.

Nach zweiwöchiger inhalativer (nose/head only) Exposition von Ratten gegenüber 0-1000 mg/m<sup>3</sup> an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche (Test mit Mischungen aus Dampf und flüssigem Aerosol) traten ab einer Konzentration von 200 mg/m<sup>3</sup> primär lokale Effekte auf, d.h. reizende und degenerative Veränderungen im oberen Atemtrakt. Aus einer 13-wöchigen Studie mit Ratten und oraler Gabe von 0-20000 ppm mit dem Trinkwasser wurde ein NOAEL von 5000 ppm abgeleitet. Bei den hochdosierten Tieren zeigten sich hämatologische und histopathologische Veränderungen, z.B. Anämie und Hyperplasien in Nierenbecken und Harnblase. Dagegen wurden in einer weiteren 13-wöchigen Studie mit Ratten orale Gaben von 0-10000 ppm über das Futter symptomlos vertragen. In reproduktionstoxischen Studien zeigen sich Effekte auf die Nachkommen erst bei maternaltoxischen Dosierungen; in keiner dieser Studien gab es Auffälligkeiten bei einer Untersuchung der Hoden bzw. der Spermaqualität. 2-Phenoxyethanol war in zwei Langzeitstudien, in denen Ratten und Mäuse 0-10000 ppm bzw. 0-20000 ppm über 104 Wochen mit dem Trinkwasser erhielten, nicht kanzerogen. Bei den höchstdosierten Ratten beider Geschlechter kam es zu veränderten hämatologischen und biochemischen Parametern und bei den männlichen Tieren zusätzlich zu Nierenveränderungen (Hyperplasie, papilläre Mineralisierung und Nekrose). Veränderte hämatologische und biochemische Parameter wurden auch für Mäuse beschrieben, allerdings konnten diese nicht eindeutig auf die Behandlung zurückgeführt werden. In zahlreichen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen (Ames Test, Chromosomen-Aberrationstest mit CHL V79 und CHO Zellen, Mikrokerntest mit Mäusen und Ratten, UDS Test mit Ratten) ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene bzw. gentoxische Wirkung.

Da zur Wirkung von 2-Phenoxyethanol auf den Menschen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vorliegen, wurde zur Ableitung des LCI-Wertes eine 14-tägige Inhalationsstudie mit Ratten genommen, in der die Tiere „nose/head only“ an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche gegenüber analytischen Konzentrationen von 0, 48,2, 246 oder 1070 mg/m<sup>3</sup> exponiert wurden. 1070 mg/m<sup>3</sup> führten zu leicht verminderten Körpergewichtszunahmen bei gleichzeitig verminderter Futteraufnahme und  $\geq 200$  mg/m<sup>3</sup> zu nur lokalen, degenerativen Veränderungen im oberen Atemtrakt. Weitere systemische Effekte wurden nicht gefunden. Aus dieser Studie lässt sich für lokale Effekte eine NOAEC von 48,2 mg/m<sup>3</sup> bzw. für systemische Effekte eine NOAEC von 1070 mg/m<sup>3</sup> ableiten. Für die Extrapolation wurden die Standardfaktoren benutzt, d.h. Faktor 5,6 für die Umrechnung der inhalativen Exposition auf 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche, Faktor 6 zur Extrapolation von subakuter auf chronische Exposition, Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation und Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation.

**Insgesamt ergibt sich ein Faktor von  $5,6 * 6 * 2,5 * 10 = 840$ , woraus sich ein LCI-Wert (gerundet) von  $1070 \text{ mg/m}^3 \div 840 = 1300 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  errechnet.**

## 1.5 Isopropylbenzol

Isopropylbenzol ist ein flüssiger und in Wasser wenig lösbarer, farbloser Stoff, der als Zwischenprodukt zur Herstellung von Phenol und Aceton und in geringeren Mengen auch als Lösemittel oder Zusatz in Flugbenzin verwendet wird.

Bei Messungen in Innenräumen lagen die Konzentrationen von Isopropylbenzol im Median bei  $\leq 6$   $\mu\text{g/m}^3$  mit einem Maximum von 56  $\mu\text{g/m}^3$ .

In Versuchen mit Probanden wurde Isopropylbenzol nach inhalativer Exposition schnell resorbiert, im Körper verteilt und schnell hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Der Hauptmetabolit war 2-Phenyl-2-propanol. Auch die Ergebnisse tierexperimenteller Studien zeigen, dass Isopropylbenzol sowohl nach oraler Gabe als auch nach inhalativer Exposition schnell resorbiert, im Körper verteilt und mit dem Urin ausgeschieden wird. Aus den Versuchen mit Ratten kann auf einen enterohepatischen Kreislauf von Isopropylbenzol und der Metabolite sowie auf eine Sättigung spezifischer Abbauwege bei Aufnahme hoher Dosen geschlossen werden. Insgesamt wurden mehr als 15 teilweise nicht identifizierte Metabolite nachgewiesen, darunter auch  $\alpha$ -Methylstyrol.

Nach inhalativer Exposition gegenüber hohen Isopropylbenzol-Konzentrationen werden beim Menschen zentralnervöse Störungen (z.B. Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit) beschrieben. Im Tierversuch wirkte Isopropylbenzol leicht hautreizend und augenreizend, aber nicht hautsensibilisierend.

Zielorgane nach wiederholter inhalativer Exposition sind Nieren, Leber und Atemwege. Aus einer Studie mit Ratten und 13-wöchiger inhalativer Exposition gegenüber 0-1200 ppm an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche wurde eine NOAEC von 100 ppm basierend auf veränderten Organgewichten und histopathologischen Befunden bei männlichen Ratten (hyaline Tröpfchen in der Niere, Hypertrophie/-plasie der proximalen Tubuli, interstitielle Nephritis) abgeleitet. Vergleichbare Befunde ergaben sich in einer Studie mit Ratten, in der die Tiere an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 14 Wochen gegenüber 0-1000 ppm exponiert wurden. Konzentrationen von  $\geq 62,5$  ppm führten hier zu einer gestörten Leberfunktion und bei den männlichen Tieren zu erhöhten Leber- und Nierengewichten sowie erhöhten Gehalten an  $\alpha_2\mu$ -Globulin in der Niere. In einer parallel mit vergleichbarer Exposition durchgeführten Studie mit Mäusen zeigten weibliche Tiere ab 62,5 ppm eine signifikant erhöhte, nicht dosisabhängige Inzidenz für eine minimale chronische, fokale Leberentzündung. Erhöhte Lebergewichte traten ab 125 ppm bei beiden Geschlechtern auf, männliche Tiere zeigten bei 1000 ppm eine minimale Lebernekrose und alle gestorbenen weiblichen Mäuse eine ausgeprägte Thymusnekrose. Nach chronischer inhalativer Exposition gegenüber 0-1000 ppm an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 105 Wochen traten bei männlichen Ratten vermehrt Adenome in der Nase und Adenome und Karzinome in den Nieren auf, wobei diese Befunde auf eine für den Menschen nicht relevante  $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie hinweisen. In einer parallel mit vergleichbarer Exposition durchgeführten Studie mit Mäusen kam es bei beiden Geschlechtern zu einem vermehrten Auftreten von alveolären/bronchialen Adenomen und Karzinomen der Lunge. p53 und K-ras Mutationen wurden bei 52 bzw. 87% der Neoplasien beschrieben im Vergleich mit 0 bzw. 14% bei den Kontrolltieren. Zusätzlich kam es bei männlichen Tieren ab 500 ppm zu einem vermehrten Auftreten eosinophiler Foci in der Leber und bei 1000 ppm zu einer erhöhten Inzidenz von Hämangiosarkomen der Milz und Follikelzelladenomen der Schilddrüse. Bei den weiblichen Mäusen war die Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Leber bei 500 ppm erhöht. Der Metabolismus von Isopropylbenzol ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt und es wird angenommen, dass durch die Bildung zytotoxischer Metabolite in den Zielorganen nachfolgende gentoxische Prozesse oder eine gesteigerte Zellproliferation zur Tumorentstehung führen. Da die entsprechenden Enzyme im Tierversuch in Leber, Lunge und den oberen Atemwegen nachgewiesen wurden, können die auftretenden Lungentumoren als Folge der artspezifischen Expression von CYP2F-Monooxygenasen gesehen. Ein ähnlicher Mechanismus wird auch bei Ratten diskutiert. Insgesamt ist die Relevanz dieser Tumoren für den Menschen fraglich, da die entsprechenden Enzyme beim Menschen nicht oder mit geringerer Aktivität vorkommen und zytotoxisch wirksame Metaboliten-Konzentrationen kaum erreicht werden. Ebenso ist die Relevanz der bei Ratten auftretenden Epithelschäden und gutartigen Neoplasien in den nasalen Bereichen der Atemwege aufgrund anatomischer und physiologischer Unterschiede zwischen Mensch und Ratte fraglich. Die *in vitro* und *in vivo* Studien zur Gentoxizität ergeben in der Summe keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Isopropylbenzol. Die wiederholte inhalative

Exposition gegenüber hohen Konzentrationen führte bei männlichen Mäusen und weiblichen Ratten zu einer Abnahme der Spermatozoenzahl und verminderten Nebenhodenschwanz-Gewichten bzw. zu einer zeitlichen Veränderung des Östruszyklus ohne Auffälligkeiten bei der histopathologischen Untersuchung der Geschlechtsorgane. Die inhalative Exposition von Ratten und Kaninchen führte nicht zu fetotoxischen oder teratogenen Effekten.

Da zur Wirkung von Isopropylbenzol auf den Menschen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vorliegen, wurden zur Ableitung des LCI-Wertes tierexperimentelle Befunde herangezogen. In einer Studie mit Ratten und inhalativer Exposition an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 105 Wochen gegenüber 0, 250, 500 oder 1000 ppm exponiert war der kritische Endpunkt eine lokale Schädigung des Nasalepithels. Da sich für Isopropylbenzol insgesamt keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung ergeben, kann von einem Schwellenwert für die Entstehung dieser Effekte ausgegangen werden. Aus den Tumorinzidenzen (Adenome im respiratorischen Epithel) in der Nase männlicher Ratten (empfindlichster neoplastischer Endpunkt) wurde eine BMDL<sub>05</sub> von 42 ppm (207 mg/m<sup>3</sup>) bezogen auf ein „extra risk“ von 5% mit dem Multistage-Modell unter Vernachlässigung der Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe errechnet, da sich bei diesen eine niedrigere Inzidenz im Vergleich mit den Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe zeigte. Für weibliche Ratten wurde aufgrund fehlender Konzentrationsabhängigkeit keine BMD berechnet, die Tumorinzidenz in der niedrigsten war jedoch geringer als bei den männlichen Tieren, d.h. diese reagierten empfindlicher. Für die Extrapolation wurden die Standardfaktoren benutzt, d.h. Faktor 5,6 für die Umrechnung der inhalativen Exposition auf 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche, Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation und Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation.

**Insgesamt ergibt sich ein Faktor von  $5,6 * 2,5 * 10 = 140$ , woraus sich ein LCI-Wert (gerundet) von  $207 \text{ mg/m}^3 \div 140 = 1500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  errechnet.**

## 2 Summary

The aim of this project is an assessment of toxicological data for five chemicals with the corresponding derivation of the Lowest Concentration of Interest (LCI).

### 2.1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate

2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (TMPD-MIB) is a colourless liquid with a faint odour, which is mainly used as an aid in latex paints and as an intermediate in chemical syntheses.

During indoor measurements, concentrations of TMPD-MIB were reported with  $<2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (median) and with maximum concentrations of up to  $12,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Toxicokinetic studies with TMPD-MIB after inhalative or oral exposure are not available, but it is assumed that TMPD-MIB is similar metabolized as the related 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TMPD-DIB; see section 2.2).

Relevant data concerning health effects of TMPD-MIB in humans are missing. In animal studies, TMPD-MIB was slightly skin and eye irritating, but didn't show skin sensitising properties. Data on the toxicity after repeated exposure via inhalation are missing. In rats the repeated oral dosing with  $\geq 300 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day}$  caused significantly reduced mean haemoglobin and creatinine values. Effects on liver and kidneys were attributed to an adaptive high-dose effect (enzyme induction) or were seen as a specific  $\alpha 2\mu$ -globulin nephropathy. In studies concerning reproductive and developmental toxicity, no adverse effects in the offspring were noted after oral administration with up to  $1,000 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day}$ , the highest tested dose. For the endpoint carcinogenicity there are no data available. TMPD-MIB was tested negative in an Ames test as well in an *in vivo* micronucleus assay.

Relevant data for TMPD-MIB concerning health effects in humans are missing and also data on the toxicity after repeated inhalation exposure in animals are not available. Therefore, a study with oral dosing in rats was used for the derivation of the LCI value, where the animals received TMPD-MIB via gavage at dose levels of  $0-1,000 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day}$  for a maximum of 51 days. Dose levels of  $\geq 300 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day}$  caused changes in haematological and clinical chemistry parameters as well as effects on liver and kidneys (see above). As basis for the derivation of the LCI value a NOAEL of  $100 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day}$  was used. Converted to a 24-hour inhalation exposure the POD is  $86.96 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $100 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day} \div 1.15 \text{ m}^3/\text{kg bw}$ ). For the extrapolation the default factors are used, i.e. factor 6 to extrapolate from subacute to chronic exposure, factor 2.5 for interspecies differences, factor 10 for intraspecies differences and factor 2 for quality of data.

**Overall, a factor of  $6 * 2.5 * 10 * 2 = 300$  can be calculated, resulting in a LCI value (rounded) of  $86.96 \text{ mg}/\text{m}^3 \div 300 = 300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .**

### 2.2 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate

2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TMPD-DIB) is a colourless liquid with a faint odour, which is mainly used as a plasticizer in the production of plastic, vinyl products and as binders in latex paints.

During indoor measurements, concentrations of TMPD-DIB were reported with  $<4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (median) and with maximum concentrations of up to  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Toxicokinetic data are only available after oral administration to rats. TMPD-DIB was well absorbed and the majority of the administered dose (up to about 70%) was excreted within 10 days via urine,

mostly within 72 hours. An accumulation in the body is not to be expected and apart from unchanged TMPD-DIB, as metabolites 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol and its monohydrate 2,2,4-trimethyl-3-hydroxy-pentanoic acid as well as the corresponding glucuronide and sulphate conjugates were identified.

Relevant data concerning health effects of TMPD-DIB in humans are missing. In animal studies, TMPD-DIB was not skin and slightly eye irritating, but didn't show skin sensitising properties both in studies with volunteers or experimental animals.

Data on the toxicity after repeated exposure via inhalation are missing. In rats the repeated oral dosing with 0-750 mg/kg bw/day via diet over 13 weeks or via gavage over 40-53 days caused increased liver and/or kidney weights in high-dosed animals. Effects on liver and kidneys were attributed to an adaptive high-dose effect (enzyme induction) or were seen as a specific  $\alpha$ 2 $\mu$ -globulin nephropathy. In studies concerning reproductive and developmental toxicity adverse effects were noted at dose levels of 160 mg/kg bw/day. For the endpoint carcinogenicity there are no data available. Concerning mutagenic or genotoxic effects, TMPD-DIB was tested negative in the Ames test and in several *in vitro* studies with mammalian cell lines (CHO and CHL cells).

Relevant data for TMPD-DIB concerning health effects in humans are missing and also data on the toxicity after repeated inhalation exposure in animals are not available. Therefore, a study with oral dosing in rats was used for the derivation of the LCI value, where the animals received TMPD-DIB at dose levels of up to 750 mg/kg bw/day over 13 weeks (see above). As basis for the derivation of the LCI value the NOAEL of 150 mg/kg bw/day was used. Converted to a 24-hour inhalation exposure the POD is 130.43 mg/m<sup>3</sup> (150 mg/kg bw/day  $\div$  1.15 m<sup>3</sup>/kg bw). For the extrapolation the default factors are used, i.e. factor 2 to extrapolate from subchronic to chronic exposure, factor 2.5 for interspecies differences, factor 10 for intraspecies differences and factor 2 for quality of data.

**Overall, a factor of  $2 * 2.5 * 10 * 2 = 100$  can be calculated, resulting in a LCI value (rounded) of  $130,43 \text{ mg/m}^3 \div 100 = 1,300 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ .**

## 2.3 2-Methylpropan-1-ol

2-Methylpropan-1-ol is a colourless and flammable liquid with a high solubility in water. It is mainly used as a solvent, as a starting material for the synthesis of plasticizers and esters and as an additive in detergents.

During indoor measurements, concentrations of 2-Methylpropan-1-ol were reported with <2  $\mu\text{g/m}^3$  (median) and with maximum concentrations of up to 120  $\mu\text{g/m}^3$ .

2-Methylpropan-1-ol is rapidly absorbed and metabolized after inhalation and oral exposure, the main metabolites are isobutanal and isobutyric acid as well as propionaldehyde, propionic acid and succinic acid.

After inhalative uptake in humans, dizziness and irritation of the upper respiratory tract and eyes are noted. However, reliable data of concentrations causing such effects are missing. In animal studies, 2-methylpropan-1-ol causes slight to moderate skin irritation and was irritating to corrosive to the eyes.

From a 90-day inhalation study with rats with an exposure to 0-2,500 ppm on 6 hours/day and 5 days/week, NOAEC values for neurotoxicity of 2,500 ppm and of 1,000 ppm for systemic toxicity were derived. At the highest tested concentration of 2,500 ppm, female animals showed a slightly increased number of erythrocytes and increased haematocrit and haemoglobin values. In addition, 2-methylpropan-1-ol was tested in two oral studies with rats and dosing with 0-1,000 mg/kg bw/day via gavage or with 0-16,000 ppm via drinking water. From the first study, a NOAEL of 316 mg/kg bd/day

was derived, as in high-dosed animals effects such as hypoactivity, ataxia, decreased feed intake and reduced body weight gain occurred. In contrast, when administered in drinking water up to the highest tested concentration of 16,000 ppm (1,450 mg/kg bw/day) no adverse effects were found. Also in a two-generation study with rats and inhalation exposure to 0-2,500 ppm on 6 hours/day and 7 days/week, no adverse effects were reported. In studies with rats or rabbits exposed to 2-methylpropan-1-ol vapours at concentrations of 0-10 mg/L on 6 hours/day during gestation days 6-15 (rats) or 7-19 (rabbits), the substance was not embryotoxic, fetotoxic or teratogenic. For the endpoint carcinogenicity there are no valid data available. Concerning mutagenic or genotoxic effects, 2-methylpropan-1-ol was tested negative in a variety of *in vitro* and *in vivo* test systems (Ames test, mouse lymphoma assay, HPRT and micronucleus test with V79 cells, comet assay with A549 / V79 cells and human peripheral blood cells and in a micronucleus test with NMRI mice).

Relevant data for 2-Methylpropan-1-ol concerning health effects in humans are missing. Therefore, a NOAEC of 1,000 ppm (3,050 mg/m<sup>3</sup>) derived from a study with rats exposed to concentrations of 0-2,500 ppm on 6 hours/day on 5 days/week over 13 weeks was used for the derivation of the LCI value. For the extrapolation the default factors are used, i.e. factor 5.6 for conversion of exposure to 24 hours/day and 7 days/week, factor 2 to extrapolate from subchronic to chronic exposure, factor 2.5 for interspecies differences and factor 10 for intraspecies differences.

**Overall, a factor of  $5.6 * 2 * 2.5 * 10 = 280$  can be calculated, resulting in a LCI value (rounded) of  $3,050 \text{ mg/m}^3 \div 280 = 11,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ .**

## 2.4 2-Phenoxyethanol

2-Phenoxyethanol is a colourless liquid with a low solubility in water. The substance has bactericidal properties and is used in cooling lubricants, as preservative or as solvent.

During indoor measurements, concentrations of 2-phenoxyethanol were reported with  $\leq 3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  (median) and with maximum concentrations of up to  $908 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ .

In oral studies with volunteers as well as with experimental animals, 2-phenoxyethanol is rapidly absorbed, metabolized and excreted mainly via urine. The main metabolite is phenoxyacetic acid.

In several studies with volunteers and as well as with experimental animals, 2-phenoxyethanol was not to slightly skin irritating, eye irritating and not to slightly skin sensitizing.

In a two week inhalation study with rats (nose/head only; test with mixtures of vapor and liquid aerosol), the exposure to  $0-1,000 \text{ mg/m}^3$  on 6 hours/day on 5 days/week caused primarily local effects at a concentration of  $200 \text{ mg/m}^3$ , i.e. irritating and degenerative changes in the upper respiratory tract. From a 13 week study in rats with oral administration of 0-20,000 ppm via drinking water a NOAEL of 5,000 ppm was derived. In the high-dosed animals, haematological and histopathological changes such as anaemia and hyperplasia in the renal pelvis and bladder were noted. In contrast, in another 13 week study with rats, oral doses of 0-10,000 ppm via diet were tolerated without causing adverse effects. 2-Phenoxyethanol was not carcinogenic in two long-term studies with rats and mice and dosing with 0-10,000 ppm (rats) or with 0-20,000 ppm (mice) via drinking water over 104 weeks. High-dosed rats of both sexes showed altered haematological and biochemical parameters and in males also kidney changes (hyperplasia, papillary necrosis and mineralization) were noted. Altered haematological and biochemical parameters were also described for mice, however, such effects could not be clearly attributed to this treatment. In reproductive toxicity studies, effects on the offspring were noted only at maternal toxic doses and in none of these studies abnormalities in testes and sperm quality were found. Concerning mutagenic or genotoxic effects, 2-phenoxyethanol was tested negative in a variety of *in vitro* and *in vivo* test systems (Ames test,

chromosomal aberration with V79 CHL and CHO cells, micronucleus test with mice and rats, UDS test with rats).

Relevant data for 2-phenoxyethanol concerning health effects in humans are missing. Therefore, a 14-day inhalation study with rats exposed to analytical concentrations of 0, 48.2, 246 or 1,070 mg/m<sup>3</sup> (see above) was used for the derivation of the LCI value. The highest concentration of 1070 mg/m<sup>3</sup> caused a decreased feed intake followed by a slightly reduced body weight gain. In the mid-dose only local effects were seen, i.e. degenerative changes in the upper respiratory tract. Other systemic effects were not found. From this study a NOAEC of 48.2 mg/m<sup>3</sup> (local effects) or 1070 mg/m<sup>3</sup> (systemic effects) can be derived. For the extrapolation the default factors are used, i.e. factor 5.6 for conversion of exposure to 24 hours/day and 7 days/week, factor 6 to extrapolate from subacute to chronic exposure, factor 2.5 for interspecies differences and factor 10 for intraspecies differences.

**Overall, a factor of  $5.6 * 6 * 2.5 * 10 = 840$  can be calculated, resulting in a LCI value (rounded) of  $1,070 \text{ mg/m}^3 \div 840 = 1,300 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ .**

## 2.5 Isopropylbenzene

Isopropylbenzene is a colourless liquid with a low water solubility. The substance is used as an intermediate for the production of phenol and acetone, and in smaller amounts as solvent or additive in aviation fuels.

During indoor measurements, concentrations of isopropylbenzene were reported with  $\leq 6 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  (median) and with maximum concentrations of up to  $56 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ .

In studies with volunteers isopropylbenzene was rapidly absorbed after inhalation exposure, distributed in the body and rapidly excreted primarily in the urine. The major metabolite was 2-phenyl-2-propanol. Also the results of experimental animal studies show that isopropylbenzene is rapidly absorbed both after oral administration or inhalative uptake, distributed in the body and excreted via urine. From experiments with rats it can be concluded that isopropylbenzene undergoes an enterohepatic circulation and that a saturation of specific degradation pathways occurs after uptake of high doses. More than 15 partly unidentified metabolites were identified including  $\alpha$ -methyl styrene.

In humans central nervous disorders such as dizziness or headache are described after inhalative exposure to high concentrations of isopropylbenzene. In animal studies isopropylbenzene was slightly skin and eye irritating, but not a skin sensitizer.

Target organs after repeated exposure via inhalation are kidneys, liver and respiratory tract. From a study in rats with an exposure over 13 weeks to 0-1,200 ppm on 6 hours/day and 5 days/week, a NOAEC of 100 ppm was derived based on changes in organ weights and histopathological changes in male rats, i.e. hyaline droplets in the kidney, hypertrophy/hyperplasia in the proximal tubules and interstitial nephritis. Similar results were noted in a study with rats, where the animals were exposed to 0-1,000 ppm on 6 hours/day and 5 days/week for 14 weeks. Concentrations of  $\geq 62.5 \text{ ppm}$  led here to a disturbed liver function and in the males to increased liver and kidney weights and increased levels of  $\alpha_2\mu$ -globulin in the kidneys. In a parallel study in mice with a comparable exposure, a concentration of  $\geq 62.5 \text{ ppm}$  caused significantly increased but not concentration dependent incidence of minimal chronic and focal inflammation of the liver. Increased liver weights occurred at  $\geq 125 \text{ ppm}$  in both sexes, male mice showed minimal liver necrosis at 1,000 ppm and all dead female mice a pronounced necrosis of the thymus. After chronic inhalation exposure of rats to 0-1,000 ppm for 6 hours/day and 5 days/week for 105 weeks, an increase in adenomas in the nose was noted in male rats, while adenomas and carcinomas in the kidneys were judged as  $\alpha_2\mu$ -globulin nephropathy and as

not relevant for humans. In a parallel study in mice with a comparable exposure an increased incidence of alveolar/bronchial adenomas and carcinomas of the lung was observed in both sexes. p53 and K-ras mutations were found in 52 or 87% of the neoplasia, respectively, compared with 0 and 14% seen in the control animals. In addition, in male mice at concentrations of  $\geq 500$  ppm increased incidences of eosinophilic foci in the liver and at 1000 ppm increased incidences of splenic haemangiosarcomas and follicular cell adenomas of the thyroid were noted. In female mice, the incidences of adenomas and carcinomas of the liver were increased at 500 ppm.

The metabolism of isopropylbenzene is not yet fully understood, and it is assumed that the tumour initiation is caused by the formation of cytotoxic metabolites in the target organs followed by genotoxic processes or an increased cell proliferation. As in experimental studies the corresponding enzymes have been detected in liver, lungs and upper airways, the lung tumours can be seen as result of a species-specific expression of CYP2F-monoxygenases. A similar mechanism is also discussed in rats. Overall, the relevance of such tumours to humans is questionable, since the corresponding enzymes in humans are not occurring or only have a much lower activity, i.e. cytotoxic concentrations for the metabolites can hardly be achieved. Similarly, the relevance of the epithelial damage and benign neoplasms in the respiratory tract of rats is questionable for humans due to anatomical and physiological differences between humans and rats. The results of *in vitro* and *in vivo* studies in total gave no evidence for a mutagenic effect of isopropylbenzene. In male mice the repeated inhalation exposure to high concentrations caused a decrease in the number of spermatids and decreased epididymis tail weights, while in female rats changes in the oestrus cycle without histopathological abnormalities occurred. The inhalation exposure of rats and rabbits gave no indications for foetotoxic or teratogenic effects.

Relevant data for isopropylbenzene concerning health effects in humans are missing. Therefore, a study with rats exposed to concentrations of 0-1,000 ppm on 6 hours/day and 5 days/week over 105 weeks was used for the derivation of the LCI value. Critical endpoint was a local epithelial damage. As there is no clear evidence for a mutagenic effect of isopropylbenzene, a threshold for such effects can be assumed. From the tumour incidences (adenomas in the respiratory epithelium) in the nose of male rats (most sensitive neoplastic endpoint) a BMDL05 of 42 ppm ( $207 \text{ mg/m}^3$ ) based on an "extra risk" of 5% was calculated with the multistage model neglecting animals of the highest concentration group, since these showed a lower incidence compared with the animals of the middle concentration group. For female rats, no BMD was calculated due to lack of concentration dependence; the incidence of tumours in the lowest group was lower compared with male rats, i.e. they were more sensitive. For the extrapolation the default factors are used, i.e. factor 5.6 for conversion of exposure to 24 hours/day and 7 days/week, factor 2.5 for interspecies differences and factor 10 for intraspecies differences.

**Overall, a factor of  $5.6 * 2.5 * 10 = 140$  can be calculated, resulting in a LCI value (rounded) of  $207 \text{ mg/m}^3 \div 140 = 1,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ .**

### 3 Zielstellung

Ziel dieses Projektes ist eine Zusammenstellung und Bewertung toxikologischer Daten für fünf Stoffe (2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat, 2,2,4-Trimethylpentandiol-diisobutyrat, 2-Methyl-1-propanol, 2-Phenoxyethanol und Isopropylbenzol) mit nachfolgender Ableitung einer Lowest Concentration of Interest (LCI). LCI-Werte sollen eine europaweit einheitliche Bewertung gesundheitlicher Risiken durch Schadstoffe aus Baumaterialien ermöglichen und gleichzeitig den Herstellern von Baumaterialien eine genauere Einhaltung der Produktionsvorschriften und den Kontrollbehörden eine bessere Kontrolle erlauben. 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 von diesen europäischen Referenzwerten für Bauproduktemissionen in die Innenraumluft ist mit allen Stakeholdern abgestimmt und im ECA-Bericht Nr. 29 publiziert (ECA-IAQ, 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 ([http://www.eu-lci.org/EU-LCI\\_Website/Home.html](http://www.eu-lci.org/EU-LCI_Website/Home.html)).

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.

## 4 Durchführung der Recherche und Auswahl der relevanten Literatur

In einem ersten Screening wurde für die Stoffe speziell nach bereits publizierten Übersichtsartikeln (z.B. OECD SIDS, Begründungen zu Arbeitsplatzgrenzwerten usw.) recherchiert. Basierend auf diesen Daten wurde dann eine ergänzende Nachrecherche in den üblichen Standard-Datenbanken (z.B. eChemPortal, Toxline, Medline, Web of Science, Scopus, RTECS, HSDB, ChemIDPlus usw.) durchgeführt. Außerdem wurden im Internet mögliche weitere Informationen bei spezifischen Behörden und Institutionen recherchiert.

Die Recherche umfasste im Wesentlichen folgende Punkte:

- ▶ Identität der Substanz
- ▶ Physikalisch-chemische Grunddaten
- ▶ Vorkommen (Quellen) und Exposition
- ▶ Wirkungen, Toxikokinetik
- ▶ Human- und Tierversuchsdaten (primär inhalative Exposition)
- ▶ Wesentliche Endpunkte: Irritation, Kritische Organtoxizität, Sensibilisierung, Reproduktionstoxizität, Kanzerogenität, Gentoxizität
- ▶ Wirkungsmechanismus, Auswahl des kritischen Endpunktes
- ▶ Einstufungen/Grenzwerte am Arbeitsplatz und Bewertung anderer Gremien zur Luft/Innenraumluft

## 5 Ableitung der EU-LCI-Werte

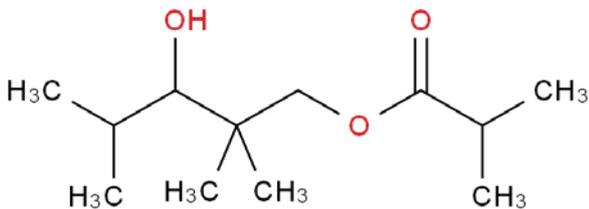
Die Ableitung der EU-LCI-Werte erfolgte gemäß ECA Report 29 ("Harmonisation framework for health based evaluation of in-door emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept"). Für die Ableitung wurden primär valide Studien mit wiederholter inhalativer Exposition verwendet oder, falls nicht verfügbar, auch Studien mit oraler Applikation für eine „route-to-route extrapolation“. Die Einzeldaten und Ableitungen sind in Kapitel 6 dargestellt.

## 6 Stoffdaten

### 6.1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat

#### 6.1.1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat (TMPD-MIB)
Synonyme:	Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol
CLP-Index-Nr.:	kein Eintrag in EC Verordnung (EG) Nr. 1272/2008
EC-Nummer:	246-771-9
CAS-Nummer:	25265-77-4
Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>
Strukturformel:	



Referenzen: (ECHA, 2016e; GESTIS, 2016c)

#### 6.1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Molmasse:	216.32 g/mol
Schmelzpunkt:	<-70°C
Siedepunkt:	255°C
Dichte:	0,95 g/cm <sup>3</sup> bei 20°C
Dampfdruck:	1,3 Pa bei 20°C
Relative Gasdichte (Luft = 1):	7,45
Wasserlöslichkeit:	858 mg/L bei 18-22°C
Verteilungskoeffizient Log Pow:	3.2
Umrechnung (bei 101.3 kPa und 23°C):	1 mL/m <sup>3</sup> = 8,90 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,11 mL/m <sup>3</sup>

Referenzen: (ECHA, 2016e; GESTIS, 2016c)

#### 6.1.3 Stoffeigenschaften und Anwendung

TMPD-MIB ist eine farblose Flüssigkeit mit schwachem Geruch (GESTIS, 2016c) und wird durch Kondensation von säurefreiem Isobutanal in Anwesenheit des Natriumsalzes des 2-Methylpropanolats als Katalysator hergestellt (OECD, 1996). TMPD-MIB wird hauptsächlich als Hilfsmittel in Latexfarben eingesetzt, dabei beträgt der Anteil in der Farbe 3%, und als Zwischenprodukt bei chemischen

Synthesen, in Farb-, Kleb- und Baustoffen sowie in Löse-, Putz- und Düngemitteln verwendet (OECD, 1996).

## 6.1.4 Exposition

### 6.1.4.1 Innenraumluft

Die bei Untersuchungen in Schulen, Kindergärten und Wohnungen gemessenen Konzentrationen von TMPD-MIB sind in Tabelle 1 zusammengestellt. In Deutschland liegen die Konzentrationen in Schulen und Kindergärten im Median bei  $<2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , in Schweden wurde ein arithmetisches Mittel von  $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ermittelt. Die Konzentrationen in Wohnungen liegen höher, hier wurden Medianwerte von  $2,8-7,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  berichtet. Auffällig sind die hohen Maximalwerte in Wohnungen, die ein bis zwei Größenordnungen über den Medianen liegen können. Ein gemessener Maximalwert von  $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in deutschen Schulen/Kindergärten ist drei Größenordnungen über dem Median und könnte durch eine Messung in frisch gestrichenen Räumen erklärt werden (Ostendorp et al., 2009).

Eine Exposition gegenüber TMPD-MIB kann während und nach der Verarbeitung von Latexfarben auftreten (Chang et al., 1998; Norback et al., 1995). In einer älteren Studie wurden während der Verarbeitung von Latexfarben TMPD-MIB Konzentrationen von  $500-12000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gemessen (Hansen et al., 1987). In einer anderen Studie wurde eine maximale TMPD-MIB-Konzentration von  $1600 \mu\text{g}/\text{m}^3$  während der Verarbeitung von Latexfarben berichtet, das geometrische Mittel lag bei  $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Norback et al., 1995). Damit liegt dieser Wert in der gleichen Größenordnung wie die Hintergrundkonzentrationen in Bürogebäuden und Wohnhäusern einige Monate nach Aufbringen von Latexfarbe (Corsi & Lin, 2009). Wurde jedoch unter kontrollierten Bedingungen (Anstrich mit Latexfarben in einem simulierten Wohnraum) gemessen, lagen die Konzentrationen in den ersten 48 Stunden bei  $4300-5700 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und nach 10 Tagen bei  $1200-1600 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Corsi & Lin, 2009). In einer schwedischen Studie (Wieslander & Norback, 2010) wurden nach dem Aufbringen von Latexfarben in Innenräumen TMPD-MIB-Konzentrationen von  $2-1880 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (arithmetisches Mittel  $404 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) beschrieben.

Tabelle 1: Konzentration von TMPD-MIB in der Innenraumluft

Innenraum/Studie	N	BG ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	n >BG (% >BG)	Median [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	95. Percentil [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Maximalwert [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Referenzen
Schulen und Kindergärten in SH, 2005-2007	285	2	17 (6)	$< 2$	3,0	2000	(Ostendorp et al., 2009)
Containerräume in Schulen und Kindergärten in SH 2010-2011	41	2	1 (2)	$< 2$	$< 2$	10	(Ostendorp & Heinzow, 2011)
Schulen in Schweden, 2000	23	0,1	23 (100)	0,89*	n.a.	4,41	(Kim et al., 2007)
Schlafräume von Kindern in Schweden#, 2001-2002	95	n.a.	24 (25)	3,38	n.a.	68,7	(Choi et al., 2010b)

Innenraum/Studie	N	BG (µg/ m <sup>3</sup> )	n >BG (% >BG)	Median [µg/m <sup>3</sup> ]	95. Percentil [µg/m <sup>3</sup> ]	Maximalwert [µg/m <sup>3</sup> ]	Referenzen
Wohnhäuser in Europa, 2001-2002	159	0,1	159 (100)	1,1**	n.a.	247	(Sahlberg et al., 2013)
Wohnhäuser in Schweden, 2001-2002		n.a.					(Choi et al., 2010a)
TMPD-MIB A#	39		39(100)	7,6	n.a.	27,9	
TMPD-MIB B#	88		88(100)	2,76	n.a.	42,5	

SH: Schleswig-Holstein; \*: arithmetischer Mittelwert; \*\*: geometrisches Mittel; n.a.: nicht angegeben; #: Spezifizierung von TMPD-MIB nicht eindeutig

#### 6.1.4.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

Lebensmittel, die in Verpackungen aus Polystyrol oder Polypropylen gelagert werden, können TMPD-MIB enthalten (Kempf et al., 2009). Eine entsprechende Analyse in den Jahren 2007-2009 war bei 55% der Polystyrol-Proben (n=77) und 50% der Polypropylen-Proben (n=42) positiv. Die TMPD-MIB-Konzentrationen lagen für Polystyrol bei 1,2-64,5 µg/kg (Mittelwert 25,1 µg/kg) und für Polypropylen bei 0,9–45,7 µg/kg (Mittelwert 10,8 µg/kg). Die Bestimmungsgrenze wurde mit 0,9 µg/kg angegeben.

#### 6.1.5 Toxikokinetik

Studien zur Toxikokinetik von TMPD-MIB nach inhalativer oder oraler Exposition liegen nicht vor. Es wird aber angenommen, dass TMPD-MIB in ähnlicher Weise wie das verwandte 2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat (TMPD-DIB) metabolisiert wird (siehe auch Kapitel 6.2.5).

In einer unveröffentlichten *in vitro* Studie zur Hydrolyse von TMPD-MIB (ECHA, 2016e) mit venösem Blut männlicher Probanden bzw. Blutproben männlicher Sprague-Dawley Ratten wurde gezeigt, dass TMPD-MIB bei getesteten Konzentrationen von 2,3 oder 4,6 mM zu 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol hydrolysiert wurde. Dieses wurde auch als Metabolit nach oraler Gabe von TMPD-DIB an Ratten gefunden (siehe auch Kapitel 6.2.5).

#### 6.1.6 Wirkungen

Zu gesundheitlichen Wirkungen von TMPD-MIB beim Menschen liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor. Im Tierversuch wirkte TMPD-MIB leicht haut- und augenreizend, zeigte aber keine hautsensibilisierende Wirkung. Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition im Tierversuch liegen nicht vor. Nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten wurden ab einer Dosis von 300 mg/kg KG/Tag signifikant verminderte mittlere Hämoglobin- und Kreatinin-Werte gefunden. Die beschriebenen Lebereffekte können als adaptiver Hochdosis-Effekt (Enzyminduktion) und die Niereneffekte als Anzeichen einer α<sub>2</sub>µ-Globulin-Nephropathie gesehen werden. In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden bei den Nachkommen nach oraler Gabe bis zur höchsten getesteten Dosis von 1000 mg/kg KG/Tag keine adversen Effekte beobachtet. Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine Angaben vor. TMPD-MIB zeigte im Ames Test keine mutagene Wirkung und auch ein *in vivo* Mikronukleus-Test ergab keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung.

##### 6.1.6.1 Irritation

In Versuchen mit Kaninchen und/oder Meerschweinchen wirkte TMPD-MIB leicht haut- und augenreizend (Carpenter et al., 1974; Eastman, 1984). Zur atemwegsensibilisierenden Wirkung von

TMPD-MIB liegen keine Daten vor. Beim Meerschweinchen zeigte TMPD-MIB keine hautsensibilisierende Wirkung (Eastman, 1984).

#### **6.1.6.2 Wirkungen nach wiederholter Exposition**

In einer schwedischen Studie wurde bei Schülern ein Zusammenhang zwischen erhöhten TMPD-MIB-Konzentrationen und gesundheitlichen Beeinträchtigungen (z.B. nächtliche Atemnot) beschrieben (Kim et al., 2007). Allerdings korrelierten die erhöhten Konzentrationen gleichzeitig mit der Gesamtkonzentration an volatilen organischen Substanzen, eine eindeutige Zuordnung der Effekte ist daher fraglich. Dieses gilt auch für eine Fall-Kontroll-Studie an schwedischen Vorschulkindern, hier wurden in den Schlafräumen von Kindern mit der Diagnose Rhinitis erhöhte TMPD-MIB-Konzentrationen im Vergleich zu Konzentrationen in Schlafräumen von Kontrollkindern gemessen (Choi et al., 2010b).

Beim Aufbringen von Latexfarben in Innenräumen (Mischexposition) durch professionelle Maler in Schweden (n=17) wurden die TMPD-MIB-Konzentrationen gemessen und Korrelationen mit adversen physiologischen Reaktionen der Augen- und Nasenschleimhaut untersucht. Im Gegensatz zu anderen volatilen organischen Substanzen wurde für TMPD-MIB kein Zusammenhang berichtet (Wieslander & Norback, 2010).

Zu TMPD-MIB liegen nur unveröffentlichte tierexperimentelle Studien mit wiederholter oraler Verabreichung vor.

In einer Studie in Anlehnung an OECD Richtlinie 407 erhielten Gruppen von männlichen und weiblichen Sprague-Dawley Ratten TMPD-MIB über 15 Tage mit 11-maliger oraler Applikation von 0, 100 oder 1000 mg/kg KG/Tag. Die höchste Dosis führte bei beiden Geschlechtern zu leicht erhöhten absoluten und relativen Lebergewichten ohne Veränderung klinisch-chemischer Parameter. Auch die Sektion ergab keine auffälligen Befunde. Histopathologisch wurden in der Niere männlicher Tiere ab 100 mg/kg KG/Tag Hyalintröpfchen gefunden (Eastman, 1984).

In einer Studie nach OECD Richtlinie 407 erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten 0, 15, 150 oder 1000 mg/kg KG/Tag für 28 Tage via Schlundsonde. Die Behandlung führte nicht zu klinischen Symptomen und auch Körpergewichte, Futterverbrauch, Hämatologie und klinische Chemie zeigten keinen Unterschied zur Kontrolle. Bei den hochdosierten weiblichen Tieren waren die Lebergewichte signifikant erhöht und die Histopathologie ergab im zentrilobulären Bereich eine Vergrößerung der Hepatozyten. Bei männlichen Tieren waren die kortikalen Nierentubuli ab 150 mg/kg KG/Tag mit eosinophilem Material gefüllt. Die Autoren der Studie sahen diese Effekte als nicht advers und leiteten als NOAEL einen Wert von 1000 mg/kg KG/Tag ab (ECHA, 2016e).

In einer Studie nach OECD Richtlinie 422 erhielten Sprague-Dawley Ratten 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde für 51 Tage (männliche Tiere) oder für 40 – 51 Tage (weibliche Tiere) (siehe auch Kapitel 6.1.6.3). Bei keinem Tier kam es zum Auftreten signifikanter klinischer Symptome oder zu einer signifikanten Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung. Ab 300 mg/kg KG/Tag waren die Hämoglobin- und Kreatinin-Werte im Vergleich mit den Kontrollen signifikant vermindert. Bei den hochdosierten männlichen Tieren wurden signifikant erhöhte relative und absolute Nierengewichte gemessen und die histopathologische Untersuchung ergab ab 300 mg/kg KG/Tag eine Akkumulation von Hyalintröpfchen. Bei beiden Geschlechtern waren die absoluten und relativen Lebergewichte ab 100 mg/kg KG/Tag erhöht und die histopathologische Untersuchung ergab ab 300 mg/kg KG/Tag eine Hepatozyten-Vergrößerung im zentrilobulären Bereich. Die Lebereffekte wurden von den Autoren der Studie als adaptiver Hochdosis-Effekt (Enzyminduktion) und die Niereneffekte als Anzeichen einer  $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie bewertet. Als NOAEL wurde ein Wert von 1000 mg/kg KG/Tag abgeleitet (Eastman, 1992b; ECHA, 2016e).

### 6.1.6.3 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Untersuchungen beim Menschen vor.

In einer unveröffentlichten Studie nach OECD Richtlinie 422 erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde für 51 Tage (männliche Tiere) oder für 40-51 Tage (weibliche Tiere). Die für die Elterntiere beschriebenen Leber- und Niereneffekte wurden von den Autoren als nicht advers bewertet und es wurde ein NOAEL von 1000 mg/kg KG/Tag abgeleitet (siehe auch Kapitel 6.1.6.2). Auch für die Reproduktionstoxizität wurde ein NOAEL von 1000 mg/kg KG/Tag abgeleitet, da sich bei keinem der untersuchten Parameter behandlungsbedingte Effekte zeigten (Eastman, 1992b).

In einer weiteren unveröffentlichten Studie zur Entwicklungstoxizität nach OECD Richtlinie 414 (ECHA, 2016e) erhielten Sprague-Dawley Ratten Dosierungen von 0, 100, 300, oder 1000 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde an Tag 1-19 der Trächtigkeit. Die Schnittentbindung erfolgte an Tag 20. Bei den hochdosierten Muttertieren zeigte sich eine reduzierte Futteraufnahme und Körpergewichtsentwicklung, die Sektion ergab keine auffälligen Befunde. Bei den Nachkommen führte keine der getesteten Dosierungen zum Auftreten adverser Effekte. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL von 300 mg/kg KG/Tag für maternale Toxizität bzw. von 1000 mg/kg KG/Tag für entwicklungstoxische Effekte abgeleitet.

### 6.1.6.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine Angaben vor.

TMPD-MIB zeigte im Ames Test mit den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA1538 mit oder S9-Mix keine mutagene Wirkung (Eastman, 1985). Auch ein Mikronukleus-Test nach OECD Richtlinie 474 mit CD-1 Mäusen ergab nach oraler Gabe von 0-2000 mg/kg KG keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung. Hochdosierte Tiere zeigten vorübergehend klinische Symptome wie Prostration, Lethargie und Hypothermie (Eastman, 1992a).

### 6.1.6.5 Geruchswahrnehmung

TMPD-MIB hat einen „schwachen Geruch“ (Corsi & Lin, 2009) und bei 10 Probanden wurde mit dem Devlin Olfaktometer eine Geruchsschwelle von etwa 0,066 ppm bestimmt (Ziemer et al., 2000).

### 6.1.6.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Über die Wirkung von TMPD-MIB im Gemisch mit anderen Stoffen nach inhalativer Exposition liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor.

### 6.1.6.7 Bewertung

#### Bestehende Regelungen und Bewertungen

In der Europäischen Union (EU) existiert kein Arbeitsplatzgrenzwert für TMPD-MIB. Auch liegt keine Einstufung nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) vor.

### 6.1.6.8 Ableitung des LCI-Wertes

Zur Wirkung von TMPD-MIB auf den Menschen liegen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vor. Daher werden zur Ableitung des LCI-Wertes tierexperimentelle Befunde herangezogen. Studien zur inhalativen Exposition mit TMPD-MIB liegen nicht vor. In einer Studie mit Ratten und oraler Verabreichung von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG/Tag über maximal 51 Tage führte eine Dosis von  $\geq 300$  mg/kg KG/Tag zu signifikant verminderten Hämoglobin- und Kreatinin-Werten (Eastman, 1992b; ECHA, 2016e). Die auch in weiteren Studien beschriebenen Lebereffekte können als adaptiver Hochdosis-Effekt (Enzyminduktion) und die Niereneffekte als Anzeichen einer

$\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie gesehen werden. Daher wird für die Ableitung des LCI-Wertes ein NOAEL von 100 mg/kg KG/Tag herangezogen.

Umgerechnet auf eine 24-stündige inhalative Exposition ergibt sich als POD ein Wert von 86,96 mg/m<sup>3</sup> (100 mg/kg KG/Tag ÷ 1,15 m<sup>3</sup>/kg KG).

Für die Extrapolation wurden folgende Faktoren benutzt:

Faktor 6 zur Extrapolation von subakuter auf chronische Exposition

Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation

Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation

Faktor 2 zur Qualität der Daten

Gesamtfaktor:  $6 * 2,5 * 10 * 2 = 300$

**Daraus errechnet sich ein LCI-Wert (gerundet) von 300 µg/m<sup>3</sup>.**

Compound	Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol	Data collection sheet
N°CAS 25265-77-4		
1 ppm (in air, 23°C) = 8.90 mg/m <sup>3</sup>		
<b>Organization Name</b>	<b>ECHA: Registered Substances</b>	
<b>Risk Value Name</b>	DNEL	
<b>Risk Value (mg/m<sup>3</sup>)</b>	14.5	
<b>Risk Value (ppm)</b>	1.6	
<b>Reference period</b>	Chronic (consumer)	
<b>Year</b>	2015 (last modification)	
<b>Key Study</b>	DNEL was derived by industry, no further information available	
<b>Study type</b>		
<b>Species</b>		
<b>Duration of exposure in key study</b>		
<b>Critical effect</b>	Systemic toxicity	
<b>Critical dose value</b>	Long-term inhalation DNEL for consumers (systemic effects) derived by industry (ECHA-website: registered substances)	
<b>Adjusted critical dose</b>	Chronic	
<b>Single assessment factors</b>	Not indicated, an overall assessment factor of 30 was applied	
<b>Other effects</b>		

<b>Confidence</b>	
UF <sub>L</sub> Used LOAEL; UF <sub>H</sub> Intraspecies variability; UF <sub>A</sub> interspecies variability; UF <sub>S</sub> Used subchronic study; UF <sub>D</sub> data deficiencies	

<b>Compound</b>		<b>Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol</b>		<b>Factsheet</b>
<b>Parameter</b>	<b>Note</b>	<b>Comments</b>		<b>Value / descriptor</b>
<b>EU-LCI Value and Status</b>				
EU-LCI value	1	Mass/volume [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]		300
EU-LCI status	2	Draft/Final		Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when the EU-LCI value has been issued		2016
<b>General Information</b>				
CLP-INDEX-Nr.	4	INDEX		Not listed
EC-Nr.	5	EINECS – ELINCS - NLP		246-771-9
CAS-Nr.	6	Chemical Abstracts Service number		25265-77-4
Harmonised CLP classification	7	Human Health Risk related classification		
Molar mass	8	[g/mol]		216.32
<b>Key Data / Database</b>				
Key study, Author(s), Year	9	Critical study with lowest relevant effect level		Eastman (1992) Unpublished Eastman Kodak Report TX-92-57
Read across compound	10	Where applicable		
Species	11	Rat,... human		Rodent Male and female Sprague-Dawley rats
Route/type of study	12	Inhalation, oral feed,...		Oral via gavage
Study length	13	Days, subchronic, chronic		Subacute (up to 51 days)
Exposure duration	14	Hrs/day, days/week		
Critical endpoint	15	Effect(s), site of		Significantly decreased mean haemoglobin and creatinine values at $\geq 300 \text{ mg/kg bw/d}$

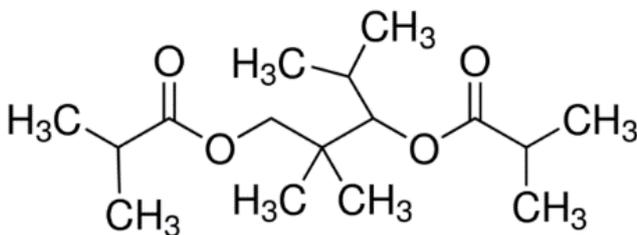
Point of departure (POD)	16	LOAEC*L, NOAEC*L, NOEC*L, Benchmark dose, ....	NOAEL
POD Value	17	[mg/m <sup>3</sup> ] or [ppm]	100 mg/kg bw/day corr. POD 86,96 mg/m <sup>3</sup>
<b>Assessment Factors (AF)</b>	<b>18</b>		
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure hrs/day, days/week	
AF Study Length	20	sa → sc → c (R8-5)	6
Route-to-route extrapolation factor	21	Oral → Inhalation	
AF Dose-response	22 a	Reliability of dose-response, LOAEL → NOAEL	
	22 b	Severity of effect (R 8-6d)	
Interspecies differences	23 a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23 b	Kinetic + dynamic	2,5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - General population	10
AF (sensitive population)	25	Children or other sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of whole database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	2
<b>Result</b>			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor (TAF)	300
POD/TAF	28	Calculated value (µg/m <sup>3</sup> and ppb)	.... 289.86 µg/m <sup>3</sup> .... 31.89 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	
Rounded value	30	[µg/m <sup>3</sup> ]	300
<b>Additional Comments</b>	31		

Rationale Section	32		
<p>Studies on inhalation exposure with Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol are not available. The substance was tested according to OECD Guideline 422 with male and female Sprague-Dawley rats and the animals were dosed with 0, 100, 300 or 1,000 mg/kg bw/day via gavage for up to 51 days. At a dose level of <math>\geq 300</math> mg/kg bw the hemoglobin and creatinine values were significantly decreased (Eastman, 1992; ECHA, 2016). In this study as well as in additional studies with repeated oral dosing the liver and kidneys were identified as target organs, as increased liver and/or kidney weights were observed. The histopathological examination of male rats gave indications for a <math>\alpha_2</math>-globulin nephropathy, the relevance of this specific finding in male rats is questionable for human risk assessment. The increased liver weights are an adaptive high-dose effect (enzyme induction), as the activities of the corresponding liver enzymes were not increased.</p>			
<p><b>POD</b>                      The LCI derivation is based on an oral NOAEL value of 100 mg/kg bw/day (Eastman, 1992; ECHA, 2016).                      Differences in respiratory volumes: respiratory volume of the rat in 24 h corresponds to 1.15 m<sup>3</sup>/kg bw, correction factor <math>1 \div 1.15 = 0.87</math>                      Corrected POD: 86.96 mg/m<sup>3</sup></p>			
<p><b>Assessment Factors</b>                      For the calculation of the LCI the default assessment factors were used, i.e. 6 for study length, 2.5 for interspecies differences, 10 for intraspecies differences and 2 for quality of whole database.</p>			
<p><b>References</b>                      Eastman (1992) Unpublished Eastman Kodak Report TX-92-57. Cited in: OECD (1996) OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4)                      ECHA (2016) Registration document Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol (CAS 25265-77-4).  <a href="http://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14126">http://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14126</a></p>			

## 6.2 2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat

### 6.2.1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	2,2,4-Trimethylpentandioldiisobutyrat (TMPD-DIB)
Synonyme:	1-Isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate
CLP-Index-Nr.:	kein Eintrag in Verordnung (EG) Nr. 1272/2008
EC-Nummer:	229-934-9
CAS-Nummer:	6846-50-0
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>
Strukturformel:	



Referenzen: (ECHA, 2016a; GESTIS, 2016a)

### 6.2.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Molmasse:	286,409 g/mol
Schmelzpunkt:	-70°C
Siedepunkt:	280°C
Dichte:	0,94 g/cm <sup>3</sup> bei 20°C
Dampfdruck:	<1,5 Pa bei 25°C (Extrapolation)
Relative Gasdichte (Luft = 1):	9,9
Wasserlöslichkeit:	15 mg/L bei 25°C
Verteilungskoeffizient Log Pow:	4,49 bei 25°C
Umrechnung (101,3 kPa, 23°C):	1 mL/m <sup>3</sup> = 11,78 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,08 mL/m <sup>3</sup>

Referenzen: (ECHA, 2016a; GESTIS, 2016a)

### 6.2.3 Stoffeigenschaften und Anwendung

TMPD-DIB ist eine farblose Flüssigkeit mit schwachem Geruch (Eastman, 2014) und wird als Weichmacher bei der Produktion von Plastik (OECD, 1995), Vinylprodukten (HSDB, 2016; Wells, 2005) sowie als Bindemittel in Latexfarben eingesetzt (HSDB, 2016). Außerdem wird TMPD-DIB in Tonern, Kosmetika, Baustoffen und Dichtungsmitteln verwendet (ECHA, 2016a).

## 6.2.4 Exposition

### 6.2.4.1 Innenraumluft

Die bei Messungen in Schulen, Kindergärten und Wohnungen ermittelten TMPD-DIB Konzentrationen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Auffällig sind die hohen Maximalwerte in Wohnungen, dabei ist eine Exposition durch PVC-Bodenbeläge wahrscheinlich. So wurden bei der Untersuchung verschiedener PVC-Proben Konzentrationen von bis zu 15 µg/m<sup>3</sup> gemessen (Jarnstrom et al., 2008). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich für PVC Bodenbeläge direkt nach der Produktion (Medianwert von 9,2 µg/m<sup>3</sup>), während nach 75 Tagen 1,2 µg/m<sup>3</sup> gemessen wurden (Bonisch et al., 2012). Beim Aufbringen von Latexfarben in Innenräumen durch professionelle Maler in Schweden wurden TMPD-DIB Konzentrationen von 2-14 µg/m<sup>3</sup> (arithmetischer Durchschnitt 7 µg/m<sup>3</sup>) gemessen (Wieslander & Norback, 2010).

Tabelle 2: Konzentration von TMPD-DIB in der Innenraumluft

Innenraum/Studie	N	BG (µg/ m <sup>3</sup> )	n >BG (% >BG)	Median [µg/m <sup>3</sup> ]	95. Percentil [µg/m <sup>3</sup> ]	Maximalwert [µg/m <sup>3</sup> ]	Referenz
Schulen und Kindergärten in SH, 2005-2007	285	1	125 (44)	<1	3,0	15	(Ostendorp et al., 2009)
Schulen in Schweden, 2000	23	0,1	23 (100)	1,64*	n.a.	3,42	(Kim et al., 2007)
Schulen in NRW, 2003-9 ungelüftet / gelüftet mit Schülern	381 381	n.a. n.a.	8 (2) 7 (2)	1 1	1 1	n.a. n.a.	(Neumann et al., 2014)
Wohnhäuser in Europa, 2001-2002	159	0,1	159 (100)	1,5**	n.a.	23	(Sahlberg et al., 2013)
Wohnhäuser in Finnland, <2008	236	n.a.	n.a.	3,8	n.a.	77,6	(Villberg et al., 2008)
Wohnhäuser in Finnland, 2003-04	645	n.a.	575 (89)	3,6	n.a.	363	(Saarinen et al., 2005)

\*: arithmetischer Mittelwert; \*\*: geometrisches Mittel; n.a.: nicht angegeben; SH: Schleswig-Holstein; NRW: Nordrhein-Westfalen

### 6.2.4.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

Eine Exposition des Verbrauchers ist durch die Verwendung von Einmalhandschuhen (TMPD-DIB Anteil: 0,76%) möglich. Modellversuche ergaben TMPD-DIB Konzentrationen von bis zu 1,3 mg/KG Lebensmittel (EFSA, 2006). TMPD-DIB wurde auch in chinesischen Sojasausen nachgewiesen (Gao et al., 2009). Weitere Informationen zu TMPD-DIB in Nahrungsmitteln und Verbraucherprodukten liegen nicht vor.

## 6.2.5 Toxikokinetik

Angaben zur Toxikokinetik nach inhalativer Exposition liegen nicht vor. TMPD-DIB wird nach oraler Aufnahme gut resorbiert. Ratten erhielten <sup>14</sup>C-TMPD-DIB einmalig via Schlundsonde in Dosierungen von 236-895 mg/kg KG und die Tiere wurden nach 8-22 Tagen getötet. Der überwiegende Teil der

verabreichten Dosis (47-72%) wurde innerhalb von 5-10 Tagen mit dem Urin ausgeschieden, ein Großteil davon bereits innerhalb von 72 Stunden. In den Fäzes waren 14-31% nachweisbar, ein Großteil davon bereits innerhalb von 48 Stunden mit einer Gesamtausscheidung innerhalb von 7 Tagen. 8 Tage nach der Gabe fanden sich in den Organen und im Restkörper 2,9% der Dosis und ab Tag 15 weniger als 1%. Als Metabolite wurden neben unverändert ausgeschiedenem TMPD-DIB das 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol und dessen Monohydrat, 2,2,4-Trimethyl-3-hydroxypentansäure sowie die entsprechenden Glucuronid- und Sulfat-Konjugate nachgewiesen (Astill et al., 1972; Eastman, 1966a, 1966b).

## 6.2.6 Wirkungen

Zu gesundheitlichen Wirkungen von TMPD-DIB beim Menschen liegen keine relevanten Daten vor. Im Tierversuch wirkte TMPD-DIB nicht hautreizend und nur leicht augenreizend. TMPD-DIB zeigte sowohl im Tierversuch als auch in einer Untersuchung mit Probanden keine hautsensibilisierende Wirkung. Daten zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition im Tierversuch liegen nicht vor. Nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten wurden Effekte auf Leber und Nieren beschrieben, die als adaptiver Hochdosis-Effekt (Enzyminduktion) bzw. als Anzeichen einer  $\alpha 2\mu$ -Globulin-Nephropathie gesehen werden. TMPD-DIB zeigte in mehreren *in vitro* Studien keine mutagene oder genotoxische Wirkung. In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden ab einer Dosis von 160 mg/kg KG/Tag adverse Effekte beschrieben.

## 6.2.7 Irritation

In Versuchen mit Kaninchen wirkte TMPD-DIB nicht hautreizend (MB Research Laboratories, 2007) und nur sehr leicht augenreizend (Eastman, 1990). Zur atemwegsensibilisierenden Wirkung von TMPD-DIB liegen keine Daten vor. Beim Meerschweinchen wirkte TMPD-DIB nicht hautsensibilisierend (Eastman, 1961). Auch in einer Untersuchung mit 201 Probanden zeigte TMPD-DIB (1%ige Lösung) weder eine reizende noch eine hautsensibilisierende Wirkung (David et al., 2003; Hill Top Research Inc., 2001).

### 6.2.7.1 Wirkungen nach wiederholter Exposition

Bei schwedischen Schülern wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten TMPD-DIB Konzentrationen und gesundheitlichen Beeinträchtigungen (z.B. Atemgeräusche, Atemnot und Asthma) beschrieben (Kim et al., 2007). Die erhöhten TMPD-DIB Konzentrationen korrelierten gleichzeitig mit der Gesamtkonzentration an volatilen organischen Substanzen, die ebenfalls Effekte auf den Atemtrakt zeigten. Eine eindeutige Zuordnung der Effekte ist daher fraglich.

In einer finnischen Studie mit Asthma-Patienten wurde von den Autoren eine Korrelation zwischen der Erkrankung und erhöhten TMPD-DIB-Konzentrationen in den Wohnungen der Patienten beschrieben (Villberg et al., 2008). Andere mögliche Ursachen der Erkrankung wurden nicht betrachtet.

In Versuchen mit Ovalbumin-sensibilisierten Balb/c Mäusen führte TMPD-DIB zu einer verstärkten allergischen Entzündung des Atemtraktes (Bonisch et al., 2012). Die Tiere wurden nach i.p. Injektion bzw. nasaler Ovalbumin-Applikation während der Immunisierungsphase (Tag 0-20) täglich über 5 Tage gegenüber  $9 \pm 2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  TMPD-DIB ganzkörper-exponiert. Im Vergleich mit nicht-sensibilisierten Kontrollen zeigten Ovalbumin-sensibilisierte Mäuse eine verstärkte Entzündungsreaktion, d.h. eine signifikant erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten in der BAL-Flüssigkeit, erhöhte IgE-Titer, eine signifikant erhöhte Konzentration der Th2-Cytokine und eine erniedrigte Produktion von Interferon- $\gamma$ .

Wurden die Tiere an Tag 17-19 gegenüber  $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  TMPD-DIB exponiert zeigten sich keine adversen Effekte, diese traten erst wieder nach Erhöhung der TMPD-DIB Konzentration auf  $32 \mu\text{g}/\text{m}^3$  auf.

In einer 90 Tage Fütterungsstudie nach US FDA Redbook mit FOB Assessment erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten 0, 30, 150 oder 750 mg/kg KG/Tag. 750 mg/kg KG/Tag führten bei den männlichen Tieren zu erhöhten Nierengewichten und bei beiden Geschlechtern zu erhöhten Lebergewichten. Histopathologisch zeigte sich bei den allen behandelten männlichen Tieren eine erhöhte Inzidenz an Hyalintröpfchen in der Niere ( $\alpha_2\mu$ -Globulin) und bei 750 mg/kg KG/Tag eine erhöhte Inzidenz der chronisch progressiven Nephropathie (CPN). Die histopathologische Untersuchung der Leber ergab keine auffälligen Befunde. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL von 150 mg/kg KG/Tag für männliche Ratten bzw. von 750 mg/kg KG/Tag für weibliche Ratten abgeleitet (MPI Research, 2005).

In einer Studie nach OECD Richtlinie 422 (Hämatologie und klinische Chemie nur bei männlichen Tieren) erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten 0, 30, 150 oder 750 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde für 44 Tage (männliche Tiere) oder 40-53 Tage (weibliche Tiere). Bei keinem Tier kam es zum Auftreten klinischer Symptome oder zu einer signifikanten Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung. Hochdosierte weibliche Tiere zeigten eine erhöhte Futteraufnahme und ab 150 mg/kg KG/Tag erhöhte Werte für Albumin und das Verhältnis Albumin/Globulin, Kreatinin und Bilirubin auf; dagegen waren die Werte für GOT, GPT und GGT signifikant erniedrigt. Bei männlichen Ratten war das relative Lebergewicht ab 150 mg/kg KG/Tag erhöht und 750 mg/kg KG/Tag führten zu erhöhten absoluten Lebergewichten und erhöhten Nierengewichten. Weibliche Tiere zeigten bei der hohen Dosis signifikant erhöhte relative und absolute Lebergewichte. Die histopathologische Untersuchung ergab bei hochdosierten männlichen Tieren eine Nekrose der Nierentubuli und eine zentrilobuläre Schwellung von Leberzellen sowie ab 150 mg/kg KG/Tag ein vermehrtes Auftreten von  $\alpha_2\mu$ -Globulin in den Nierentubuli. Aus dieser Studie wurde ein NOEL von 30 mg/kg KG/Tag für männliche Tiere und von 150 mg/kg KG/Tag für weibliche Tiere abgeleitet. Die bei männlichen Tieren bei einer Dosis von 150 mg/kg KG/Tag beschriebenen Effekte wurden als adaptiv bzw. als Folge der Akkumulation von  $\alpha_2\mu$ -Globulin bewertet, daher wurde hier ein NOAEL von 150 mg/kg KG/Tag abgeleitet (Hagita et al., 1993).

In einer älteren Fütterungsstudie mit SD-Ratten erhielten männliche und weibliche Tiere ca. 0, 147 oder 1475 mg/kg KG/Tag über 52 Tage (Versuch 1), 99 Tage (Versuch 2) oder 52 Tage gefolgt von 47 Tagen behandlungsfreien Tagen (Versuch 3a) bzw. über 52 behandlungsfreie Tage gefolgt von 47 Tagen mit Behandlung (Versuch 3b). In keiner Gruppe zeigte sich eine signifikante Beeinflussung von Körpergewichten und Futteraufnahme, hämatologischen Parametern, Aktivität der alkalischen Phosphatase oder absoluter Organgewichte. Auch die histopathologische Untersuchung ergab keine auffälligen Befunde. Die Aspartat-Aminotransferase-Werte waren bei hochdosierten Tieren zwar erhöht, lagen insgesamt aber noch im physiologischen Bereich. Die relativen Lebergewichte hochdosierter Tiere waren bis auf Versuch 3a ebenfalls erhöht (Krasavage et al., 1972). Eine Fütterungsstudie mit Holtzman-Ratten, die TMPD-DIB in Dosierungen von ca. 0, 75 oder 772 mg/kg KG/Tag (männliche Tiere) bzw. von 0, 83 oder 858 mg/kg KG/Tag (weibliche Tiere) über 103 Tage erhielten, bestätigte dieses Ergebnis (Astill et al., 1972).

#### **6.2.7.2 Reproduktionstoxizität**

Es liegen keine Untersuchungen beim Menschen vor.

In einer Studie mit Sprague-Dawley Ratten nach OECD Richtlinie 421 mit zusätzlichem Spermien-Mobilitätstest erhielten die Tiere über maximal 51 Tage 0, 1,5, 4,5 oder 15 ppm mit dem Futter (ca. 0, 91, 276 oder 905 mg/kg KG/Tag für männliche Tiere bzw. 0, 120, 359 oder 1135 mg/kg KG/Tag für weibliche Tiere). Insbesondere bei den hochdosierten Tieren führte TMPD-DIB zu reduzierten und

weichen Fäzes und an einzelnen Versuchstagen zu reduzierten Körpergewichten. Die Gewichte von Hoden und Nebenhoden waren unbeeinflusst und auch die Untersuchung der Spermien sowie die histologische Untersuchung von Hoden, Nebenhoden und Ovarien ergab keine Auffälligkeiten. Bei den hochdosierten männlichen Tieren war die Anzahl an Spermien und Spermaticdköpfen/Hoden reduziert. 15 ppm führten zu einer signifikanten Reduktion der Implantationen und der Zahl lebender Nachkommen (Tag 4 postnatal) sowie signifikant verminderten Wurfgewichten (Tag 0 und 4 postnatal). Weitere Effekte gab es nicht und der NOAEL wurde mit 4,5 ppm angegeben (Eastman, 2001).

In einer Studie mit oraler Gabe nach OECD Richtlinie 422 (siehe auch Kapitel 6.2.7.1) führten Dosierungen von 0, 30, 150 oder 750 mg/kg KG/Tag bei Sprague-Dawley Ratten weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen zu adversen Effekten. Die Autoren dieser Studie leiteten NOAEL von 750 mg/kg KG/Tag ab (Hagita et al., 1993).

In einer unveröffentlichten Studie zur Entwicklungstoxizität nach OECD Richtlinie 414 (ECHA, 2016a) erhielten Sprague-Dawley Ratten während der gesamten Trächtigkeitsphase 0, 1,5, 4,5 oder 15 mg/g Futter. Bei 15 mg/g war die maternale Körpergewichtsentwicklung und auch die Futterraufnahme signifikant vermindert, es zeigten sich aber keine Effekte auf corpora lutea, Implantationen, frühe und späte Resorptionen und Anzahl lebender Föten. Das fötale Gewicht war bei männlichen und weiblichen Nachkommen nach der hohen Dosis signifikant erniedrigt, jedoch noch im Bereich der historischen Kontrollen. Die Inzidenz an externalen und visceralen Fehlbildungen und Variationen blieb unverändert, dagegen war die Inzidenz der skelettalen Variation (verzögerte Verknöcherung des Sternums) bei 15 mg/g signifikant erhöht. Der NOAEL für maternaltoxische und entwicklungstoxische Effekte wurde mit 4,5 mg/g (ca. 343 mg/kg KG/Tag) angegeben.

In einer japanischen Studie nach OECD Richtlinie 414 erhielten Wistar Ratten an Tag 7-17 der Trächtigkeit 0, 160, 400 oder 1000 mg/kg KG/Tag. Die Tiere wurden an Tag 20 getötet. Ab 400 mg/kg KG/Tag zeigten die Muttertiere eine verringerte Futterraufnahme. Weitere adverse Effekte traten weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen auf. Der NOAEL für maternaltoxische und entwicklungstoxische Effekte wurde mit 160 bzw. 1000 mg/kg KG/Tag angegeben (Yamano et al., 2005).

#### **6.2.7.3 Kanzerogenität und Gentoxizität**

Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine Angaben vor.

TMPD-DIB war im Ames Test mit *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowie *E. coli WP2uvrA* mit und ohne S9-Mix nicht mutagen (Eastman, 1995c; MHLW, 1993). Auch in mehreren Studien mit Säugerzelllinien (HPRT Assay bzw. Chromosomenaberrationstest mit CHO Zellen und ein cytogenetischer Test mit CHL Zellen) zeigte TMPD-DIB sowohl mit als ohne S9-Mix keine mutagene oder gentoxische Wirkung (Eastman, 1995a, 1995b; MHLW, 1993).

#### **6.2.7.4 Geruchswahrnehmung**

Die Geruchsschwelle liegt bei etwa 0,0012 ppm. Bei dieser Konzentration wurde die Hälfte der angebotenen Geruchsproben von einem Untersuchungskollektiv wahrgenommen und die Geruchsqualität als „Assoziierung mit Plastik“ beschrieben (Cain et al., 2005).

#### **6.2.7.5 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen**

Über die Wirkung von TMPD-DIB im Gemisch mit anderen Stoffen nach inhalativer Exposition liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor.

#### **6.2.7.6 Bewertung**

#### **Bestehende Regelungen und Bewertungen**

In der Europäischen Union (EU) existiert kein Grenzwert für TMPD-DIB am Arbeitsplatz. Eine Einstufung nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) liegt nicht vor.

#### **6.2.7.7 Ableitung des LCI-Wertes**

Zur Wirkung von TMPD-DIB auf den Menschen liegen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vor. Daher werden zur Ableitung des LCI-Wertes tierexperimentelle Befunde herangezogen. Studien zur inhalativen Exposition mit TMPD-DIB liegen nicht vor. In zwei Studien mit Ratten und Verabreichung von 0, 30, 150 oder 750 mg TMPD-DIB/kg KG/Tag mit dem Futter über 13 Wochen (MPI Research, 2005) bzw. via Schlundsonde über 40–53 Tage (Hagita et al., 1993) waren Leber und Nieren die Zielorgane. Klinische Symptome traten nicht auf und hochdosierte Tiere zeigten erhöhte Leber- und/oder Nierengewichte. Die histopathologische Untersuchung männlicher Tiere ergab eine spezifische  $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie und die erhöhten Lebergewichte wurden aufgrund unauffälliger Leberenzymwerte als adaptiv gewertet. Daher wird für die Ableitung des LCI-Wertes ein NOAEL von 150 mg/kg KG/Tag aus der 13 Wochen Studie (MPI Research, 2005) herangezogen.

Umgerechnet auf eine 24-stündige inhalative Exposition ergibt sich als POD ein Wert von 130,43 mg/m<sup>3</sup> (150 mg/kg KG/Tag ÷ 1,15 m<sup>3</sup>/kg KG).

Für die Extrapolation wurden folgende Faktoren benutzt:

Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition

Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation

Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation

Faktor 2 zur Qualität der Daten

Gesamtfaktor:  $2 * 2,5 * 10 * 2 = 100$

**Daraus errechnet sich ein LCI-Wert (gerundet) von 1300 µg/m<sup>3</sup>.**

Compound	1-Isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate	Data collection sheet
N°CAS 6846-50-0		
1 ppm (in air, 23°C) = 11.78 mg/m <sup>3</sup>		
<b>Organization Name</b>	<b>ECHA: Registered Substances</b>	<b>MPI Research</b>
<b>Risk Value Name</b>	DNEL	-
<b>Risk Value (mg/m<sup>3</sup>)</b>	32.6	-
<b>Risk Value (ppm)</b>	2.8	-
<b>Reference period</b>	Chronic (consumer)	Subchronic
<b>Year</b>	2015 (last modification)	2005
<b>Key Study</b>	DNEL was derived by industry, no further information available	A Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TXIB Plasticizer in Rats. Study No.: 777-005
<b>Study type</b>		Oral via diet
<b>Species</b>		Male and female Sprague-Dawley rats
<b>Duration of exposure in key study</b>		Continuously via diet
<b>Critical effect</b>	Systemic toxicity	α2u-globulin nephropathy, increased liver weights
<b>Critical dose value</b>	Long-term inhalation DNEL for consumers (systemic effects) derived by industry (ECHA-website: registered substances)	NOAEL = 150 mg/kg bw/day
<b>Adjusted critical dose</b>	Chronic	-
<b>Single assessment factors</b>	Not indicated, an overall assessment factor of 10 was applied	-
<b>Other effects</b>		-
<b>Confidence</b>		
UF <sub>L</sub> Used LOAEL; UF <sub>H</sub> Intraspecies variability; UF <sub>A</sub> interspecies variability; UF <sub>S</sub> Used subchronic study; UF <sub>D</sub> data deficiencies		

Compound	1-Isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
<b>EU-LCI Value and Status</b>			
EU-LCI value	1	Mass/volume [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	1,300
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when the EU-LCI value has been issued	2016
<b>General Information</b>			
CLP-INDEX-Nr.	4	INDEX	Not listed
EC-Nr.	5	EINECS – ELINCS - NLP	229-934-9
CAS-Nr.	6	Chemical Abstracts Service number	6846-50-0
Harmonised CLP classification	7	Human Health Risk related classification	
Molar mass	8	[g/mol]	286.41
<b>Key Data / Database</b>			
Key study, Author(s), Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	MPI Research (2005) A Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TXIB Plasticizer in Rats. Study No.: 777-005
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat,... human	Male and female Sprague-Dawley rats
Route/type of study	12	Inhalation, oral feed,...	Oral via diet
Study length	13	Days, subchronic, chronic	Subchronic 13 weeks
Exposure duration	14	Hrs/day, days/week	Continuously via diet
Critical endpoint	15	Effect(s), site of	$\alpha$ 2u-globulin nephropathy, increased liver weights

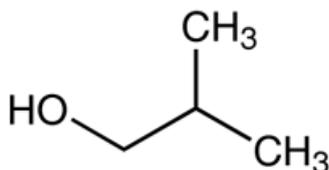
Point of departure (POD)	16	LOAEC*L, NOAEC*L, NOEC*L, Benchmark dose, ....	NOAEL
POD Value	17	[mg/m <sup>3</sup> ] or [ppm]	150 mg/kg bw/day, corr. POD: 130.43 mg/m <sup>3</sup>
<b>Assessment Factors (AF)</b>	<b>18</b>		
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure hrs/day, days/week	
AF Study Length	20	sa → sc → c (R8-5)	2
Route-to-route extrapolation factor	21	Oral → Inhalation	
AF Dose-response	22 a	Reliability of dose-response, LOAEL → NOAEL	
	22 b	Severity of effect (R 8-6d)	
<u>Interspecies</u> differences	23 a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23 b	Kinetic + dynamic	2,5
<u>Intraspecies</u> differences	24	Kinetic + dynamic Worker - General population	10
AF (sensitive population)	25	Children or other sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of whole database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	2
<b>Result</b>			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor (TAF)	100
POD/TAF	28	Calculated value (µg/m <sup>3</sup> and ppb)	.... 1304.30 µg/m <sup>3</sup> .... 104 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	
Rounded value	30	[µg/m <sup>3</sup> ]	1,300
<b>Additional Comments</b>	31		

Rationale Section	32		
<p>Studies on inhalation exposure with 1-isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate are not available. In two oral studies male and female Sprague-Dawley rats were dosed with 0, 30, 150 or 750 mg/kg bw/day via diet for 13 weeks (MPI Research, 2005) or via gavage over 40 – 53 days (Hagita et al., 1993). The liver and kidneys were the target organs. The treatment caused no clinical signs of intoxication, but increased liver and/or kidney weights in high-dosed rats. The histopathological examination of male rats showed <math>\alpha</math>2u-globulin nephropathy, the relevance of this specific finding in male rats is questionable for human risk assessment. The increased liver weights are an adaptive high-dose effect (enzyme induction), as the corresponding liver enzymes were in a physiological range. Therefore, a NOAEL of 150 mg/kg bw/day from the 13-week study (MPI Research, 2005) was used for the derivation of the LCI value.</p>			
<p><b>POD</b>                      The LCI derivation is based on an oral NOAEL value of 150 mg/kg bw/day (MPI Research, 2005).                      Differences in respiratory volumes: respiratory volume of the rat in 24 h corresponds to 1.15 m<sup>3</sup>/kg bw, correction factor <math>1 \div 1.15 = 0.87</math>                      Corrected POD: 130,43 mg/m<sup>3</sup></p>			
<p><b>Assessment Factors</b>                      For the calculation of the LCI the default assessment factors were used, i.e. 2 for study length, 2.5 for interspecies differences, 10 for intraspecies differences and 2 for quality of whole database.</p>			
<p><b>References</b>                      Hagita K et al. (1993) Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate by oral administration in rats. Biosafety Research Center, Foods, Drugs, Pesticides. Shizuoka, Japan. Cited in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive.                       MPI Research (2005) A Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TXIB Plasticizer in Rats. Study No.: 777-005. Cited in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive.</p>			

## 6.3 2-Methylpropan-1-ol

### 6.3.1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	2-methylpropan-1-ol
Synonyme:	i-Butanol, iso-Butanol, Isobutanol, Isobutylalkohol, 2-Methylpropanol
CLP-Index-Nr.:	603-108-00-1
EC-Nummer:	201-148-0
CAS-Nummer:	78-83-1
Summenformel:	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O
Strukturformel:	



Referenzen: (BG Chemie, 1997; ECHA, 2016b; GESTIS, 2016b)

### 6.3.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Molmasse:	74,12 g/mol
Schmelzpunkt:	-108°C
Siedepunkt:	108°C bei 101.3 kPa
Dichte:	0,8 g/cm <sup>3</sup> bei 20°C
Dampfdruck:	11,8 hPa bei 20°C
Relative Gasdichte (Luft = 1):	2,55
Wasserlöslichkeit:	85 g/L bei 20°C
Verteilungskoeffizient Log Pow bei 25°C:	0,76
Umrechnung (bei 101.3 kPa, 23°C):	1 mL/m <sup>3</sup> = 3,05 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,33 mL/m <sup>3</sup>

Referenzen: (BG Chemie, 1997; ECHA, 2016b; GESTIS, 2016b)

### 6.3.3 Stoffeigenschaften und Anwendung

2-Methylpropan-1-ol ist eine farblose, brennbare, in Wasser gut lösliche Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch, der als alkoholisch, aber auch als fuselähnlich beschrieben wird. Die Herstellung erfolgt über Hydroformylierung oder Hydrocarbonylierung von Propen. 2-Methylpropan-1-ol wird hauptsächlich als Lösemittel, z.B. in der Lackindustrie, als Ausgangsmaterial für Synthesen von Weichmachern und Estern, als Zusatz in Reinigungsmitteln und Enteisungsflüssigkeiten oder auch als Extraktionsmittel zur Gewinnung von Arzneimittelwirkstoffen und Naturstoffen verwendet (BG Chemie, 1997; DFG, 1999; ECHA, 2016b; GESTIS, 2016b).

### 6.3.4 Exposition

#### 6.3.4.1 Innenraumluft

Die bei Messungen in Schulen, Kindergärten und Wohnungen ermittelten 2-Methylpropan-1-ol-Konzentrationen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Konzentrationen in Schulen und Kindergärten liegen im Median bei weniger als 2 µg/m<sup>3</sup>, das Maximum lag bei 120 µg/m<sup>3</sup>. Die in sonstigen Wohnräumen gemessenen Werte liegen in einer vergleichbaren Größenordnung.

Tabelle 3: Konzentration von 2-Methylpropan-1-ol in der Innenraumluft

Innenraum/Studie	N	BG (µg/m <sup>3</sup> )	n >BG (% >BG)	Median [µg/m <sup>3</sup> ]	95. Perzentil [µg/m <sup>3</sup> ]	Maximalwert [µg/m <sup>3</sup> ]	Referenzen
Innenraumluft in Haushalten mit 3 bis 14-jährigen Kindern	555	3,5	50 (9)	< 3,5*	4,9	40,7	(Schulz et al., 2010)
Öffentliche Gebäude in SH	276	3,5	41 (15)	3	17	63	(Land Schleswig-Holstein, 2015)
27 Kitas und 64 Schulen	215	n.a.	n.a.	1,9	n.a.	120	(Eikmann et al., 2013)
Wohnhäuser in Europa	159	0,1	159 (100)	1,56*	n.a.	18	(Sahlberg, 2012)
Schulen und Kindergärten in SH	49	0,5	11 (23)	n.a.	3,6	45	(Land Schleswig-Holstein, 2013a)
Schulen und Kindergärten in SH	285	2	60 (21)	< 2*	4	92	(Land Schleswig-Holstein, 2009)
Alten- und Pflegeheime in SH	44	10	3 (7)	n.a.	49	53	(Land Schleswig-Holstein, 2013b)
Innenraumluft	49	2	29 (40)	3	19	108	(Eis et al., 2005)

SH: Schleswig-Holstein; \*: geometrisches Mittel; n.a.: nicht angegeben

#### 6.3.4.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

2-Methylpropan-1-ol entsteht als Begleitalkohol im Zuge des Abbaus von Kohlenhydraten bei der Herstellung alkoholischer Getränke. Nachgewiesen wurde 2-Methylpropan-1-ol außerdem in Früchten, Kaffee oder Käse. Angaben aus den 1960er-Jahren über den Höchstgehalt von 2-Methylpropan-1-ol in Lebensmitteln belaufen sich auf Werte von 17 mg/L in Getränken, 7 mg/kg in Speiseeis und 30 mg/kg in Backwaren (WHO, 1987). Aufgrund des natürlichen Vorkommens von 2-Methylpropan-1-ol in Nahrungsmitteln ist von einer ubiquitären Belastung auszugehen. Zur Höhe der

Exposition über die einzelnen Aufnahmepfade und der Gesamtexposition liegen jedoch keine quantitativen Angaben vor.

### 6.3.5 Toxikokinetik

2-Methylpropan-1-ol wird nach inhalativer und oraler Exposition schnell resorbiert und auch metabolisiert. Die Hauptmetabolite sind Isobutanal und Isobuttersäure.

In Trinkversuchen zur Begleitalkoholanalyse wurden 2-Methylpropan-1-ol und die Metabolite Isobutanal und Isobuttersäure direkt nach der Aufnahme im Blut von Probanden nachgewiesen. Im Urin wurde die maximale 2-Methylpropan-1-ol-Konzentration innerhalb einer Stunde erreicht und neben Isobutanal und Isobuttersäure wurden noch Propionaldehyd, Propionsäure und Bernsteinsäure gefunden (Bilzer et al., 1990; Rüdell et al., 1983).

In einer Untersuchung an 9 Parkettlegern, die beruflich über einen Zeitraum von durchschnittlich 19 Jahren gegenüber organischen Lösemitteln (darunter auch 2-Methylpropan-1-ol) exponiert waren, wurden für 2-Methylpropan-1-ol mittlere bzw. maximale Blutspiegel von 50 µg/L bzw. 1 mg/L bei Arbeitsplatzkonzentrationen von 172 mg/m<sup>3</sup> (Mittelwert) bzw. 3000 mg/m<sup>3</sup> (Maximalwert) gemessen (BG Chemie, 1997).

Beim Kaninchen führte die einmalige orale Verabreichung von 2 mL 2-Methylpropan-1-ol/kg KG (ca. 1600 mg/kg) per Schlundsonde innerhalb einer Stunde zu einem maximalen Blutspiegel von 500 mg/L. Nach 6 Stunden war 2-Methylpropan-1-ol nicht mehr nachweisbar und innerhalb von 40 Stunden wurden weniger als 0,5% der verabreichten Dosis unverändert abgeatmet oder mit dem Urin ausgeschieden. Als Metabolite wurden Acetaldehyd, Essigsäure, Isobutanal und Isovaleriansäure gefunden (Saito, 1975).

Bei Ratten wurden nach oraler Gabe von 2 g/kg KG maximale 2-Methylpropan-1-ol-Spiegel im Blut und Urin innerhalb von 90 Minuten erreicht (ca. 240 bzw. 520 mg/L) und nach 8 Stunden waren noch 20 bzw. 270 mg/L nachweisbar (Gaillard & Derache, 1965).

Bei Sprague-Dawley Ratten, die 2 Stunden gegenüber 2000 ppm inhalativ exponiert wurden, lag der maximale Blutspiegel für 2-Methylpropan-1-ol 15 Minuten nach der Exposition bei 277 µM und betrug nach 90 Minuten noch 155 µM. Der Metabolit Isobuttersäure erreichte das Maximum von 93 µM nach 25 Minuten und fiel nach 60 Minuten auf 40 µM ab (Poet, 2003).

### 6.3.6 Wirkungen

Beim Menschen werden nach inhalativer Exposition gegenüber 2-Methylpropan-1-ol-Dämpfen Effekte wie Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit und Reizungen der oberen Atemwege und Augen beschrieben. Allerdings gibt es in der Literatur keine sicheren Aussagen, ab welcher Konzentration derartige Symptome auftreten können. Außerdem liegt bei Lösemitteln i.d.R. eine Mischexposition vor.

#### 6.3.6.1 Irritation

2-Methylpropan-1-ol zeigte in mehreren Tierstudien eine schwach bis mäßige hautreizende Wirkung und am Auge eine reizende bis korrosive Wirkung (DFG, 1999; ECHA, 2016b; OECD, 2004; WHO, 1987). Zu einer möglichen atemwegsensibilisierenden Wirkung von 2-Methylpropan-1-ol liegen keine Daten vor.

### 6.3.6.2 Wirkungen nach wiederholter Exposition

In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie in Anlehnung an OECD Richtlinie 424 (Branch et al., 1996; Li et al., 1999) wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche gegenüber 0, 250, 1000 oder 2500 ppm exponiert. Diese Studie umfasste neben den Standard-Parametern für subchronische Studien insbesondere neurotoxische Endpunkte, d.h. funktionelle Beobachtungs-Batterie [FOB], motorische Aktivität, geplante Ausführung eines angelernten operanten Verhaltensmusters, neuropathologische Endpunkte, sowie eine detaillierte Untersuchung von Hoden, Nebenhoden und auch Spermien. Während der Exposition reagierten die Tiere bei allen getesteten Konzentrationen etwas unempfindlicher auf äußere Reize. Die höchste getestete Konzentration von 2500 ppm hatte keine negativen Effekte auf das zentrale oder periphere Nervensystem, bei den weiblichen Tieren zeigten sich aber eine leicht erhöhte Anzahl von Erythrozyten und erhöhte Hämatokrit- und Hämoglobin-Werte, allerdings wurde dieser Befund als biologisch nicht signifikant bewertet. Weitere untersuchte Parameter (klinische Chemie, Organgewichte, ophthalmologische, makroskopische und histologische Untersuchung) zeigten keine Auffälligkeiten. Aus dieser Studie wurde eine NOAEC für Neurotoxizität von 2500 ppm und eine NOAEC von 1000 ppm für systemische Toxizität abgeleitet.

In einer 90-Tage Studie in Anlehnung an OECD Richtlinie 408 wurde 2-Methylpropan-1-ol an männliche und weibliche CD-Ratten in Dosierungen von 0, 100, 316 oder 1000 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde verabreicht. Am Versuchstag 29-30 wurden jeweils 10 Tiere pro Gruppe und Geschlecht zwischengetötet und untersucht. Die höchste Dosis von 1000 mg/kg KG/Tag führte in den ersten vier Versuchswochen zu Hypoaktivität, Ataxie, vermehrtem Speichelfluss, einer leicht verringerten Futteraufnahme bei männlichen und weiblichen Tieren und leicht reduzierten Körpergewichtszunahmen bei männlichen Ratten. Bei keinem der behandelten Tiere zeigten sich veränderte Organgewichte oder Auffälligkeiten bei der makroskopischen und histopathologischen Untersuchung. Der NOAEL wurde mit 316 mg/kg KG/Tag angegeben (Tompkins, 1987).

In einer weiteren Studie nach OECD-Richtlinie 408 wurde 2-Methylpropan-1-ol an männliche und weibliche Wistar-Ratten über 90 Tage mit dem Trinkwasser verabreicht. Die getesteten Dosierungen lagen bei 0, 1000, 4000 und 16000 ppm (ca. 0, 80, 340 oder 1450 mg/kg KG/Tag). Bei keinem der untersuchten Parameter (klinische Chemie, Hämatologie, makroskopische und histopathologische Untersuchungen) zeigten sich 2-Methylpropan-1-ol-induzierte adverse Effekte (Schilling et al., 1997).

### 6.3.6.3 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Untersuchungen beim Menschen vor.

In einer Zwei-Generationen-Studie nach OPPTS Richtlinie 870.3800 wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten gegenüber Konzentrationen von 0, 500, 1000 und 2500 ppm an 6 Stunden/Tag und 7 Tagen/Woche Ganzkörper-exponiert. Bis zur höchsten getesteten Konzentration von 2500 ppm zeigten sich keine adversen Effekte (American Chemistry Council, 2003).

In einer Studie nach OECD Richtlinie 414 wurden weibliche Wistar-Ratten und Himalaya-Kaninchen gegenüber 2-Methylpropan-1-ol-Konzentrationen von 0, 0,5, 2,5 oder 10 mg/L (als Dämpfe) an 6 Stunden/Tag an den Trächtigkeitstagen 6 – 15 (Ratte) bzw. 7 – 19 (Kaninchen) exponiert. Bei den Kaninchen führte die höchste getestete Konzentration von 10 mg/L in den ersten Versuchstagen zu leicht verminderten Körpergewichtszunahmen, was als maternaltoxischer Effekt bewertet wurde. Bei den Feten beider Spezies zeigten sich keine embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Effekte (Klimisch & Hellwig, 1995).

In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie (s. auch Kapitel 6.3.6.2) zeigte sich bei männlichen Sprague-Dawley Ratten nach inhalativer Exposition gegenüber 0, 250, 1000 oder 2500 ppm an 6 Stunden/Tag

und 5 Tagen/Woche bei einer Untersuchung der Hoden (Histopathologie und Beurteilung der Spermatogenesestadien I-XIV) keine negative Beeinflussung der testikulären Funktion (Branch et al., 1996; Li et al., 1999).

#### 6.3.6.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

Zum Endpunkt Kanzerogenität liegen keine validen Daten vor.

2-Methylpropan-1-ol zeigte im Test mit *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 und TA100 bzw. mit *Saccharomyces cerevisiae* D4 (American Cyanamid Co., 1992; Litton Bionetics, 1978a; Mirvish et al., 1993; Shimizu et al., 1985; Zeiger et al., 1988) sowie im Maus-Lymphoma-Assay mit L5178 Zellen (Litton Bionetics, 1978b) mit und ohne S9-Mix kein gentoxisches Potential.

In einer weiteren Studie wurde 2-Methylpropan-1-ol in verschiedenen Systemen getestet: a.) HPRT-Test mit Lungenfibroblastzellen des chinesischen Hamsters (V79 Zellen), b.) Mikrokern-Tests mit V79 Zellen ohne S9-Mix und c.) Comet-Assay ohne metabolische Aktivierung mit menschlichen Lungenkarzinom-Epithelialzellen (A549), V79 Zellen und menschlichen peripheren Blutzellen. In allen Testsystemen war das Ergebnis negativ (Kreja & Seidel, 2002).

In einer unveröffentlichten Studie in Anlehnung an OECD Richtlinie 474 führte die einmalige orale Gabe von 500, 1000, 1500 oder 2000 mg/kg KG bei NMRI-Mäusen nicht zur erhöhten Bildung von Mikrokernen (Engelhardt & Hoffmann, 2000).

#### 6.3.6.5 Geruchswahrnehmung

Für 2-Methylpropan-1-ol wird eine Geruchsschwelle von 0,03-225 mg/m<sup>3</sup> genannt (Bayerisches Landesamt für Umwelt, 2015; Nagata, 2003).

#### 6.3.6.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

In der Praxis ist von einer häufigen Mischexposition von 2-Methylpropan-1-ol mit anderen Lösemitteln auszugehen, allerdings liegen hierzu keine validen Daten vor.

#### 6.3.6.7 Bewertung

##### Bestehende Regelungen und Bewertungen

In der TRGS 900 ist für 2-Methylpropan-1-ol ein Grenzwert (AGW) von 100 ppm am Arbeitsplatz festgelegt, mit dem Zusatz „Y“, d.h. ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes nicht befürchtet zu werden.

Von ACGIH wurde für 2-Methylpropan-1-ol ein Grenzwert (TLV-TWA) von 50 ppm festgelegt.

Nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) ist 2-Methylpropan-1-ol harmonisiert mit STOT SE 3, Skin Irrit. 2 und Eye Dam. 1 eingestuft.

#### 6.3.6.8 Ableitung des LCI-Wertes

Zur Wirkung von 2-Methylpropan-1-ol auf den Menschen liegen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vor. Daher werden zur Ableitung des LCI-Wertes tierexperimentelle Befunde herangezogen. In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie in Anlehnung an OECD Richtlinie 424 (Branch et al., 1996; Li et al., 1999) wurden Sprague-Dawley Ratten an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche gegenüber 0, 250, 1000 oder 2500 ppm exponiert. Bei der höchsten Konzentration kam es bei weiblichen Tieren zu einer leicht erhöhten Anzahl von Erythrozyten und erhöhten Hämatokrit- und Hämoglobin-Werten, alle weiteren untersuchten Parametern zeigten keine Auffälligkeiten. Daher wird eine NOAEC von 1000 ppm (umgerechnet 3050 mg/m<sup>3</sup>) für die Ableitung herangezogen.

Für die Extrapolation wurden folgende Faktoren benutzt:

Faktor 5,6 für die Umrechnung der inhalativen Exposition auf 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche

Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition

Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation

Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation

Gesamtfaktor:  $5,6 * 2 * 2,5 * 10 = 280$

**Daraus errechnet sich ein LCI-Wert (gerundet) von 11000 µg/m<sup>3</sup>.**

Compound	2-Methyl-1-propanol (Isobutanol)		Data collection sheet
N°CAS 78-83-1			
1 ppm (in air, 23°C) = 3,05 mg/m <sup>3</sup>			
<b>Organization Name</b>	<b>ACGIH</b>	<b>DFG</b>	<b>ECHA: Registered Substances</b>
<b>Risk Value Name</b>	TLV-TWA	MAK	DNEL
<b>Risk Value (mg/m<sup>3</sup>)</b>	152	ca. 300	55
<b>Risk Value (ppm)</b>	50	100	16.7
<b>Reference period</b>	Chronic (worker)	Chronic (worker)	Chronic (general population)
<b>Year</b>	1973	1999	2016 (last modification)
<b>Key Study</b>	The TWA was based on the slightly greater acute toxic potential of isobutyl alcohol vs. n-butanol (Sterner JH, Crouch HC, Brockmyre HF et al. (1949) A ten-year study of butyl alcohol exposure. Am Ind Hyg Assoc J 10: 53-59	Relevant data on effects in man caused by isobutyl alcohol were not available and it was assumed that the local irritation and central nervous depression was similar to that caused by exposure to n-butyl alcohol, a structurally closely related compound. Therefore, the MAK value for isobutyl alcohol (100 ppm) was provisionally adopted. (Sterner JH, Crouch HC, Brockmyre HF et al. (1949) A ten-year study of butyl alcohol exposure.	DNEL was derived by industry: As basis the German MAK value of 100 ppm was used and an Overall assessment factor of 6 was applied

		Am Ind Hyg Assoc J 10: 53-59	
<b>Study type</b>	Health surveillance	Health surveillance	
<b>Species</b>	Human	Human	
<b>Duration of exposure in key study</b>	Observation at workplaces for about 10 years	Observation at workplaces for about 10 years	
<b>Critical effect</b>	Skin and eye irritation	Skin and eye irritation	Skin and eye irritation
<b>Critical dose value</b>	NOAEC > 100 ppm	NOAEC > 100 ppm	Long-term inhalation DNEL for general population (local effects) derived by industry
<b>Adjusted critical dose</b>	Chronic	Chronic	Chronic
<b>Single assessment factors</b>	Not indicated	Not indicated	Not indicated, an overall assessment factor of 6 was applied
<b>Other effects</b>			
<b>Confidence</b>			
UF <sub>L</sub> Used LOAEL; UF <sub>H</sub> Intraspecies variability; UF <sub>A</sub> interspecies variability; UF <sub>S</sub> Used subchronic study; UF <sub>D</sub> data deficiencies			

Compound	2-Methyl-1-propanol (Isobutanol)		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
<b>EU-LCI Value and Status</b>			
EU-LCI value	1	Mass/volume [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	11,000
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when the EU-LCI value has been issued	2016
<b>General Information</b>			
CLP-INDEX-Nr.	4	INDEX	603-108-00-1
EC-Nr.	5	EINECS – ELINCS - NLP	201-148-0
CAS-Nr.	6	Chemical Abstracts Service number	78-83-1
Harmonised CLP classification	7	Human Health Risk related classification	STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1
Molar mass	8	[g/mol]	74.12
<b>Key Data / Database</b>			
Key study, Author(s), Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Branch et al. (1996) Three Month Neurotoxicity Study of Isobutanol administered by Whole-Body Inhalation to CDC Rats. Lab. Proj. No. EHL 94075, MSL 14525. Monsanto Company for the Oxo-Process Panel, Chemical Manufacturers Association. Cited in: OECD (2005) OECD SIDS Isobutanol (CAS 78-83-1). Li et al. (1999) Neurotoxicity evaluation of rats after subchronic inhalation exposure to isobutanol. Neurotoxicology, 20, 889-900
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat,... human	Rodent Male and female Sprague-Dawley rats
Route/type of study	12	Inhalation, oral feed,...	Inhalation

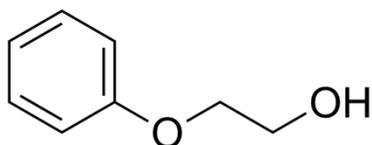
Study length	13	Days, subchronic, chronic	Subchronic 13 weeks
Exposure duration	14	Hrs/day, days/week	6 hrs/day, 5 days/week
Critical endpoint	15	Effect(s), site of	Slight (but statistically significant) increase in red blood cell counts, haematocrit, and haemoglobin parameters in female rats
Point of departure (POD)	16	LOAEC*L, NOAEC*L, NOEC*L, Benchmark dose, ....	NOAEC
POD Value	17	[mg/m <sup>3</sup> ] or [ppm]	1,000 ppm (3,050 mg/m <sup>3</sup> )
<b>Assessment Factors (AF)</b>	<b>18</b>		
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure hrs/day, days/week	5.6
AF Study Length	20	sa → sc → c (R8-5)	2
Route-to-route extrapolation factor	21		
AF Dose-response	22 a	Reliability of dose-response, LOAEL → NOAEL	
	22 b	Severity of effect (R 8-6d)	
<u>I</u> nterspecies differences	23 a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23 b	Kinetic + dynamic	2.5
<u>I</u> ntraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - General population	10
AF (sensitive population)	25	Children or other sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of whole database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	
<b>Result</b>			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor (TAF)	280
POD/TAF	28	Calculated value (µg/m <sup>3</sup> and ppb)	.... 10,893 µg/m <sup>3</sup> .... 3,570 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	

Rounded value	30	[µg/m <sup>3</sup> ]	11,000
<b>Additional Comments</b>	31		
<b>Rationale Section</b>	32		
<p>Isobutanol was tested in a 13-week inhalation study with male and females Sprague-Dawley rats (Branch et al., 1996; Li et al., 1999), where the animals were exposed on 6 hours/day and 5 days/week to concentrations of 0, 250, 1,000 or 2,500 ppm. The study included expanded neurotoxicity endpoints as well as the standard parameters for subchronic studies. The highest exposure concentration of 2,500 ppm caused no adverse effects on the central or peripheral nervous system, although a slight reduction in responsiveness to external stimuli occurred in all treated groups during exposure. There was no difference from the control animals with respect to responsiveness during non-exposure periods, therefore the slight decrease in responsiveness was attributed to transient effects from acute exposure to isobutanol. In female rats exposed to 2,500 ppm an increase (9%) in red blood cell parameters (count, haematocrit and haemoglobin) was noted, however due to the slight nature of these findings the biological significance is questionable. There were no changes in any other parameters. From this study a NOAEC for systemic toxicity was reported with 1,000 ppm.</p> <p>Isobutanol also was tested in studies with oral application. From a 90-day study (Tompkins, 1987) with male and female CD rats dosed once daily with 0, 100, 316 or 1,000 mg/kg bw via gavage a NOAEL of 316 mg/kg bw/day was derived. In another 90-day-study with male and female Wistar rats (Schilling et al., 1997) dosed continuously with 0, 1,000, 4,000 or 16,000 ppm via drinking water (calculated daily intake: ca. 0, 80, 340 or 1,450 mg/kg bw) no adverse effects caused by the treatment were reported, i.e. the NOAEL was about 1,450 mg/kg bw/day.</p> <p><b>POD</b></p> <p>The LCI derivation is based on the 13-week inhalation study with male and females Sprague-Dawley rats. The inhalative NOAEC is consistent with NOAEL values derived from studies with oral dosing. Assuming a standard breathing volume for rats of 0.29 m<sup>3</sup>/kg bw during a 6 hour exposure via inhalation and using the NOAEC of 3,050 mg/m<sup>3</sup>, the calculated maximum daily intake is about 885 mg isobutanol/kg bw.</p> <p><b>Assessment Factors</b></p> <p>For the calculation of the LCI the default assessment factors were used, i.e. 5.6 for an adjustment for exposure duration, 2 for study length, 2.5 for interspecies differences and 10 for intraspecies differences.</p> <p><b>References</b></p> <p>Branch et al. (1996) Three Month Neurotoxicity Study of Isobutanol administered by Whole-Body Inhalation to CDC Rats. Lab. Proj. No. EHL 94075, MSL 14525. Monsanto Company for the Oxo-Process Panel, Chemical Manufacturers Association. Cited in: OECD (2005) OECD SIDS Isobutanol (CAS 78-83-1)</p> <p>Li et al. (1999) Neurotoxicity evaluation of rats after subchronic inhalation exposure to isobutanol. Neurotoxicology, 20, 889-900</p> <p>Schilling et al. (1997) Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. Hum Exp Toxicol, 16, 722-726</p> <p>Tompkins (1987) Rat oral subchronic toxicity study. Final report. Compound: Isobutyl alcohol: TRL Study #032-002. Prepared for Research Triangle Institute under EPA Contract No. 68-01-7075. Muskegon, MI: Toxicity Research Laboratories, Ltd.</p>			

## 6.4 2-Phenoxyethanol

### 6.4.1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	2-Phenoxyethanol
Synonyme:	Ethylenglykolmonophenylether, Glykolmonophenylether, Hydroxybenzolethoxylat, 2-Hydroxyethylphenylether, 1-Hydroxy-2-phenoxyethan, Monophenylglykol, Phenylmonoglykolether
CLP-Index-Nr.:	603-098-00-9
EC-Nummer:	204-589-7
CAS-Nummer:	122-99-6
Summenformel:	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>
Strukturformel:	



Referenzen: (GESTIS, 2016e; SCCS, 2016)

### 6.4.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Molmasse:	138,17 g/mol
Schmelzpunkt:	9,1°C bei 101.3 kPa
Siedepunkt:	244.3°C bei 101.3 kPa
Dichte:	1,11 g/cm <sup>3</sup> bei 20°C
Dampfdruck:	0,01 hPa bei 20°C
Wasserlöslichkeit:	25 g/L bei 20°C
Verteilungskoeffizient Log Pow:	1,2 bei 23°C
Umrechnung (bei 101.3 kPa und 23°C):	1 mL/m <sup>3</sup> = 5,68 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,18 mL/m <sup>3</sup>

Referenzen: (GESTIS, 2016e; SCCS, 2016)

### 6.4.3 Stoffeigenschaften und Anwendung

2-Phenoxyethanol wird durch Reaktion von Phenol mit Ethylenoxid hergestellt und ist ein flüssiger, in Wasser wenig lösbarer, farbloser Stoff. Der Geruch ist schwach aromatisch. Der Stoff hat bakterizide Eigenschaften und wird daher z.B. in Kühlschmiermitteln, als Konservierungsmittel für Kosmetika und Arzneimittel oder auch als Lösemittel für Farbstoffe, Tinten, Kunstharze und Klebstoffe eingesetzt (DFG, 1998; GESTIS, 2016e; SCCS, 2016; Scognamiglio et al., 2012).

## 6.4.4 Exposition

### 6.4.4.1 Innenraumluft

Die bei Messungen in Innenräumen ermittelten 2-Phenoxyethanol-Konzentrationen sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Konzentrationen liegen im Median bei  $\leq 3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , das Maximum lag bei  $908 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Tabelle 4: Konzentration von 2-Phenoxyethanol in der Innenraumluft

Innenraum/Studie	N	BG ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	n >BG (% >BG)	Median [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	95. Percentil [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Maximal- wert [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Referenzen
Innenraumluft in Haushalten mit 3 bis 14-jährigen Kindern	555	1	198 (36)	1,01*	3,7	11,5	(Schulz et al., 2010)
Öffentliche Gebäude in SH	930	0,5	456 (49)	3	29	908	(Land Schleswig-Holstein, 2015)
Kitas und Schulen in SH	285	1	203 (71)	1,7*	16	150	(Land Schleswig-Holstein, 2009)
Kitas und Schulen in SH	49	0,5	33 (67)	n.a.	29	83	(Land Schleswig-Holstein, 2013a)
Alten- und Pflegeheime in SH	23	0,5	12 (52)	n.a.	29	29	(Land Schleswig-Holstein, 2013b)

SH: Schleswig-Holstein; \*: geometrisches Mittel; n.a.: nicht angegeben

### 6.4.4.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

2-Phenoxyethanol darf nach europäischem Kosmetikrecht bis zu einem Gehalt von 1% in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden (SCCS, 2016). Für den Verbraucher liegt die geschätzte tägliche dermale Aufnahme in einem Bereich von  $< 0,05 \text{ mg}/\text{kg KG}$  (Scognamiglio et al., 2012).

## 6.4.5 Toxikokinetik

In unveröffentlichten Studien mit Durchführung nach OECD-Richtlinie 417 erhielten Wistar-Ratten  $^{14}\text{C}$ -2-Phenoxyethanol bzw. nicht-markiertes 2-Phenoxyethanol einmalig oder wiederholt in Dosierungen von  $30\text{-}1000 \text{ mg}/\text{kg KG}$  via Schlundsonde. 2-Phenoxyethanol wurde schnell resorbiert und im Körper verteilt, die Bioverfügbarkeit lag bei  $> 90\%$  der verabreichten Dosis, und als Hauptmetabolit wurde Phenoxyessigsäure nachgewiesen. Auch die Ausscheidung verlief schnell und primär innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ( $> 90\%$ ), davon bis zu  $70\%$  der Dosis innerhalb der

ersten 6 Stunden. Mit steigenden Dosierungen zeigte sich eine Sättigung der Ausscheidung (BASF AG, 2007a, 2007b).

Von Ratten wurden nach einmaliger oraler Gabe von 16-160 mg <sup>14</sup>C-2-Phenoxyethanol/kg KG innerhalb von 24 Stunden mehr als 90% der verabreichten Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 2% der Dosis wurden abgeatmet und in den Faeces waren nur Spuren nachweisbar. Als Hauptmetabolit wurde Phenoxyessigsäure identifiziert (Howes, 1988, 1991).

Im Blutserum von NZW Kaninchen wurde nach oraler Gabe von 100 oder 300 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG über 11 bzw. 4 Tage neben unveränderter Substanz primär Phenoxyessigsäure als Glucuronid-Konjugat nachgewiesen (RIFM, 1986).

Auch in einer Probanden-Studie wurde die oral aufgenommene Menge von ca. 10 mg 2-Phenoxyethanol innerhalb von 4 Stunden nahezu vollständig mit dem Urin und hauptsächlich als Phenoxyessigsäure ausgeschieden (Howes, 1988, 1991).

## 6.4.6 Wirkungen

2-Phenoxyethanol wirkt nicht bis schwach hautreizend, augenreizend und nicht bis schwach hautsensibilisierend. Bei Ratten zeigten sich nach inhalativer nose/head only Exposition gegenüber 0-1000 mg/m<sup>3</sup> an 6 Stunden pro Tag und 5 Tagen pro Woche (Test mit Mischungen aus Dampf und flüssigem Aerosol) ab einer Konzentration von 200 mg/m<sup>3</sup> primär lokale Effekte, d.h. reizende und degenerative Veränderungen im oberen Atemtrakt. Aus einer 13-wöchigen Studie mit Ratten und oraler Gabe von 0-20000 ppm mit dem Trinkwasser wurde ein NOAEL von 5000 ppm abgeleitet. Bei den hochdosierten Tieren zeigten sich hämatologische und histopathologische Veränderungen, z.B. Anämie und Hyperplasien in Nierenbecken und Harnblase. In reproduktionstoxischen Studien zeigen sich Effekte auf die Nachkommen erst bei maternaltoxischen Dosierungen. Für 2-Phenoxyethanol ergeben sich keine Hinweise auf eine mutagene/genotoxische oder kanzerogene Wirkung.

### 6.4.6.1 Irritation

2-Phenoxyethanol wird in kosmetischen Mitteln eingesetzt und wurde daher in zahlreichen Studien sowohl am Tier als auch mit Probanden getestet (Andersen, 2011; Poudrier, 1990; SCCS, 2016; Scognamiglio et al., 2012). In der Summe wirkte 2-Phenoxyethanol nicht bis schwach hautreizend, augenreizend und nicht bis schwach hautsensibilisierend.

### 6.4.6.2 Wirkungen nach wiederholter Exposition

In einer unveröffentlichten 2-wöchigen Inhalationsstudie nach OECD Richtlinie 412 wurden männliche und weibliche Wistar-Ratten nose/head only an 6 Stunden pro Tag und 5 Tagen pro Woche gegenüber 0, 40, 200 oder 1000 mg/m<sup>3</sup> (nominal als flüssiges Aerosol) exponiert (BASF AG, 2007c; ECHA, 2016c). Die analytischen Konzentrationen lagen bei 0, 48,2, 246 oder 1070 mg/m<sup>3</sup>. Aufgrund des Dampfdrucks von 2-Phenoxyethanol wurden Mischungen aus Dampf und flüssigem Aerosol getestet, die theoretische Dampfkonzentration lag bei bis zu 40 mg/m<sup>3</sup>. Konzentrationen von 1000 mg/m<sup>3</sup> führten bei den weiblichen Tieren nur zu verminderten Körpergewichtszunahmen und bei beiden Geschlechtern zu einer verminderten Futteraufnahme. Ab einer Konzentration von 200 mg/m<sup>3</sup> zeigten sich bei beiden Geschlechtern im oberen Atemtrakt (respiratorisches Epithel und Larynx) degenerative Veränderungen, ein Auftreten von Metaplasien und bei den männlichen Tieren erhöhte Lungengewichte. Aus dieser Studie wurde für die lokalen Effekte eine NOAEC von 48,2 mg/m<sup>3</sup> abgeleitet (BASF AG, 2007c).

In einer 13-wöchigen Studie nach OECD Richtlinie 408 erhielten männliche und weibliche F344/DuCrj Ratten 2-Phenoxyethanol in Konzentrationen von 0, 1250, 2500, 5000, 10000 oder 20000 ppm mit

dem Trinkwasser. Die errechnete tägliche Aufnahme lag bei 0, 96, 185, 369, 687 oder 1514 mg/kg KG bei den männlichen Tieren bzw. bei 0, 163, 313, 652, 1000 oder 1702 mg/kg KG bei den weiblichen Tieren. Wesentliche Befunde für die Ableitung des NOAEL waren hämatologische und histopathologische Auffälligkeiten ab einer Konzentration von 10000 ppm, d.h. Anämie, urotheliale Hyperplasie des Nierenbeckens und eine epitheliale Harnblasen-Hyperplasie. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL von 5000 ppm abgeleitet (MHLW, 2003b).

In einer parallel nach OECD Richtlinie 408 durchgeführten Studie erhielten männliche und weibliche B6D2F1 Mäuse 2-Phenoxyethanol in Konzentrationen von 0, 1250, 2500, 5000, 10000 oder 20000 ppm über 13 Wochen mit dem Trinkwasser. Die errechnete tägliche Aufnahme lag bei 0, 182, 390, 765, 1178 oder 2135 mg/kg KG bei den männlichen Tieren bzw. bei 0, 236, 478, 948, 1514 oder 2483 mg/kg KG bei den weiblichen Tieren. In dieser Studie zeigten die Mäuse bei 20000 ppm ebenfalls eine hämolytische Anämie und männliche Tiere ab 5000 ppm verminderte Cholesterin- und Phospholipid-Werte ohne histopathologischen Befund und ohne erhöhte Leberenzym-Werte (GPT, GOT). Aus dieser Studie wurde ein NOAEL von 2500 ppm abgeleitet (MHLW, 2003a).

NZW Kaninchen erhielten 2-Phenoxyethanol via Schlundsonde über 10 Tage in Dosierungen von 100, 300, 600 oder 1000 mg/kg KG/Tag. Bei Dosierungen von  $\geq 600$  mg/kg KG/Tag starben alle Tiere und  $\geq 100$  mg/kg KG/Tag führten zu verminderten Körpergewichten. Tiere aller Dosisgruppen zeigten Symptome einer hämolytischen Anämie, d.h. eine erhöhte Fragilität der Erythrozyten und eine starke Abnahme von Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit. Aus dieser Studie wurde ein LOAEL von 100 mg/kg KG/Tag abgeleitet (Breslin et al., 1991; RIFM, 1986).

In einer 13-Wochen Studie erhielten Gruppen von männlichen und weiblichen CD-Ratten 2-Phenoxyethanol in Dosierungen von 0, 80, 400 oder 2000 mg/kg KG/Tag via Schlundsonde. Bei 2000 mg/kg KG war die Mortalität erhöht und die Futteraufnahme und Körpergewichte deutlich erniedrigt. Ab 400 mg/kg KG/Tag zeigten sich entzündliche Nierenveränderungen und bei hochdosierten Tieren wurden verringerte Hämoglobinwerte und Erythrozytenzahlen, erhöhte Organgewichte (Leber, Niere, Thymus) sowie eine beginnende tubuläre Atrophie der Nebenhoden beschrieben. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL von 80 mg/kg KG abgeleitet (Nipa Laboratories, 1977).

Dagegen wurde die 13-wöchige orale Gabe von 0, 500, 2500 oder 10000 ppm über das Futter (34-939 mg/kg KG/Tag) von männlichen und weiblichen Wistar-Ratten symptomlos vertragen. In dieser unveröffentlichten und nach OECD Richtlinie 408 durchgeführten Studie ergaben sich auch keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung (Bayer AG, 2002).

In einer weiteren unveröffentlichten Studie (Unilever Research, 1991) wurde 2-Phenoxyethanol in Dosierungen von 0, 0,05, 0,1, 0,2 oder 0,5% mit dem Futter über 13 Wochen an männliche und weibliche Wistar-Ratten mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Wochen verabreicht. Hochdosierte männliche Tiere zeigten veränderte klinisch-chemische Parameter (z.B. Cholesterin, Serumproteine, Blutplättchen, Leberlipide) und in der Nachbeobachtungsphase eine verminderte Körpergewichtsentwicklung bei unveränderter Futteraufnahme. Der NOEL wurde mit 0,2% im Futter angegeben.

#### **6.4.6.3 Reproduktionstoxizität**

Es liegen keine Daten beim Menschen vor.

In einer Zwei-Generationen-Studie erhielten Gruppen von männlichen und weiblichen CD-1 Mäusen 0, 0,25, 1,25 oder 2,5% 2-Phenoxyethanol mit dem Futter. Es zeigte sich kein Einfluss auf den Fertilitätsindex und die Zahl der Würfe. Adverse Effekte wurden erst ab einer Konzentration von 1,25% beschrieben, z.B. reduzierte Körpergewichte und Wurfgrößen, erhöhte Mortalität, verminderte

Hodengewichte oder erhöhte Lebergewichte. Eine Untersuchung der Spermien ergab bei keiner der getesteten Konzentrationen auffällige Befunde. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL für Muttertiere und Nachkommen von 0,25% (ca. 400 mg/kg KG/Tag) abgeleitet (Heindel et al., 1990; Morrissey et al., 1989; NTP, 1984).

In einer Studie nach OECD Richtlinie 414 wurde 2-Phenoxyethanol an Wistar-Ratten via Schlundsonde in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG/Tag an den Trächtigkeitstagen 6 – 19 verabreicht. Bei 1000 mg/kg KG zeigten die Muttertiere unsicheren Gang, Seitenlage und verminderte Körpergewichte. Embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Effekte traten nicht auf. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL für die Muttertiere von 300 mg/kg KG und für die Nachkommen von 1000 mg/kg KG/Tag abgeleitet (BASF AG, 2006).

Bei JCL-ICR Mäusen führten orale Gaben von bis zu 1000 mg/kg KG an 5 Tagen/Woche über 5 Wochen nicht zu reduzierten Hodengewichten oder einer Atrophie der Samenkanälchen (Nagano et al., 1979; Nagano et al., 1984).

#### 6.4.6.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

In einer Studie nach OECD Richtlinie 451 (MHLW, 2007b) erhielten Gruppen von männlichen und weiblichen F344/DuCr1Cr1j Ratten 2-Phenoxyethanol in Dosierungen von 0, 2500, 5000 oder 10000 ppm über 104 Wochen mit dem Trinkwasser (männliche Tiere ca. 0, 124, 249 oder 510 mg/kg KG/Tag; weibliche Tiere ca. 0, 191, 380 oder 795 mg/kg KG/Tag). Die Überlebensrate war in allen Gruppen vergleichbar und bei Versuchsende lagen die Körpergewichte männlicher Tiere bei 98, 98 und 94% und die weiblicher Tiere bei 95, 96 und 89% im Vergleich mit den Kontrollen. Bei den hochdosierten männlichen Ratten und allen behandelten weiblichen Ratten war die Futteraufnahme vermindert. Die Behandlung führte nicht zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von Neoplasien und Effekte wurden nur bei den hochdosierten Tieren beschrieben. Weibliche Ratten zeigten erhöhte MCV- und MCHC-Werte, leicht erhöhte Harnstoff-Werte, leicht verminderte Bilirubin- und Triglycerid-Werte und erhöhte Nierengewichte. Bei den männlichen Ratten wurden erhöhte AST- und ALT-Spiegel (ohne histopathologische Veränderungen in der Leber), leicht verminderte Gesamtprotein- und Kreatinin-Werte sowie erhöhte Nierengewichte mit urothelialer Hyperplasie, papillärer Mineralisierung und Nekrose beschrieben. Aus dieser Studie ergibt sich ein NOAEL von 5000 ppm.

In einer parallel durchgeführten Studie nach OECD Richtlinie 451 (MHLW, 2007a) erhielten Gruppen von männlichen und weiblichen B6D2F1/Crlj Mäusen 2-Phenoxyethanol in Dosierungen von 0, 5000, 10000 oder 20000 ppm über 104 Wochen mit dem Trinkwasser (männliche Tiere ca. 0, 468, 898 oder 1701 mg/kg KG/Tag; weibliche Tiere ca. 0, 586, 1072 oder 2058 mg/kg KG/Tag). Die Überlebensrate war in allen Gruppen vergleichbar und bei Versuchsende lagen die Körpergewichte männlicher Tiere bei 98, 84 und 73% und die weiblicher Tiere bei 100, 92 und 79% im Vergleich mit den Kontrollen. Ab 10000 ppm war die Futteraufnahme bei beiden Geschlechtern vermindert. Die Behandlung führte nicht zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von Neoplasien. Abgesehen von leicht veränderten hämatologischen und biochemischen Parametern, die nicht eindeutig auf die Behandlung zurückgeführt werden konnten, wurden keine weiteren signifikanten adversen Effekte beschrieben.

2-Phenoxyethanol wurde in zahlreichen *in vitro* und *in vivo* Versuchen getestet, d.h. im Ames Test (BASF AG, 2002e; Huntingdon Research Centre, 1988a; Maron et al., 1981), im Genmutationstest mit CHL V79 Zellen (BASF AG, 2002a) und mit CHO Zellen (Dow Chemical Company, 1987), im Chromosomen-Aberrationstest mit CHL V79 Zellen (BASF AG, 2002b), im Mikrokerntest mit Mäusen (BASF AG, 2002d; Huntingdon Research Centre, 1988b) und Ratten (Dow Chemical Company, 1988) sowie im UDS Test mit Ratten nach OECD Richtlinie 486 (BASF AG, 2002c). In keiner dieser Studien ergaben sich Hinweise auf eine mutagene bzw. gentoxische Wirkung.

#### 6.4.6.5 Geruchswahrnehmung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 6.4.6.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

In der Praxis ist von einer häufigen Mischexposition auszugehen, allerdings liegen hierzu keine validen Daten vor.

#### 6.4.6.7 Bewertung

##### Bestehende Regelungen und Bewertungen

In der TRGS 900 ist für 2-Phenoxyethanol ein Grenzwert von 110 mg/m<sup>3</sup> am Arbeitsplatz festgelegt, mit dem Zusatz „Y“, d.h. ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes nicht befürchtet zu werden.

Nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) ist 2-Phenoxyethanol harmonisiert mit Acute Tox. 4 und Eye Irrit. 2 eingestuft.

#### 6.4.6.8 Ableitung des LCI-Wertes

Zur Wirkung von 2-Phenoxyethanol auf den Menschen liegen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vor. Daher werden zur Ableitung des LCI-Wertes tierexperimentelle Befunde herangezogen. In einer unveröffentlichten Studie mit inhalativer Exposition wurden Wistar-Ratten „nose/head only“ an 6 Stunden pro Tag und 5 Tagen pro Woche über 2 Wochen gegenüber analytischen Konzentrationen von 0, 48,2, 246 oder 1070 mg/m<sup>3</sup> exponiert (BASF AG, 2007c). 1070 mg/m<sup>3</sup> führten zu leicht verminderten Körpergewichtszunahmen bei gleichzeitig verminderter Futteraufnahme und  $\geq 200$  mg/m<sup>3</sup> zu nur lokalen, degenerativen Veränderungen im oberen Atemtrakt. Weitere systemische Effekte wurden nicht gefunden. Aus dieser Studie lässt sich für die lokalen Effekte eine NOAEC von 48,2 mg/m<sup>3</sup> bzw. für systemische Effekte eine NOAEC von 1070 mg/m<sup>3</sup> ableiten.

Für die Extrapolation wurden folgende Faktoren benutzt:

Faktor 5,6 für die Umrechnung der inhalativen Exposition auf 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche

Faktor 6 zur Extrapolation von subakuter auf chronische Exposition

Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation

Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation

Gesamtfaktor:  $5,6 * 6 * 2,5 * 10 = 840$

**Daraus errechnet sich ein LCI-Wert (gerundet) von 1300 µg/m<sup>3</sup>.**

Compound	2-Phenoxyethanol	Data collection sheet
N°CAS 122-99-6		
1 ppm (in air, 23°C) = 5.68 mg/m <sup>3</sup>		
<b>Organization Name</b>	<b>DFG</b>	<b>ECHA: Registered Substances</b>
<b>Risk Value Name</b>	<b>MAK</b>	<b>DNEL</b>
<b>Risk Value (mg/m<sup>3</sup>)</b>	110	2.41
<b>Risk Value (ppm)</b>	20	0.43 (calculated)
<b>Reference period</b>	Chronic (worker)	Chronic (general population)
<b>Year</b>	1998	2016 (last modification)
<b>Key Study</b>	Relevant data on effects in man caused by 2-Phenoxyethanol were not available. Therefore, data from the structural analogue 2-Butoxyethanol (CAS 111-76-2) were used and the MAK value of 110 mg/m <sup>3</sup> was provisionally adopted for 2-Phenoxyethanol.	DNEL was derived by industry, no further information available
<b>Study type</b>	Health surveillance	
<b>Species</b>	Human	
<b>Duration of exposure in key study</b>	8-hour inhalative exposure of volunteers	
<b>Critical effect</b>	Irritation	Systemic toxicity
<b>Critical dose value</b>		Long-term inhalation DNEL for general population (systemic effects) derived by industry (ECHA-website: registered substances)
<b>Adjusted critical dose</b>	Chronic	Chronic
<b>Single assessment factors</b>	Not indicated	Not indicated, an overall assessment factor of 5 was applied
<b>Other effects</b>		
<b>Confidence</b>		
UF <sub>L</sub> Used LOAEL; UF <sub>H</sub> Intraspecies variability; UF <sub>A</sub> interspecies variability; UF <sub>S</sub> Used subchronic study; UF <sub>D</sub> data deficiencies		

Compound	2-Phenoxyethanol		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
<b>EU-LCI Value and Status</b>			
EU-LCI value	1	Mass/volume [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	1,300
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when the EU-LCI value has been issued	2016
<b>General Information</b>			
CLP-INDEX-Nr.	4	INDEX	603-098-00-9
EC-Nr.	5	EINECS – ELINCS - NLP	204-589-7
CAS-Nr.	6	Chemical Abstracts Service number	122-99-6
Harmonised CLP classification	7	Human Health Risk related classification	Acute Tox. 4 Eye Irrit. 2
Molar mass	8	[g/mol]	138.17
<b>Key Data / Database</b>			
Key study, Author(s), Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	BASF AG (2007) Phenoxyethanol – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats – liquid aerosol exposure. Unpublished Report No. 3610498/01187. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Cited in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat,... human	Rodent Male and female Wistar rats
Route/type of study	12	Inhalation, oral feed,...	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic	Subacute

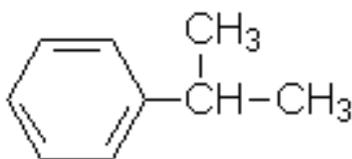
			2 weeks
Exposure duration	14	Hrs/day, days/week	6 hrs/day, 5 days/week
Critical endpoint	15	Effect(s), site of	No relevant systemic effects were noted even at the highest tested concentration of 1070 mg/m <sup>3</sup> . Only local effects (i.e. irritation, inflammation and degeneration on the respiratory epithelium in the nasal cavity) were observed at ≥ 246 mg/m <sup>3</sup> .
Point of departure (POD)	16	LOAEC*L, NOAEC*L, NOEC*L, Benchmark dose, ....	NOAEC
POD Value	17	[mg/m <sup>3</sup> ] or [ppm]	1,070 mg/m <sup>3</sup>
<b>Assessment Factors (AF)</b>	<b>18</b>		
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure hrs/day, days/week	5.6
AF Study Length	20	sa → sc → c (R8-5)	6
Route-to-route extrapolation factor	21		
AF Dose-response	22 a	Reliability of dose-response, LOAEL → NOAEL	
	22 b	Severity of effect (R 8-6d)	
<u>Interspecies differences</u>	23 a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23 b	Kinetic + dynamic	2.5
<u>Intraspecies differences</u>	24	Kinetic + dynamic Worker - General population	10
AF (sensitive population)	25	Children or other sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of whole database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	
<b>Result</b>			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor (TAF)	840

POD/TAF	28	Calculated value ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and ppb)	... 1,274 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ... 229 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	
Rounded value	30	[ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	1,300
<b>Additional Comments</b>	31		
<b>Rationale Section</b>	32		
<p>2-Phenoxyethanol was tested in an inhalation study with male and female Wistar rats according to OECD Guideline 412, where the animals were exposed nose/head only to analytical concentrations of 0, 48.2, 246 or 1070 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math> on 6 hours/day and 5 days/week for 2 weeks. Due to the vapour pressure of the test substance, in all groups mixtures of vapour and liquid aerosol were tested (the theoretical vapour concentration was given with up to 40 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math>). In none of the test groups relevant systemic toxicity was observed and only local degenerative/adaptive effects on the upper respiratory tract (e.g. respiratory epithelium of the nose) were noted at concentrations of <math>\geq 246 \text{ mg}/\text{m}^3</math> (BASF AG, 2007; ECHA, 2016). The relevance of such effects for human health is questionable as rodents are obligate nose breathers in contrast to humans.</p> <p><b>POD</b> The LCI derivation is based on value of 1070 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math>, which can be seen as NOAEC for systemic toxicity.</p> <p><b>Assessment Factors</b> For the calculation of the LCI the default assessment factors were used, i.e. 5.6 for an adjustment for exposure duration, 6 for study length, 2.5 for interspecies differences and 10 for intraspecies differences.</p> <p><b>References</b> BASF AG (2007) Phenoxyethanol – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats – liquid aerosol exposure. Unpublished Report No. 3610498/01187. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Cited in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg. <a href="http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf">http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf</a></p> <p>ECHA (2016) Registration document 2-phenoxyethanol (CAS 122-99-6). <a href="https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15160/1">https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15160/1</a></p>			

## 6.5 Isopropylbenzol

### 6.5.1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	Cumol
Synonyme:	Isopropylbenzol, (1-Methylethyl)benzol, 2-Phenylpropan
CLP-Index-Nr.:	601-024-00-X
EC-Nummer:	202-704-5
CAS-Nummer:	98-82-8
Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub>
Strukturformel:	



Referenzen: (AGS, 2014; DFG, 2013; GESTIS, 2016d)

### 6.5.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Molmasse:	120,19 g/mol
Schmelzpunkt:	-96°C
Siedepunkt:	152°C
Dichte:	0,86 g/cm <sup>3</sup> bei 20°C
Dampfdruck:	5,3 hPa bei 20°C
Wasserlöslichkeit:	0,05 g/L
Verteilungskoeffizient Log Pow:	3,66
Umrechnung (101,3 kPa, 23°C):	1 mL/m <sup>3</sup> = 4,94 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,2 mL/m <sup>3</sup>
Referenzen:	(AGS, 2014; DFG, 2013; GESTIS, 2016d)

### 6.5.3 Stoffeigenschaften und Anwendung

Isopropylbenzol ist ein flüssiger und in Wasser wenig lösbarer, farbloser Stoff. Der Geruch ist scharf aromatisch. Isopropylbenzol wird aus Benzol und Propen durch sauer katalysierte Alkylierung hergestellt („Friedel-Crafts-Alkylierung“). Isopropylbenzol ist ein industrielles Zwischenprodukt zur Herstellung von Phenol und Aceton und wird in geringeren Mengen auch als Lösemittel oder als Zusatz in Flugbenzin verwendet (AGS, 2014; GESTIS, 2016d; IARC, 2013).

## 6.5.4 Exposition

### 6.5.4.1 Innenraumluft

Die bei Messungen in Innenräumen ermittelten Isopropylbenzol-Konzentrationen sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Die Konzentrationen liegen im Median bei  $\leq 6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , das Maximum lag bei  $56 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Tabelle 5: Konzentration von Isopropylbenzol in der Innenraumluft

Innenraum/Studie	N	BG ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	n >BG (% >BG)	Median [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	95. Percentil [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Maximal- wert [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Referenzen
Innenraumluft in Haushalten mit 3 bis 14-jährigen Kindern	555	1	39 (7)	<1*	1,3	3,7	(Schulz et al., 2010)
Öffentliche Gebäude in SH	9	n.a.	(0,5)	6	56	56	(Land Schleswig-Holstein, 2015)
Wohnräume	49	1	8 (16)	<1	1,7	9	(Eis et al., 2005)
Kitas und Schulen in SH	285	1	6 (2)	<2*	<2	3	(Land Schleswig-Holstein, 2009)

SH: Schleswig-Holstein\*: geometrisches Mittel; n.a.: nicht angegeben

### 6.5.4.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

Isopropylbenzol wird biogen in Lebensmitteln (z.B. Tomaten, Reis, Käse) gebildet, Angaben zu den dabei entstehenden Mengen liegen allerdings nicht vor. Isopropylbenzol wird ebenfalls in Tabakrauch gefunden (NTP, 2013; WHO, 2005).

## 6.5.5 Toxikokinetik

In Versuchen mit 10 Probanden wurde Isopropylbenzol nach inhalativer Exposition gut aufgenommen. Nach 8-stündiger Exposition gegenüber 48, 96 oder 144 ppm mit zwei 30-minütigen Unterbrechungen lag die pulmonale Retention in einem Bereich von 64-45%. Der Metabolit 2-Phenyl-2-propanol wurde hauptsächlich innerhalb von 8-24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden (Seńczuk & Litewka, 1976). In einer weiteren Untersuchung mit Krankenhauspersonal (n=58) und nicht gegenüber Isopropylbenzol exponierten Chemikarbeitsern (n=28) lag die pulmonale Retention bei 70,4 bzw. 77,8% (Brugnone et al., 1989).

F344-Ratten erhielten einmalig 33 oder 1350 mg  $^{14}\text{C}$ -Isopropylbenzol/kg KG via Schlundsonde und eine zweite Gruppe 33 mg Isopropylbenzol/kg KG/Tag über 7 Tage gefolgt von 33 mg  $^{14}\text{C}$ -Isopropylbenzol/kg KG an Tag 8. Parallel dazu wurden Ratten „nose only“ über 6 Stunden gegenüber ca. 510, 2420 oder 5850 mg/ $\text{m}^3$  exponiert. Nach oraler Gabe wurden innerhalb von 72 Stunden ca. 80% der verabreichten Dosis mit dem Urin ausgeschieden und ca. 5% abgeatmet; bei den

hochdosierten Tieren kam es zu einem Anstieg auf ca. 14%. In den Organen waren nur geringe Mengen nachweisbar mit den höchsten Werten in Leber, Nieren und Fettgewebe und bei hochdosierten Ratten zusätzlich im Oberschenkelknochen. Aus den Daten für niedrige, hohe und wiederholte Exposition wurden Eliminationshalbwertszeiten von 16, 9,2 und 5,7 Stunden errechnet. Neben 2-Phenyl-1,2-propandiol als Hauptmetabolit wurden noch weitere Metabolite im Urin nachgewiesen (Research Triangle Institute, 1989).

In einer neueren Studie mit Ratten und Mäusen (Chen et al., 2011) wurde der Metabolismus von <sup>14</sup>C-Isopropylbenzol nach einmaliger oder wiederholter oraler und intravenöser Gabe untersucht. Die dabei getesteten Dosierungen lagen bei Ratten bzw. Mäusen in einem Bereich von 1,4-140 bzw. 10-1000 mg/kg KG. Bei den Ratten erfolgte die Ausscheidung nahezu innerhalb von 24 Stunden und fast vollständig mit dem Urin (bis zu 90% der Dosis) und über die abgeatmete Luft (bis zu 9% der Dosis als VOC, primär Isopropylbenzol). Die restliche Menge fand sich im Magen-Darm-Trakt und Fäzes; weniger als 3% der Dosis wurde in den Organen nachgewiesen mit den höchsten Konzentrationen in Nieren, Leber und Lunge. Die Ergebnisse aus Versuchen mit gallengangskanülierten Ratten lassen auf einen enterohepatischen Kreislauf von Isopropylbenzol und der Metabolite schließen, hier wurden bis zu 37% der Gesamtdosis über die Galle ausgeschieden. Auch bei Mäusen erfolgte die Ausscheidung nahezu innerhalb von 24 Stunden hauptsächlich mit dem Urin (bis fast 100% der Dosis) und über die abgeatmete Luft. Die höchste Dosis von 1000 mg/kg KG führte dabei zu einem deutlichen Anstieg abgeatmeter VOCs (bis zu 22% der Dosis), was auf eine Sättigung spezifischer Abbauege hindeutet. Restmengen fanden sich in den Fäzes und im Magen-Darm-Trakt. Weniger als 1% der Dosis wurde in den Organen nachgewiesen mit den höchsten Konzentrationen in Blut, Leber, Nieren und Lunge, dabei zeigten hochdosierte weibliche Tiere im Vergleich mit den männlichen Tieren 2-5 fach erhöhte Werte. Ebenso führte die wiederholte orale Gabe bei den weiblichen Tieren zu signifikant erhöhten Werten mit einer deutlichen zeitabhängigen Akkumulation in der Lunge im Vergleich mit einer einmaligen Gabe. In der abgeatmeten Luft, Urin, Galle und Mikrosomen waren 16 Metabolite nachweisbar. In der Atemluft fanden sich hauptsächlich 2-Phenylpropan und bis zu 4%  $\alpha$ -Methylstyrol und in Urin und Galle glucuronidiertes 2-Phenyl-2-propanol, das auch als primärer mikrosomaler Metabolit nachweisbar war. Bei Ratten wird Isopropylbenzol hauptsächlich zu 2-Phenyl-2-propanol und weiter zu 2-Phenyl-1,2-propandiol und 2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure oxidiert. Daneben gibt es eine Oxidation zu 2-Phenyl-1-propanol und weiter zu 2-Phenylpropionsäure und 2-Phenylmalonsäure. Im Urin werden zusätzlich noch Glucuronid- und Sulfatkonjugate gefunden. Die bei Mäusen identifizierten Metabolite 2-Phenyl-1,2-propandiol und 2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure werden vermutlich teilweise aus dem Epoxid von  $\alpha$ -Methylstyrol gebildet.

Isopropylbenzol wird bei Ratten hauptsächlich in der Leber und zum geringeren Teil auch in der Lunge metabolisiert. Bei *in vitro* Studien mit Leber- und Lungenmikrosomen weiblicher Ratten und Mäuse wurden nach Inkubation mit <sup>14</sup>C-Isopropylbenzol neben Isopropylbenzol noch  $\alpha$ -Methylstyrol, 2-Phenyl-2-propanol und 2-Phenyl-1-propanol nachgewiesen. Die Versuche mit Lungenmikrosomen weiblicher Mäuse zeigten eine bis um 40% erhöhte Umsatzrate von Isopropylbenzol im Vergleich mit den Lebermikrosomen bzw. den Lungen- und Lebermikrosomen von Ratten (Chen et al., 2011; Cruzan et al., 2009; NTP, 2009).

### 6.5.6 Wirkungen

Nach inhalativer Exposition gegenüber hohen Isopropylbenzol-Konzentrationen werden zentralnervöse Störungen (z.B. Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit) beschrieben. Im Tierversuch wirkte Isopropylbenzol leicht hautreizend und augenreizend, aber nicht hautsensibilisierend, und Zielorgane nach wiederholter inhalativer Exposition sind Nieren, Leber und Atemwege. In einer subchronischen Studie führte Isopropylbenzol bei weiblichen Mäusen zu einer

chronischen Leberentzündung und bei Ratten zu einer Störung der Leberfunktion; bei männlichen Ratten waren die Leber- und Nierengewichte erhöht und es zeigte sich eine  $\alpha_2$ -Globulin-induzierte Nephropathie. Nach chronischer inhalativer Exposition wurden bei männlichen Ratten vermehrt Adenome in der Nase und Adenome und Karzinome in den Nieren beobachtet, während Mäuse Neoplasien in Lunge und Leber entwickelten. Die Relevanz dieser Befunde ist aufgrund einer speziesspezifischen höheren Sensitivität von Ratten und speziell von Mäusen im Vergleich zum Menschen hinsichtlich des krebserzeugenden Potentials allerdings fraglich. Die *in vitro* und *in vivo* Studien zur Gentoxizität ergeben in der Summe keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Isopropylbenzol. Die wiederholte inhalative Exposition gegenüber hohen Konzentrationen führte bei männlichen Mäusen und weiblichen Ratten zu einer Abnahme der Spermatozidenzahl und verminderten Nebenhodenschwanz-Gewichten bzw. zu einer zeitlichen Veränderung des Östruszyklus ohne Auffälligkeiten bei der histopathologischen Untersuchung der Geschlechtsorgane. Die inhalative Exposition von Ratten und Kaninchen führte nicht zu fetotoxischen oder teratogenen Effekten.

#### 6.5.6.1 Irritation

Isopropylbenzol wurde in mehreren Tierstudien auf reizende Wirkung getestet. In der Summe zeigen diese Daten eine leichte hautreizende und eine augenreizende Wirkung (ECHA, 2016d; WHO, 2005).

Beim Meerschweinchen ergaben sich keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung (Hüls, 1988).

#### 6.5.6.2 Wirkungen nach wiederholter Exposition

Männliche und weibliche F344-Ratten wurden über 13 Wochen an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche gegenüber 0, 100, 500 oder 1200 ppm Isopropylbenzol exponiert und in einer nachfolgenden 13 Wochen Studie mit 4-wöchiger Nachbeobachtung wurden Konzentrationen von 0, 50, 100, 500 oder 1200 ppm getestet. Bei keiner der getesteten Konzentrationen zeigten sich Effekte im Test mit der funktionellen Beobachtungs-Batterie [FOB] oder eine negative Beeinflussung der Spermatogenese. Konzentrationen von  $\geq 500$  ppm führten nur in der ersten Studie zu einer Verringerung der gesamtmotorischen und ambulatorischen Aktivität und bei dieser Konzentration zeigten sich in den Versuchen auch Veränderungen hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter. Die Organgewichte von Leber, Niere und Nebenniere beider Geschlechter waren ab 500 ppm erhöht und dieser Effekt war während der 4-wöchigen Nachbeobachtungszeit nicht vollständig reversibel. Die histopathologische Untersuchung ergab bei männlichen Ratten ab 500 ppm ein vermehrtes Auftreten hyaliner Tröpfchen in der Niere, eine Hypertrophie und Hyperplasie der proximalen Tubuli und eine interstitielle Nephritis. Aus dieser Studie ergibt sich ein NOAEL von 100 ppm (Cushman et al., 1995).

In einer neueren Studie (NTP, 2009) wurden männliche und weibliche F344/N-Ratten an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 14 Wochen gegenüber 0, 62,5, 125, 250, 500 oder 1000 ppm exponiert. Parallel dazu wurden Gruppen männlicher und weiblicher Ratten über 23 Tage vergleichbar exponiert mit Prüfung hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter. Es kam weder zu einer erhöhten Mortalität noch zu einer Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung. Konzentrationen von  $\geq 62,5$  ppm führten zu einer Störung der Leberfunktion (veränderte Aufnahme oder Abgabe von Gallensäuren und verminderte Leberenzymaktivität) ohne histopathologische Veränderungen. Bei den männlichen Tieren zeigten sich ab 62,5 ppm signifikant erhöhte relative und/oder absolute Leber- und Nierengewichte und ab 125 ppm erhöhte Gehalte an  $\alpha_2$ -Globulin in den Nieren, erhöhte Gehalte an löslichen Proteinen und ein vermehrtes Auftreten von medullären granulierten Zylindern. Außerdem waren Ausprägung und Inzidenz einer Regeneration sowie eine Akkumulation hyaliner Tröpfchen in den Nierentubuli konzentrationsabhängig erhöht. Bei den

weiblichen Ratten waren die relativen und/oder absoluten Leber- und Nierengewichte ab 125 ppm erhöht.

In einer parallel durchgeführten Studie (NTP, 2009) wurden männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 14 Wochen gegenüber 0, 62,5, 125, 250, 500 oder 1000 ppm exponiert. Bei 1000 ppm starben 8/10 weibliche Tiere. Bei den männlichen Tieren waren die Körpergewichte und Körpergewichtszunahmen ab 250 ppm vermindert, bei 1000 ppm auch die Gewichte der Nebenhodenschwänze und die Anzahl Spermatozoen, die histopathologische Untersuchung der Geschlechtsorgane männlicher und weiblicher Tiere ergab aber keine auffälligen Befunde. Weibliche Tiere zeigten ab 62,5 ppm eine signifikant erhöhte, nicht dosisabhängige Inzidenz für eine minimale chronische, fokale Leberentzündung. Ab 125 ppm waren bei beiden Geschlechtern die relativen und/oder absoluten Lebergewichte signifikant erhöht. 1000 ppm führten bei männlichen Tieren zu einer minimalen, aber signifikanten Lebernekrose und bei allen gestorbenen weiblichen Mäusen zu einer ausgeprägten Thymusnekrose.

### 6.5.6.3 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Untersuchungen beim Menschen vor.

Bei männlichen und weiblichen F344-Ratten, die über 13 Wochen an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche gegenüber 0-1200 ppm Isopropylbenzol exponiert wurden, zeigte die histopathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane keine auffälligen Befunde. Auch die Spermatogenese war unbeeinflusst (Cushman et al., 1995).

In subchronischen Studien mit inhalativer Exposition (siehe auch Kapitel 6.5.6.2) von F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen (Exposition gegenüber 0-1000 ppm) zeigten männliche Mäuse bei 1000 ppm eine signifikante Abnahme der Spermatozoenzahl (ca. 19%) und der Nebenhodenschwanz-Gewichte (ca. 13%); bei weiblichen Ratten wurde ab 250 ppm eine signifikante zeitliche Veränderung des Östruszyklus beschrieben (Verlängerung der Östrus- und Verkürzung der Pro-Östrus-Phase) (NTP, 2009).

Bei inhalativer Exposition (6 Stunden/Tag) von Sprague-Dawley gegenüber 0, 100, 500 oder 1200 ppm an Trächtigkeitstag 6 – 15 bzw. von Kaninchen gegenüber 0, 500, 1200 und 2300 ppm an Trächtigkeitstag 6 – 18 zeigten sich keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte. Bei der Ratte kam es bei Konzentrationen ab 500 ppm zu einer verminderten Futteraufnahme und bei 1200 ppm zu verminderten Körpergewichtszunahmen und erhöhten relativen Lebergewichten. Bei den Kaninchen führten Konzentrationen von  $\geq 500$  ppm zu einer verminderten Futteraufnahme und 2300 ppm zu einer erhöhten Mortalität (2/15 Tiere), geringeren Körpergewichtszunahmen und erhöhten relativen Lebergewichten (Darmer et al., 1997).

### 6.5.6.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

Zum Endpunkt Kanzerogenität beim Menschen liegen keine Daten vor.

In einer Studie mit inhalativer Exposition wurden männliche und weibliche F344/N-Ratten gegenüber 0, 250, 500 oder 1000 ppm an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 105 Wochen exponiert (NTP, 2009). Es zeigten sich keine klinischen Symptome oder eine erhöhte Mortalität. Bei den weiblichen Tieren war die Körpergewichtsentwicklung bei 1000 ppm im zweiten Jahr im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert, bei Versuchsende gab es aber keine Unterschiede. Die Exposition führte ab 250 ppm zu einer Hyperplasie des respiratorischen (m: 0/50, 15/50, 16/49, 23/50; w: 0/50, 0/48, 4/50, 6/50) und olfaktorischen Nasenepithels (m: 0/50, 19/50, 27/49, 26/50; w: 0/50, 14/48, 25/50, 31/50) und zu einer erhöhten Inzidenz an Adenomen im respiratorischen Nasenepithel (m: 0/50, 7/50, 18/49, 10/50; w: 0/50, 5/48, 4/50, 3/50). Daneben kam es bei männlichen Ratten zu Hyperplasien der Nierentubuli und des Übergangsepithels incl. Adenomen und Karzinomen (2/50,

5/50, 8/50, 7/50) und einem vermehrten Auftreten interstitieller Zelladenome der Hoden bei 1000 ppm (36/50, 38/50, 40/50, 46/50). Die Nierenbefunde deuten auf eine für den Menschen nicht relevante  $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie hin und die Hodenbefunde sind fraglich, da es sich hierbei um häufig auftretende proliferative Läsionen bei älteren F344/N-Ratten handelt.

Parallel dazu wurden männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse gegenüber 0, 125 (nur weibliche Tiere), 250, 500 oder 1000 ppm (nur männliche Tiere) an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 105 Wochen exponiert (NTP, 2009). Die Mortalität bei den männlichen Tieren war bei 1000 ppm signifikant erhöht und die Körpergewichte bei den männlichen Mäusen der 1000 ppm-Gruppe bzw. den weiblichen Mäusen der 500 ppm Gruppe waren acht Wochen bzw. 28-76 Wochen nach Studienbeginn erniedrigt. Außerdem zeigten diese Tiere gegen Studienende vermehrt unregelmäßige Atmung und einen schlechten Allgemeinzustand. Exponierte Tiere zeigten Hyper- und Metaplasien, eine Atrophie sowie Entzündungen im respiratorischen bzw. im olfaktorischen Nasenepithel sowie Meta- und Hyperplasien in der Lunge. Bei beiden Geschlechtern traten vermehrt alveoläre/bronchiale Adenome und Karzinome der Lunge auf (m: 19/50, 38/50, 42/50, 43/50; w: 4/50, 31/50, 42/50, 46/50). p53 und K-ras Mutationen wurden bei 52 bzw. 87% der Neoplasien beschrieben im Vergleich mit 0 bzw. 14% bei den Kontrolltieren. Daneben kam es bei männlichen Tieren ab 500 ppm zu einem vermehrten Auftreten eosinophiler Foci in der Leber (6/50; 5/50, 16/50, 14/50) und bei 1000 ppm zu einer erhöhten Inzidenz von Hämangiosarkomen der Milz (0/50, 0/50, 0/49, 4/50) und Follikelzelladenomen der Schilddrüse (0/50, 0/50, 0/49, 3/50). Bei den weiblichen Tieren war die Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Leber bei 500 ppm erhöht (25/50, 26/50, 29/50, 36/50).

Die Relevanz der Lungen- und Nasentumoren für den Menschen wurde bereits in der Bekanntmachung des Umweltbundesamtes „Richtwerte für C9–C15-Alkylbenzole in der Innenraumluft“ (Ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG, 2012) diskutiert und die Ergebnisse werden darum hier nur noch einmal kurz zusammengefasst. Der Metabolismus von Isopropylbenzol ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt, daher wird angenommen, dass durch die Bildung zytotoxischer Metabolite in den Zielorganen nachfolgende gentoxische Prozesse oder eine gesteigerte Zellproliferation zur Tumorentstehung führen. Die entsprechenden Enzyme wurden im Tierversuch in Leber, Lunge und den oberen Atemwegen nachgewiesen (Saghir et al., 2009; Saghir et al., 2010). Insbesondere die Isoenzyme der CYP2F-Gruppe haben eine Bedeutung bei der Metabolisierung in den Atemwegen und die dort beobachtete zytotoxische Wirkung wird auf die gebildeten Metabolite zurückgeführt, d.h. die auftretenden Lungentumoren werden als Folge der artspezifischen Expression von CYP2F-Monooxygenasen gesehen. Ein ähnlicher Mechanismus wird auch bei Ratten angenommen. Da diese Enzyme beim Menschen nicht oder mit geringerer Aktivität vorkommen und in den Atemorganen zytotoxisch wirksame Metaboliten-Konzentrationen daher kaum erreicht werden, ist die Relevanz dieser Tumoren für den Menschen fraglich (Cruzan et al., 2009). Auch die Relevanz der bei Ratten auftretenden Epithelschäden und gutartigen Neoplasien in den nasalen Bereichen der Atemwege kann aufgrund anatomischer und physiologischer Unterschiede zwischen Mensch und Ratte (Sagunski & Heger, 2004) nicht abschließend beurteilt werden.

In älteren Studien wurde Isopropylbenzol sowohl *in vitro* als auch *in vivo* getestet, d.h. im Ames-Test mit *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* WP2uvrA, im HPRT-Test mit CHO-Zellen, im Chromosomenaberrationstest mit CHO-Zellen, im DNA Repair Assay, UDS-Test und Zelltransformationstest mit Rattenhepatozyten und im Mikrokerntest (ECB, 2001; WHO, 2005). In keiner dieser Studien ergaben sich Hinweise auf eine gentoxische Wirkung.

Auch in neueren Studien wurde Isopropylbenzol im Rückmutationstest mit *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 und TA1535 sowie *Escherichia coli* WP2 uvrA (pKM101) mit oder ohne metabolische Aktivierung negativ getestet (NTP, 2009, 2012). In einem Mikrokerntest erhielten

Gruppen von männlichen F344/N-Ratten 0-2500 mg Isopropylbenzol/kg KG dreimalig i.p. im Abstand von jeweils 24 Stunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es zu einem leichten und bei 1250 mg/kg KG zu einem signifikanten Anstieg der Mikrokerne. Bei Wiederholung dieses Versuchs mit den vier höchsten Dosierungen führte Isopropylbenzol in allen Gruppen zu einer leicht erhöhten Anzahl an Mikrokerneln (signifikant bei 312 und 1250 mg/kg) (NTP, 2009). Zusätzlich wurde Isopropylbenzol in einem weiteren Mikrokerneltest und einem Comet Assay (Einzelzell-Gel-Elektrophorese-Assay) in Lungen-, Leber- und Nierengewebe und mit Leukozyten aus peripherem Blut mit männlichen F344-Ratten und männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen getestet (NTP, 2012, 2013). Dazu erhielten die Tiere Isopropylbenzol via Schlundsonde einmal täglich über 4 Tage, die höchste Dosis war 800 mg/kg KG/Tag bei Ratten und 1250 bzw. 1000 mg/kg KG/Tag bei den männlichen und weiblichen Mäusen. Isopropylbenzol führte in den peripheren Erythrozyten nicht zu einem signifikanten Anstieg der Mikrokernelrate. Auch der Comet Assay war in beiden Spezies in allen untersuchten Geweben negativ, nur in der Leber männlicher Ratten und den Lungen weiblicher Mäuse zeigte sich ein dosisabhängiger Trend und bei den hochdosierten Tieren ein schwacher (statistisch signifikanter) Anstieg an DNA-Schäden.

In der Summe sprechen die Befunde nicht für eine mutagene bzw. genotoxische Wirkung von Isopropylbenzol.

#### **6.5.6.5 Geruchswahrnehmung**

Die Geruchsschwelle für Isopropylbenzol wird mit 0,04-6,4 mg/m<sup>3</sup> angegeben (GESTIS, 2016d).

#### **6.5.6.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen**

In der Praxis ist von einer häufigen Mischexposition Isopropylbenzol mit anderen Stoffen auszugehen, allerdings liegen hierzu keine validen Daten vor.

#### **6.5.6.7 Bewertung**

##### **Bestehende Regelungen und Bewertungen**

In der TRGS 900 ist für Isopropylbenzol ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) von 50 mg/m<sup>3</sup> festgelegt, mit dem Zusatz „Y“, d.h. ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes nicht befürchtet zu werden. Als Grundlage werden die Bewertungen der Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft genannt (AGS, 2014).

Nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) ist Isopropylbenzol harmonisiert mit Asp. Tox. 1 und STOT SE 3 eingestuft.

ACGIH und SCOEL nennen aktuell einen TWA 50 bzw. 20 ppm.

IARC stuft sowohl Isopropylbenzol als auch den Metaboliten  $\alpha$ -Methylstyrol mit "sufficient evidence in experimental animals for carcinogenicity" und "possibly carcinogenic to humans" ein (IARC, 2013).

#### **6.5.6.8 Ableitung des LCI-Wertes**

Zur Wirkung von Isopropylbenzol auf den Menschen liegen keine ausreichenden Wirkungsdaten nach wiederholter Exposition vor. Daher werden zur Ableitung des LCI-Wertes tierexperimentelle Befunde herangezogen. In einer Studie mit inhalativer Exposition wurden männliche und weibliche F344/N-Ratten an 6 Stunden/Tag und 5 Tagen/Woche über 105 Wochen gegenüber 0, 250, 500 oder 1000 ppm exponiert (NTP, 2009). Kritischer Endpunkt war hier eine lokale Schädigung des Nasalepithels. Da sich für Isopropylbenzol insgesamt keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung ergeben, wird von einem Schwellenwert für die Entstehung dieser Effekte ausgegangen. Aus den Tumorinzidenzen (Adenome im respiratorischen Epithel) in der Nase männlicher Ratten (empfindlichster

neoplastischer Endpunkt) wurde eine  $BMDL_{05}$  von 42 ppm ( $207,5 \text{ mg/m}^3$ ) bezogen auf ein „extra risk“ von 5% mit dem Multistage-Modell unter Vernachlässigung der Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe errechnet, da sich bei diesen eine niedrigere Inzidenz im Vergleich mit den Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe zeigte. Für weibliche Ratten wurde aufgrund fehlender Konzentrationsabhängigkeit keine BMD berechnet, die Tumorzinzidenz in der niedrigsten war jedoch geringer als bei den männlichen Tieren, d.h. diese reagierten empfindlicher.

Für die Extrapolation wurden folgende Faktoren benutzt:

Faktor 5,6 für die Umrechnung der inhalativen Exposition auf 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche

Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation

Faktor 10 zur Intraspeziesextrapolation

Gesamtfaktor:  $5,6 * 2,5 * 10 = 140$

**Daraus errechnet sich ein LCI-Wert (gerundet) von  $1500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ .**

Compound	Cumene						Data collection sheet
N°CAS 98-82-8							
1 ppm (in air, 23°C) = 4.94 mg/m <sup>3</sup>							
Organization Name	ACGIH	DFG	ECHA: Registered Substances	Umweltbundesamt	SCOEL <sup>1</sup>	US EPA IRIS	US EPA
Risk Value Name	TWA	MAK	DNEL	GV II (RW II)	TWA	RfC	AEGL-1
Risk Value (mg/m <sup>3</sup> )	250	50	16.6	1.3	100	0.4	250
Risk Value (ppm)	50	10	3.32	0.26	20	0.08	50
Reference period	Chronic (worker)	Chronic (worker)	Chronic (general population)	Chronic (general population)	Chronic (worker)	Chronic (worker)	General population (1-8 h exposure)
Year	1997	2013	2015 (last modification)	2012	1993	1997	2007
Key Study	Relevant data on effects in man caused by cumene were not available. Therefore, the TWA was based on animal studies to prevent induction of narcosis. (Sandmeyer EE (1981) Aromatic Hydrocarbons. In:	NTP (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)	NTP (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)	NTP (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)	Bushy Run Research Center (1989) Cumene (isopropylbenzene) fourteen-week vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation. Project report 52-628	Cushman JR, Norris JC, Dodd JC et al. (1995) Subchronic inhalation toxicity assessment of cumene in Fisher 344 rats. J Am Coll Toxicol 14:129-147	Dow Chemical Company (1948) Toxicology and hygiene - isopropylbenzene.

<sup>1</sup> An update is expected with an 8-h TWA of 10 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>) and a STEL (15 min) of 50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>)

	Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. IIB, 3rd Ed., GD Clayton, Ed., John Wiley and Sons, New York pp. 3256, 3308 – 3310; Werner HW, Dunn RC, von Oettingen WF (1944) The acute effects of cumene vapors in mice. J Ind Hyg Toxicol 26, 264 – 268)						
<b>Study type</b>	Acute or subchronic inhalation study	Chronic	Subchronic	Chronic	Subchronic	Subchronic	Health surveillance
<b>Species</b>	Rats and mice	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Human
<b>Duration of exposure in key study</b>	Acute or subchronic (5 months)	6 h/d on 5 d/w over 105 w	6 h/d on 5 d/w over 14 w	6 h/d on 5 d/w over 105 w	90 days (not further specified)	6 h/d on 5 d/w for 13 w	Up to 2 years
<b>Critical effect</b>	CNS depression, narcosis	Carcinogenicity	Systemic toxicity (haematology, clinical chemistry and organ weights)	Respiratory toxicity (hyperplasia, adenoma of nasal epithelia)	CNS depression	Increased kidney weights in female rats and adrenal weights in male and female rats	Eye and respiratory tract irritation
<b>Critical dose value</b>	500 ppm	BMD <sub>05</sub> of 117 ppm	NOAEC of 125 ppm	BMCL <sub>10</sub> of 370 mg/m <sup>3</sup>	NOAEC of 100 ppm	NOAEC of 435 mg/m <sup>3</sup>	300 – 400 ppm
<b>Adjusted critical dose</b>	Chronic	Chronic	Chronic		Chronic	Chronic	

<b>Single assessment factors</b>	10	10 (for differences in the sensitivity rat → human)	Overall assessment factor of 2	Time scaling: 5.6 Interspecies factor: 1 (kinetic) and 2.5 (dynamic) Intraspecies factor: 10 Sensitive population factor: 2	5 (absence of human data)	1000	2 (for obtaining a concentration that would cause effects within the scope of AEGL-1 (i.e. mild eye and respiratory tract irritation)) and 3 (as uncertainty factor intraspecies variability)
<b>Other effects</b>							
<b>Confidence</b>						Medium	
	UF <sub>L</sub> Used LOAEL; UF <sub>H</sub> Intraspecies variability; UF <sub>A</sub> interspecies variability; UF <sub>S</sub> Used subchronic study; UF <sub>D</sub> data deficiencies						

<b>Compound</b>	<b>Cumene</b>		<b>Factsheet</b>
<b>Parameter</b>	<b>Note</b>	<b>Comments</b>	<b>Value / descriptor</b>
<b>EU-LCI Value and Status</b>			
EU-LCI value	1	Mass/volume [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	1,500
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when the EU-LCI value has been issued	2016
<b>General Information</b>			
CLP-INDEX-Nr.	4	INDEX	601-024-00-X
EC-Nr.	5	EINECS – ELINCS - NLP	202-704-5
CAS-Nr.	6	Chemical Abstracts Service number	98-82-8
Harmonised CLP classification	7	Human Health Risk related classification	Asp. Tox. 1 STOT SE 3
Molar mass	8	[g/mol]	120.19
<b>Key Data / Database</b>			
Key study, Author(s), Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	NTP (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98–82–8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat,... human	Rodent Male and female F344/N rats
Route/type of study	12	Inhalation, oral feed,...	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic	Chronic 105 weeks
Exposure duration	14	Hrs/day, days/week	6 hrs/day, 5 days/week

Critical endpoint	15	Effect(s), site of	Respiratory toxicity (hyperplasia, adenoma of nasal epithelia)
Point of departure (POD)	16	LOAEC*L, NOAEC*L, NOEC*L, Benchmark dose, ....	BMDL <sub>05</sub>
POD Value	17	[mg/m <sup>3</sup> ] or [ppm]	42 ppm
<b>Assessment Factors (AF)</b>	<b>18</b>		
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure hrs/day, days/week	5.6
AF Study Length	20	sa → sc → c (R8-5)	
Route-to-route extrapolation factor	21		
AF Dose-response	22 a	Reliability of dose-response, LOAEL → NOAEL	
	22 b	Severity of effect (R 8-6d)	
Interspecies differences	23 a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23 b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - General population	10
AF (sensitive population)	25	Children or other sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of whole database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	
<b>Result</b>			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor (TAF)	140
POD/TAF	28	Calculated value (µg/m <sup>3</sup> and ppb)	.... 1,482 µg/m <sup>3</sup> .... 300 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	
Rounded value	30	[µg/m <sup>3</sup> ]	1,500

<b>Additional Comments</b>	31		
<b>Rationale Section</b>	32		
<p>Groups of 50 male and 50 female rats were exposed to cumene vapour at concentrations of 0, 250, 500, or 1,000 ppm, 6 hours per day, 5 days per week for 105 weeks. Survival of all exposed groups of rats was similar to that of the chamber controls. Mean body weights of 1,000 ppm females were slightly less than those of the chamber controls during the second year of the study but were similar to the chamber controls at the end of the study. Incidences of adenoma of the respiratory epithelium in the nose occurred with a positive trend in males and were significantly increased in all exposed groups of males and in 250 ppm females. Incidences of hyperplasia of basal cells in the olfactory epithelium in the nose of all exposed groups and hyperplasia of the respiratory epithelium in the nose of all exposed groups of males and 1,000 ppm females were significantly increased. The incidences of renal tubule adenoma in all exposed groups of males, renal tubule carcinoma in 500 and 1,000 ppm males, and renal tubule adenoma or carcinoma (combined) in all exposed groups of males were increased; the difference from chamber controls for the combined incidence was significant at 500 ppm. The incidences of hyperplasia of the renal tubule and transitional epithelium of the renal pelvis in 500 and 1,000 ppm males and mineralization of the renal papilla in all exposed groups of males were significantly greater than those of the chamber controls. The incidence of interstitial cell adenoma (including bilateral) of the testis was significantly increased in 1,000 ppm male rats and there was a positive trend in the incidences across all groups (NTP, 2009).</p> <p>As critical endpoint a local damage of the respiratory epithelium in the nose was identified and as in total there is no evidence for a genotoxic potential of cumene a threshold can be assumed. From the tumor incidences (adenomas in the respiratory epithelium) in male rats, a BMDL<sub>05</sub> of 42 ppm was calculated based on an extra risk of 5% with the multistage model (DFG, 2013).</p> <p>In a parallel study, groups of 50 male and 50 female mice were exposed to cumene vapour at concentrations of 0, 125 (female mice only), 250, 500, or 1,000 (male mice only) ppm, 6 hours per day, 5 days per week for 105 weeks. An exposure concentration related decrease in survival occurred in male mice, and the survival of 1,000 ppm males was significantly less than that of the chamber controls. Mean body weights of 1,000 ppm males were generally less than those of the chamber controls after week 8 of the study, and those of 500 ppm females were less from week 28 until week 76 of the study. The incidences of alveolar/bronchiolar adenoma, alveolar/bronchiolar carcinoma, and alveolar/bronchiolar adenoma or carcinoma (combined) in all exposed groups of mice occurred with positive trends and were significantly greater than those in the chamber controls. The incidences of alveolar epithelial bronchiole metaplasia and bronchiole hyperplasia were significantly increased in all exposed groups of mice. p53 and Kras mutations were found in 52% and 87% of lung neoplasms in exposed mice compared to 0% and 14% in the chamber controls, respectively. In female mice, the incidences of hepatocellular adenoma and hepatocellular adenoma or carcinoma (combined) occurred with positive trends and were significantly increased in the 500 ppm group. In male mice, there were significant increases in the incidences of eosinophilic foci of the liver. The incidences of haemangiosarcomas in the spleen and of follicular cell adenoma in the thyroid gland were significantly increased in 1,000 ppm male mice. In the nose, the incidences of olfactory epithelium atrophy, basal cell hyperplasia of the olfactory epithelium, atypical hyperplasia of the olfactory epithelium, hyperplasia of olfactory epithelium glands, and suppurative inflammation were generally significantly increased in 500 and 1,000 ppm males and 500 ppm</p>			

females. The incidence of squamous metaplasia of the respiratory epithelium was significantly increased in 500 ppm females. The incidence of basal cell hyperplasia was also significantly increased in 250 ppm females (NTP, 2009). In mutagenicity/genotoxicity assays, both in vitro and in vivo, cumene was overwhelmingly negative. Dose-related increases in DNA damage were observed in male rat liver cells and female mouse lung cells, but not in other tissues. Therefore, the mode of action of cumene appears to be primarily non-genotoxic. The observed difference between rats and mice in lung carcinogenicity may be explained by differences in the local metabolism, as there are more Clara cells in mice than in rats, which contain the ring-oxidising cytochromes P-450 CYP2F and CYP2E1. As in humans there are even less Clara cells than in rats, a very low susceptibility of humans may be reasonably anticipated. The renal effects of cumene in male rats (tubular adenomas/ carcinomas) may reasonably be related to the specific  $\alpha_2\mu$ -globulin-nephropathy, which is not relevant to humans. Damage to rat nasal tissue was not observed in subchronic studies at any concentration tested. In total the existence of a threshold for the experimentally observed carcinogenic effects of cumene is very likely (NTP, 2009, 2012, 2013).

#### **POD**

The LCI derivation is based on a BMDL<sub>05</sub> of 42 ppm, which was calculated based on tumor incidences (adenomas in the respiratory epithelium) in male rats (DFG, 2013).

#### **Assessment Factors**

For the calculation of the LCI the default assessment factors were used, i.e. 5.6 for an adjustment for exposure duration, 2.5 for interspecies differences and 10 for intraspecies differences.

#### **References**

DFG (2013) iso-Propylbenzol. In: Greim H (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK Werten, 54. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim.

NTP (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Online at: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr542.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr542.pdf)

NTP (2012) Final Report on the Cumene (CASRN 98-82-8) Genotoxicity Studies. Online at: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/genotoxstudies/cumenegtox\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/genotoxstudies/cumenegtox_508.pdf)

NTP (2013) Report on Carcinogens: Monograph on Cumene. Online at: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/monographs\\_final/cumene\\_508.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/monographs_final/cumene_508.pdf)

## 7 Quellenverzeichnis

Ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG, (2012): Richtwerte für C9 - C15-Alkylbenzole in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsblatt, 55, 1201-1214.

AGS, (2014): Technische Regeln für Gefahrstoffe 900. Begründung für Arbeitsplatzgrenzwert: Cumol.  
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-cumol.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.

American Chemistry Council, (2003): Final Report. An Inhalation Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Isobutanol in Rats. WIL Research Labs Report WIL-186013.

American Cyanamid Co., (1992): Mutagenicity test on CT-516-92 in the Salmonella/Mammalian-Microsome reverse mutation assay (Ames test) (Final Report) with cover letter dated 121592. EPA Document No. 86930000082 / OTS0543448.

Andersen FA, (2011): Annual Review of Cosmetic Ingredient Safety Assessments: 2007-2010. Int J Toxicol, 30, 73S-127S.

Astill BD, Terhaar CJ and Fassett DW, (1972): The toxicology and fate of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate. Toxicol Appl Pharmacol, 22, 387-399.

BASF AG, (2002a): Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT) with Protectol® PE. Unpublished Report No. 50M0498/019031. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2002b): In vitro chromosome aberration test in Chinese hamster V79 cells with Protectol® PE. Unpublished Report No. 32M0498/019030. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2002c): In vivo unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with Protectol® PE, application: once, orally. Unpublished Report No. 80M0498/019032. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2002d): Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Protectol® PE, application: once, intraperitoneally. Unpublished Report No. 26M0498/019029. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2002e): Salmonella typhimurium/Escherichia coli reverse mutation assay (standard plate test and preincubation test) with Protectol® PE. Unpublished Report No. 40M0498/014112. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2006): Phenoxyethanol prenatal developmental toxicity study in Wistar rats with oral administration (gavage). Unpublished Report No. 30R0498/01194. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2007a): 14C-Protectol® PE (phenoxyethanol) – Study on the biokinetics in rats. Unpublished Report No.: 02B0890/056006. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2007b): The metabolism of 14C-phenoxyethanol (CAS No. 122-99-6) in rats. Unpublished Report No. 248149. BASF AG, Limburgerhof, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol

(SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BASF AG, (2007c): Phenoxyethanol – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats – liquid aerosol exposure. Unpublished Report No. 3610498/01187. BASF AG, Ludwigshafen, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

Bayer AG, (2002): Phenoxyethanol study for subchronic oral toxicity in rats (13 weeks feeding study with 4 weeks recovery period). Unpublished Report No. AT00121. Bayer AG, Wuppertal, Germany. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

Bayerisches Landesamt für Umwelt, (2015): UmweltWissen – Schadstoffe: Gerüche und Geruchsbelästigungen.

[http://www.lfu.bayern.de/umweltwissen/doc/uw\\_23\\_geruchsbelaestigungen.pdf](http://www.lfu.bayern.de/umweltwissen/doc/uw_23_geruchsbelaestigungen.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

BG Chemie, (1997): Toxikologische Bewertung Nr. 96: 2-Methylpropanol-1. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg.

Bilzer N, Schmutte P, Jehs M and Penners BM, (1990): Kinetik aliphatischer Alkohole (Methanol, Propanol-1 und Isobutanol) bei Anwesenheit von Äthanol im menschlichen Körper. *Blutalkohol*, 27, 385–409.

Bonisch U, Bohme A, Kohajda T, Mogel I, Schutze N, von Bergen M, Simon JC, Lehmann I and Polte T, (2012): Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS One*, 7, e39817.

Branch DK, Kaempfe TA, Thake DC and Li AA (1996): Three Month Neurotoxicity Study of Isobutanol administered by Whole-Body Inhalation to CDC Rats. Lab. Proj. No. EHL 94075, MSL 14525. Monsanto Company for the Oxo-Process Panel, Chemical Manufacturers Association. Zitiert in: OECD (2005) OECD SIDS Isobutanol (CAS 78-83-1).

<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.

Breslin WJ, Phillips JE, Lomax LG, Bartels MJ, Dittenber DA, Calhoun LL and Miller RR, (1991): Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*, 17, 466-481.

Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F, Maranelli G, Romeo L, Gobbi M and Zedde A, (1989): Breath and blood levels of benzene, toluene, cumene and styrene in non-occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 61, 303-311.

Cain WS, de Wijk RA, Jalowayski AA, Pilla Caminha G and Schmidt R, (2005): Odor and chemesthesis from brief exposures to TXIB. *Indoor Air*, 15, 445-457.

Carpenter CP, Weil CS and Smyth HF, (1974): Range-finding toxicity data: List VIII. *Toxicol. Appl Pharmacol.*, 28, 313 - 319.

Chang JC, Sparks LE, Guo Z and Fortmann R, (1998): Evaluation of sink effects on VOCs from a latex paint. *J Air Waste Manag Assoc*, 48, 953-958.

Chen LJ, Wegerski CJ, Kramer DJ, Thomas LA, McDonald JD, Dix KJ and Sanders JM, (2011): Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos*, 39, 498-509.

Choi H, Schmidbauer N, Spengler J and Bornehag CG, (2010a): Sources of propylene glycol and glycol ethers in air at home. *International journal of environmental research and public health*, 7, 4213-4237.

Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J and Bornehag CG, (2010b): Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS One*, 5, e13423.

Corsi RL and Lin CC, (2009): Emissions of 2,2,4-Trimethyl-1,3-Pentanediol Monoisobutyrate (TMPD-MIB) from Latex Paint: A Critical Review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 39, 1052-1080.

Cruzan G, Bus J, Banton M, Gingell R and Carlson G, (2009): Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: an endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol*, 55, 205-218.

- Cushman JR, Norris JC, Dodd DE, Darmer KI and Morris CR, (1995): Subchronic Inhalation Toxicity and Neurotoxicity Assessment of Cumene in Fischer-344 Rats. *Journal of the American College of Toxicology*, 14, 129-147.
- Darmer KI, NeeperBradley TL, Cushman JR, Morris CR and Francis BO, (1997): Developmental, toxicity of cumene vapor in CD rats and New Zealand white rabbits. *International Journal of Toxicology*, 16, 119-139.
- David RM, Lockhart LK and Ruble KM, (2003): Lack of sensitization for trimellitate, phthalate, terephthalate and isobutyrate plasticizers in a human repeated insult patch test. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 41, 589-593.
- DFG, (1998): 2-Phenoxyethanol. In: Greim H (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK Werten*, 26. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim.
- DFG, (1999): iso-Butanol. In: Greim H (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK Werten*, 28. Lieferung:1-9. Wiley-VCH, Weinheim.
- DFG, (2013): iso-Propylbenzol. In: Greim H (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK Werten*, 54. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim.
- Dow Chemical Company, (1987): Evaluation of 2-phenoxyethanol in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.  
[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Dow Chemical Company, (1988): Evaluation of 2-Phenoxyethanol in the Rat Bone Marrow Chromosomal Aberration Assay. Unpublished Report No. K-000111-020. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg.  
[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1961): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report. Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1966a): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "The metabolic fate and physiological disposition of the diisobutyrate ester of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol-3-14C (TXIB-3-14C)". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1966b): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "The physiological disposition of the diisobutyrate ester of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol-3-14C (TXIB-3-14C)". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1984): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report TX-84-35. Zitiert in: OECD (1996) OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4). [www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1985): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report TX-85-5. Zitiert in: OECD (1996) OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4). [www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1990): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. Synonym: Texanol isobutyrate (TXIB). Acute eye irritation study in the rabbit". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1992a): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report TX-91-309. Zitiert in: OECD (1996) OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4). [www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1992b): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report TX-92-57. Zitiert in: OECD (1996) OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4). [www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1995a): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "Mutagenicity test on EC 95-0205 in the CHO/HGPRT forward mutation assay with duplicate cultures and a confirmatory assay". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.

- Eastman, (1995b): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "Mutagenicity test on EC 95-0205, TXIB Measuring chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells with a confirmatory assay with multiple harvests". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (1995c): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "Mutagenicity test with EC 95-0205, TXIB in the Salmonella-Escherichia coli/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (2001): Unveröffentlicher Eastman Kodak Report "2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. Synonym: TXIB. Reproductive/developmental toxicity screening test in the rat". Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Eastman, (2014): MSDS 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. [http://ws.eastman.com/ProductCatalogApps/PageControllers/MSDS\\_PC.aspx?Product=71066420](http://ws.eastman.com/ProductCatalogApps/PageControllers/MSDS_PC.aspx?Product=71066420). Zugegriffen: 12.08.2016.
- ECA-IAQ, (2013): European Collaborative Action, Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure. 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. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- ECB, (2001): European Union Risk Assessment Report: Cumene. 1st Priority List, Vol. 6. EUR 19726 EN. European Commission. Joint Research Centre. <http://echa.europa.eu/documents/10162/c44474a0-e926-451d-9efd-810b230008f4>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- ECHA, (2016a): Registration document 1-isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate (CAS 6846-50-0). <http://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13895>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- ECHA, (2016b): Registration document 2-methylpropan-1-ol (CAS 78-83-1). <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15092/1>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- ECHA, (2016c): Registration document 2-phenoxyethanol (CAS 122-99-6). <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15160/1>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- ECHA, (2016d): Registration document Cumene (CAS 98-82-8). <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15387>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- ECHA, (2016e): Registration document Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol (CAS 25265-77-4). <http://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14126>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- EFSA, (2006): Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. EFSA J., 395/401, 1-21.
- Eikmann T, Fischer G and Gabrio T, (2013): Gesundheitsrisiko Schimmelpilze im Innenraum. ecomed Verlag.
- Eis D, Helm D, Laußmann D, Mühlinghaus T, Dietel A, Jordan L, Birkner N, Thierfelder W, Traenckner-Probst I and Worm M, (2005): Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Robert Koch-Institut, Berlin.
- Engelhardt D and Hoffmann HD, (2000): Cytogenetic study in vivo with isobutanol in the mouse micronucleus test — single oral administration (Project No. 26M0243/994085). BASF AG. Zitiert in: OECD (2004) OECD SIDS Isobutanol (CAS 78-83-1). [www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Gaillard D and Derache R, (1965): Metabolism of different alcohols, present in alcoholic beverages, in the rat. Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 25, 51-62.
- Gao XL, Zhao HF, Zhao MM, Cui C and Ren JY, (2009): Comparative Study on Volatile Flavor Compounds of Traditional Chinese-type Soy Sauces Prepared with Soybean and Defatted Soy Meal. Food Science and Biotechnology, 18, 1447-1458.
- GESTIS, (2016a): GESTIS Stoffdatenbank: 1-Isopropyl-2,2-dimethyltrimethylendiisobutyrat (CAS Nr. 6846-50-0). Zugegriffen: 12.08.2016.

- GESTIS, (2016b): GESTIS Stoffdatenbank: 2-Methyl-1-propanol (CAS 78-83-1). Zugegriffen: 12.08.2016.
- GESTIS, (2016c): GESTIS Stoffdatenbank: 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiolmonoisobutyrat (CAS Nr. 25265-77-4). Zugegriffen: 12.08.2016.
- GESTIS, (2016d): GESTIS Stoffdatenbank: Cumol (CAS 98-82-8). Zugegriffen: 12.08.2016.
- GESTIS, (2016e): GESTIS Stoffdatenbank: Ethylenglykolmonophenylether (CAS Nr. 122-99-6). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Hagita K, Tanaka R, Watari N, Shojiu A, Hirouchi Y and Kobayashi K, (1993): Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate by oral administration in rats. Biosafety Research Center, Foods, Drugs, Pesticides. Shizuoka, Japan. Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Hansen MK, Larsen M and Cohr KH, (1987): Waterborne Paints - a Review of Their Chemistry and Toxicology and the Results of Determinations Made during Their Use. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 13, 473-485.
- Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD and Lamb JC, (1990): Assessment of Ethylene-Glycol Monobutyl and Monophenyl Ether Reproductive Toxicity Using a Continuous Breeding Protocol in Swiss Cd-1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15, 683-696.
- Hill Top Research Inc., (2001): Repeated Insult Patch Test in Humans (Modified Draize Procedure). Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Howes D, (1988): Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. *Cosmetics and Toiletries*, 103.
- Howes D, (1991): Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. 15th IFSCC International Congress on Cosmetic Science, 3 (1991), pp. 415-434.
- HSDB, (2016): 2,2,4-TRIMETHYL-1,3-PENTANEDIOL DIISOBUTYRATE, CASRN: 6846-50-0. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+6846-50-0>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Hüls, (1988): Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von Cumol. Unveröffentlichte Untersuchung (Bericht Nr. 1219). Zitiert in: WHO (2005) Concise International Chemical Assessment Document 18: CUMENE. WHO, Genf. [www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad18\\_rev\\_1.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad18_rev_1.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Huntingdon Research Centre, (1988a): Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of phenoxyetol. Submission of unpublished data to CTFA. Zitiert in: Poudrier JK (1990) Final Report on the Safety Assessment of Phenoxyethanol. *Journal of the American College of Toxicology*, 9, 259-277.
- Huntingdon Research Centre, (1988b): Micronucleus test on phenoxyethanol. Submission of unpublished data to CTFA. Zitiert in: Poudrier JK (1990) Final Report on the Safety Assessment of Phenoxyethanol. *Journal of the American College of Toxicology*, 9, 259-277.
- IARC, (2013): Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (Volume 101). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/index.php>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Jarnstrom H, Saarela K, Kalliokoski P and Pasanen AL, (2008): Comparison of VOC and ammonia emissions from individual PVC materials, adhesives and from complete structures. *Environ Int*, 34, 420-427.
- Kempf M, Ramm S, Feuerbach T and Schreier P, (2009): Occurrence of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentandiol monoisobutyrate (Texanol) in foods packed in polystyrene and polypropylene cups. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 26, 563-567.
- Kim JL, Elfman L, Mi Y, Wieslander G, Smedje G and Norback D, (2007): Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools--associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air*, 17, 153-163.

Klimisch HJ and Hellwig J, (1995): Studies on the prenatal toxicity of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats and rabbits following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 27, 77-89.

Krasavage WJ, Tischer KS and Roudabush RL, (1972): The reversibility of increased rat liver weights and microsomal processing enzymes after feeding high levels of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 22, 400-408.

Kreja L and Seidel HJ, (2002): Evaluation of the genotoxic potential of some microbial volatile organic compounds (MVOC) with the comet assay, the micronucleus assay and the HPRT gene mutation assay. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 513, 143-150.

Land Schleswig-Holstein, (2009): Raumlufuntersuchungen in öffentlichen Gebäuden in Schleswig-Holstein. Teil 1: Hintergrundwerte für Schulen und Kindergärten (Schul- und Kindergartenstudie 2005/2007). Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel.

Land Schleswig-Holstein, (2013a): Raumlufuntersuchungen in öffentlichen Gebäuden in Schleswig-Holstein. Teil 4: Neubauten für Schulen und Kindergärten. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel.

Land Schleswig-Holstein, (2013b): Raumlufuntersuchungen in öffentlichen Gebäuden in Schleswig-Holstein. Teil 5: Messungen in Alten- und Pflegeheimen. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel.

Land Schleswig-Holstein, (2015): Raumlufuntersuchungen in öffentlichen Gebäuden in Schleswig-Holstein. Teil 6: Auswertung von Beschwerdefällen der Jahre 2002 bis 2011. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel.

Li AA, Thake DC, Kaempfe TA, Branch DK, O'Donnell P, Speck FL, Tyler TR, Faber WD, Jasti SL, Ouellette R and Banton MI, (1999): Neurotoxicity evaluation of rats after subchronic inhalation exposure to isobutanol. *Neurotoxicology*, 20, 889-900.

Litton Bionetics, (1978a): Mutagenicity evaluation of isobutanol alcohol in the Ames Salmonella/Microsome plate test (final report) with cover letter dated 031187. EPA Document No. 86870000238 / OTS0513188.

Litton Bionetics, (1978b): Mutagenicity evaluation of isobutyl alcohol in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay (Final Report). EPA Document No. 86-870000236 / OTS0513186.

Maron D, Katzenellenbogen J and Ames BN, (1981): Compatibility of organic solvents with the Salmonella/microsome test. *Mutat Res*, 88, 343-350.

MB Research Laboratories, (2007): Primary Dermal Irritation/Corrosion in Rabbits. Project Number MB 07-16050.03. Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive.

<https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.

MHLW, (1993): Unpublished Report on Mutagenicity Test of 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate. Zitiert in: OECD SIDS 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol diisobutyrate. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/6846500.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.

MHLW, (2003a): Drinking Water 13-Week Study of 2-Phenoxyethanol in B6D2F1 Mice. Study No. 460. Japan Bioassay Research Center, Japan. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

MHLW, (2003b): Drinking Water 13-Week Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Study No. 459. Japan Bioassay Research Center, Japan. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

MHLW, (2007a): Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in B6D2F1 Mice. Study No. 0498. Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan Bioassay Research Center.

MHLW, (2007b): Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Study No. 0497. Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan Bioassay Research Center.

- Mirvish SS, Williamson J, Babcook D and Chen SC, (1993): Mutagenicity of iso-butyl nitrite vapor in the Ames test and some relevant chemical properties, including the reaction of iso-butyl nitrite with phosphate. *Environ Mol Mutagen*, 21, 247-252.
- Morrissey RE, Lamb Jct, Morris RW, Chapin RE, Gulati DK and Heindel JJ, (1989): Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam Appl Toxicol*, 13, 747-777.
- MPI Research, (2005): A Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TXIB Plasticizer in Rats. Study No.: 777-005. Zitiert in: Eastman (2007) Toxicity Summary for Eastman(R) TXIB Formulation Additive. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125844/EastmanTXIB11282007.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H and Yamada T, (1979): [Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl)]. *Sangyo Igaku*, 21, 29-35.
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H and Yamazaki K, (1984): Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect*, 57, 75-84.
- Nagata Y, (2003): Odor measurement review: Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Office of Odor, Noise and Vibration, Environmental Management Bureau, Ministry of Environment, Tokyo. pp. 118–127.
- Neumann HD, Buxtrup M, Benitez S and Hahn JU, (2014): VOC and aldehyde concentrations in non-suspect classrooms with varying room uses and ventilation arrangements. *Gefahrstoffe Reinhaltung Der Luft*, 74, 85-94.
- Nipa Laboratories, (1977): Phenoxetol: Toxicity in oral administration to rats for thirteen weeks. Unpublished Report No. 77/NLL5/375. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Norback D, Wieslander G and Edling C, (1995): Occupational exposure to volatile organic compounds (VOCs), and other air pollutants from the indoor application of water-based paints. *Annals of Occupational Hygiene*, 39, 783-794.
- NTP, (1984): Reproduction and fertility assessment of ethylene glycol monophenyl ether (CAS 122-99-6) in CD-1 mice when administered in feed. NTP Report # RACB83101 (Abstract).
- NTP, (2009): NTP Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98–82–8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 542, 1-200. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.
- NTP, (2012): Final Report on the Cumene (CASRN 98-82-8) Genotoxicity Studies. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.
- NTP, (2013): Report on Carcinogens: Monograph on Cumene. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.
- OECD, (1995): OECD SIDS 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentenediol diisobutyrate. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/6846500.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- OECD, (1996): OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4). <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/25265774.pdf>. Zugegriffen: 12.08.2016.
- OECD, (2004): OECD SIDS Isobutanol (CAS 78-83-1) [www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Ostendorp G and Heinzow B, (2011): Room air analysis in classroom containers for schools and kindergarten. *Umweltmed. Forsch. Prax.*, 16, 179-188.
- Ostendorp G, Riemer D, Harmel K and Heinzow B, (2009): Current background concentrations of VOC in indoor air in schools and kindergartens in Schleswig-Holstein. *Umweltmed. Forsch. Prax.*, 14, 135-152.
- Poet T, (2003): Unpublished data. Battelle, Pacific Northwest National Laboratory, US Dept. of Energy. For Oxo-Process Panel, Chemstar, American Chemistry Council, Arlington, VA, 22209. OECD (2004) OECD SIDS Isobutanol (CAS 78-83-1). [www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78831.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.
- Poudrier JK, (1990): Final Report on the Safety Assessment of Phenoxyethanol. *Journal of the American College of Toxicology*, 9, 259-277.

- Research Triangle Institute, (1989): Metabolism, disposition and pharmacokinetics of cumene in F-344 rats following oral, i.v. administration or nose-only inhalation exposure. EPA Document No. 40-8992171 / OTS0522880.
- RIFM, (1986): Unpublished report from Dow Chemical Company, Report Number 7152. Research Institute for Fragrance Materials, Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA. Zitiert in: Belsito D et al. (2012) A toxicological and dermatological assessment of aryl alkyl alcohols when used as fragrance ingredients. *Food Chem Toxicol* 50 (Suppl 2), S52-99.
- Rüdel E, Bonte W, Sprung R and Kühnholz B, (1983): Zur Pharmakokinetik der höheren aliphatischen Alkohole. *Beitr Gerichtl Med*, 41, 211–218.
- Saarinen A, Saarinen L and Viinikka M, (2005): Concentration of VOCs in dwellings where residents reported symptoms. In: *Indoor Air 2005: Proceedings of the 10th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Vols 1-5. 926-931.
- Saghir SA, Rick DL, McClymont EL, Zhang F, Bartels MJ and Bus JS, (2009): Mechanism of ethylbenzene-induced mouse-specific lung tumor: metabolism of ethylbenzene by rat, mouse, and human liver and lung microsomes. *Toxicol Sci*, 107, 352-366.
- Saghir SA, Zhang F, Rick DL, Kan L, Bus JS and Bartels MJ, (2010): In vitro metabolism and covalent binding of ethylbenzene to microsomal protein as a possible mechanism of ethylbenzene-induced mouse lung tumorigenesis. *Regul Toxicol Pharmacol*, 57, 129-135.
- Sagunski H and Heger W, (2004): Richtwerte für die Innenraumluft: Naphthalin. *Bundesgesundheitsblatt*, 47, 705–712.
- Sahlberg B, (2012): *Indoor Environment in Dwellings and Sick Building Syndrome (SBS): Longitudinal Studies*. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 783. 63 pp.
- Sahlberg B, Gunnbjornsdottir M, Soon A, Jogi R, Gislason T, Wieslander G, Janson C and Norback D, (2013): Airborne molds and bacteria, microbial volatile organic compounds (MVOC), plasticizers and formaldehyde in dwellings in three North European cities in relation to sick building syndrome (SBS). *Sci Total Environ*, 444, 433-440.
- Saito M, (1975): Studies on the metabolism of lower alcohols. *J Nippon Univ Med Sch*, 34, 569-585.
- SCCS, (2016): Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugriffen: 12.08.2016.
- Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Kuttler K and Klimisch HJ, (1997): Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. *Hum Exp Toxicol*, 16, 722-726.
- Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß H, Seiwert M, Conrad A, Brenske K-R, Hünken A, Lehmann A and Kolossa-Gehring M, (2010): *Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06. Innenraumluft – Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland*. Schriftenreihe Umwelt & Gesundheit. Umweltbundesamt, Dessau/Berlin.
- Scognamiglio J, Jones L, Letizia CS and Api AM, (2012): Fragrance material review on 2-phenoxyethanol. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50 Suppl 2, S244-255.
- Seńczuk W and Litewka B, (1976): Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. *Br J Ind Med.*, 33, 100-105.
- Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S and Matsushita H, (1985): The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Sangyo Igaku*, 27, 400-419.
- Tompkins EC (1987): Rat oral subchronic toxicity study. Final report. Compound: Isobutyl alcohol: TRL Study #032-002. Prepared for Research Triangle Institute under EPA Contract No. 68-01-7075. Muskegon, MI: Toxicity Research Laboratories, Ltd.
- Unilever Research, (1991): Phenoxyethanol, 13 weeks subacute oral toxicity study in rats with a 5 weeks recovery period. Unpublished Report No. FT870647. Zitiert in: SCCS (2016) Scientific Committee on Consumer Safety - Opinion on Phenoxyethanol (SCCS/1575/16). European Commission, Luxembourg. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_195.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf). Zugriffen: 12.08.2016.
- Villberg K, Mussalo-Rauhamaa H, Haahtela T and Saarela K, (2008): Prevalence of plastic additives in indoor air related to newly diagnosed asthma. *Indoor and Built Environment*, 17, 455-459.

Wells SB, (2005): The identification of Isopar H in vinyl flooring. *J Forensic Sci*, 50, 865-872.

WHO, (1987): Butanols: Four isomers -1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol. *Environmental Health Criteria* 65. International Programme on Chemical Safety (IPCS). WHO, Genf. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc65.htm>.  
Zugegriffen: 12.08.2016.

WHO, (2005): Concise International Chemical Assessment Document 18: CUMENE. WHO, Genf.  
[www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad18\\_rev\\_1.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad18_rev_1.pdf). Zugegriffen: 12.08.2016.

Wieslander G and Norback D, (2010): Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint. *Int Arch Occup Environ Health*, 83, 733-741.

Yamano T, Shimizu M and Noda T, (2005): Teratological Study of 2,2,4-Trimethyl-1,3-Pentanediol Diisobutyrate in Rats. *Seikatsu Eisei*, 49, 30 - 34.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K, (1988): Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 11 Suppl 12, 1-157.

Ziemer PD, Woo J and Anagnostou T, (2000): Study of odor qualification of solvents used in coating compositions. *Journal of Coatings Technology*, 72, 97-102.