Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

BG RCI
Berufsgenossenschaft
Rohstoffe und chemische Industrie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

BG RCI

Kurfürsten-Anlage 62 · 69115 Heidelberg
Telefon: 06221 5108-28451
E-Mail: toxikologischebewertungen@bgrci.de
Internet: www.bgrci.de/toxikologischebewertungen

KURZFASSUNG
TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

BG Chemie
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Diethylenglykol Nr. 11

Ausgabe 12/95

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Diethylenglykol
1.2	IUPAC-Name	3-Oxapentan-1,5-diol
1.3	CAS-Nr.	111-46-6
1.4	EINECS-Nr.	203-872-2

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Bis(2-hydroxyethyl)ether
Brecolane NDG
Carbitol
Deactivator E
Deactivator H
DEG
Dicol
Diglycol
2,2'-Dihydroxydiethylether
beta,beta'-Dihydroxydiethylether
Dissolvant APV
Ethanol, 2,2'-oxybis-
Ethanol, 2,2'-oxydi-
Ethylene diglycol
Glycol ether
Glycol ethyl ether
2-(2-Hydroxyethoxy)ethanol
3-Oxapentane-1,5-diol

		3-Oxa-1,5-pentanediol 3-Oxapentamethylene-1,5-diol 2,2'-Oxybisethanol 2,2'-Oxydiethanol TL4N

3 Struktur- und Summenformel

3.1	Strukturformel	$HO—CH_2—CH_2—O—CH_2—CH_2—OH$
3.2	Summenformel	$C_4H_{10}O_3$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	106,12
4.2	Schmelzpunkt, °C	-10,4 -8 -6,5
4.3	Siedepunkt, °C	245,8 242 - 247 244 - 247 244,8
4.4	Dampfdruck, hPa	ca. 0,027 (bei 20 °C) ca. 0,1 (bei 20 °C) < 0,02 (bei 20 °C) 1,0 (bei 91,8 °C) 2,82 (bei 100 °C)
4.5	Dichte, g/cm³	1,1197 (bei 20 °C) 1,118 (bei 20 °C) 1,1160 - 1,1175 1,116 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	mischbar
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in kurzkettigen aliphatischen Alkoholen, Ketonen und Ether; unlöslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff

4.8	Löslichkeit in Fett	unlöslich in fetten Ölen
4.9	pH-Wert	6 - 8 (bei 200 g/l Wasser)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) ≙ 4,33 mg/m³ 1 mg/m³ ≙ 0,23 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Die direkte Herstellung von Diethylenglykol erfolgt aus Ethylenglykol und Ethylenoxid. Ferner fällt es als Nebenprodukt bei der Herstellung von Ethylenglykol an.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Bestandteil von Schmiermitteln und Bremsflüssigkeiten; Enteisungsmittel für Start- und Landebahnen und Flugzeuge; Lösungsmittel; Zusatz in Druckfarben; zur technischen Trocknung von Gasen; Hilfsmittel in der Papier-, Klebstoff- und Textilherstellung sowie Korkverarbeitung; Zwischenprodukt bei der Herstellung von Diethylenglykoldinitrat, Polyurethan- und Polyesterharzen, Morpholin sowie von Diethylenestern und -ethern; in der Medizin zur Desinfektion von chirurgischen Instrumenten.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Diethylenglykol wird aus dem Gastrointestinaltrakt und über die Haut resorbiert. Studien zur Bewertung der Resorbierbarkeit über die Lungen liegen nicht vor. Dermal appliziertes Diethylenglykol wird bei der Ratte zu ca. 10 % aufgenommen. Aus dem Gastrointestinaltrakt wird Diethylenglykol schnell und weitestgehend vollständig resorbiert. Nach einmaliger oraler

Applikation von ca. 1116, 5580 bzw. 11160 mg (1, 5, bzw. 10 ml) Diethylenglykol/kg Körpergewicht betragen bei der männlichen Ratte die Invasionshalbwertszeiten 21, 11 bzw. 15 Minuten. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 25 bis 120 Minuten erreicht. Diethylenglykol wird in Abhängigkeit von der Durchblutung rasch in alle Organe und Gewebe verteilt, mit maximalen Gehalten in der Niere und minimalen Gehalten im Fettgewebe. Die Ausscheidung erfolgt ebenfalls rasch und überwiegend über die Nieren. Nach Applikation der oben genannten Dosen sind 16 Stunden nach der Applikation bereits wieder 64, 87 bzw. 91 % mit Halbwertszeiten von 3,3 bis 3,6 Stunden aus dem Blut eliminiert. In dieser Zeit erscheinen 69, 87 bzw. 91 % der applizierten Dosen im Urin. Die Eliminationshalbwertszeiten für die renale Ausscheidung liegen für oben genannten Dosisbereich zwischen 6 und 10 Stunden. Mit den Fäzes und über die Lungen werden nur geringe Mengen ausgeschieden (maximal 2,2 bzw. 1,3 % der oben genannten Dosen). Als einziger Metabolit wird 2-Hydroxyethoxyessigsäure gebildet, dessen Anteil an der renalen Gesamtausscheidung 10 bis 30 % beträgt. Eine in einigen Studien postulierte metabolische Spaltung der Ether-Bindung, wodurch die Metabolisierung von Diethylenglykol weitestgehend der von Ethylenglykol entsprechen und über Glykolaldehyd, Glykolsäure und Glyoxylat zur Bildung von Oxalsäure führen würde, kann in Metabolismusstudien bei einmaliger Applikation von reinem Diethylenglykol nicht bestätigt werden.

Mit LD_{50}-Werten durchwegs deutlich größer als 2000 mg/kg Körpergewicht bei oraler, dermaler, aber auch subkutaner, intraperitonealer, intravenöser und intramuskulärer Applikation weist Diethylenglykol nur eine geringe akute Toxizität auf. Die akute inhalative Toxizität, die nur an der Ratte untersucht worden ist, ist ebenfalls gering. Die LC_{50} bei 4-stündiger Applikation ist größer als die maximale technisch herstellbare Aerosolkonzentration von 4,4 mg/l. Bei dieser Konzentration ist kein Tier gestorben. Behandlungsbedingt haben die Tiere über einige Tage persistenten Nasen- und Tränenfluss gezeigt. Das Körpergewicht der Tiere ist reversibel reduziert gewesen. Die Sektion am Versuchsende hat keinen besonderen Befund ergeben. Die Symptome einer akuten Diethylenglykol-Vergiftung nach oraler, dermaler oder invasiver Applikation sind für alle Spezies, soweit berichtet, weitgehend ähnlich. Es kommt anfänglich zu Durst, erhöhter Diurese, Nahrungsverweigerung, Erregung, später zur Verminderung des Harnvolumens bis zur Anurie, ferner zu Proteinurie, metabolischer Azidose, be-

schleunigter Atmung, Benommenheit, Schwäche, Narkose, Koordinationsstörungen, Körpertemperaturabfall, Koma und Tod durch Atem- und Herzstillstand im urämischen Koma. Charakteristische makroskopische und histopathologische Veränderungen nach Applikation letaler Dosen sind eine hydropische Degeneration der Nierentubuli und der zentrilobulären Bereiche der Leber, ferner ein generalisiertes Ödem sowie Hämorrhagien in Lunge, Darmtrakt und Niere. Die akute Toxizität von Diethylenglykol beruht auf einer dosisabhängigen Erhöhung der Urinausscheidung aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften von Diethylenglykol, einer narkotischen Wirkung und der Ausbildung einer metabolischen Azidose, die mit der Bildung des Metaboliten korreliert.

Diethylenglykol wirkt an Haut und Auge von Versuchstieren nicht reizend.

Im Maximierungstest am Meerschweinchen wirkt Diethylenglykol nicht hautsensibilisierend.

In Studien zur systemischen Wirkung von Diethylenglykol bei wiederholter Applikation zeigt sich bei der Ratte als einziger behandlungsbedingter Befund einer 4-wöchigen Applikation von bis zu 40000 ppm Diethylenglykol im Futter (ca. 3912 mg/kg Körpergewicht/Tag) während der Applikationsperiode im Harn der obersten Dosisgruppe ein signifikanter Anstieg der Oxalsäure-Konzentration und der absoluten Oxalsäure-Menge bei beiden Geschlechtern, dazu bei den männlichen Ratten ein Auftreten von Oxalsäure-Kristallen. Binnen einer 3-wöchigen Nachbeobachtungsperiode ist dieser Befund reversibel. Die klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter sowie die makroskopische und histopathologische Untersuchung der Organe zeigen keine Abweichungen zu den Kontrollen. Als Dosis ohne Effekt wird von den Autoren für beide Geschlechter ein Wert im Bereich zwischen 10000 und 40000 ppm im Futter (ca. 936 und 3912 mg Diethylenglykol/kg Körpergewicht/Tag) angenommen. Anhand der Befunde einer 2-Jahresstudie an der Ratte mit Applikation von Diethylenglykol im Trinkwasser kann ein no adverse effect level von 1,25 % Diethylenglykol im Trinkwasser (entsprechend 1214 mg/kg Körpergewicht/Tag für männliche Ratten bzw. 1158 mg/kg Körpergewicht/Tag für weibliche Ratten) abgeleitet werden. In dieser Dosisgruppe ist die Trinkwasseraufnahme leicht erhöht und bei den männlichen Tieren die Körpergewichtsentwicklung leicht retardiert; Oxalatablagerungen im Harntrakt, makroskopische oder histopathologische Veränderungen oder Veränderungen von hämatologischen und klinisch-chemi-

schen Parametern werden nicht festgestellt. In der höheren Dosisgruppe von 2,5 % Diethylenglykol im Trinkwasser ist der Trinkwasserverbrauch der Weibchen bzw. Männchen deutlich um ca. 17 bzw. ca. 25 % erhöht, die Körpergewichtsentwicklung der Männchen, wie auch in der unteren Dosisgruppe, leicht retardiert und es sind 19/50 Männchen gegenüber 13/50 Männchen in der Kontrollgruppe gestorben. Oxalatablagerungen im Harntrakt, makroskopische oder histopathologische Veränderungen oder Veränderungen von hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern werden auch in dieser Dosisgruppe nicht festgestellt. Im Widerspruch zu den oben genannten hohen no effect level einer subakuten bzw. chronischen Applikation stehen die Befunde einer früheren subchronischen bzw. chronischen Studie an der Ratte, in der bereits nach oraler Gabe von ca. 100 mg/kg Körpergewicht im Futter über 225 Tage bei den Männchen marginal erhöhte Oxalatwerte im Urin und nach Gabe von ca. 300 mg/kg Körpergewicht über 85 Tage bei den Weibchen Oxalatkristalle im Urin und bei den Männchen Nierenfunktionsstörungen ohne pathologisches oder histopathologisches Korrelat festgestellt worden sind. Bei den Männchen ist die Applikation von ca. 50 mg/kg Körpergewicht über 225 Tage und bei den Weibchen die Applikation von ca. 100 mg/kg Körpergewicht über 225 Tage ohne Befund gewesen. In weiteren früheren Studien zur systemischen Wirkung einer wiederholten Applikation von Diethylenglykol an Ratte, Maus, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze und Hund, die nur als orientierend bewertet werden können, da nur Einzelparameter befundet wurden, nur eine Dosisgruppe geprüft wurde, nur wenige Tiere/Dosis eingesetzt wurden, Kontrollgruppen fehlen und/oder die Dokumentation sehr unbefriedigend ist, hat sich gezeigt, dass bei wiederholter Gabe höherer Dosen, wie auch bei akuter Applikation, besonders die Nephrotoxizität der Substanz in Erscheinung tritt und zusätzlich Leberveränderungen festzustellen sind. Es kommt zu erhöhter Diurese mit nachfolgender Anurie, Protein- und Hämoglobinurie, Bewusstlosigkeit, Atemstörungen und Koma, hydropischen Veränderungen der proximalen Nierentubuli und der zentrilobulären Bereiche der Leber.

In zahlreichen in vitro Untersuchungen zur mutagenen Wirkung (Salmonella/Mikrosomen-Teste an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97a, TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537, TA 1538, HPRT-Test, SCE-Test und Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des chinesischen Hamsters, Rückmutationstest an Saccharomyces cerevisiae D7, SOS-Chromotest an Escherichia coli PQ37 und Test hinsichtlich einer Induktion

von Genkonversion und mitotischem Crossing over an Saccharomyces cerevisiae D7) ergeben sich keinerlei Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial von Diethylenglykol. Nur in einem Salmonella/Mikrosomen-Test hat sich beim Salmonella typhimurium-Stamm TA 104 nach metabolischer Aktivierung eine leichte Erhöhung der Revertantenzahl um den Faktor 2,2 gezeigt.

Im Chromosomenaberrationstest am Hamster ergeben sich in vivo sowohl bei einmaliger oraler oder intraperitonealer als auch bei wiederholter oraler Applikation ebenfalls keine Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial von Diethylenglykol. Die zwei vorliegenden Mikronukleusteste mit sich widersprechenden Ergebnissen sind aufgrund unzureichender Dokumentation zur Beurteilung des gentoxischen Potenzials von Diethylenglykol nicht geeignet.

Ein kanzerogenes Potenzial von Diethylenglykol lässt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht ableiten:

1945 bei der männlichen Ratte nach chronischer oraler Applikation von Diethylenglykol unbekannter Reinheit beschriebene behandlungsbedingte Harnblasentumoren können nach späteren Studien als Folge einer mechanischen Reizung der Harnblasenschleimhaut durch die parallel aufgetretenen Kalziumoxalatblasensteine bewertet werden. Es ist gezeigt worden, dass die Implantation von Kalziumoxalatsteinen oder Glaskugeln in die Harnblase oder die Ausführung einer Scheinoperation zur Bildung von Harnblasentumoren bei der männlichen Ratte führen kann, unabhängig davon, ob eine Zusatzbehandlung mit Diethylenglykol erfolgt oder nicht. Oxalsäure, aus der bei Überschreitung des Löslichkeitspotenzials Kalziumoxalatsteine gebildet werden können, stellt nach neueren akuten Metabolismusstudien kein Stoffwechselabbauprodukt von Diethylenglykol dar. Die in einigen Studien nach Applikation von Diethylenglykol festgestellte starke Erhöhung der Oxalsäure-Ausscheidung hat vermutlich auf Verunreinigungen des jeweils geprüften Diethylenglykols mit Ethylenglykol beruht. Harnblasentumoren sind bei Applikation von Diethylenglykol in Qualität und Menge, bei der keine Oxalatblasensteine entstehen, somit nicht zu erwarten. In einer neueren Langzeitstudie werden nach Applikation von bis zu 2,5 % Diethylenglykol (Reinheit 97 %, keine Angabe zum Ethylenglykol-Gehalt) im Trinkwasser (entsprechend 2630 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen Tiere und 2546 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weiblichen

Tiere) über 108 Wochen bei der F344-Ratte weder signifikante Tumorbefunde noch Blasensteine gefunden. Bei der NMRI-Maus bleibt die subkutane wöchentliche Applikation von bis zu 30 mg Diethylenglykol/Tier über 106 Wochen ohne lokalen oder systemischen Tumorbefund. In Initiations-Promotionstesten zeigt Diethylenglykol weder eine harnblasentumorpromovierende, lebertumorpromovierende noch nierentumorpromovierenden Wirkung. Eine Prüfung, in der die Autoren Diethylenglykol als möglicherweise schwach nierentumorpromovierend beurteilt haben, ist aufgrund experimenteller Mängel zur Beurteilung eines tumorpromovierenden Potenzials von Diethylenglykol nicht geeignet.

Aufgrund gravierender Mängel in Durchführung und Dokumentation ist ein Inhalationsversuch mit Diethylenglykol über 7 Monate an der Maus, bei dem Adenokarzinome der Mamma beschrieben worden sind, zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Diethylenglykol nicht geeignet. Dies gilt auch für eine weitere Langzeitstudie, in der die Zunahme der Gesamttumorzahl sowie ein vermehrtes Auftreten von Hämoblastosen bei Ratten und Mäusen nach oraler bzw. subkutaner Applikation von Diethylenglykol beschrieben worden sind.

Diethylenglykol wirkt nach oraler Applikation bei Ratte, Maus und Kaninchen nicht teratogen. Embryotoxische Effekte und eine Beeinflussung der postnatalen Entwicklung der Jungtiere werden nur in maternaltoxischen Dosisbereichen festgestellt. Die Fertilität der Ratte wird durch Diethylenglykol nicht beeinträchtigt. Bei der Maus ist eine verminderte Reproduktionsfähigkeit nach Applikation der deutlich maternaltoxisch wirkenden Dosis von ca. 10430 mg Diethylenglykol/kg Körpergewicht/Tag (3,5 % im Trinkwasser) festgestellt worden.

Die Erfahrungen am Menschen, nach Applikation eines fälschlicherweise in Diethylenglykol formulierten Sulfonamids, zeigen, dass die orale Aufnahme von Diethylenglykol in Mengen von ca. 1 ml (ca. 1116 mg)/kg Körpergewicht (ca. 60 bis 70 ml/Mensch; 67 bis 78 g/Mensch) zu schweren Intoxikationen mit tödlichem Ausgang führen kann (Nierenversagen aufgrund einer tubulären Nephrose). Damit ist beim Menschen die akute Toxizität von Diethylenglykol deutlich höher als beim Tier. Allerdings sind synergistische Wirkungen mit dem gleichzeitig applizierten Sulfonamid nicht auszuschließen, da Sulfonamide, insbesondere bei azidotischem Harn, ein nephrotoxisches Potenzial aufweisen. Zudem ist zu unterstellen, dass die mit dem in

Diethylenglykol formulierten Sulfonamid behandelten Patienten durch ihre Grundkrankheit geschwächt gewesen sind und dadurch möglicherweise empfindlicher reagiert haben als es gesunde Probanden hätten. Die Diethylenglykol-Vergiftung beim Menschen ist gekennzeichnet durch Übelkeit, Schwindel, Schmerzen in der Nierengegend, anfänglicher Polyurie gefolgt von Oligurie, Anurie und Tod im urämischen Koma. Bei einmaligen hohen Dosen steht die Depression des Zentralnervensystems im Vordergrund. Wie im Tierversuch treten schwere pathologische Veränderungen in Nieren und Leber auf. Die Niere ist blass und geschwollen. Histopathologisch zeigt sich eine hydropische Degeneration der Nierentubuli mit einer Desquamation des Tubulusepithels und Verlegung der Tubuli. Die Glomeruli sind in der Regel ohne Befund. In der Leber zeigt sich eine zentrilobuläre hydropische Degeneration. Nach hohen oralen Dosen von Diethylenglykol ist in einigen Fällen auch beim Menschen über eine Oxalurie berichtet worden. Als unbedenkliche tägliche Dosis für einen 60 kg schweren Menschen werden ca. 30 bis 60 mg angegeben.

Diethylenglykol wirkt an der Haut des Menschen nicht reizend.

In der Bundesrepublik Deutschland beträgt der MAK-Wert für Diethylenglykol 10 ml/m³ (ppm), entsprechend 44 mg/m³.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Der MAK-Wert in der Bundesrepublik Deutschland beträgt 10 ml/m³ (ppm), entsprechend 44 mg/m³.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Bei Beschäftigten mit offenem Umgang mit der Substanz empfehlen sich regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die Unfallverhütungsvorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (VBG 100) unter besonderer Beachtung der ausgeprägten Nephrotoxizität der Substanz.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de