

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Butindiol

Nr. 117

Ausgabe 06/05

1 Stoffname

| | | |
|-----|---------------|------------------|
| 1.1 | Gebrauchsname | Butindiol |
| 1.2 | IUPAC-Name | 2-Butin-1,4-diol |
| 1.3 | CAS-Nr. | 110-65-6 |
| 1.4 | EINECS-Nr. | 203-788-6 |

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Agrisynth B3D
Bis(hydroxymethyl)acetylene
trans-2-Butin-1,4-diol
Butin-2-diol-1,4
But-2-in-1,4-diol
2-Butin-1,4-diol rein krist.
Butynediol
1,4-Butynediol
2-Butynediol
2-Butynediol-1,4
2-Butyne-1,4-diol
But-2-yne-1,4-diol
Butynediol pure cryst.
1,4-Dihydroxy-butin-2
1,4-Dihydroxy-2-butyne
Golpanol
Golpanol BOZ liquid
Golpanol pure solid
Korantin BH
Korantin BH flüssig
Korantin BH solid

3 Struktur- und Summenformel

| | | |
|-----|----------------|--|
| 3.1 | Strukturformel | $\text{HO-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-OH}$ |
| 3.2 | Summenformel | $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ |

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

| | | |
|-----|---------------------------|--|
| 4.1 | Molekularmasse, g/mol | 86,09 |
| 4.2 | Schmelzpunkt, °C | 50 54 - 55 54 - 56 55 - 57 57 58 |
| 4.3 | Siedepunkt, °C | 88,3 (bei 0,59 hPa) 95,1 (bei 0,93 hPa) 101 (bei 1,33 hPa) 106,5 (bei 1,87 hPa) 125 - 127 (bei 3 hPa; Zersetzung beginnt bei 150 °C) 141 (bei 13,3 hPa) 150 (bei 18 hPa; langsame Zersetzung zwischen 160 und 200 °C, heftige Zersetzung oberhalb von 200 °C) 194 (bei 133 hPa) 238 (bei 1011 hPa) 238 (bei 1013 hPa; Zersetzung ab 140 °C) 248 (bei 1013 hPa) |
| 4.4 | Dampfdruck, hPa | 0,0017 (bei 20 °C) 2 (bei 100 °C) 1,33 (bei 102 °C) 2,3 (bei 120 °C) 21,33 (bei 150 °C) 242,38 (bei 208,5 °C) |
| 4.5 | Dichte, g/cm ³ | 1,05 (bei 20 °C) 1,17 (bei 20 °C) 1,114 (bei 60 °C) |

| | | |
|------|--|---|
| 4.6 | Löslichkeit in Wasser | 20 g/l (bei 0 °C) vollkommen mischbar (bei 20 °C) ca. 750 g/l Wasser (bei 20 °C) sehr gut löslich: 374 g/100 g Wasser (entsprechend 3740 g/l; bei 25 °C) |
| 4.7 | Löslichkeit in organischen Lösemitteln | leicht löslich in Alkoholen und Aceton; schwer löslich in Ether und Kohlenwasserstoffen; nahezu unlöslich in Benzol; löslich in polaren Lösemitteln; sehr gut löslich in Alkoholen und Estern, schlecht löslich in Ethern, Ketonen und chlorierten Kohlenwasserstoffen, sehr schlecht löslich in aromatischen Kohlenwasserstoffen und praktisch unlöslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen |
| 4.8 | Löslichkeit in Fett | keine Information vorhanden |
| 4.9 | pH-Wert | ca. 3 (bei 100 g/l Wasser und 20 °C) ca. 4 (bei 20 g/l und 20 °C) 6,4 (bei 100 g/l und 20 °C) |
| 4.10 | Umrechnungsfaktor | 1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 3,51 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,28 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C) |

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Aus Acetylen und einer wässrigen Lösung von Formaldehyd unter Druck, katalysiert durch Kupferacetylid. Diese Reppe-Synthese erfolgt im geschlossenen System bei 80 bis 100 °C.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr in Deutschland.

Ca. 200000 t/Jahr in Europa.

5.3 Verwendung

Als Glanzmittel in der Galvanotechnik, Korrosionsschutzmittel, Stabilisator für Halogenkohlenwasserstoffe; Zwischenprodukt für die Herstellung von 2-Buten-1,4-diol, 1,4-Butandiol, Insektiziden, Herbiziden, Korrosionsinhibitoren und Flammenschutzmitteln; Zusatz zu Galvanisierungsbädern (Nickel und Kupfer) als Glanzmittel.

Zwischenprodukt für die chemische Industrie, beispielsweise zur Herstellung von Pharmazeutika, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Textilhilfsmitteln, Korrosionsinhibitoren, Weichmachern, Kunstharzen und Stabilisatoren; Glanznickelbadzusatz.

Als Zwischenprodukt verwendet bei der Galvanisierung als Glanzmittel in Nickel- und Kupferbädern, als korrosionshemmender Zusatz in Mineralsäurekonservierungsbädern und bei der Produktion und der Konservierung von Mineralöl und Erdgas, zur Entfernung von Kesselsteinablagerungen und Farben, als kettenverlängerndes Mittel für Polyurethanpräpolymere, zur Herstellung von Entlaubungsmitteln, zur Herstellung von Pharmazeutika.

Ca. 98 % des Butindiols werden weiterverarbeitet zu Butandiol und Buten-1,4-diol. Ca. 2 % werden als Feststoff in der Form von Schuppen und als wässrige Lösungen (32- bis 34-prozentig) für die Herstellung weiterer Chemikalien verwendet (Polyole, Hilfsmittel für die Farbenindustrie, Flammenschutzmittel), als Zusatz in Galvanisierungsbädern, in Reinigungslösungen zur Entfernung von Kesselstein mittels Säuren, in Säurebeizen und in organischen Farberfernern. In Konsumprodukten wird Butindiol für den folgenden Gebrauch eingesetzt: in Reinigungsprodukten für den Sanitärbereich (Konzentration < 2 %), in Autoreinigungsprodukten (< 1 %), in Fassadenreinigern (< 3 %), in Desinfizierungsmitteln für den Sanitärbereich (0,33 bis 2 %), in Rohrkesselstein entfernenden Mitteln (0,15 bis 1 %), in Kesselstein entfernenden Mitteln (0,2 bis 5 %).

6 Zusammenfassung und Bewertung

In verschiedenen Versuchen zur Verteilung, zur Metabolisierung und zur Ausscheidung von Butindiol ist nicht radioaktiv markiertes Butindiol oder radioaktiv markiertes (¹⁴C)-Butindiol an je 5 bis 6 adulte männliche Fischer-344-Ratten, Sprague-Dawley-Ratten oder B6C3F1-Mäuse einmalig dermal,

intravenös oder oral verabreicht worden. Nach diesen Untersuchungen wird Butindiol unabhängig von der Art der Verabreichung hauptsächlich über den Urin aus dem Körper eliminiert. Nach dermalen Gabe wird Butindiol nur minimal resorbiert ($\leq 10\%$); davon werden innerhalb von 72 Stunden ca. 20 % mit dem Urin über die Niere, ca. 10 % als CO_2 über die Atmung und ca. 9 % mit den Fäzes über den Darm ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe erfolgt die Elimination sehr rasch mit über 70 % innerhalb von 24 Stunden, und zwar im Zeitraum von 72 Stunden zu ca. 51 % über die Niere mit dem Urin, ca. 22 % über die Atmung als CO_2 und ca. 16 % über den Darm mit den Fäzes. Die Halbwertszeit im Blut beträgt < 30 Minuten. Dabei wird Butindiol zu etwa 60 % in die Galle sezerniert und zu einem großen Teil über den enterohepatischen Kreislauf wieder reabsorbiert, um anschließend hauptsächlich mit dem Urin und als CO_2 ausgeschieden zu werden. In der Galle sind als zwei Metaboliten von Butindiol 4,4-bis(S-Glutathionyl)-2-hydroxytetrahydrofuran und 3-(S-Glutathionyl)-2(5H)-furanon identifiziert worden. Metabolisch scheint Butindiol durch die Alkoholdehydrogenase in der Leber toxisiert, d. h. zu einem toxischen Metaboliten aktiviert zu werden. So hat Butindiol nach intraperitonealer Verabreichung hoher Dosen an Wistar-Ratten dosisabhängig Todesfälle und ausgeprägte toxische Effekte verursacht, was durch eine Vorbehandlung mit Pyrazol, das die Alkoholdehydrogenase kompetitiv hemmt, verhindert werden konnte. Auch mit Rattenleberextrakt ist gezeigt worden, dass Butindiol ein Substrat für die Alkoholdehydrogenase ist und dass Pyrazol die Oxidation und damit die Metabolisierung von Butindiol kompetitiv hemmt. Aus diesen Versuchen kann gefolgert werden, dass für die toxischen Wirkungen von Butindiol die Produkte des oxidativen Metabolismus verantwortlich sind.

Butindiol ist nach den vorliegenden Untersuchungen zur akuten Toxizität bei oraler Gabe giftig (LD_{50} Ratte oral meist um 100 mg/kg Körpergewicht), bei inhalativer Exposition ebenfalls giftig (LC_{50} , 4 Stunden, bei der Ratte ca. 690 mg/m³) und bei dermalen Aufnahme wässriger Lösungen gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte dermal 659 mg/kg Körpergewicht). Dabei stehen an klinischer Symptomatik Apathie, Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe und Diarrhö sowie bei der Sektion Blutfülle der inneren Organe, Lungenödem mit -hämorrhagien und toxische Leberverfettung im Vordergrund. Die Ergebnisse einer inhalativen Exposition im Inhalations-Risiko-Test sind abhängig von der Temperatur, bei der die Atmosphäre erzeugt wird, und der Expositionszeit. So haben alle 12 Ratten die 8-stündige Exposition einer bei 20 °C mit Butindiol angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre über-

lebt, während eine bei 70 °C erzeugte Atmosphäre für 2 Stunden vertragen und für 8 Stunden von 6/6 Ratten nicht überlebt worden ist. Bei Mäusen treten nach 2-stündiger Exposition gegenüber den bei 35 bis 40 °C flüchtigen Dämpfen von Butindiol Anzeichen von Schleimhautreizung, motorische Erregung mit anschließender Depression und Todesfälle auf. Bei der Sektion und lichtmikroskopischen Untersuchung zeigen sich Blutfülle der inneren Organe und des Gehirns, Hämorrhagien und Bronchitis in der Lunge sowie tubuläre Degeneration in den Nieren.

Nach 5-tägiger oraler Applikation von 5, 10 oder 20 mg Butindiol/kg Körpergewicht per Schlundsonde werden bei Ratten außer einer dosisabhängigen Erhöhung des Cholesterins bei männlichen Tieren, die nur in der hohen Dosisgruppe signifikant gewesen ist, keine substanzbedingten Effekte beobachtet. Auch bei der Überprüfung der Neurofunktionen haben sich keine pathologischen Befunde gezeigt. Bei oraler Verabreichung von 1, 10 oder 100 mg Butindiol/kg Körpergewicht an Ratten über 2 Wochen liegt der no observed adverse effect level (NOAEL) ebenfalls bei 10 mg/kg Körpergewicht, nach 4-wöchiger oraler Gabe bei 1 mg/kg Körpergewicht, wobei es in der 4-Wochen-Studie ab 10 mg/kg Körpergewicht zu Blutfülle in den inneren Organen, Lungenödem, ausgeprägter tubulärer Degeneration der Niere sowie diffusen parenchymalen Nekrosen und fettiger Degeneration in der Leber gekommen ist. Zusätzlich werden hämatologische Veränderungen im Sinne einer Anämie beschrieben. In einer Konzentrationsfindungsstudie nach OECD-Richtlinie Nr. 412 und EEC-Richtlinie 92/69/EEC sind je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 25, 100 oder 300 mg Butindiol (99,5 % rein)/m³ als Flüssigkeitsaerosol einer wässrigen Lösung 6 Stunden täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen ausgesetzt worden. Zusammenfassend hat Butindiol in der Konzentration von 300 mg/m³ für 5 Tage verabreicht eine systemische Toxizität bei männlichen und weiblichen Ratten, die sich durch funktionelle und morphologische Schädigungen der Leber einschließlich erhöhter Urobilinogenwerte im Urin und durch eine retardierte Körpergewichtsentwicklung ausgezeichnet hat, verursacht. Außerdem hat diese Konzentration lokal Entzündungen und/oder Epithelveränderungen in den Nasenhöhlen und im Larynx hervorgerufen. Da auch in der mittleren Konzentration von 100 mg/m³ das Urobilinogen im Urin erhöht gewesen ist, lokal in der Nase und im Larynx Effekte aufgetreten sind und selbst in der niedrigen Konzentrationsgruppe (25 mg/m³) als Hinweis auf eine to-

xische Leberparenchymschädigung vermehrt erhöhte Urobilinogenwerte im Urin sowie Entzündungszeichen und/oder Epithelveränderungen im Larynx festgestellt worden sind, ist in der 5-Tage-Studie keine no observed adverse effect concentration (NOAEC) gefunden worden. In der anschließenden subakuten inhalativen Neurotoxizitätsstudie nach OECD-Richtlinien Nr. 412/413, EEC-Richtlinie 92/69/EEC und US EPA Health Effects Testing Guidelines 40 CFR §§ 798.6059, 798.6200 und 798.6400 sind je 16 männliche und 16 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,5, 5 oder 25 mg Butindiol (99,5 % rein)/m³ als Flüssigkeitsaerosol einer wässrigen Lösung 6 Stunden täglich ausgesetzt worden. Um die Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung zu erforschen, ist die Hälfte der Tiere als Satellitengruppe nur 15 Versuchstage (10 Expositionen) mitgeführt worden, die andere Hälfte über 30 Versuchstage (20 Expositionen). Zusammenfassend hat keine der eingesetzten Konzentrationen eine systemische Toxizität verursacht. So sind weder bei der Functional Observational Battery und bei den motorischen Aktivitätsmessungen noch bei den neurohistopathologischen Untersuchungen statistisch oder biologisch relevante neurotoxikologische Veränderungen gefunden worden. Auch sind keinerlei substanzbedingte klinische, klinisch-chemische, hämatologische oder makro- und mikropathologische Veränderungen beobachtet worden. Die hohe und die mittlere Konzentration (25 und 5 mg/m³) haben aber sowohl nach 10 als auch nach 20 Expositionen zu lokalen Reizeffekten im oberen Respirationstrakt geführt. Wenn es auch Anzeichen dafür gegeben hat, dass die Inzidenz an Entzündungen im oberen Respirationstrakt mit der Verlängerung der Expositionszeit und mit der Erhöhung der Konzentration zugenommen hat, so konnte aber im Schweregrad der histopathologischen Veränderungen keine Zunahme festgestellt werden (alle histopathologischen Befunde wurden als minimal bis leicht bezeichnet). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 5-tägigen Konzentrationsfindungsstudie sowie der Satellitengruppen mit 10 Expositionen gibt es keine Hinweise auf eine kumulative systemisch-toxische Wirkung bei Verlängerung der Expositionszeit auf 20 Expositionen bis zu Konzentrationen von 25 mg/m³. Die im Larynx und in der Trachea befundeten Effekte sind als unspezifische Auswirkung der lokalen Reizungen durch Deposition des Butindiol-Aerosols in den aerodynamischen Engstellen des Larynx und der trachealen Bifurkation zu interpretieren. Die NOAEC für die systemische Toxizität hat 25 mg/m³ (höchste eingesetzte Konzentration) betragen, für die lokale Toxizität im oberen Respirationstrakt 0,5 mg/m³.

In zahlreichen Studien zur Haut- und Augenreizwirkung an Kaninchen ist Butindiol in verschiedenen Zubereitungen und Verdünnungen untersucht worden, wodurch die Ergebnisse unterschiedlich ausgefallen sind. Bis zu einer Konzentration von 20 % in wässriger Lösung hat Butindiol nicht reizend an der Haut gewirkt, darüber liegende Konzentrationen haben Reiz- bis Ätzwirkungen verursacht. Reines, festes, unverdünnt als Pulver appliziertes Butindiol hat ätzend an der Haut und am Auge gewirkt.

Butindiol hat in zwei validen Untersuchungen beim Meerschweinchen keine hautsensibilisierende Wirkung gezeigt. In einer dritten validen Studie haben 5 von 20 Meerschweinchen an beiden Ablesezeitpunkten bei eindeutig negativer Kontrollgruppe positiv reagiert, sodass Butindiol schwach sensibilisierend gewirkt hat. In einer Untersuchung an Meerschweinchen mit intradermaler Injektion einer 10-prozentigen wässrigen Lösung von Butindiol und zwei Provokationsbehandlungen 14 Tage und weitere 3 Wochen danach haben 5/11 Tieren nach der ersten Provokation eindeutig und ein sechstes Tier fraglich positiv reagiert und nach der zweiten Provokation 6/11 Tieren eindeutig und 2 weitere Tiere fraglich positiv. Dieselben Tiere haben auf eine Provokation mit einer 10-prozentigen Formaldehyd-Lösung nicht positiv reagiert, sodass Butindiol das sensibilisierende Agens gewesen ist. Diese Untersuchung ist nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt worden, gibt aber ebenfalls einen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Butindiol. Dies wird unterstützt durch eine ältere, ebenfalls positive Studie am Kaninchen, sodass Butindiol als schwach sensibilisierend an der Tierhaut betrachtet werden muss.

Bei länger dauernder oraler Verabreichung von 0,04 und 0,2 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag über 6 Monate sind bei der Ratte keine Veränderungen bezüglich Verhalten, Körpergewichtsentwicklung oder Blutwerten aufgetreten. Nach 2 mg/kg Körpergewicht ist es vorwiegend zu einer Verzögerung der bedingten Reflexe, zu fleckförmiger Blutfülle von Organen und zu toxischen Veränderungen in der Leber gekommen. Der no observed effect level (NOEL) hat in dieser Untersuchung bei 0,2 mg/kg Körpergewicht gelegen. Die 6 Monate lange Inhalation von ca. 0,008 bis 0,01 mg Butindiol/l Luft (entsprechend ca. 8 bis 10 mg/m³) als Aerosol hat bei Ratten zu marginalen lokalen und systemischen Befunden geführt, die nach einem Monat reversibel gewesen sind. Beide Studien sind nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt worden und können aufgrund der unzurei-

chenden Berichterstattung nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

Butindiol wirkt in Salmonella/Mikrosomen-Testen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 ohne und mit metabolischer Aktivierung nicht mutagen und verursacht an V79-Zellen des chinesischen Hamsters keine Chromosomenaberrationen. In vivo hat Butindiol in einem Mikrokerntest mit einmaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 70 mg Butindiol/kg Körpergewicht an Mäusen keine klastogene Wirkung verursacht. Zusammenfassend ergibt sich kein Hinweis auf ein gentoxisches Potenzial von Butindiol.

Butindiol hat in einem älteren dermalen Initiations-/Promotionsversuch an Mäusen nach Applikation von Butindiol einmal pro Woche über 10 Wochen und von Crotonöl einmal pro Woche über 18 Wochen keine tumorigene Wirkung gezeigt. Die kurze Versuchsdauer von insgesamt 19 Wochen lässt allerdings keine definitive Aussage über eine initiierende oder kanzerogene Wirkung von Butindiol zu.

In einer Vorstudie für eine Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie haben 20, 40 bzw. 60 mg Butindiol/kg Körpergewicht, von Tag 6 bis 15 p.c. per Schlundsonde an trächtige Wistar-Ratten verabreicht, dosisabhängig maternaltoxisch gewirkt. So haben sich in der hohen Dosisgruppe das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme zu Beginn signifikant vermindert und in allen drei Dosisgruppen ist eine dosisabhängig gestörte Leberfunktion beobachtet worden. In der Hauptstudie mit 10, 40 bzw. 80 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag sind in der hohen Dosisgruppe als Zeichen von maternaler Toxizität verminderte Nahrungsaufnahme und Körpergewichtsverlust sowie ein Todesfall mit Apathie, schlechtem Allgemeinzustand und vaginalen Hämorrhagien beobachtet worden und bei der Sektion des verendeten Tieres makroskopisch eine gefleckte Leber und ein marginales Emphysem der Lungen. Eine erhöhte Anzahl von Feten/Wurf mit einer akzessorischen 14. Rippe in der hohen Dosisgruppe wird als marginales Zeichen einer Entwicklungstoxizität bei den Embryonen, möglicherweise als Manifestation eines nicht spezifischen Stresses auf die Muttertiere, nicht aber als teratogener Effekt bewertet. Der NOAEL für Muttertiere und Feten wird mit 40 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben. Butindiol ist Gruppen von je 25 weiblichen und 25 männlichen Wistar-Ratten (parentale F₀-Generation) mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 10, 80 oder 500

ppm (entsprechend 0 (Kontrollen), ca. 1, 7,6 oder 40 mg/kg Körpergewicht/Tag) in einer erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 415 verabreicht worden. Der Studienumfang ist um die folgenden Untersuchungen, die in OECD-Richtlinie Nr. 416 und US-EPA-Richtlinie OPPTS 870.3800 verlangt werden, erweitert worden: Östruszyklus, Spermienparameter, Organgewichtsbestimmungen in ausgewählten Nachkommen und Elterntieren, erweiterte Histologie und Zeichen sexueller Reifung. Frühestens 76 Tage nach Behandlungsbeginn sind die Tiere der F₀-Generation miteinander verpaart worden. Die daraus entstandenen Nachkommen (F₁-Generation) sind bis zum Tag 21 post partum aufgezogen worden. Im Anschluss sind die F₀-Elterntiere und deren Nachkommen getötet worden, mit Ausnahme je eines weiblichen und männlichen Jungen der F₁-Generation/Wurf. Letztere sind bis zur Geschlechtsreife aufgezogen und danach getötet worden. Während der gesamten Studiendauer haben die Tiere das mit Butindiol versehene Trinkwasser erhalten. Nach den Ergebnissen der klinischen, der makropathologischen und der histopathologischen Untersuchungen hat Butindiol in allen drei Dosierungen keine adversen Effekte auf die Reproduktionsleistung und die Fertilität der F₀-Elterntiere ausgeübt. Zeichen einer systemischen Toxizität sind bei den F₀-Elterntieren auf die 80 und die 500 ppm-Gruppe beschränkt gewesen. So sind in der 500 ppm-Gruppe eine reduzierte Wasseraufnahme während der Zeit vor der Verpaarung bei den F₀-Elterntieren beobachtet worden sowie bei den F₀-Weibchen auch während der Trächtigkeit und Laktation. Bei den F₀-Weibchen sind außerdem während der Zeiten vor der Verpaarung, der Trächtigkeit und der Laktation eine verminderte Körpergewichtsentwicklung und eine verminderte Futteraufnahme beobachtet worden. In der 500 ppm-Gruppe sind weiterhin substanzbedingt und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Nieren- (männliche und weibliche Tiere) und Lebergewichte (weibliche Tiere) sowie statistisch signifikant erniedrigte absolute und relative Nebennieren- und Thymusgewichte (weibliche Tiere) gefunden worden. In der 80 ppm-F₀-Gruppe sind in den Zeiten vor der Verpaarung (männliche und weibliche Tiere) und der Trächtigkeit (Weibchen) eine verminderte Wasseraufnahme und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Nieren- (Männchen und Weibchen) und Lebergewichte (Weibchen) befundet worden. Bei den bis zur Geschlechtsreife aufgezogenen F₁-Nachkommen sind als Zeichen einer systemischen Toxizität in der 500 ppm-Gruppe eine verminderte Wasseraufnahme (Männchen und Weibchen), eine verminderte Körperge-

wichtsentwicklung (Männchen), korrespondierend mit reduzierter Futteraufnahme, bzw. ein geringeres Körpergewicht (Weibchen) festgestellt worden. Substanzbedingte Zeichen einer Entwicklungstoxizität sind in den Nachkommen der F₀-Elterntiere lediglich nach Verabreichung von 500 ppm beobachtet worden; so ist es zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen und kausal damit verbunden zu Organverminderungen gekommen. Außerdem sind bei den aufgezogenen F₁-Nachkommen als Zeichen einer verzögerten Entwicklung eine Verspätung der Vorhauttrennung bei den Männchen und der Vaginalöffnung bei den Weibchen festgestellt worden. 10 und 80 ppm haben nicht toxisch auf die Entwicklung der Nachkommen gewirkt. Die Autoren haben die höchste geprüfte Konzentration von 500 ppm (ca. 40 mg/kg Körpergewicht/Tag) als NOAEL für die Reproduktionsleistung und die Fertilität der F₀-Elterntiere bewertet, während der NOAEL für die systemische Toxizität bei 10 ppm (ca. 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) gelegen hat. Der NOAEL für die Entwicklungstoxizität (Wachstum und Entwicklung der Nachkommen) ist mit 80 ppm (ca. 7,6 mg/kg Körpergewicht/Tag) für die F₁-Nachkommen angegeben worden. Somit sind Zeichen einer Entwicklungstoxizität nur in einer Dosierung aufgetreten, die gleichzeitig systemisch toxisch bei den Elterntieren gewirkt hat. Eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) ist nicht beobachtet worden.

Butindiol kann zu einer Verminderung der Körpertemperatur bei Ratten führen, möglicherweise bedingt durch eine ebenfalls bei Ratten beobachtete periphere Vasodilatation.

Beim Menschen sind durch Butindiol verursachte Dermatitis und 9 Fälle von eindeutig durch Testung nachgewiesenen kontaktallergischen Reaktionen beschrieben worden.

Das National Toxicology Program (NTP) in den USA plant, mit Butindiol eine Kanzerogenitätsstudie durchzuführen.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Butindiol ist von der EG-Kommission nach Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43) eingestuft worden.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Butindiol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert und auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4) unter Beachtung der hepato- und nephrotoxischen, ätzenden und hautsensibilisierenden Wirkung.

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: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen