

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on

### MAK-Begründung

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* *E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))*

**Keywords:** 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on; Reizwirkung; Auge; Entwicklungstoxizität; Toxizität; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):751-768]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb10832d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb10832d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10832d0067>

**Manuskript abgeschlossen:** 21 Mrz 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 25 Apr 2019

*Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.*



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-one<sup>1)</sup>

## [4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1</sup>, MAK Commission<sup>2</sup>\*

DOI: 10.1002/3527600418.mb10832d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 4-methyl-1,3-dioxolan-2-one [108-32-7; 51260-39-0; 16606-55-6] considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

The critical effect of 4-methyl-1,3-dioxolan-2-one is eye irritation. Rats did not show systemic effects in a 13-week inhalation study with whole-body exposure to aerosols of 4-methyl-1,3-dioxolan-2-one up to the highest concentration tested of 1000 mg/m<sup>3</sup>. At 100 mg/m<sup>3</sup>, swollen periocular tissue is observed in male animals. This finding is substantiated by the results of the acute eye irritation studies. Due to the weak effects, a NAEC of 50 mg/m<sup>3</sup> (12 ml/m<sup>3</sup>) is extrapolated. At this concentration, the substance can occur as a vapour; the maximum concentration at the workplace (MAK value) is therefore set in ml/m<sup>3</sup>. By applying the usual extrapolation steps, a MAK value of 2 ml/m<sup>3</sup> is derived.

Since the critical effect of 4-methyl-1,3-dioxolan-2-one is local, Peak Limitation Category I is designated. An excursion factor of 1 is set as the critical effect concentration is twice as high as the extrapolated NAEC.

There is an adequate margin between the NOAEC for developmental toxicity and the MAK value. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and 4-methyl-1,3-dioxolan-2-one is assigned to Pregnancy Risk Group C.

4-Methyl-1,3-dioxolan-2-one is not genotoxic and the local tumour incidence was not increased in a chronic dermal study in male mice.

Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Limited data show no sensitization.

#### Keywords

4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on; 2-(Carboxyoxo)-1-methylethylcarbonat; 1-Methylethylencarbonat; 1,2-Propanediolcarbonat; 1,2-Propylencarbonat; Propylencarbonat; Zyklisches 1,2-Propylencarbonat; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

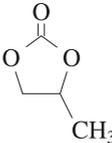
<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

# 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on<sup>1)</sup>

<b>MAK-Wert (2018)</b>	<b>2 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 8,5 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2018)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2018)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
 <b>BAT-Wert</b>	–
 Synonyma	2-(Carboxyoxo)-1-methylethylcarbonat 1-Methylethylencarbonat 1,2-Propandiolcarbonat 1,2-Propylencarbonat Propylencarbonat Zyklisches 1,2-Propylencarbonat
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	(R,S)-4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on
CAS-Nr.	Racemat: 108-32-7 Enantiomere: (S)-4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on: [51260-39-0] (R)-4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on: [16606-55-6]
Formel	 <chem>C[C@@H]1OC(=O)O1</chem>
Molmasse	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 102,09 g/mol

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Schmelzpunkt	−48,8 bis −49,5 °C (ECHA 2017)
Siedepunkt bei 1013 hPa	241,8 bis 243 °C (ECHA 2017)
Dichte bei 20 °C	1,2 bis 1,21 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2017)
Dampfdruck bei 20 °C	0,04 hPa (ECHA 2017)
log K <sub>OW</sub> bei 25 °C	0,48 (ECHA 2017)
Löslichkeit in Wasser	175 g/l bei 25 °C; 240 g/l bei 20 °C (ECHA 2017)
pKa-Wert bei 20 °C	3,92 (ECHA 2017)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≙ 4,236 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,236 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Stabilität	hydrolysiert in Phosphatpuffer bei 37 °C mit Halbwertszeit von 47,2 Stunden (ECHA 2017)
Herstellung	aus Propylenoxid und CO <sub>2</sub> (NLM 2017)
Reinheit	k. A. (ECHA 2017)
Verunreinigungen	k. A. (ECHA 2017)
Verwendung	in Schmiermitteln und Fetten, Beschichtungsprodukten, Pflanzenschutzwirkstoffen, Polymeren, Wasch- und Reinigungsmitteln, Kosmetika und Körperpflegeprodukten (ECHA 2017). Angaben zu Einsatzkonzentrationen fehlen.

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2017).

4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on besitzt ein stereogenes Zentrum. Folglich gibt es zwei Stereoisomere, (*R*)- und (*S*)-4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on. Gewöhnlich wird 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on jedoch als Racemat eingesetzt. Die hier zitierten Studien wurden mit dem Racemat [108-32-7] durchgeführt.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wirkt bei einmaliger Applikation allenfalls minimal reizend an der Haut und mäßig reizend am Auge von Kaninchen.

Es ist davon auszugehen, dass 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wie Ethylencarbonat (1,3-Dioxolan-2-on) und andere Alkylcarbonate sowohl in vitro als auch in vivo sehr schnell zu CO<sub>2</sub> und dem entsprechenden Alkohol, in diesem Fall Propylenglykol, hydrolysiert.

Die systemische Toxizität nach inhalativer, oraler oder dermalen Aufnahme ist gering. In einer 13-Wochen-Ganzkörper-Inhalationsstudie mit 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Aerosol an männlichen und weiblichen F344-Ratten traten bis zur höchsten Konzentration von 1000 mg/m<sup>3</sup> keine systemischen Effekte auf. Ab 100 mg/m<sup>3</sup> war das periokuläre Gewebe geschwollen. Systemische Effekte in Form von statistisch signifikanten Veränderungen klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter waren nach 90-tägiger oraler Gabe an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten erst in der hohen Dosierung von 5000 mg/kg KG und Tag zu beobachten. Zudem war das relative Testesgewicht bei dieser Dosis erhöht.

Es liegen keine Hinweise auf eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on vor.

Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten mit Schlundsondengabe zeigen bis zu 5000 mg/kg KG und Tag keine substanzbedingten embryotoxischen oder teratogenen Effekte, wobei maternale Toxizität in Form von reduzierter Körpergewichtszunahme bzw. Mortalität auftritt.

4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wirkt nicht genotoxisch und induziert nach zweijähriger Applikation von 50 µl zweimal wöchentlich auf die Haut von männlichen C3H/HeJ-Mäusen keine lokalen Tumoren.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Hierzu liegen keine spezifischen Untersuchungen vor.

Der kritische Effekt ist die Schwellung des periokulären Gewebes bei inhalativer Exposition. Diese Reaktion wird auch im Augenreizungstest als verdickte Augenlider und Lidödeme beobachtet. Der Effekt tritt nicht nach oraler Applikation auf, so dass eine lokale Wirkung und keine systemische zu vermuten ist. Über den Wirkungsmechanismus von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on, der für diesen Effekt verantwortlich sein könnte, ist nichts bekannt.

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

Es liegen keine In-vivo-Untersuchungen vor, die zeigen, ob 4-Methyl-1,3-dioxolan-2 in nennenswerter Menge resorbiert wird. In 13-Wochen-Studien an Ratten zeigte sich bis zur höchsten Konzentration von 1000 mg/m<sup>3</sup> keine bzw. bei oraler Gabe von 5000 mg/kg KG und Tag nur eine geringe systemische Toxizität. Auch eine dermale 2-Wochen-Exposition von Kaninchen bei bis zu 1000 mg/kg KG und Tag blieb ohne systemische Wirkung.

In einer In-vitro-Untersuchung an humaner Haut wurde für unverdünntes 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on eine Penetrationsrate von 0,7 g/(m<sup>2</sup> × h) (70 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde) bestimmt (Ursin et al. 1995). Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche würde diese Penetrationsrate einer Aufnahmemenge von 140 mg entsprechen.

In einer Studie aus dem Jahr 2015 wurde der In-vitro-Abbau von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on im Blut von Wistar-Ratten untersucht. Als Referenzsubstanz wurde parallel 1,3-Dioxolan-2-on eingesetzt. Beide Substanzen hydrolysierten schnell im Blut. Die maximale Degradationsrate betrug für 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on  $0,68 \mu\text{mol}/(\text{ml} \times \text{min})$  und für 1,3-Dioxolan-2-on  $0,14 \mu\text{mol}/(\text{ml} \times \text{min})$ . Es wurde eine vollständige Hydrolyse von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on zu Propylenglykol innerhalb von fünf Minuten und von 1,3-Dioxolan-2-on zu Ethylenglykol innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die Halbwertszeiten betragen 0,7 und 3,5 Minuten. Da 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on im Phosphat-Puffer zwei Stunden lang weitgehend stabil war und nach 24 Stunden erst 30 % hydrolysiert waren, ist davon auszugehen, dass die Hydrolyse im Blut enzymatisch katalysiert wird (ECHA 2017).

Da 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on im Blut von Ratten schneller hydrolysiert als 1,3-Dioxolan-2-on, für das eine Hydrolyse auch in vivo bei Ratten nachgewiesen ist, ist davon auszugehen, dass auch 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in vivo zu  $\text{CO}_2$  und Propylenglykol hydrolysiert (ECHA 2017).

## **4 Erfahrungen beim Menschen**

Es liegen ausschließlich Daten zur Wirkung auf die Haut und zur sensibilisierenden Wirkung vor.

### **4.1 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

In einem Patch-Test wurde bei jeweils fünf männlichen und weiblichen Probanden  $100 \mu\text{l}$  unverdünntes 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on drei Tage lang täglich auf skarifizierte Haut aufgetragen. Der durchschnittliche Reizwert der Begutachtung 72 Stunden nach der Behandlung lag bei den Probanden zwischen 1,5 und 2,4 (von maximal 4,0), was als mäßig reizend bewertet wurde (k. w. A.; ECHA 2017).

Probanden ( $n = 26$ ) wurde  $0,2 \text{ ml}$  20%iges 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in Ethanol 21 Tage lang täglich auf die Rückenhaut appliziert. Die Lösung wurde zuvor 30 Minuten lang auf das Pflaster aufgetragen, so dass flüchtiges Material verdampfen konnte. Zwölf der Probanden wiesen Hautreaktionen auf, elf davon hatten leichte Erytheme, einer ein kräftig rotes Erythem, teilweise zeigten die Probanden Hyperpigmentierung und Trockenheit an den betroffenen Hautstellen (k. w. A.; ECHA 2017).

In klinischen Studien an 50 Probanden führte eine 5- oder 10%ige 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Lösung (k. A. zum Lösemittel) im okklusiven Patch-Test nicht zu Reizwirkungen (k. w. A.; ECHA 2017).

### **4.2 Allergene Wirkung**

#### **4.2.1 Hautsensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine klinischen Befunde vor.

Repeated-Insult-Patch-Tests mit 15-maliger Applikation von 5%igen oder 10%igen wässrigen Zubereitungen von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on führten bei jeweils 50 Freiwilligen zu keiner Sensibilisierung und zu keinen irritativen Reaktionen (ECHA 2017; CIR 1987).

Weitere negative Ergebnisse in Repeated-Insult-Patch-Tests mit einem 20 % 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on enthaltenden Deodorant-Stift und mit insgesamt 13 kosmetischen Produkten, die 0,54 % bis 3,5 % 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on enthielten, sowie Untersuchungen zur Photokontaktsensibilisierung mit dem Deodorant-Stift (ECHA 2017; CIR 1987) sind wegen der teils sehr geringen Substanzkonzentrationen und der unbekanntem Mischexposition für die Bewertung nicht geeignet.

### 4.2.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine achttündige Exposition von sechs Ratten gegen eine bei 20 °C mit 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on gesättigte Atmosphäre war für keines der Tiere innerhalb der Nachbeobachtungszeit von sieben Tagen letal. In den ersten Tagen fand eine leichte Körpergewichtsreduktion statt, anschließend wieder eine Zunahme (k. w. A.; ECB 2000; ECHA 2017).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Eine Untersuchung aus dem Jahr 1985 resultierte in einer LD<sub>50</sub> von größer als 5000 mg/kg KG. Es wurde jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen Sprague-Dawley-Ratten eine Dosis von 5000 mg 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on/kg KG oral verabreicht und die Tiere wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Die Dosis war für keines der Tiere letal. Direkt nach der Substanzverabreichung wurde Speichelfluss beobachtet. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund (ECHA 2017).

In einer älteren Untersuchung von 1960 wurden an männliche und weibliche Schmitt-Fischer- und Hannover-Ratten Dosierungen von 16, 25 oder 29,1 ml 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on/kg KG verabreicht und die Tiere wurden eine Woche lang nachbeobachtet. Für die niedrige und hohe Dosis wurden je zehn Tiere pro Geschlecht eingesetzt, für die mittlere Dosis vier Tiere. Keines der Tiere der niedrigen oder mittleren Dosis starb, die hohe Dosis war für alle zehn Tiere innerhalb von 48 Stunden letal. Nur bei letzteren fanden sich makroskopische Befunde in Form von rot-gefleckter Lunge, anämischer Leber und roter sowie teils schwarz-rot gefüllter Dünndarm. Klinische Beobachtungen in den beiden niedrigen Dosierungen waren am ersten Tag strauchelnder bis taumelnder Gang, Bauchlage und Inaktivität

sowie am folgenden Tag struppiges Fell (ECHA 2017). Die LD<sub>50</sub> liegt somit zwischen 25 und 29 ml/kg KG (ca. 30 000 bis 35 000 mg/kg KG).

Zudem liegen weitere im Registrierungsdossier nur sekundär zitierte Studien vor, die eine LD<sub>50</sub> von 29 100 mg/kg KG bei Carworth-Wistar-Ratten (k. w. A.) und von 20 700 mg/kg KG bei männlichen Albino-Mäusen (k. w. A.) berichten (ECHA 2017).

### **5.1.3 Dermale Aufnahme**

In einem Limit-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 402 an jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen Weißen Neuseeländer-Kaninchen war die 24-stündige okklusive dermale Exposition gegen 2000 mg/kg KG für keines der Tiere letal. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Alle Tiere hatten zwei und vier Stunden bzw. zwei Tage nach der Expositionsperiode leichte Erytheme an der Auftragsstelle. Am dritten Tag waren die Effekte reversibel. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund (ECHA 2017).

In einem weiteren Limit-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 402 an jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen Weißen Neuseeländer-Kaninchen war die 24 Stunden dauernde okklusive dermale Exposition gegen 3000 mg/kg KG für keines der Tiere letal. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund (ECHA 2017). Befunde an der Haut werden nicht aufgeführt.

Die 24-stündige okklusive Exposition von vier männlichen Weißen Neuseeländer-Kaninchen gegen 20 ml/kg KG wirkte innerhalb der 14 Tage dauernden Nachbeobachtungszeit nicht letal (ECHA 2017). Die LD<sub>50</sub> liegt somit über 24 000 mg/kg KG. Befunde an der Haut werden ebenfalls nicht aufgeführt.

In einer nur als Zusammenfassung berichteten Untersuchung wurde die abradierte Haut von jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen Albino-Kaninchen 24 Stunden lang okklusiv gegen 2 mg/kg KG exponiert und 14 Tage lang nachbeobachtet. Die Exposition war für keines der Tiere letal. Alle Tiere wiesen am 2. Tag Erytheme an der Expositionsstelle auf, die am 3. Tag reversibel waren. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund (ECHA 2017).

### **5.1.4 Subkutane und intraperitoneale Aufnahme**

Jeweils zehn männliche dd-Mäuse bzw. Wistar-Ratten pro Dosisgruppe wurden subkutan mit 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on behandelt. Die LD<sub>50</sub> betrug für Mäuse 15,8 ml/kg KG und für Ratten 11,1 ml/kg KG (ECHA 2017), was etwa 19 000 bzw. 13 000 mg/kg KG entspricht.

Die intraperitoneale LD<sub>50</sub> bei Tübinger-Mäusen wurde mit 1,8 ml/kg KG berichtet (ECHA 2017), was etwa 2100 mg/kg KG entspricht.

**5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität****5.2.1 Inhalative Aufnahme**

In einer elftägigen, gut dokumentierten GLP-Studie aus dem Jahr 1989 wurden fünf männliche und fünf weibliche F344/CDF-Ratten sechs Stunden am Tag, fünf Tage pro Woche (insgesamt neun Expositionen) gegen 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Aerosol (Reinheit 99 %) in Konzentrationen von 0, 1000, 2500 bzw. 5000 mg/m<sup>3</sup> Ganzkörper-exponiert (analytische Konzentrationen: 0, 996, 2489 oder 5092 mg/m<sup>3</sup>; massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) 7,20; 8,19 bzw. 9,20 µm; geometrische Standardabweichung (GSD) 3,27; 3,44 bzw. 3,47). Alle Tiere in der hohen Konzentrationsgruppe hatten wenigstens einmal während der Studie ein ungepflegtes Aussehen durch fehlende Fellpflege oder Unfähigkeit die Substanzreste aus dem Fell zu entfernen. Dieser Effekt wurde auch bei allen weiblichen und drei männlichen Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe beobachtet. Bei 5000 mg/m<sup>3</sup> traten zudem Reizungen der Augen und des oberen Atemtraktes auf (gerötete Augen, geschwollenes periokuläres Gewebe, perinasale Verkrustungen). Weitere klinische Beobachtungen waren urogenitale Nässe, Ataxie und Auszehrung. Bei 2500 mg/m<sup>3</sup> zeigten nur die weiblichen Tiere gerötete Augen sowie Reizungen des oberen Atemtraktes und urogenitale Nässe. Bei der niedrigsten Konzentration war der einzige Befund urogenitale Nässe bei weiblichen Tieren. Die klinischen Beobachtungen waren außer den Augenbefunden nur vorübergehend und in der zweiten Expositionswoche nicht mehr vorhanden. Die Körpergewichtszunahme aller exponierten Tiere war signifikant erniedrigt und betrug bei 1000 mg/m<sup>3</sup> bei männlichen und weiblichen Tieren 81 % bzw. 64 % der Kontrolltiere. Die Organgewichte wurden nur von Leber, Lunge, Nieren und Testes bestimmt. Das absolute und relative Lebergewicht sowie das relative Nierengewicht waren bei den weiblichen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Der Anstieg des relativen Nierengewichts resultiert vermutlich aus dem parallel erniedrigten Körpergewicht. Bei den männlichen Tieren ist das absolute Lebergewicht bei gleichzeitig reduziertem Körpergewicht im Vergleich zur Kontrolle nicht verändert, was auf einen substanzbedingten Anstieg des absoluten Lebergewichtes hinweist. Eine makroskopische Untersuchung wurde von Leber, Nieren, Magen, Lunge, Nase, Larynx, Trachea, Milz, Ovarien, Testes, Gehirn, Nebennieren, Herz, Thymus und Augen durchgeführt und war bei den männlichen Tieren ohne substanzbedingten Befund. Bei den weiblichen Tieren traten leichte Schwellungen an den Augenlidern und des periokulären Gewebes auf. Eine histopathologische Untersuchung wurde nur an Leber, Nieren, Lunge, Testes und an Organen mit makroskopischen Befunden durchgeführt. Die geschwollenen Augenlider zeigten sich histopathologisch als leichte subkutane Ödeme. Bei 5000 mg/m<sup>3</sup> wurden bei zwei der fünf weiblichen Tiere zudem plattenepithelartige Metaplasien in Kiefer- bzw. Nasenhöhle sowie bei einem weiblichen Tier Nekrosen des respiratorischen Epithels beobachtet. Bei einem männlichen Tier wurde am Auge eine bilaterale Keratitis mit unilateralem oberflächlichen Hornhautulkus beobachtet, am Larynx eine plattenepithelartige Metaplasie des Stellknorpels. Bei einem weiblichen und einem männlichen Kontrolltier traten ebenfalls plattenepithelartige Metaplasien in Kiefer- bzw. Nasenhöh-

le auf (Texaco Inc 1989 b). Die LOAEC beträgt aufgrund der reduzierten Körpergewichtszunahme bei männlichen und weiblichen Tieren 1000 mg/m<sup>3</sup>. Ab 2500 mg/m<sup>3</sup> zeigten die weiblichen Tiere gerötete Augen sowie Reizungen des oberen Atemtraktes.

Eine gut dokumentierte 13-Wochen-Inhalationsstudie aus dem Jahr 1991 wurde mit 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Aerosol (Reinheit 99,9 %) und Ganzkörperexposition an jeweils 15 männlichen bzw. weiblichen F344-Ratten pro Konzentrationsgruppe durchgeführt. Jeweils zehn weitere Tiere pro Geschlecht und Konzentration wurden für akute Neurotoxizitätstests mitgeführt. Die Tiere wurden 93 Tage lang, sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 100, 500 oder 1000 mg/m<sup>3</sup> exponiert (analytische Konzentrationen: 0, 102, 500, 1010 mg/m<sup>3</sup>; MMAD 5,32; 4,62 bzw. 4,72 µm; GSD 2,74; 2,52 bzw. 2,32). Bis 1000 mg/m<sup>3</sup> traten keine systemischen Effekte auf. Zum Untersuchungsumfang gehörten Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme, Verhalten, Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse, Organengewichte, makroskopische und histopathologische Befundung sowie eine Untersuchung zur Neurotoxizität (FOB „functional observation battery“). Die NOAEC für systemische Effekte ist in dieser Studie 1000 mg/m<sup>3</sup>. Wegen der längeren Expositionsdauer und der höheren Tierzahl im Vergleich zur 11-Tage-Studie wird insgesamt 1000 mg/m<sup>3</sup> als NOAEC angesehen. Bei der klinischen Beobachtung war bei zwei männlichen Tieren der 100-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe, drei der 500-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe und bei vier männlichen Tieren der 1000-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe das periokuläre Gewebe geschwollen. Auch bei den weiblichen Tieren wurden diese Effekte beobachtet, die allerdings auch in der Kontrollgruppe in hoher Häufigkeit auftraten (siehe Tabelle 1), so dass die Signifikanz des Befundes für die exponierten Tiere zweifelhaft ist (Texaco Inc 1991).

Eine Schwellung des periokulären Gewebes (Verdickungen der Augenlider, Lidödeme) tritt auch in den Untersuchungen zur Augenreizwirkung auf, so dass dieser Effekt als substanzbedingt anzusehen ist, obwohl auch viele weibliche Kontrolltiere diesen Befund zeigten. Für diesen Geschlechtsunterschied liegt jedoch keine Erklärung vor. Da auch weibliche Kontrolltiere betroffen waren, werden für die Bewertung nur die männlichen Tiere herangezogen werden. Die LOAEC dieser Untersuchung beträgt somit 100 mg/m<sup>3</sup>.

In einer nur sekundär berichteten 21-Tage-Inhalationsstudie mit 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Aerosol wurden Ratten, Meerschweinchen und Hunde (k. A. zu Anzahl, Geschlecht, Stamm) an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen 2800 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Die Ratten entwickelten Schnupfen und Durchfall. Weitere Effekte wurden nicht berichtet (k. w. A.; ECHA 2017).

### **5.2.2 Orale Aufnahme**

In einer 28-tägigen Dosisfindungs-Studie aus dem Jahr 1988 erhielten je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe fünf Tage pro Woche mit der Schlundsonde die unverdünnte Substanz in Dosierungen von 0, 500, 1000, 2000, 3000 oder 5000 mg/kg KG und Tag. Es wurden keine Effekte auf Futteraufnahme, Körpergewicht und Körpergewichtszunahme beobachtet.

**Tab. 1** Anzahl betroffener Tiere mit Befunden an Auge/Nase nach 13-wöchiger Ganzkörperexposition von Ratten gegen 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Aerosol (Texaco Inc 1991)

Befund	Geschlecht	Konzentration (mg/m <sup>3</sup> )			
		0	100	500	1000
geschwollenes periokuläres Gewebe an einem Auge (beide Augen betroffen)	♂	0	2	3	4 (1)
	♀	6 (2)	4 (2)	9 (1)	7 (4)
periokuläre Verkrustungen an einem Auge	♂	0	1	1	0
	♀	1	1	1	0
perinasale Verkrustungen	♂	0	3	1	0
	♀	2	1	3	6

Direkt nach der Substanzgabe trat bei einigen Tieren ab 500 mg/kg KG und Tag Speichelfluss auf. Ein männliches Tier der Hochdosisgruppe hatte ab dem 11. Studientag Haarausfall und Schorfbildung. Ein weibliches Tier der Hochdosisgruppe wies eine verminderte Aktivität und Tränenfluss am 9. Tag auf, ein weiteres verminderte Aktivität am 14. und 17. Tag. Leber, Nieren, Nebennieren, Ovarien, Testes, Gehirn und Herz wurden gewogen und histopathologisch untersucht. Zusätzlich wurden Lunge und Organe, die makroskopische Befunde zeigten, histopathologisch untersucht. Ein statistisch signifikanter, dosisabhängiger Anstieg des absoluten und relativen Ovargewichts wurde ab 3000 mg/kg KG und Tag beobachtet. Bei 5000 mg/kg KG und Tag war das relative Testesgewicht signifikant erhöht (ECHA 2017). Der beobachtete Speichelfluss ist vermutlich auf die Schlundsondengabe zurückzuführen, so dass der NOAEL bei 2000 mg/kg KG und Tag liegt. Ab 3000 mg/kg KG und Tag waren das absolute und das relative Ovargewicht erhöht. Allerdings schloss die Studie keine hämatologischen, klinisch-chemischen Untersuchungen oder Urinanalyse ein, und die Histopathologie war auf eine geringe Anzahl von Organen limitiert.

In einer sehr gut dokumentierten und validen 90-Tagestudie aus dem Jahr 1989 erhielten je fünfzehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe an fünf Tagen pro Woche mit der Schlundsonde 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in Dosierungen von 0, 1000, 3000 oder 5000 mg/kg KG und Tag. Die Dosiswahl basiert auf der zuvor berichteten 28-Tagestudie. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den behandelten Tieren traten Haarausfall und Schorfbildung auf. Fünf Tiere der hohen Dosisgruppe starben aufgrund des Applikationsvorgangs der Testsubstanz, das heißt die Mortalität wurde auf die Gavage zurückgeführt und war nicht substanzbedingt. Direkt nach Gabe der Testsubstanz hatten alle Tiere Speichelfluss, Rasselgeräusche in der Lunge, unnormalen Gang und Haltung, verminderte Aktivität und Dyspnoe. Die Körpergewichtszunahme war in der hohen Dosisgruppe bei den männlichen Tieren am 28. Tag signifikant vermindert und in der Nachbeobachtungszeit am 98. und 112. Tag signifikant angestiegen. Im Vergleich zur Kontrolle wurden statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts bei den männlichen Tieren der Hochdosisgruppe am 28. Studientag und vom 35. bis zum 84. Tag beobachtet. Die Futteraufnahme dieser Tiere war am 7. Tag, vom 28. bis 42. Tag und vom 56. bis 84. Tag signifikant reduziert. Bei den

weiblichen Tieren dieser Dosisgruppe war die Körpergewichtszunahme am 14. Tag signifikant angestiegen. Die Effekte in der Hochdosisgruppe wurden von den Autoren als nicht substanzbedingt gewertet. Es traten keine substanzbedingten Effekte auf die absoluten Organgewichte auf. Männliche Tiere der mittleren und hohen Dosisgruppe wiesen einen erhöhten Phosphat-Spiegel im Blut auf, die der hohen Dosisgruppe zudem einen erhöhten Chlorid-Spiegel und ein vermindertes durchschnittliches Volumen der einzelnen Erythrozyten. Bei den weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppe wurde ein erhöhter Natriumspiegel beobachtet. In der ophthalmologischen und der histopathologischen Untersuchung traten keine substanzbedingten Befunde auf (Texaco Inc 1989 b). Aufgrund der statistisch signifikanten Veränderungen in klinisch-chemischen und hämatologischen Parametern bei männlichen und weiblichen Tieren in dieser Dosisgruppe beträgt der NOAEL 3000 mg/kg KG und Tag.

### **5.2.3 Dermale Aufnahme**

Die zweiwöchige dermale Exposition von Kaninchen (k. A. zu Anzahl, Geschlecht, Stamm, Art der Applikation) gegen 1000 mg 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on/kg KG und Tag zeigte keine pharmakotoxischen oder pathologischen Effekte (k. w. A.; ECHA 2017).

### **5.2.4 Subkutane Aufnahme**

Die einmonatige tägliche subkutane Exposition von männlichen Wistar-Ratten (k. A. zur Anzahl) gegen 0; 3,5; 10,5 oder 17,5 % 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in physiologischer Kochsalzlösung (k. A. zum Applikationsvolumen) führte zu keinem Effekt auf Futter- und Wasseraufnahme, Körpergewicht oder Körpergewichtszunahme. Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse, Verhalten, Organgewichte und makroskopische Untersuchung waren ohne substanzbedingte Befunde. Die histopathologische Untersuchung der Haut zeigte bei beiden hohen Konzentrationsgruppen Hyperkeratose, einen Anstieg der Anzahl der Basalzellen an den Behandlungsstellen (ECHA 2017).

## **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

### **5.3.1 Haut**

Die hautreizende Wirkung von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wurde in einer Studie aus dem Jahr 1985 an sechs Neuseeländer-Kaninchen untersucht. Von der Testsubstanz wurden jeweils 0,5 ml auf intakter oder abradierter Haut der Tiere aufgebracht und 24 Stunden lang okklusiv exponiert. Nach 24 und 72 Stunden wurde die Haut begutachtet und nach dem Draize-Score bewertet. Der „Primary Dermal Irritation Index“ (PDII) betrug 0,2 nach 24 und 72 Stunden. 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wurde daher als minimal reizend bewertet. Nach 72 Stunden waren alle Effekte reversibel (ECHA 2017). Die einzelnen Reizwerte sind nicht genannt.

In einer Untersuchung von 1960 wurde 0,5 g 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on auf der intakten oder abradierten Haut von vier Weißen Wiener-Kaninchen 20 Stunden lang okklusiv appliziert. Anschließend wurde die Substanz abgewaschen. Die Haut wurde nach einer Minute, nach 5 und 15 Minuten, nach 20 Stunden und nach acht Tagen begutachtet und mit dem Draize-Score bewertet. Die mittleren Scores für Erytheme und Ödeme nach 24 und 72 Stunden betragen 0. Die Substanz wurde daher als nicht reizend bewertet (ECHA 2017).

In einer nur als Zusammenfassung berichteten Studie an fünf Albino-Kaninchen wirkte 0,01 ml 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on bei einer Begutachtung 24 Stunden nach der Auftragung auf die Haut leicht reizend (keine Angaben, ob okklusiv oder offen) (k. w. A.; ECHA 2017).

Zusammengefasst ist 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on als nicht bzw. allenfalls minimal hautreizend zu bewerten.

### 5.3.2 Auge

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 aus dem Jahr 2001 wurde 0,1 ml 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on (Reinheit 100 %) bei drei Neuseeländer-Kaninchen in jeweils ein Auge appliziert und zehn Tage lang nachbeobachtet. Die Reizwerte für die Cornea betragen 0; 8,3 oder 3,3 von maximal 80 nach einer Stunde und einem bzw. zwei Tagen. Am dritten Tag waren die Befunde vollständig reversibel. Für die Iris betragen die Reizwerte entsprechend 0 und 1,7 von maximal 10, am zweiten Tag waren die Befunde reversibel. Für die Konjunktiven betragen die Reizwerte 13,3; 13,3; 10; 4,7 oder 3,3 und 1,0 von maximal 20 nach einer Stunde und einem, zwei, drei, vier bzw. sieben Tagen. Die Befunde waren nach zehn Tagen reversibel. Zusätzlich traten schleimiger Ausfluss, Erytheme oder Verdickungen der Augenlider, Blutungen in der Nickhaut und trockenes Sekret um die periorbitale Haut auf. Der Gesamtreizwert betrug am 1. Tag 23,3 von maximal 110. 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wurde daher als mäßig reizend bewertet (ECHA 2017).

In einer zweiten Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 aus dem Jahr 2001 wurde 0,1 ml 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on (Reinheit 99,9 %) bei drei Neuseeländer-Kaninchen in jeweils ein Auge appliziert und sieben Tage lang nachbeobachtet. Es wurde eine starke Schmerzreaktion beobachtet. Die Reizwerte für die Cornea betragen 13,3; 16,7; 20; 20 und 20 von maximal 80 nach einer Stunde, einem, zwei, drei, bzw. vier Tagen. Für die Iris lagen die Reizwerte bei 0 von maximal 10 nach einer Stunde und 3,3 am zweiten bis zum vierten Tag. Für die Konjunktiven betragen die Reizwerte 13,3; 14; 9,3; 6 und 5,3 von maximal 20 nach einer Stunde und einem, zwei, drei bzw. vier Tagen. Zusätzlich traten schleimiger Ausfluss, Erytheme, Verdickungen sowie Einfaltungen der Augenlider, Blutungen der Nickhaut und trockenes Sekret um die periorbitale Haut sowie eine unregelmäßige Hornhautoberfläche auf. Alle Befunde waren am siebten Tag reversibel. Der Gesamtreizwert betrug am 1. Tag 34 von max. 110. 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wurde deshalb als mäßig reizend bewertet (ECHA 2017).

Die augenreizende Wirkung von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wurde in einer Studie aus dem Jahr 1985 an sechs Neuseeländer-Kaninchen untersucht. Von der Testsubstanz wurden jeweils 0,1 ml in ein Auge eines Tieres appliziert, sieben Tage lang

nachbeobachtet und nach dem Draize-System bewertet. Nach einer Stunde bzw. 24, 48 oder 72 Stunden betrug die Reizwerte 12,5; 9,8; 5,1 und 4,8 von maximal 110, was als minimal bewertet wurde. Nach sieben Tagen waren alle Effekte reversibel (ECHA 2017).

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1972 wurden bei drei Kaninchen 0,1 bis 0,2 ml wässrige Verdünnungen (10,5 % oder 17,5 %) bzw. unverdünntes 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in jeweils ein Auge appliziert. Diese Prozedur wurde zwei Wochen lang täglich durchgeführt. Nach sieben Tagen begannen die Augen zu tränen (k. A. bei welcher Konzentration), wurden rot und zeigten Entzündungszeichen (k. w. A.; ECHA 2017).

In einer Studie aus dem Jahr 1960 wurde bei drei Weißen Wiener-Kaninchen ein Tropfen (50 mm<sup>3</sup>) in jeweils ein Auge appliziert und die Tiere wurden acht Tage lang nachbeobachtet. Nach einer Stunde traten leichte Ödeme und Trübungen auf, nach 24 Stunden leichte Trübungen, die nach acht Tagen nicht reversibel waren (k. w. A.; ECHA 2017).

In einer nur als Zusammenfassung berichteten Augenreizungsstudie nach Draize mit 0,1 ml unverdünntem 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on (pH-Wert 8,82) an je drei männlichen und weiblichen Kaninchen traten bei den Beobachtungen nach 24, 48 und 72 Stunden bzw. sieben Tagen bei fünf Tieren Reizungen der Konjunktiven auf, bei einem an Cornea, Iris und Konjunktiven (k. w. A.; ECHA 2017).

In einer weiteren nur als Zusammenfassung vorliegenden Studie werden nach Instillation von 0,5 ml 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in den Konjunktivalsack von Kaninchen deutliche Erytheme der Konjunktiven, Vaskularisierung der Lederhaut (Sklera) und Ödeme der Lider sowie Nickhaut innerhalb von 24 Stunden berichtet. Nach sieben Tagen waren alle Befunde reversibel (k. w. A.; ECHA 2017).

Zusammengefasst ist 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on als mäßig augenreizend zu bewerten.

## **5.4 Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

### **5.5.1 Fertilität**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

In einer Dosisfindungsstudie aus dem Jahr 1990 erhielten jeweils sechs Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe 0, 3000, 4000 oder 5000 mg 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde und wurden am 20. Trächtigkeitstag schnittentbunden. Es trat ab 3000 mg/kg KG starke Maternaltoxizität auf. Die klinischen Symptome waren Dyspnoe, anormaler

Gang und anormale Haltung, nach der Substanzgabe Speichelfluss, verminderte Aktivität, Ptosis (herabhängende Augenlider), Piloarrektion und Erschöpfung. Embryotoxische bzw. teratogene Effekte, wobei die Missbildungen nicht näher definiert waren, wurden bei 29 Feten beobachtet. Die Befunde wurden nicht näher charakterisiert. Bei 3000 mg/kg KG waren zwei von 68 Feten in einem von fünf Würfen betroffen, bei 4000 mg/kg KG 18 von 89 Feten in zwei von sechs Würfen, bei 5000 mg/kg KG neun von 50 Feten in drei von vier Würfen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden für die Hauptstudie Dosierungen von 0, 750, 1500 und 3000 mg/kg KG und Tag ausgewählt (ECHA 2017).

In einer weiteren Dosisfindungsstudie aus dem Jahr 1988, die unter GLP-Bedingungen durchgeführt wurde, wurde eine Schlundsondenbehandlung von jeweils sechs Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag mit Dosierungen von 0, 500, 1000, 2000, 3000 oder 5000 mg/kg KG und Tag berichtet. Eine Schnittentbindung und Untersuchung der Feten erfolgte am 20. Trächtigkeitstag. Ein Tier der 2000-mg/kg-Gruppe zeigte vom 9. bis zum 13. Trächtigkeitstag nach der Substanzgabe Speichelfluss, Ptosis, Piloarrektion, verminderte Aktivität, Dyspnoe, Zyanose und Rasselgeräusche. Weitere klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Ein Tier der 2000-mg/kg-Gruppe verstarb am 10. Trächtigkeitstag. Die Nekropsie ergab keine auffälligen Befunde. Es traten bei allen behandelten Tieren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl an Implantationen, Gelbkörpern, lebenden Feten, frühen und späten Resorptionen oder Prä- und Postimplantationen auf. Es wurden keine grobstrukturellen Missbildungen festgestellt (ECHA 2017; Texaco Inc 1989 a).

In der anschließend durchgeführten Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 aus dem Jahr 1988 wurden jeweils 25 Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag mittels Schlundsonde Dosierungen von 0, 1000, 3000 oder 5000 mg/kg KG und Tag appliziert. Eine Schnittentbindung und Untersuchung der Feten erfolgte am 20. Trächtigkeitstag. Maternale Toxizität trat in Form von Mortalität in der mittleren und hohen Dosisgruppe auf, in der die Substanz für zwei bzw. fünf Tiere letal wirkte. Zudem waren ab 3000 mg/kg KG und Tag die Futteraufnahme und bei 5000 mg/kg KG und Tag die Körpergewichtszunahme reduziert. Die Mehrzahl der Tiere der mittleren und hohen Dosisgruppe zeigte direkt nach der Substanzgabe Speichelfluss. Weitere klinische Symptome dieser Tiere waren verminderte Aktivität, Rasselgeräusche, anormaler Gang und anormale Haltung, Dyspnoe, Piloarrektion, schlaffe Muskelspannung, schlechte Fellpflege, Nasenausfluss, Zyanose und rote Verfärbungen um das Maul. Es wurden bei bis zu 5000 mg/kg KG und Tag keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte beobachtet. Der NOAEL für maternale Toxizität betrug 1000 mg/kg KG und Tag (ECHA 2017; Texaco Inc 1989 b). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 5000 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Ein als valide bewerteter Mutagenitätstest aus dem Jahr 1985 an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems und 48-stündiger Präinkubation verlief in Konzentrationen von 50, 167, 500, 1667 oder 5000 µg/Platte negativ. Eine Konzentrationsfindungsstudie gab keinen Hinweis auf Zytotoxizität. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2017).

In einem unzureichend beschriebenen Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium* (Daten zur Zytotoxizität, Negativ- und Positiv-Kontrolle fehlen) aus den 1980er Jahren wurden die Stämme *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit Präinkubation (k. A. zur Zeit) gegen 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on in Konzentrationen von 10 bis 1000 µg/Platte inkubiert. Das Testergebnis war mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung negativ (k. w. A.; ECHA 2017).

In einem als valide bewerteten UDS-Test aus dem Jahr 1985 verursachten Konzentrationen von 0, 40, 133, 400, 1333 oder 4000 µg 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on/Platte keine erhöhte DNA-Reparatur in primären Hepatozyten von männlichen F344-Ratten. Die Hepatozyten wurden 18 bis 20 Stunden gegen die Testsubstanz exponiert. Es wurden 60 Zellen pro Konzentration ausgewertet, Zytotoxizität trat nicht auf. Die Positivkontrolle 2-Acetylaminofluoren zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2017).

### 5.6.2 In vivo

Ein als valide bewerteter Mikronukleustest aus dem Jahr 1986 wurde mit intraperitonealer Gabe von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on an jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen CD-1-Mäusen durchgeführt. Es wurde das Knochenmark des Femur untersucht und 30, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung Proben genommen. Ausgezählt wurden 1000 polychromatische Erythrozyten (PCE) pro Tier. Die einmalige Dosis von 1666 mg/kg KG, die aus einer Dosisfindungsstudie resultierte, erbrachte im ersten Versuch nach 72 Stunden einen statistisch signifikanten Anstieg an Mikronuklei, der im zweiten Versuch mit jeweils zehn männlichen bzw. weiblichen CD-1-Mäusen nicht bestätigt werden konnte. Das Verhältnis von PCE zu normochromatischen Erythrozyten war nicht verändert, in der Dosisfindungsstudie waren jedoch von den getesteten Dosierungen 500, 1000, 1666, 3000 und 5000 mg/kg KG die beiden höchsten letal, so dass 1666 mg/kg KG als höchste tolerierbare Dosis gewählt wurde. Im ersten Versuch traten bei 1666 mg/kg KG anormaler Gang und verminderte Körperspannung auf. Im zweiten Versuch gekrümmte Körperhaltung und verminderte Körperspannung. Als Positivkontrolle wurde 0,5 mg Triethylenmelamin/kg KG intraperitoneal verabreicht. Aufgrund des zweiten negativen Ergebnisses mit einer höheren Tierzahl wurde der Test insgesamt als negativ bewertet (ECHA 2017).

## 5.7 Kanzerogenität

In einer Untersuchung zur kanzerogenen Wirkung aus dem Jahr 1990, die nach GLP-Richtlinien durchgeführt wurde, erhielten 50 männliche C3H/HeJ-Mäuse 104 Wochen lang, zweimal wöchentlich 50 µl 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on dermal appliziert. Es trat keine Mortalität auf. Das Körpergewicht war verglichen mit den Kontrolltieren vermindert. Die histopathologische Untersuchung der Haut ergab keine substanzbedingten Befunde. Hauttumoren an der Behandlungsstelle wurden nicht beobachtet (ECHA 2017).

## 6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die augenreizende Wirkung von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on.

**MAK-Wert.** 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wirkt mäßig reizend am Auge von Kaninchen. Die systemische Toxizität nach inhalativer, oraler oder dermalen Aufnahme ist gering. In einer 13-Wochen-Ganzkörper-Inhalationsstudie mit 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on-Aerosol an männlichen und weiblichen F344-Ratten treten bis zur höchsten Konzentration von 1000 mg/m<sup>3</sup> keine systemischen Effekte auf. Ab 100 mg/m<sup>3</sup> ist das periokuläre Gewebe der männlichen Tiere geschwollen. Dieser Effekt tritt auch in den Untersuchungen zur Augenreizwirkung auf, so dass er als substanzbedingt anzusehen ist. Aufgrund der schwachen Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den männlichen Tieren wird von der LOAEC von 100 mg/m<sup>3</sup> (24 ml/m<sup>3</sup>) auf eine NAEC von 50 mg/m<sup>3</sup> (12 ml/m<sup>3</sup>) extrapoliert.

Die Dampfsättigungskonzentration beträgt 167 mg/m<sup>3</sup>, weshalb der MAK-Wert in ml/m<sup>3</sup> angegeben wird. Unter Annahme einer NAEC von 12 ml/m<sup>3</sup> (LOAEC von 24 ml/m<sup>3</sup> / 2) sowie bei Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen für einen augenreizenden Stoff (1:3) nach Brüning et al. (2014) und nach Berücksichtigung einer möglichen Zunahme der Effekte mit der Zeit (1:2) ergibt sich ein MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> (8,5 mg/m<sup>3</sup>).

**Spitzenbegrenzung.** Aufgrund der Reizwirkung wird die Substanz der Spitzenbegrenzungskategorie I zugeordnet. Die Spitzenbegrenzung wird mit einem Überschreitungsfaktor 1 festgesetzt, da von der LOAEC der Augenreizung mit einem Faktor 2 zur NAEC extrapoliert wurde und daher die Konzentration mit einem Überschreitungsfaktor 2 wieder im Bereich der lokalen Wirkung liegen könnte.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Untersuchungen zur pränatalen Entwicklungstoxizität an Ratten mit Schlundsondengabe zeigen bei maternaler Toxizität bei bis zu 5000 mg/kg KG und Tag keine substanzbedingten embryotoxischen oder teratogenen Effekte. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 5000 mg/kg KG und Tag, das ist die höchste getestete Dosis. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 5000 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale 100%ige Resorption, das Körpergewicht (70 kg) und das Atem-

volumen ( $10 \text{ m}^3$ ) des Menschen sowie die angenommene inhalative Resorption von 100 %. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von  $8750 \text{ mg/m}^3$ , das entspricht  $2065 \text{ ml/m}^3$ . Da keine entwicklungstoxischen Effekte aufgetreten sind und der über 1000-fache Abstand zum MAK-Wert von  $2 \text{ ml/m}^3$  ausreichend groß ist, wird 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on induziert nach zweijähriger Applikation von  $50 \mu\text{l}$  zweimal wöchentlich auf die Haut keine dermalen Tumoren bei männlichen C3H/HeJ-Mäusen. Da 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on nicht genotoxisch und aufgrund der Struktur keine kanzerogene Wirkung zu erwarten ist, besteht keine Veranlassung für eine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

**Keimzellmutagene Wirkung.** 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on wirkt nicht genotoxisch. Es besteht daher kein Grund für eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie an Humanhaut (Abschnitt 3) bei Exposition gegen unverdünntes 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on unter Standardbedingungen ( $2000 \text{ cm}^2$  Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) eine maximale dermale Aufnahme von  $140 \text{ mg}$  abschätzen. Die systemische subchronische NOAEC nach Inhalation bei Ratten beträgt  $1000 \text{ mg/m}^3$ . Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Konzentration als systemischen NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: das Atemvolumen in 8 Stunden ( $10 \text{ m}^3$ ), die angenommene 100%ige inhalative Resorption, eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2), die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz (1:2). Damit errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von  $1250 \text{ mg}$ . Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur kontakt- und atemwegssensibilisierenden Wirkung von 4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on liegen keine positiven Befunde vor, so dass weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“ erfolgt.

## 7 Literatur

- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) Expert Panel (1987) Final report on the safety assessment of propylene carbonate. *J Am Coll Toxicol* 5: 23–51
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Propylene carbonate (CAS Number 108-32-7). IUCLID dataset, 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien

## 768 MAK Value Documentation in German language

ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on propylene carbonate (CAS Number 108-32-7), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 23.04.2017,

<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

NLM (National Library of Medicine) (2017) Hazardous Substances Data Bank,

<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>

Texaco Inc (1989 a) Propylene carbonate: Nine-day aerosol inhalation study on rats, Project report 51-633, 18. April 1989, Texaco Inc, Beacon, New York, unveröffentlicht

Texaco Inc (1989 b) Subchronic 90 day oral toxicity study in rats, PH 470-TX-001-88, 5601-95-1, 13. Feb. 1989, Texaco Inc, Beacon, New York, unveröffentlicht

Texaco Inc (1991) Propylene carbonate: Fourteen-week aerosol inhalation study on rats with neurotoxicity evaluation, Project report 52-637, 25. June 1991, Texaco Inc, Beacon, New York, unveröffentlicht

Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbehøj J (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 56: 651–660

abgeschlossen am 21.03.2018