

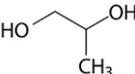
Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:1298–1304  
<https://doi.org/10.1007/s00103-017-2631-9>  
 Online publiziert: 11. September 2017  
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

# Richtwert für Propan-1,2-diol (Propylenglykol) in der Innenraumluft

## Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte

### 1 Stoffidentifikation [6]

Systematischer Name: Propan-1,2-diol  
 Synonyme: 1,2-Propandiol  
 Propylenglykol  
 1,2-Dihydroxypropan  
 EC-Nr.: 200-338-0  
 CAS-Nr.: 57-55-6  
 Summenformel:  $C_3H_8O_2$   
 Strukturformel: 

#### 1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Propan-1,2-diol (ältere Bezeichnung Propylenglykol (PG)) ist eine hygroskopische, visköse, geruch- und farblose Flüssigkeit mit einem niedrigen Dampfdruck [6, 41].

Molekulargewicht: 76,094 g/mol  
 Schmelzpunkt: -60 °C  
 Siedepunkt: 188,2 °C  
 Dichte: 1,0361 g/cm<sup>3</sup> bei 20 °C  
 Dampfdruck: 20 Pa bei 25 °C  
 Wasserlöslichkeit: vollständig mischbar  
 log P<sub>Octanol/Wasser</sub>: -0,912  
 Umrechnung (bei 20 °C): 1 ml/m<sup>3</sup> = 3,16 mg/m<sup>3</sup>, 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,32 ml/m<sup>3</sup>

#### 1.2 Anwendung

Beim PG handelt es sich mit einem jährlichen Produktionsvolumen von ca. 3 Millionen Tonnen um eine in hohen Quantitäten produzierte organische Che-

mikalie [45]. Aufgrund seiner physikalisch-chemischen Charakteristika wird PG insbesondere in der Herstellung von Polyesterharzen, Enteisungs- und Wärmetransportmitteln, Kosmetika (z. B. in Feuchtigkeitscremes, Lösemitteln oder Duftstoffen), sogenannten Mitteln zur Verbesserung der Raumluft, Pharmazeutika, Pestiziden, Farben, Beschichtungssystemen, Tierfutter und in Nahrungsmitteln eingesetzt [12, 45]. Darüber hinaus wird es als Befeuchtungsmittel von Tabakprodukten, in sogenannten Liquids von E-Zigaretten, als Komponente in hydraulischen Bremsflüssigkeiten und in Weichmachern benutzt. Eine Zusammenstellung der ungefähren Verwendung gibt die **Tab. 1**.

### 2 Exposition

Aufgrund der vielfältigen Anwendungen von PG ist eine orale und dermale Exposition über Nahrungsmittel bzw. körper-

nahe Verbraucherprodukte und eine inhalative Aufnahme, insbesondere aus der Innenraumluft, zu erwarten.

#### 2.1 Innenraumluft

In der **Tab. 2** sind Ergebnisse zu PG-Messungen in der Luft ausgewählter Innenräume (Wohnungen, Klassenräume, Büros) zusammengestellt. In einer Untersuchung von 3562 Aufenthaltsräumen in Deutschland (u. a. Wohnungen, Kindertagesstätten, Schulen, Büroräumen) zwischen 2006 und 2012 ließ sich PG bei einer Bestimmungsgrenze von 1 µg/m<sup>3</sup> in 47 % der Innenräume nachweisen, der Median betrug 2 µg/m<sup>3</sup>, das 95. Perzentil 27 µg/m<sup>3</sup> und der Maximalwert 870 µg/m<sup>3</sup> [19].

Kurzzeitig hohe PG-Gehalte in der Innenraumluft wurden in früheren Untersuchungen bei der Anwendung sogenannter Nebelfluide im Rahmen von z. B. Theateraufführungen berichtet. In den Jahren

**Tab. 1** Verwendungsbereiche von Propylenglykol (nach [DFG 2007])

Verwendung	% des Jahres-Produktionsvolumens (ca.)
Ungesättigte Polyesterharze (Harz, Monomer)	38–40
Nahrungsmittel, Pharmazeutika, Kosmetik und Pflegeartikel (Befeuchtungsmittel, Weichmacher)	12–17
Gefrierschutz, Flugzeugenteisungsmittel, industrielle Schmiermittel (Schmiermittel, Kühlschmierstoff)	10–13
Flüssigwaschmittel (Dispergiermittel)	9–15
Tiernahrung (Befeuchtungsmittel)	5–6
Tabakzusatzstoff (Befeuchtungsmittel)	3–4
Farben und Beschichtungen (Lösungsmittel)	4
Sonstiges (diverse Weichmacher)	4–10

**Tab. 2** Vorkommen von Propylenglykol in der Luft von Wohnräumen, Klassenräumen und Büroräumen in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 

Referenz	Anzahl	Median	95. Perzentil	Maximum	Beschreibung
<b>Wohninnenräume</b>					
Schleibinger et al. 2001 [35]	90	<4	36	165	Innenräume, 1988–1999
Hodgson et al. 2000 [18]	4	2,2 <sup>2</sup>	–	12	Neue Häuser, 1997/98
Zhu et al. 2004 [51]	9	8,7 <sup>1</sup>	–	25	Häuser
Choi et al. 2010 [8]	390	5,5	–	49	Kinderzimmer
Hofmann et al. 2013 [19]	673	2,5	25	–	Wohnräume, 2006–2012
<b>Schulen</b>					
Fromme et al. 2008 [14]	165	<0,2	12	32	Klassenräume, 2004–2005
Hofmann et al. 2013 [19]	493	0,5	23	–	Klassenräume, 2006–2012
<b>Bürogebäude</b>					
Hofmann et al. 2013 [19]	1743	2,0	29	–	Büroräume, 2006–2012
Salonen et al. 2009 [34]	176	7,0 <sup>1</sup>	–	280	Bürogebäude, 2001–2003

<sup>1</sup> arithmetisches Mittel; <sup>2</sup> geometrisches Mittel

1991–1993 fand das US-amerikanische National Institute for Occupational Safety and Health bei drei Theateraufführungen PG-Gehalte zwischen <0,01 und 1,9  $\text{mg}/\text{m}^3$  [40]. Auch Neumann et al. (1996) [30] konnten nach einer Verneblung auf der Bühne eine Konzentration von 30  $\text{mg}/\text{m}^3$  messen, wobei die Gehalte in der ersten Reihe im Zuschauerraum noch bei 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  lagen. In einer weiteren US-amerikanischen Studie wurden 1997–99 auf 16 Bühnen bei Nebelanwendungen Konzentration von 0,1–37  $\text{mg}/\text{m}^3$  mit einer Spitzenkonzentration von 160  $\text{mg}/\text{m}^3$  an Gesamtglykolen (Summe Propylenglykol, Butylenglykol, Di- und Triethylenglykol) beobachtet [27].

PG ist auch ein wesentlicher Bestandteil der sogenannten Liquids von E-Zigaretten und kann im exhalieren Aerosol beim Dampfen von E-Zigaretten gefunden werden [37, 26]. In einer 30  $\text{m}^3$  Testkammer traten je nach Typ der E-Zigarette Spitzenkonzentrationen von 1,4 oder 2,2  $\text{mg}/\text{m}^3$  auf [15]. Schober et al. (2014) [36] fanden in einem Büroraum unter üblichen Lüftungsbedingungen während 6 jeweils zweistündiger Rauchsitzungen PG-Gehalte von 110–395  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; ohne das Rauchen von E-Zigaretten lagen die PG-Gehalte

unter 0,04  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . In einem kleinen Besprechungsraum, in dem 3 Personen über 165 Minuten E-Zigaretten dampften, wurde in diesem Zeitraum ein Gehalt von 204  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in der Innenraumluft gemessen, während vor der Rauchsitzung nur Konzentrationen von <0,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  beobachtet wurden [31]. Beim Verdampfen von PG aus E-Zigaretten liegt PG als Aerosol in der Innenraumluft vor, wobei das Maximum von Partikeln Durchmesser zwischen 20–30 nm aufweist [36, 37].

## 2.2 Nahrungsmittel

In der EU sind für PG (E 1520) als maximale Obergrenze im Endnahrungsmittel 1000  $\text{mg}/\text{kg}$ , z. T. auch 3000  $\text{mg}/\text{kg}$ , zulässig [11].

Auf der Basis von Daten aus der Industrie schätzte das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 1995 eine tägliche Zufuhr über Lebensmittel von 0,5  $\text{mg}/\text{kg}$  Körpergewicht (KG) ab [23]. Daneben sind nur zwei neuere Abschätzungen zur nahrungsbedingten Aufnahme aus Japan und Korea veröffentlicht worden. In Japan wird für Erwachsene und Kinder im Jahr 2000 eine tägliche Aufnahme von 0,18 bzw. 0,29  $\text{mg}/$

$\text{kg}$  KG abgeschätzt [20]. In einer 2012–14 durchgeführten nationalen Verzehrsstudie in Korea lag die mittlere tägliche PG-Aufnahme bei 0,52  $\text{mg}/\text{kg}$  KG und das 95. Perzentil bei 2,4  $\text{mg}/\text{kg}$  KG [25]. Für Deutschland liegen keine Daten zur nahrungsbedingten Aufnahme von PG vor.

## 3 Toxikokinetik

Für den Menschen liegen keine geeigneten toxikokinetischen Daten nach inhalativer Aufnahme von PG vor. Einen gewissen Hinweis liefert eine ältere Untersuchung von 6 gesunden Probanden und 8 Patienten mit einer Lungenerkrankung, die über eine Stunde in einem Zelt einem technetiummarkierten Aerosol (medianer Durchmesser 4,8–5,3  $\mu\text{m}$ ), das 10% PG enthielt, ausgesetzt waren [5]. Weniger als 5% des radioaktiven Technetiums wurden systemisch aufgenommen, während 90% sich zuerst im Nasenrachenraum absetzten und dann im Magen gefunden wurden. Die inhalative Aufnahme von PG konnte mit dieser Methodik nicht ermittelt werden, aber die Autoren gehen vor dem Hintergrund der Ergebnisse von einer geringen Aufnahme von PG-Aerosol über die Lunge aus.

In neueren Studien wurde die inhalative Aufnahme von PG mittels eines Kapillar-Aerosolgenerators an Ratten und Hunden untersucht. Die Mediane der aerodynamischen Massendurchmesser (MMAD) der Aerosole lagen zwischen 0,9 und 2,3  $\mu\text{m}$ . In beiden Spezies erfolgte die Absorption des PG-Aerosols bei pulmonaler Exposition sehr schnell und das Konzentrationsgleichgewicht zwischen Lunge und Plasma stellte sich innerhalb von 50 Minuten für alle PG-Dosen ein. Die proportionalen Anstiege der Lungen- und Plasma-PG-Konzentrationen mit den nominalen Dosen weisen darauf hin, dass die Absorption eine Reaktion erster Ordnung ist [44].

Im Rahmen von Arzneimitteluntersuchungen mit PG als Trägermaterial zeigte sich, dass oral verabreichtes PG schnell aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen und bereits nach ca. 1 Stunde sein Plasmamaximum erreicht [49]. Tierexperimentelle Studien an Ratten und Kaninchen kommen zu vergleichbaren Ergebnissen [28, 29].

Propan-1,2-diol wird mehrstufig metabolisiert [3, 10], indem es zunächst durch

die NAD-abhängige Alkoholdehydrogenase (ADH) zu 2-Hydroxypropanal (DL-Lactaldehyd) oxidiert wird. Der zweite Schritt besteht in der Oxidation des 2-Hydroxypropanals zur 2-Hydroxypropansäure bzw. zum 2-Hydroxypropanat (Lactat) durch die Aldehyddehydrogenase (ALDH) oder in einem Nebenweg über 2-Oxopropanal (Methylglyoxal) durch die ADH und entsprechende Glyoxalase ebenfalls zur 2-Hydroxypropansäure bzw. zum D-Lactat.

Beim Menschen betrug die Eliminationshalbwertszeit nach ein- oder mehrmaliger oraler Gabe von 20,7 bzw. 41,4 g PG 3,8–4,1 Stunden [49]. Nach i. v.-Gabe an 6 Patienten wurde eine Halbwertszeit von 2,3 Stunden beobachtet [38]. Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten und Hunden weisen auf eine kapazitätsbegrenzte Elimination hin, da die interne Belastung mit steigender nominaler Dosis (Ratten: bis 0,4 g/kg und Hunde: bis 0,3 g/kg) überproportional zunahm. Die terminalen Plasma- und Lungenkonzentrationszeitprofile lassen vermuten, dass die Elimination eine Reaktion nullter Ordnung ist [44]. Die Ausscheidung der 2-Hydroxypropansäure erfolgt beim Menschen zu ca. 45% in glucuronidierter Form über die Niere [2]. Tierexperimentelle Studien kommen zu vergleichbaren toxikokinetischen Daten [50].

#### 4 Gesundheitliche Wirkungen

Die gesundheitliche Wirkung von PG nach oraler oder dermalen Applikation ist gut untersucht [3, 10]. Die NOAELs in den oralen Studien liegen im Allgemeinen im g/kg KG-Bereich. Unter okklusiven Bedingungen zeigt PG dermal irritative Wirkungen. Eine hautsensibilisierende Wirkung von Propylenglykol konnte in systematischen Untersuchungen weder beim Menschen noch am Tier gezeigt werden. Die Ergebnisse deuten insgesamt auf ein geringes Sensibilisierungspotential von PG bei intakter Haut hin, auch wenn vereinzelt hautsensibilisierende Reaktionen beobachtet worden sind, insbesondere bei Dermatitis-Patienten.

Zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten PGs liegen nur wenige Untersuchungen vor, die im Folgenden kurz beschrieben werden. Untersuchungen zu einer atemwegssensibilisierenden Wirkung von PG fehlen bislang [10].

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:1298–1304 DOI 10.1007/s00103-017-2631-9  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

#### Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

### Richtwert für Propan-1,2-diol (Propylenglykol) in der Innenraumluft. Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte

#### Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt der Ausschuss für Innenraumrichtwerte Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von Propan-1,2-diol in der Luft liegen bisher keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer gut dokumentierten und als zuverlässig eingestuften subchronischen Inhalationsstudie an Ratten wurden nasale Blutungen beobachtet. Aus dieser Studie ergibt sich eine LOAEC für kontinuierliche Exposition von 28,6 mg/m<sup>3</sup> Propan-1,2-diol

für den Endpunkt nasale Blutungen. Mit einem Faktor von 2 zur Extrapolation von subchronisch zu chronischer Exposition, von 2,5 für Interspeziesunterschiede und von 10 für interindividuelle Variabilität ergibt sich ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 0,6 mg/m<sup>3</sup> Propan-1,2-diol und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,06 mg/m<sup>3</sup> Raumluft.

#### Schlüsselwörter

Propan-1,2-diol · Propylenglykol · Reizwirkung · Innenraumluft · Richtwert

### Indoor air guide value for propan-1,2-diol (propylene glycol). Communication from the Committee on Indoor Guide Values

#### Abstract

The Committee on Indoor Guide Values is issuing indoor air guide values to protect public health. At present, no suitable human studies are available for health evaluation of propan-1,2-diol in indoor air. In a well-documented subchronic inhalation animal study with rats, assessed as reliable, nasal hemorrhages were observed. This study leads to a LOAEC of 28.6 mg/m<sup>3</sup> propan-1,2-diol for continuous exposure for the endpoint nasal hemorrhages. By applying a conversion

factor of 2 from subchronic to chronic exposure, an interspecies factor of 2.5, and a factor of 10 for interindividual variability a health hazard guide value (RW II) of 0.6 mg/m<sup>3</sup> propan-1,2-diol is obtained. A health precaution guide value (RW I) of 0.06 mg/m<sup>3</sup> is recommended.

#### Keywords

Propan-1,2-diol · propylene glycol · irritation · indoor air · guide value

#### 4.1 Irritation

Reizwirkungen von PG im Atemtrakt wurden in wenigen Humanstudien nur nach Kurzzeiteexposition sowie in tierexperimentellen subakuten und in einer subchronischen Inhalationsstudie untersucht.

Gesunde Probanden (22 Männer und 5 Frauen) wurden im Rahmen einer Notfallübung im Flugsimulator für 1 Minute PG als Rauchsurrat ausgesetzt [47]. Die PG-Konzentration wurde mit 11 Punktmessungen (jeweils über 1 min) sporadisch geprüft. 18 Probanden waren im Mittel gegenüber 220 mg PG/m<sup>3</sup> exponiert, 9 Probanden gegenüber 520 mg PG/m<sup>3</sup>; die Messwerte reichten von 176–851 mg PG/m<sup>3</sup> (GM: 309 mg/m<sup>3</sup>). Außer 0,03 mg/m<sup>3</sup> Formaldehyd wurden keine anderen flüchtigen organischen Ver-

bindungen nachgewiesen. Die Probanden wurden sowohl vor als auch nach der Exposition (innerhalb von 15 min) medizinisch untersucht. Zur Untersuchung gehörten akustische Rhinometrie, dynamische Spirometrie und ein vom Arzt abgefragter Fragebogen zu Symptomen. Nach der Exposition mit PG wurde eine verminderte Tränenfilm-Stabilität beobachtet und die Probanden berichteten vermehrt Symptome an Augen und im Rachen. Diese Effekte waren ausgeprägter bei den neun Probanden, die gegenüber höheren PG-Konzentrationen exponiert waren. Alle acht Probanden mit einer Atopie-Vorerkrankung berichteten von Rachenreizungen, von den restlichen 19 Teilnehmern waren es nur 28%. Bei der Lungenfunktion nahm das Verhältnis der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) zur

forcierten Vitalkapazität (FVC) leicht ab ( $p=0,049$ ). Vier der 27 Probanden entwickelten einen Reizhusten und ihre FEV<sub>1</sub> sank um 5%. Aus den publizierten Arbeitsplatzstudien [27, 40, 42], in denen Theater- bzw. Eventnebel als Ursache für Hals-, Nasen- und Atemtrakt-Symptome oder Stimmbandentzündungen untersucht wurden, kann keine Assoziation zu PG hergestellt werden, da diese Nebel stets eine Mischung verschiedener Glykole oder Mineralöle enthielten.

In einer subakuten Inhalationsstudie über 4 Wochen an Sprague-Dawley-Ratten ( $n=15$ /Geschlecht/Dosis) diente PG als Lösemittel für die Testsubstanz und entsprechend wurden zwei Kontrollgruppen (mit bzw. ohne PG) mitgeführt. Die Tiere waren täglich 1,5 Stunden (bzw. 3 Stunden an den ersten 2–3 Tagen) gegenüber 15.300 mg PG/m<sup>3</sup> (MMAD: 2,7–3,2 µm) exponiert. Bei den hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Kontrollgruppen [43].

Werley et al. (2011) [44] führten subakute Studien an Sprague-Dawley-Ratten und Beagles gegenüber PG-Aerosolen durch. Nach einer Kurzzeitexposition von Ratten ( $n=5$ /Geschlecht/Dosis) für 4 Stunden pro Tag über 7 Tage gegenüber 0, 21.000 oder 41.000 mg PG/m<sup>3</sup> zeigten sich bei den Tieren keine Effekte. In einer subakuten Folgestudie über 4 Wochen wurden Ratten ( $n=10$ /Geschlecht/Dosis) für 0, 4, 12, 40 bzw. 120 Minuten am Tag 30.000 mg PG/m<sup>3</sup> ausgesetzt. Bei beiden Geschlechtern war in der Expositionsgruppe ab 40 min/Tag die Zahl der squamösen Metaplasien im Kehlkopf erhöht und ab 2 Stunden/Tag signifikant erhöht. In der subakuten Hunde-Studie ( $n=4$ /Geschlecht/Dosis) wurden die Tiere 0, 6, 12, 36 oder zweimal 37–49 Minuten am Tag einer Konzentration von 5000 mg PG/m<sup>3</sup> exponiert. Bei den weiblichen Tieren stellte man signifikant erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte ab einer Exposition von 12 min und eine verringerte Zahl der roten Blutkörperchen ab 36 min fest. Bei den Männchen waren die ebenfalls beobachteten Effekte jedoch nicht signifikant.

Suber et al. (1989) [39] führten eine subchronische Inhalationsstudie an Sprague-Dawley-Ratten ( $n=19$ /Geschlecht/Dosis) durch (0, 160, 1010 und 2180 mg PG/m<sup>3</sup>,

6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 13 Wochen, „nose-only“). Nach 2 Wochen zeigten sich in der niedrigsten Dosisgruppe bereits bei 70% der männlichen und bei 65% der weiblichen Tiere nasale Blutungen. Ab 1010 mg PG/m<sup>3</sup> hatten 97–100% der Tiere am Studienende Nasenblutungen. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus wird vermutet, dass das bei der Metabolisierung von PG in der Nase entstehende Aldehyd 2-Hydroxypropanal, das dann weiter zur 2-Hydroxypropansäure umgesetzt wird, möglicherweise für die nasalen Blutungen verantwortlich ist [10]. Mit steigender PG-Konzentration reagierten auch immer mehr Tiere mit Tränenfluss. Dieser Effekt war dosisabhängig und bei den männlichen Ratten etwas stärker ausgeprägt (m: 5%/16%/40%/40%; w: 8%/14%/28%/35%). Weitere dosisabhängige Effekte wurden in den hämatologischen Untersuchungen beobachtet: bei den Weibchen nahmen die Leukozyten, Lymphozyten und stabkernigen Neutrophilen ab (ab der mittleren Dosis signifikant) sowie bei den Männchen die stabkernigen Neutrophilen (in der höchsten Dosis signifikant). In den Serum-Analysen fand man bei den Männchen eine dosisabhängige Erniedrigung der Gammaglutamyltransferase (in der höchsten Dosis signifikant) und von Albumin (ab der mittleren Dosis signifikant), Gesamtprotein und Cholesterin (in der höchsten Dosis signifikant). Bei den histopathologischen Untersuchungen wurden bei den Tieren der mittleren und höchsten Dosis Verdickungen des respiratorischen Epitheliums der Nasenhöhlen festgestellt. Diese Verdickungen können eine Folge der Zunahme der Becherzellen oder des Mucingehaltes in den Becherzellen sein. In der Hochdosisgruppe der Weibchen wurde ein leicht, aber signifikant reduziertes Körpergewicht beobachtet, das mit der verminderten Futtermittelaufnahme ab dem 43. Tag korrelierte, sowie ein signifikant verringertes relatives Lungengewicht. In der Hochdosisgruppe der Männchen fand man ein signifikant erniedrigtes absolutes und relatives Milzgewicht in der höchsten Dosis. Geschädigte Becherzellen wurden bei Kaninchen in der Trachea beobachtet. In der Studie wurden jeweils drei Kaninchen für 20 bzw. 120 min mit PG-Aerosol (10%ige PG-Lösung) exponiert und der Anteil der geschädigten

Becherzellen stieg mit der Expositionszeit von 53% auf 69%. Angaben zur Luftkonzentration und eine Kontrollgruppe fehlen [24].

Robertson et al. (1947) [33] exponierten Ratten über 18 Monate mit übersättigtem und Rhesusaffen (12 Monate) mit übersättigtem oder mit ca. 60% gesättigtem (100–220 mg/m<sup>3</sup>) PG-Dampf. Die Studie kann aufgrund methodischer Mängel, nicht genauer Bestimmung der Expositionskonzentrationen und relevanter Vorerkrankungen in der Affengruppe nicht für eine Bewertung herangezogen werden.

Relevante chronische Studien mit PG liegen nur für die orale Applikationsroute an Ratten vor. Außer einer leichten Reduktion des Körpergewichtes wurden keine adversen Effekte bis zu Dosierungen von ca. 1700 mg PG/kg KG beobachtet [10].

## 4.2 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es liegen keine Hinweise auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von PG vor.

In einer NTP-Studie mit Mäusen (Trinkwasser bis zu 5% PG) wurden bis zu der Dosis von 10.100 mg PG/kg KG keine Effekte auf die Fruchtbarkeit der Männchen oder Weibchen der ersten oder zweiten Generation festgestellt [41]. Die Entwicklungstoxizität wurde an verschiedenen Spezies in Studien mit Schlundsondengabe untersucht. Eine von ihnen wurde von US-NTP als ausreichend eingestuft, um die Entwicklungstoxizität zu beurteilen. In dieser Studie an Mäusen wurde auch bei der höchsten Dosierung von 10.000 mg PG/kg KG und Tag (von der Schwangerschaft, des Säugens und bis zur 34. Woche) weder Entwicklungs- noch Maternaltoxizität festgestellt [41].

## 4.3 Mutagenität und Kanzerogenität

PG war in allen in vitro- und in vivo-Studien zur Gentoxizität konsistent negativ [41]. Aus den zweijährigen Fütterungsstudien ergaben sich bei Dosierungen bis zu 1700 mg PG/kg KG pro Tag (männliche Ratten), 2100 mg PG/kg KG pro Tag (weibliche Ratten) bzw. 2500 mg PG/kg KG pro Tag (Ratte) keine Hinweise auf ein muta-

**Tab.** Derivation of indoor air guide values: key data

Substance	Propan-1,2-diol (propylene glycol)		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<b>General Information</b>			
CLP INDEX No			
EC No	200-338-0		
CAS No	57-55-6		
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	0.60		
Guide value I (RW I – Precautionary value)	0.06	mg/m <sup>3</sup>	
Conversion factor: 1 ml/m <sup>3</sup> =	3.16	mg/m <sup>3</sup>	
Year	2017		
<b>Database</b>			
Key study/Author(s) (Year)	Suber et al. 1989		
Species	Sprague-Dawley rats		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Subchronic (90 days)		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Nasal haemorrhage		
Point of departure (POD)	LOAEC		
POD Value	160	mg/m <sup>3</sup>	
<b>Assessment factors</b>			
Dose-response assessment factor	n. a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		
Adjusted study length factor	2		
Route-to-route extrapolation factor	n. a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.		
Interspecies factor	n. a.		kinetic
	2.5		dynamic
Intraspecies factor	10		general population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	n. a.		
Other adjustment factors	n. a.		
Quality of whole database			
<b>Result</b>			
Total assessment factor (TAF)	280		
POD/TAF	0.60	mg/m <sup>3</sup>	Calculated guide value; guide value II: 0.60 mg/m <sup>3</sup>
LOAEC/NOAEC	10	mg/m <sup>3</sup>	guide value I: 0.06 mg/m <sup>3</sup>

genes oder krebserzeugendes Potential von PG [41].

## 5 Geruchswahrnehmung

PG wird als praktisch geruchslos beschrieben [3]. Daten zur Geruchswahrnehmungsschwelle sind nicht verfügbar.

## 6 Bewertung

PG ist in der Luft geruchlich unauffällig und weist beim Menschen ein schwaches haut- und augenreizendes Potential auf. In der einzigen tierexperimentellen subchronischen Inhalationsstudie an Ratten führte PG zu Veränderungen des nasalen Epithels und zu nasalen Blutungen. Der genaue Mechanismus hierfür ist nicht bekannt. Es wird postuliert, dass die Bildung von 2-Hydroxypropanal aus PG für die Blutungen ursächlich ist [10].

### 6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Vom niederländischen Expertenausschuss für Arbeitsplatzsicherheit (DECOS) wurde ein Arbeitsplatzgrenzwert von 50 mg PG/m<sup>3</sup> als 8-Stunden-Mittelwert für die Summe der gas- und aerosolförmig vorliegenden PG abgeleitet [9]. Nach Ansicht von DECOS zeigte sich in der subchronischen Inhalationsstudie an Ratten von Suber et al. 1989 [39] erst histopathologisch ab 1010 mg PG/m<sup>3</sup>, nicht aber bei 160 mg PG/m<sup>3</sup> ein Anstieg der Anzahl an Becherzellen im Bereich der Nasenmuscheln. Der untere Wert wurde von DECOS als NOAEC gewertet. Die in allen Dosisstufen aufgetretenen nasalen Blutungen wurden von DECOS nicht als kritischer Endpunkt gewählt, da dieser Effekt in anderen Studien nicht beobachtet wurde. Auf der Basis der NOAEC wurde unter Verwendung eines Intraspeziesfaktors von 3 der Arbeitsplatzgrenzwert berechnet. Auf einen Interspeziesfaktor wurde verzichtet, da es sich um lokale Effekte im oberen Atemtrakt handelt.

Die Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft sieht hingegen 160 mg PG/m<sup>3</sup> als LOAEC an. Nach ihrer Auffassung könnte ein möglicher Arbeitsplatzgrenzwert für PG im Bereich von 6–12 mg/m<sup>3</sup> liegen [10]. Wegen des Fehlens einer NOAEC in der Studie

von Suber et al. 1989 [39] wurde jedoch kein MAK-Werte abgeleitet.

Die US-amerikanische Agency for Toxic Substances and Disease Registry hat PG 1997 und 2008 bewertet und ein minimal risk level (MRL) von 0,03 mg PG/m<sup>3</sup> für eine intermediäre inhalative Exposition (15–364 Tage) abgeleitet [3, 4]. Der Wert basiert ebenfalls auf den Ergebnissen der Studie von Suber et al. 1989 [39]. Die nasalen Blutungen ab 160 mg PG/m<sup>3</sup> wurden dabei als LOAEC gewertet. Der MRL ergab sich unter Berücksichtigung eines Extrapolationsfaktors von insgesamt 1000 (10 für LOAEC statt NOAEC, 10 als Intraspeziesfaktor und 10 als Interspeziesfaktor) und einer Anpassung an eine kontinuierliche Exposition.

Das JECFA hat eine tägliche duldbare Aufnahmemenge (ADI) von 25 mg PG/kg KG, die zuerst 1973 abgeleitet worden war, im Jahr 2001 bestätigt [23].

Das niederländische Reichsinstitut für Volksgesundheit und Milieuhygiene (RIVM) hat 2016 das Gesundheitsrisiko durch E-Zigaretten für Passivdampfer bewertet. Zur Abschätzung des Gesundheitsrisikos von PG wurde als Schlüsselstudie ebenfalls die Studie von Suber et al. 1989 [39] gewählt und die nasalen Blutungen mit dem LOAEC von 160 mg/m<sup>3</sup> wurden als relevanter Endpunkt für die Risikobewertung herangezogen [32].

## 6.2 Ableitung von Richtwerten für PG in der Innenraumluft

Gemäß Basisschema [1] sind zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft vorrangig Humanstudien heranzuziehen. Die beiden einzigen bislang publizierten Studien [46, 47] können jedoch hierfür nicht berücksichtigt werden. In der Untersuchung von Wieslander & Norbäck (2010) [46] wurden Arbeiter untersucht, die gleichzeitig verschiedenen anderen Stoffen ausgesetzt waren. In der anderen Untersuchung wurden zwei Gruppen gesunder Probanden einmalig für 1 Minute exponiert und die PG-Konzentrationen nur sporadisch geprüft [47].

Vor diesem Hintergrund wird die tierexperimentelle Studie von Suber et al. (1989) [39] zur Richtwertableitung herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine subchronische Inhalationsstudie, in der

Sprague-Dawley-Ratten 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche über 90 Tage PG-Aerosolen von 0, 160, 1010 oder 2180 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren. Für die Festsetzung des Richtwertes II ist nach dem Basisschema von einer LOAEC, also der niedrigsten beobachteten adversen Wirkkonzentration, auszugehen [1].

Für PG wird auf der Basis der vorgenannten Studie die bei 160 mg/m<sup>3</sup> beobachteten nasalen Blutungen als für die Ableitung des Richtwertes II kritischer Effekt gesehen.

Gemäß Basisschema werden folgende Standard-Extrapolationsfaktoren berücksichtigt:

- Faktor 5,6 zur Extrapolation auf eine kontinuierliche Exposition (von 6 h/d und 5 d/Woche auf 24 h/Tag und 7 Tage/Woche).
- Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition.
- Es wird vermutet, dass die Bildung des Aldehyds 2-Hydroxypropanal für die nasalen Blutungen verantwortlich sein könnte. Die lokale Aldehyd-Konzentration hängt sowohl von der nasalen ADH- als auch ALDH-Aktivität ab. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Speziesunterschiede der ALDH-Aktivität im Atemtrakt vorliegen [7, 21, 22]. Für den nasalen Metabolismus von PG selbst liegen jedoch keine Daten vor. Daher zieht der AIR zur Berücksichtigung von Interspeziesunterschieden bzgl. des lokalen Metabolismus den Faktor von 2,5 heran.
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität [1],
- Angesichts der tierexperimentell beobachteten Effekte ist der obere Atemtrakt das empfindlichste Zielorgan, so dass die lokale Konzentration von PG bzw. dessen Metaboliten den Effekt bestimmt. Da anthropometrische Expositionsmodelle keine wesentlichen Unterschiede in der lokalen Deposition von gasförmigen Substanzen im oberen Atemtrakt zwischen Kindern und Erwachsenen zeigten [16, 17] und die vorhandenen Daten zur Enzymausstattung und -aktivität von Kindern keinen nachteiligen Effekt erwarten lassen [13, 48], hält der AIR einen zusätzlichen Faktor zur Berücksichtigung

der besonderen Empfindlichkeit von Kindern gegenüber PG für nicht notwendig.

Somit ergibt sich  $160 \text{ mg/m}^3 : 280 = 0,6 \text{ mg/m}^3$ .

Der AIR legt als Richtwert II eine PG-Konzentration von 0,6 mg/m<sup>3</sup> fest.

Zur Ableitung eines RW I hält der AIR angesichts des Fehlens einer NOAEC in der subchronischen Inhalationsstudie einen Faktor von 10 für angemessen. Er legt daher einen Richtwert I von 0,06 mg PG/m<sup>3</sup> fest.

## 7 Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Mitteilung wurde von Prof. Dr. Hermann Fromme, Dr. Katrin Schröder und Dr. Helmut Sagunski erstellt und vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) im März 2017 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im März 2017 abgeschlossen.

## Literatur

1. Ad-hoc-AG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK und AOLG. Bundesgesundheitsbl 55:279–290
2. Arbour R, Esparis B (2000) Osmolar gap metabolic acidosis in a 60-year-old man treated for hypoxic respiratory failure. Chest 118:545–546
3. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA) (1997) Toxicological profile for propylene glycol. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp189.pdf>. Zugegriffen: 1. März 2017
4. ATSDR (2008) Addendum to the toxicological profile for propylene glycol. Atlanta [https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/propylene\\_glycol\\_addendum.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/propylene_glycol_addendum.pdf). Zugegriffen: 1. März 2017
5. Bau SK, Aspin N, Wood D, Levison H (1971) The measurement of fluid deposition in humans following mist tent therapy. Pediatrics 48:605–612
6. BAUA (Federal Institute for Occupational Safety and Health) (2015) CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Substance name: Propane-1,2-diol. Dortmund
7. Bogdanffy MS, Sarangapani R, Kimbell JS, Frame SR, Plowchalk DR (1998) Analysis of vinyl acetate metabolism in rat and human nasal tissues by an in vitro gas uptake technique. Toxicol Sci 46(2):235–246
8. Choi H, Schmidbauer N, Spengler J, Bornehag CG (2010) Sources of propylene glycol and glycol ethers in air at home. Int J Environ Res Public Health 7:4213–4237
9. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational) (2007) Propylene glycol (1,2-propanediol); Health-based recommended occupational exposure limit.

- The Hague: Health Council of the Netherlands. Publication no. 2007/02OSH.
10. DFG (2007) Propylenglykol MAK Value Documentation in German language, 2007. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb5755kskd0042/pdf>. Zugriffen: 1. März 2017
  11. EC (European Commission) (2011) EC Regulation No 1130/2011. Amending Annex III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council on food additives by establishing a Union list of food additives approved for use in food additives, food enzymes, food flavourings and nutrients. Off J Eur Union L 295:178 (Online: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0178:0204:EN:P:DF>)
  12. Fiume MM, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA (2012) Safety assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGs as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 31(5 Suppl):2455–2605
  13. Schneider K, Gerdes H, Hassauer M, Oltmanns J, Schulze J (2002) Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards. Bericht des Forschungs- und Beratungsinstitutes Gefahrstoffe GmbH (FoBiG).
  14. Fromme H, Heitmann D, Dietrich S, Schierl R, Körner W, Kiranoglu M, Zapf A, Twardella D (2008) Raumluftqualität in Schulen – Belastung von Klassenräumen mit Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Aldehyden, Endotoxinen und Katzenallergenen. *Gesundheitswesen* 70:88–97
  15. Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J (2015) Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 218:169–180
  16. Ginsberg GL, Perkovich Foon B, Firestone MP (2005) Review and analysis of inhalation dosimetry methods for application to children's risk assessment. *J Toxicol Environ Health Part A* 68:573–615
  17. Ginsberg G, Foon B, Dzubow RB, Firestone M (2010) Options for incorporating children's inhaled dose into human health risk assessment. *Inhal Toxicol* 22:627–647
  18. Hodgson AT, Rudd AF, Beal D, Chandra S (2000) Volatile organic compound concentrations and emission rates in new manufactured and site-built houses. *Indoor Air* 10:178–192
  19. Hofmann H, Erdmann G, Müller A (2014) Zielkonflikt energieeffiziente Bauweise und gute Raumluftqualität – Datenerhebung für flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft von Wohn- und Bürogebäuden (Lösungsweg). Hg.: Arbeitsgemeinschaft Ökologischer Forschungsinstitute e. V. Anhang. [http://www.agoef.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/forschung/AGOEF-Abschlussbericht\\_VOCDB\\_II\\_Anhang-nicht-barrierefrei.pdf](http://www.agoef.de/fileadmin/user_upload/dokumente/forschung/AGOEF-Abschlussbericht_VOCDB_II_Anhang-nicht-barrierefrei.pdf)
  20. Ishiwata H, Yamada T, Yoshiike N, Nishijima M, Kawamoto A, Uyama Y (2002) Daily intake of food additives in Japan in five age groups estimated by the market basket method. *Eur Food Res Technol* 215:367–374
  21. Ito Y, Yokota H, Wang R, Yamanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y, Takagi K, Nakajima T (2005) Species differences in the metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. *Arch Toxicol* 79(3):147–154
  22. Ito Y, Kamijima M, Hasegawa C, Tagawa M, Kawai T, Miyake M, Hayashi Y, Naito H, Nakajima T (2014) Species and inter-individual differences in metabolic capacity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) between human and mouse livers. *Environ Health Prev Med* 19(2):117–125
  23. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (2002) Evaluation of certain food additives and contaminants: fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives.
  24. Konrádová V, Vavrova V, Janota J (1978) Effect of the inhalation of a surface tension-reducing substance (propylene glycol) on the ultrastructure of epithelium of the respiratory passages in rabbits. *Folia Morphol (Praha)* 26:28–34
  25. Lim HS, Hwang JY, Choi E, Lee GY, Yun SS, Kang T (2016) Assessment of the dietary intake of propylene glycol in the Korean population. *Food Addit Contam Part A* 33:1290–1298
  26. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S (2012) Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 24:850–857
  27. Moline JM, Golden AL, Highland JH, Wilmarth KR, Kao AS (2000) Health effects evaluation of theatrical smoke, haze and pyrotechnics. Prepared for Equity-League Pension and Health Trust Funds, 6. Juni 2000.
  28. Morshed KM, Nagpaul JP, Majumdar S, Amma MK (1988) Kinetics of propylene glycol elimination and metabolism in rat. *Biochem Med Metab Biol* 39:90–97
  29. Morshed KM, L'Helgoualch A, Nagpaul JP, Amma MK, Desjeux JF (1991) The role of propylene glycol metabolism in lactetam in the rabbit. *Biochem Med Metab Biol* 46:145–151
  30. Neumann H-D, Hahn J-U, Assenmacher-Maiworm H, Birtel H, Kussin H (1996) Belastung durch Nebelfluide zur szenischen Gestaltung auf Bühnen. *Gefährst Reinhalt Luft* 56:431–436
  31. O'Connell G, Colard S, Cahours X, Pritchard JD (2015) An Assessment of Indoor Air Quality before, during and after Unrestricted Use of E-Cigarettes in a Small Room. *Int J Environ Res Public Health* 12:4889–4907
  32. RIVM (2016) De gezondheidsrisico's van e-sigaretten. RIVM Briefrapport 2016-0036. [http://nl.sitesat.com/rivm/rivm-nl/s?link=documenten\\_en\\_publicaties.wetenschappelijk.rapporten.2016.juli.de\\_gezondheidsrisico\\_s\\_van\\_e\\_sigaretten\\_voor\\_omstanders.download\\_pdf&ns\\_type=pdf&ns\\_url=http%3A%2F%2Fwww.rivm.nl%2Fdsresource%3Fobjctid=rivm:319228&type=org&disposition=inline&ns\\_nc=1](http://nl.sitesat.com/rivm/rivm-nl/s?link=documenten_en_publicaties.wetenschappelijk.rapporten.2016.juli.de_gezondheidsrisico_s_van_e_sigaretten_voor_omstanders.download_pdf&ns_type=pdf&ns_url=http%3A%2F%2Fwww.rivm.nl%2Fdsresource%3Fobjctid=rivm:319228&type=org&disposition=inline&ns_nc=1). Zugriffen: 1. März 2017
  33. Robertson OH, Loosli CG, Puck TT, Wise H, Lemon HM, Lester W Jr (1947) Test for the chronic toxicity of propylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J Pharmacol Exp Ther* 91:52–76
  34. Salonen H, Pasanen AL, Lappalainen S, Riuttala H, Tuomi T, Pasanen P, Back B, Reijula K (2009) Volatile organic compounds and formaldehyde as explaining factors for sensory irritation in office environments. *J Occup Environ Hyg* 6:239–247
  35. Schleibinger H, Hott U, Marchl D, Braun B, Plieninger P, Rüden H (2001) VOC-Konzentrationen in Innenräumen des Großraums Berlin im Zeitraum von 1988-1999. *Gefährst Reinhalt Luft* 61:26–38
  36. Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, Jörres RA, Fromme H (2014) Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 217:628–637
  37. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T (2013) Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 23:25–31
  38. Speth PA, Vree TB, Neilen NF, de Mulder PH, Newell DR, Gore ME, de Pauw BE (1987) Propylene glycol pharmacokinetics and effects after intravenous infusion in humans. *Ther Drug Monit* 9:255–258
  39. Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, Fouillet X, Coggins CR (1989) Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 27:573–583
  40. US-NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1994) Health Hazard Evaluation Report. HETA 90-0355-2449. <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1990-0355-2449.pdf>. Zugriffen: 1. März 2017
  41. US-NTP-CERHR (2004) (National Toxicology Program-Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of propylene glycol. *Reproduct Toxicol* 18:533–579
  42. Varughese S, Teschke K, Brauer M, Chow Y, van Netten C, Kennedy SM (2005) Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry. *Am J Ind Med* 47(5):411–418
  43. Wang T, Noonberg S, Steigerwalt R, Lynch M, Kovelesky RA, Rodriguez CA, Sprugel K, Turner N (2007) Preclinical safety evaluation of inhaled cyclosporine in propylene glycol. *J Aerosol Med* 20(4):417–428
  44. Werley MS, McDonald P, Lilly P, Kirkpatrick D, Wallely J, Byron P, Venitz J (2011) Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicol* 287:76–90
  45. West R, Banton M, Hu J, Klapacz J (2014) The distribution, fate, and effects of propylene glycol substances in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 232:107–138
  46. Wieslander G, Norbäck 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
  47. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T (2001) Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 58:649–655
  48. Yoon M, Madden MC, Barton HA (2006) Developmental expression of aldehyde dehydrogenase in rat: a comparison of liver and lung development. *Toxicol Sci* 89:386–398
  49. Yu DK, Elmquist WF, Sawchuk RJ (1985) Pharmacokinetics of propylene glycol in humans during multiple dosing regimens. *J Pharm Sci* 74:876–879
  50. Yu DK, Sawchuk RJ (1987) Pharmacokinetics of propylene glycol in the rabbit. *J Pharmacokinetic Biopharm* 15:453–471
  51. Zhu J, Feng YL, Aikawa B (2004) A positive chemical ionization GC/MS method for the determination of airborne ethylene glycol and propylene glycols in non-occupational environments. *J Environ Monit* 6:881–887