

# 2-BUTINO-1,4-DIOL

VLA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL 2-BUTINO-1,4-DIOL

DLEP 124

2019

**VLA-ED®:** 0,5 mg/m<sup>3</sup>

**VLA-EC®:** -

**Notación:** Sen

**Sinónimos:** 1,4-butinodiol; 2-butin-1,4-diol; 2-butinodiol; 1,4-dihidroxi-2-butino; bis (hidroximetil) acetileno

**Nº CAS:** 110-65-6

**Nº CE:** 203-788-6

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El 2-butino-1,4-diol es un sólido escamoso de color amarillo.

**Peso molecular:** 86,089

**Fórmula molecular:** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

**Fórmula estructural:**



**Solubilidad:** muy soluble en agua, acetona y etanol

**Punto de fusión:** 50-58°C

**Punto de ebullición:** 238°C (por encima de 200°C se produce descomposición violenta)

**Presión de vapor:** 0,0017 hPa a 20°C

**Densidad:** 1,05-1,17 g/cm<sup>3</sup>

## USOS MÁS FRECUENTES

El 2-butino-1,4-diol se utiliza, principalmente, como un intermedio en la fabricación de butanodiol y butenodiol. En menor medida, sirve como intermedio para la síntesis de otras sustancias químicas (por ejemplo: polioles, productos farmacéuticos, herbicidas, insecticidas, ignífugos y plastificantes) y como aditivo en baños de galvanización, productos de limpieza, productos desinfectantes e inhibidores de la corrosión (BG-Chemie, 2005; ECB, 2005).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

No se dispone de datos cuantitativos en animales sobre la absorción por inhalación.

Después de la exposición oral a 50 mg/kg de butinodiol en ratas, la absorción fue de, al menos, el 80%.

La absorción de butinodiol (aplicado como disoluciones acuosas al 0,3% o al 30%) fue mínima (<10%), independientemente de la concentración de la disolución. Por el mismo procedimiento y usando una disolución etanólica al 30% se registró una absorción del 7,5% (RTI, 2002). El valor de la DL<sub>50</sub> dérmica es relativamente bajo en comparación con la oral, y sugiere una absorción dérmica limitada.

Los experimentos con inyección intravenosa en ratones y ratas han mostrado que la vida media en sangre es inferior a 30 minutos. El 60% de la dosis inyectada

fue excretada en la bilis (en 4 horas en ratas F344 y en 24 horas en ratas Sprague-Dawley) y fue reabsorbida en el intestino. Los metabolitos predominantes en la bilis fueron el 4,4-bis(S-glutationil)-2-hidroxitetrahydrofurano y el 3-(S-glutationil)-2(5H) furanona (RTI, 2002). En ratas, el butinodiol es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa hepática a metabolitos tóxicos. La inhibición de esta enzima por pirazol reduce la toxicidad después de la administración oral con sonda (Greim, 2006; BG-Chemie, 2005).

Después de la exposición oral de ratas a butinodiol radiomarcado, el 54% de la dosis administrada se recuperó en orina, el 20% en heces y el 5%-9% como CO<sub>2</sub> exhalado. Tras la exposición dérmica, aproximadamente el 20% de la radioactividad absorbida se recuperó en la orina, el 9% en las heces, el 10% como CO<sub>2</sub> exhalado y el 1% como sustancias orgánicas volátiles exhaladas en las 72 horas posteriores a la administración (RTI, 2002).

### Toxicidad aguda

No hay datos disponibles sobre los efectos de la exposición aguda en humanos.

La CL<sub>50</sub> por inhalación (4h) fue de 690 mg/m<sup>3</sup> en ratas. Las DL<sub>50</sub> por exposición oral en ratas fueron del orden de 100 mg/kg con un intervalo de 50-240 mg/kg. En otras especies, las DL<sub>50</sub> fueron similares. La DL<sub>50</sub> dérmica fue de 424 mg/kg en machos y de 983-1240 mg/kg en hembras (administración como una pasta en una solución de NaCl) (BG-Chemie, 2005; ECB, 2005). La exposición dérmica al compuesto puro fue menos tó-

xica que la administración de una disolución acuosa al 40% (Jedrychowski *et al.*, 1992a). Los síntomas a dosis altas fueron sedación, apatía, alteraciones del equilibrio, convulsiones, temblor, respiración acelerada, bradicardia y diarrea. En la necropsia, los animales presentaban congestión de los órganos internos, edema pulmonar y hemorragias, así como infiltración grasa del hígado (BG-Chemie, 2005; ECB, 2005).

### **Irritación**

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos irritativos.

#### *Piel*

El butinodiol sin diluir es irritante y corrosivo para la piel de los conejos. Tras la exposición dérmica durante 4 horas al sólido puro o sólido humedecido con agua, los animales mostraron eritema grave y edema en 24 horas y presentaron costras y necrosis en 6 días (Hüls AG, 1985a). Soluciones acuosas de hasta el 20% no fueron irritantes para la piel de los conejos; concentraciones más altas (>30%) produjeron corrosión e irritación en la mayoría de los estudios (Greim, 2006; BGChemie, 2005).

#### *Ojos*

En ratones se observaron signos evidentes de irritación en los ojos después de la exposición repetida por inhalación a concentraciones de entre 90 y 120 mg/m<sup>3</sup> (Stasenkova y Kochetkova, 1965a,b). El butinodiol en polvo es moderadamente irritante para los ojos de los conejos y puede producir opacidad cor-

neal irreversible (Hüls AG, 1985b). Los estudios con disoluciones al 30% produjeron una leve irritación (Greim, 2006; BG-Chemie, 2005).

#### *Tracto respiratorio*

En un estudio de exposición repetida por inhalación en ratas se observó irritación del tracto respiratorio superior a concentraciones de 5 mg/m<sup>3</sup> y superiores (BASF AG, 1997, 1998). El NOAEC fue 0,5 mg/m<sup>3</sup>. En un estudio de inhalación en ratones, los animales mostraron signos evidentes de irritación en el tracto respiratorio después de la exposición a concentraciones de entre 90 y 120 mg/m<sup>3</sup> (Stasenkova y Kochetkova, 1965a,b).

### **Sensibilización**

#### ***Estudios en humanos***

Existen distintos estudios de casos que indican alergias de contacto por butinodiol. Una mujer desarrolló dermatitis después de usar un producto de limpieza que contenía un 0,7% de butinodiol. La prueba del parche con una disolución acuosa al 0,01% de esta sustancia dio un resultado positivo (Baadsgaard y Jørgensen, 1985). Dos trabajadores de una industria de galvanizado desarrollaron dermatitis con picor por contacto con butinodiol durante la manipulación de soluciones galvánicas o productos de limpieza. En ambos casos el butinodiol fue identificado como el agente causante mediante la prueba del parche (Blaschke *et al.*, 2001; Malten, 1980). Seis trabajadores empleados en la producción de butinodiol desarrollaron un eczema de contacto alérgico, sospechoso de ser

provocado por el butinodiol. Se les realizó una prueba de parches con una disolución al 0,5% del material puro o una disolución al 1% de una sustancia de grado técnico (que contenía formaldehído). Todos ellos reaccionaron positivamente al butinodiol pero no al formaldehído (BASF AG, 2001).

### ***Estudios en animales***

En dos pruebas de sensibilización cutánea realizadas de acuerdo con la guía 406 de la OCDE se obtuvieron los siguientes resultados. RCC (1990) usó un 5% de butinodiol en solución salina para la inducción por vía intradérmica y una solución al 25% para la administración tópica. Solo uno de los 18 animales a los que se aplicó la solución al 25 % dio un resultado positivo. En el otro estudio realizado por Hüls AG (1985c) se administró por vía intradérmica una solución al 0,5% en parafina y por vía tópica una solución acuosa al 25%. Solo cinco de los 20 animales tratados reaccionaron positivamente.

En un estudio de Haskell Laboratorio (1966) se inyectó intradérmicamente a conejillos de indias una solución acuosa al 10%, seguido de dos administraciones tópicas con la misma concentración. Cinco de los 11 animales reaccionaron positivamente después del primer ensayo y seis de once después del segundo ensayo.

### **Toxicidad por dosis repetidas**

#### ***Estudios en humanos***

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de la exposición repetida.

### ***Estudios en animales***

#### ***Inhalación***

BASF AG (1997) dirigió un estudio de acuerdo con la guía 412 de la OCDE en el que ratas Wistar (5 por sexo y grupo) fueron expuestas por inhalación a 0, 25, 100 y 300 mg/m<sup>3</sup> de aerosoles líquidos de soluciones acuosas de butinodiol (6 h/día, 5 días). Todos los animales expuestos mostraron un incremento del urobilinógeno urinario (indicativo de un trastorno funcional del hígado) e irritación en el tracto respiratorio superior. Se produjo inflamación de la laringe y metaplasia a concentraciones iguales o superiores a 25 mg/m<sup>3</sup>. La exposición a concentraciones de 100 mg/m<sup>3</sup> y superiores, dio lugar a hiperplasia de la laringe y lesiones de la nariz (inflamación, incremento de la formación de moco y lesiones epiteliales en el epitelio olfativo). En la concentración más alta se produjo un aumento de la mortalidad (un animal de cada sexo), así como una ligera reducción de la ganancia de peso corporal y signos clínicos de toxicidad (costras nasales, respiración acelerada, piloerección y temblor). La orina de estos animales se decoloró. Se presentaron alteraciones funcionales y morfológicas del hígado (incrementaron los niveles séricos de gamma GT, bilirrubina y colesterol, aumentaron los niveles de urobilinógeno urinario además de necrosis y distrofia hepática). En todos los animales se produjo inflamación y/o cambios epiteliales en la nariz y/o la laringe. Los animales que murieron prematuramente mostraron daño severo del hígado, riñón, timo, bazo y estómago. El LOAEC de este estudio fue 25 mg/m<sup>3</sup> (sin NOAEC).

En un estudio de BASF AG (1998), realizado de acuerdo con las guías 412 y 413 de la OCDE, ratas Wistar (16 por sexo y grupo) fueron expuestas por inhalación a 0, 0,5, 5 y 25 mg/m<sup>3</sup> de aerosoles líquidos de soluciones acuosas de butinodiol durante 6 horas/día, 5 días/semana. La mitad de los animales fueron expuestos durante 2 semanas (10 exposiciones, 15 días), y la otra mitad durante 4 semanas (20 exposiciones, 30 días). Se examinó la toxicidad sistémica (incluyendo las alteraciones neurofuncionales en los días 0, 8 o 18, y neuropatología) después de 10 o 20 exposiciones. Los efectos sistémicos se limitaron a un incremento del urobilinógeno en la orina en 2/5 machos y 2/5 hembras a la concentración más alta. Como no se observaron signos de alteraciones o lesiones de las funciones del hígado, los autores consideraron la concentración de 25 mg/m<sup>3</sup> como el NOAEC para la toxicidad sistémica. La exposición a concentraciones de 5 mg/m<sup>3</sup> y superiores mostró efectos dependientes de la dosis en el tracto respiratorio superior. No aparecieron signos de irritación en los animales de control excepto una inflamación traqueal en una hembra. El LOAEC para la metaplasia y la inflamación en este estudio fue de 5 mg/m<sup>3</sup>. El NOAEC para los efectos respiratorios fue de 0,5 mg/m<sup>3</sup>.

#### *Oral*

En un estudio de BASF AG (1992) de acuerdo con la guía 407 de la OCDE, se administró a ratas Wistar por sonda 0, 5, 10 y 20 mg/kg por día de butinodiol (disuelto en agua) durante 5 días consecutivos. El único efecto observado en este estudio fue un aumento significativo de

los niveles séricos de colesterol en machos a la dosis más alta. No se observaron alteraciones en las pruebas neurofuncionales (NOAEL 10 mg/kg/día).

Komsta *et ál.* (1989) administraron a ratas Sprague-Dawley 0, 1, 10 y 100 mg/kg por día de butinodiol (solución acuosa, por sonda) durante 14 días. Los animales de la dosis más alta mostraron signos clínicos de toxicidad, disminución de la ganancia de peso corporal, aumento del peso del hígado, alteraciones en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas además de un incremento significativo de los niveles séricos de colesterol y calcio. Las hembras desarrollaron anemia. No se vieron efectos en los grupos de la dosis intermedia y baja (NOAEL 10 mg/ kg día).

En un estudio de 4 semanas se administró por sonda butinodiol en solución acuosa a ratas Wistar (8 por sexo y grupo) en dosis diarias de 0, 1, 10 y 50 mg/kg durante 28 días (Jedrychowski, 1992b). A la dosis de 50 mg/kg por día hubo un aumento de la mortalidad y una disminución de la ganancia de peso corporal además de la aparición de anemia y leucocitosis. En esta dosis se produjo un aumento del peso del hígado y del riñón, mientras que en la dosis intermedia se observó aumento en el peso del hígado en las hembras expuestas a dicha dosis. Todos los animales del grupo de la dosis superior y algunos del grupo de dosis intermedia tuvieron lesiones histopatológicas del hígado. Estos hallazgos fueron interpretados por los autores como signos de hiperplasia hepática, aunque también pueden reflejar degeneración celular (ECB, 2005). Se observaron lesiones de la pulpa roja del bazo en

3/16 de los animales expuestos a 10 mg/kg/día y en 5/10 de los animales examinados en los grupos de dosis más altos. No aparecieron efectos en la dosis baja (LOAEL 10 mg/kg/día, NOAEL 1 mg/kg/día).

#### *Dérmica*

No hay estudios disponibles con exposición dérmica repetida.

### **Mutagenicidad**

#### ***Estudios in vitro***

Existen dos estudios en los que se investigó la actividad mutagénica en bacterias. El butinodiol no produjo efectos mutagénicos con y sin activación metabólica en las cepas de *Salmonella* TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 y TA1538 (BASF, 1981; NTP, 1998). Se obtuvieron también resultados negativos en dos pruebas *in vitro* de inducción de aberraciones cromosómicas en células de hámster V79 sin activación metabólica. En presencia de activación metabólica el resultado fue dudoso. En dos de tres ensayos independientes se detectó un ligero aumento de las aberraciones en las concentraciones tóxicas (CRR, 1989; 1991).

#### ***Estudios en humanos***

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos genotóxicos.

#### ***Estudios en animales***

La inyección intraperitoneal única de 17,5-70 mg/kg no indujo la formación de

micronúcleos en la médula ósea de ratones NMRI (RCC, 1998).

### **Carcinogenicidad**

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos cancerígenos.

En animales no se dispone de estudios adecuados.

### **Toxicidad para la reproducción**

#### ***Estudios en humanos***

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos sobre la reproducción o sobre el desarrollo.

#### ***Datos en animales***

##### Fertilidad

En un estudio de una generación, realizado por BASF AG (1999) de acuerdo con las guías 415 y 416 de la OCDE, se expuso a ratas Wistar (25 por sexo y grupo) por vía oral a agua potable con concentraciones de butinodiol de 0, 10, 80 y 500 mg/l (sobre 1, 7,6 y 40 mg/kg/día) antes del apareamiento (por lo menos 76 días) y durante el apareamiento, la gestación y la lactancia (hasta el día 21). Se examinaron todos los animales de la generación F<sub>0</sub> y la mayoría de las crías. Se seleccionaron un macho y una hembra de la generación F<sub>1</sub> por camada. Un total de 25 animales de cada sexo fueron expuestos a las mismas concentraciones en agua potable que sus progenitores hasta la maduración sexual y posteriormente fueron examinados.

Se observaron efectos significativos en la generación F<sub>0</sub> a concentraciones de butinodiol de 80 mg/l (7,6 mg/kg/día) y superiores. En esta dosis, se redujo la ingesta de agua y se incrementó el peso del hígado (solo en hembras) y del riñón (ambos sexos). Estos efectos fueron más marcados a 500 mg/l en donde también se observó en hembras un retraso en la ganancia de peso corporal y una reducción en el peso de las glándulas suprarrenales y del timo. No se apreciaron efectos evidentes en los parámetros de reproducción ni cambios hispatológicos en órganos.

En la descendencia el único efecto significativo fue una reducción de la ganancia de peso en las crías del grupo de dosis alta y cambios en el peso de los órganos (cerebro, timo y bazo). En la descendencia que fue criada hasta la maduración sexual no se observaron efectos a concentraciones de butinodiol de hasta 80 mg/l en agua potable. En el grupo de dosis alta se produjo una reducción significativa en el consumo de agua (ambos sexos), una reducción del consumo de alimentos y una disminución en la ganancia de peso corporal (más marcada en machos).

Los valores de LOAEL y NOAEL para toxicidad sistémica fueron de 7,6 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente. Los valores de LOAEL y NOAEL para la toxicidad para el desarrollo fueron de 40 mg/kg/día y 7,6 mg/kg/día, respectivamente.

### **Toxicidad para el desarrollo**

Hellwig *et al.* (1997) examinaron los efectos en el desarrollo de ratas Wistar

(18-22 por grupo) después de la exposición oral a dosis de 0, 10, 40 y 80 mg/kg/día de butinodiol en los días 6 a 15 de gestación (de acuerdo con la guía 414 de OCDE). En la dosis alta hubo evidencia de toxicidad maternal (reducción del consumo de alimentos, pérdida de peso corporal, una muerte prematura y un animal con signos clínicos de toxicidad). En los fetos se observó un incremento significativo en la proporción de fetos afectados por camada con decimocuarta costilla accesoria y pelvis renal dilatada y/o hidrouréter en el grupo expuesto a 80 mg/kg/día. La evaluación sobre la base de la incidencia fetal o incidencia en crías no reveló diferencias significativas. Los efectos observados entran dentro de los valores normales, por lo tanto, los hallazgos no se consideran un efecto relacionado con la sustancia (ECB, 2005). Para la toxicidad materna se obtuvieron unos valores de LOAEL y NOAEL de 80 mg/kg/día y 40 mg/kg/día, respectivamente. El NOAEL para la toxicidad para el desarrollo fue de 80 mg/kg/día.

### **RECOMENDACIÓN**

No hay datos suficientes en humanos para establecer un valor límite.

Si nos basamos en los datos con animales, no se espera que se produzcan efectos sistémicos (incluyendo neurotoxicidad) a concentraciones no irritantes, dado que no hubo signos claros de toxicidad sistémica incluso a altas concentraciones (el único efecto a 25 mg/m<sup>3</sup> fue incremento del urobilinógeno en la orina indicativo de efectos hepáticos, pero esto

no fue acompañado por otros efectos en el hígado).

Las pruebas de mutagenicidad en bacterias y una prueba *in vivo* (inducción de micronúcleos en ratones) dieron un resultado negativo. Los resultados en células de mamífero *in vitro* sobre aberraciones genéticas son negativos, mostrando resultados positivos solo en la concentración citotóxica. No existen estudios sobre carcinogenicidad con butinodiol.

Los estudios de inhalación y de vía oral con animales apoyan que los efectos sistémicos se producen solo en exposiciones más altas de las que causan irritación. Así, el NOAEL de 1 mg/kg/día (Jedrychowski *et ál.*, 1992b; BASF AG, 1999) corresponde a la exposición diaria por inhalación de 8h de 7 mg/m<sup>3</sup>, asumiendo un volumen de inhalación diario de 10 m<sup>3</sup>, 100% absorción y un peso corporal de 70 kg. Esta concentración está por encima del LOAEC de irritación de 5 mg/m<sup>3</sup> y es más de diez veces ma-

yor que el NOAEC de 0,5 mg/m<sup>3</sup> en el estudio BASF (1998).

En base a los estudios con animales, la irritación es el efecto crítico de la exposición por inhalación al butinodiol. El NOAEC de 0,5 mg/m<sup>3</sup> establecido en el estudio de BASF (1998) de inhalación en ratas se puede utilizar para obtener un VLA-ED<sup>®</sup>. No se considera necesario un factor de seguridad teniendo en cuenta la naturaleza del efecto (irritación) y que otros efectos solo se observan en niveles de exposición mucho más altos. Por lo tanto, el VLA-ED<sup>®</sup> propuesto para 8 horas es de 0,5 mg/m<sup>3</sup>. No hay datos disponibles para establecer un valor límite de exposición de corta duración.

No se recomienda la notación "vía dérmica". Sin embargo, debería considerarse que el butinodiol es un sensibilizante de la piel y que puro, humedecido o en soluciones acuosas concentradas es corrosivo o irritante de la piel.

A los niveles propuestos no se prevén dificultades de medición.

---

## BIBLIOGRAFÍA

Baadsgaard, O.; Jørgensen, J., 1985 Contact dermatitis to butin-2-diol 1,4 Contact Dermatitis, 13, 1985, 34.

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie, 1981. Bericht über die Prüfung von Butin-2-diol-1,4 im Ames-Test. Unpublished Report No. 78/848, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005.

BASF AG, 1992. Test study of the oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol (2-Butin-1,4-

diol) in rats – 5 administration by gavage in Aqua bidest., BG No. 117. Unpublished Report No. 11C0338/91040 on behalf of BG-Chemie, cited in BG-Chemie, 2005.

BASF AG, 1997. Butindiol - Subacute inhalation toxicity and neurotoxicity study in Wistar rats 5-day liquid aerosol exposure. Project No. 30I0226/95075 (on behalf of BG Chemie, Heidelberg, Germany), 1997.

BASF AG, 1998 Butindiol - Subacute inhalation toxicity and neurotoxicity study in

Wistar rats 28-day liquid aerosol exposure. Project No. 4010226/95108 (on behalf of BG Chemie, Heidelberg, Germany), 1998.

BASF AG, Toxikologie, 1999 Butindiol – extended one-generation reproduction toxicity study in Wistar rats, continuous administration in the drinking water Unpublished Report, Project No. 76R0226/95119, cited in BG-Chemie, 2005.

BASF AG, Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, 2001. Butindiol (CAS-Nr. 110-65-6) – Allergene Wirkung – Erfahrungen beim Menschen schriftliche Mitteilung an die BG-Chemie vom 26.04.2001, cited in BG-Chemie, 2005.

BG-Chemie, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, 2005. Butindiol, Nr. 117 Toxikologische Bewertungen, Programm zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Arbeitsstoffe, Ausgabe 06/05 Heidelberg, 2005.

Blaschke, V.; Reinecke, S.; Fuchs, T., 2001 Allergic contact dermatitis from 2-butin-1,4-diol Allergy, 56, 2001, 264-265.

CRR, Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG, 1989 Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells in vitro with butindiol. Unpublished Report, CRR Project 137406, on behalf of BG-Chemie, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005

CRR, Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG, 1991 Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells in vitro with butindiol. Unpublished Report, CRR Project 137406, First Amendment, on behalf of BG-Chemie, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005.

ECB, European Chemicals Bureau, 2005. European Union Risk Assessment Report: But-2-yne-1,4-diol. 1st Priority List, Vol. 54.EUR 21516 EN, European Commission, Joint Research Centre, 2005.

Greim, H., 2003. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 37. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2003.

Greim, H., 2006. Gesundheitsschädliche, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen.von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 40. Lfg.DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2006.

Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, 1966.Skin irritation and sensitization tests on guinea pigs.Report No. 152-66 (b).on behalf of Du Pont de Nemours and Company, NTIS/OTS 0571532, cited in BG-Chemie, 2005.

Hellwig, J.; Beth, M.; Klimisch, H.J., 1997. Developmental toxicity of 2-butin-1,4-diol following oral administration to the rat.Toxicology Letters, 92, 1997, 221-230, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005.

Hüls AG (Chemische Werke Hüls), 1985a. Prüfung der akuten Hautreizung von 1,4-Butindiol fest. Unpublished Report No. 0355, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005.

Hüls AG (Chemische Werke Hüls), 1985b. Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizung von 1,4-Butindiol

fest. Unpublished Report No. 0356, cited in BG-Chemie, 2005.

Hüls AG (Chemische Werke Hüls), 1985c. Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von 1,4-Butindiol fest. Unpublished Report No. 0357, cited in BG-Chemie, 2005 and Greim, 2003.

Jedrychowski, R.A.; Czajkowska, T.; Stetkiewicz, J.; Stetkiewicz, I., 1992a. Acute toxicity of 2-butyne-1,4-diol in laboratory animals. *Journal of Applied Toxicology*, 12, 1992, 113-115, cited in BG-Chemie, 2005 and Greim, 2003.

Jedrychowski, R.A.; Czajkowska, T.; Gorny, R.; Stetkiewicz, J.; Stetkiewicz, I., 1992b. Subacute oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 12, 1992, 117-122.

Knysheva, S.P., 1968. Biological effect and hygienic significance of 1,4-butyne-diol and 1,4-butanediol. *Hygiene and Sanitation*, 33, 1968, 41-47, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005.

Komsta, E.; Secours, V.E.; Chu, I.; Valli, V.E.; Morris, R.; Harrison, J.; Baranowski, E.; Villeneuve, D.C., 1989. Short-term toxicity of nine industrial chemicals. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 43, 1989, 87-94.

Malten, K.E., 1980. But-2-yne-1,4-diol, primary gloss improver and contact sensitizer in a nickel plating bath. *Contact Dermatitis*, 6, 1980, 286-287.

NTP, National Toxicology Program, 1998. NTP Database Search Application,

Studies on 2-Butyne-1,4-diol, Salmonella Study Summary.

RCC, Research & Consulting Company AG, 1990. Contact hypersensitivity to butin-2-diol-1,4 in albino ginea pigs, Maximisation test. Unpublished Report, RCC Project 263970 on behalf of BG-Chemie, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005 and Greim, 2003.

RCC, Research & Consulting Company AG, 1998. Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Butindiol. Unpublished Report, RCC-CCR Project 604000 on behalf of BASF AG, cited in BG-Chemie, 2005 and ECB, 2005.

RTI, Research Triangle Institute, Bioorganic Chemistry and Life Sciences, 2002. 2-Butyne-1,4-diol: Disposition and Metabolism in Rodents. Unpublished Report No. RTI/64U-6855/8P, cited in BG-Chemie, 2005.

SCOEL/SUM/159 March 2011. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for but-2-yne-1,4-diol.

Stasenkova, K.P.; Kochetkova, T.A., 1965a. Toxikologie von 1,4-Butindiol (Russian; German translation). *Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv.*, 7, 1965, 13-27, cited in Greim, 2006.

Stasenkova, K.P.; Kochetkova, T.A., 1965b. Toxicology of 1,4-butyne-diol. *Chemical Abstracts*, 63, 1965, 8946-8947, cited in Greim, 2006.