

# I U C L I D

# D a t a s e t

Existing Chemical	Substance ID: 96-48-0
CAS No.	96-48-0
EINECS Name	gamma-butyrolactone
EINECS No.	202-509-5
Molecular Formula	C4H6O2

Dataset created by: EUROPEAN COMMISSION - European Chemicals Bureau

This dossier is a compilation based on data reported by the European Chemicals Industry following 'Council Regulation (EEC) No. 793/93 on the Evaluation and Control of the Risks of Existing Substances'. All (non-confidential) information from the single datasets, submitted in the IUCLID/HEDSET format by individual companies, was integrated to create this document.

The data have not undergone any evaluation by the European Commission.

Creation date: 19-FEB-2000

Number of Pages: 87

Chapters: all

Edition: Year 2000 CD-ROM edition

Flags: non-confidential

**1.0.1 OECD and Company Information**

**Name:** ARCO CHIMIE FRANCE SNC.  
**Street:** BP 201  
**Town:** 13775 Fos sur Mer Cedex  
**Country:** France  
**Phone:** 3342475100  
**Telefax:** 3342054028  
**Telex:** ARCO COM

**Name:** BASF AG  
**Street:** Karl-Bosch-Str  
**Town:** 67056 Ludwigshafen  
**Country:** Germany

**Name:** Huels AG  
**Street:** Postfach  
**Town:** D-45764 Marl  
**Country:** Germany

**Name:** ISP Europe  
**Street:** 40 Alan Turing Road  
**Town:** GU2 5YF GUILDFORD  
**Country:** United Kingdom  
**Phone:** 0483 301757  
**Telefax:** 0483 302175  
**Telex:** none

**Name:** UCB-Chemicals  
**Street:** Pantsterschipstraat 207  
**Town:** 9000 Gent  
**Country:** Belgium  
**Phone:** 32 9 254 14 10  
**Telefax:** 32 9 254 14 11  
**Telex:** 11235

**1.0.2 Location of Production Site**

-

**1.0.3 Identity of Recipients**

-

**1.1 General Substance Information**

**Substance type:** organic  
**Physical status:** liquid

**1.1.1 Spectra**

-

## 1. General Information

**1.2 Synonyms**

.gamma.-BL

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

.gamma.-Butalactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

.gamma.-Butyrolactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

.gamma.-Butyryl lactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

.gamma.-Hydroxybutyric acid lactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

1,4-Butanolide

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

1-Oxacyclopentan-2-one

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

2(3H)-Furanone, dihydro- (8CI, 9CI)

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

2(3H)Furanone, Dihydro-

**Source:** ISP Europe GUILDFORD

2-Oxotetrahydrofuran

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

4,5-Dihydro-2(3H)-furanone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

4-Butanolide

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

4-Butyrolactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

4-Deoxytetronic acid

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

4-Hydroxybutanoic acid lactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

4-hydroxybutanoic acid, lactone

**Source:** Huels AG Marl

4-Hydroxybutyric acid lactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

AgsolEx BLO

**Source:** ISP Europe GUILDFORD

BLO

**Source:** ISP Europe GUILDFORD

Butanoic acid, 4-hydroxy-, .gamma.-lactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

Butyric acid lactone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

Butyrolacton

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

Butyrolactone

**Source:** ISP Europe GUILDFORD  
BASF AG Ludwigshafen

Dihydro-2(3H)-furanone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

dihydro-2(3H)-furanone

**Source:** Huels AG Marl

Dihydrofuran-2-one

**Source:** ISP Europe GUILDFORD

Tetrahydro-2-furanone

**Source:** BASF AG Ludwigshafen**1.3 Impurities**

-

**1.4 Additives**

-

**1.5 Quantity****Quantity** 50 000 - 100 000 tonnes**1.6.1 Labelling**

-

**1.6.2 Classification**

-

**1.7 Use Pattern****Type:** type**Category:** Non dispersive use

**Type:** type  
**Category:** Use resulting in inclusion into or onto matrix

**Type:** type  
**Category:** Wide dispersive use

**Type:** industrial  
**Category:** Agricultural industry

**Type:** industrial  
**Category:** Basic industry: basic chemicals

**Type:** industrial  
**Category:** Chemical industry: used in synthesis

**Type:** industrial  
**Category:** Electrical/electronic engineering industry

**Type:** industrial  
**Category:** Paints, lacquers and varnishes industry

**Type:** industrial  
**Category:** Personal and domestic use

**Type:** industrial  
**Category:** Photographic industry

**Type:** industrial  
**Category:** Textile processing industry

**Type:** industrial  
**Category:** other: foundry resins

**Type:** industrial  
**Category:** other: pharmaceutical synthesis

**Type:** industrial  
**Category:** other: printing

**Type:** use  
**Category:** Adhesive, binding agents

**Type:** use  
**Category:** Cleaning/washing agents and disinfectants

**Type:** use  
**Category:** Conductive agents

**Type:** use  
**Category:** Cosmetics

**Type:** use  
**Category:** Intermediates

**Type:** use  
**Category:** Laboratory chemicals

**Type:** use  
**Category:** Photochemicals

**Type:** use  
**Category:** Solvents

**Type:** use  
**Category:** other: acid donor for nylon dyeing

**Type:** use  
**Category:** other: foundry auxiliary

**Type:** use  
**Category:** other: synthesis of vitamins and pharmaceutical actives

### **1.7.1 Technology Production/Use**

-

### **1.8 Occupational Exposure Limit Values**

**Type of limit:** MAK (DE)  
**Limit value:**  
**Remark:** Kein MAK-Wert festgelegt.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(1)

**Type of limit:**  
**Limit value:**  
**Remark:** None  
**Source:** ISP Europe GUILDFORD

### **1.9 Source of Exposure**

**Remark:** Product not currently manufactured by ISP in the EEC. Sources of human exposure include: solvent residues in crops due to residues from agrochemical formulations; cosmetic preparations. However, environmental exposure in crops is likely to be low due to the inherent biodegradability of this material.  
**Source:** ISP Europe GUILDFORD

#### **1.10.1 Recommendations/Precautionary Measures**

-

#### **1.10.2 Emergency Measures**

-

#### **1.11 Packaging**

-

**1.12 Possib. of Rendering Subst. Harmless**

-

**1.13 Statements Concerning Waste**

-

**1.14.1 Water Pollution**

**Classified by:** KBWS (DE)  
**Labelled by:**  
**Class of danger:** 1 (weakly water polluting)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

**Classified by:** other: BASF  
**Labelled by:** other: BASF  
**Class of danger:** 1 (weakly water polluting)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

**1.14.2 Major Accident Hazards**

**Legislation:** Stoerfallverordnung (DE)  
**Substance listed:** no  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(2)

**1.14.3 Air Pollution**

**Classified by:** other: BASF  
**Labelled by:** other: BASF  
**Number:** 3.1.7 (organic substances)  
**Class of danger:** III  
**Remark:** Der Stoff wurde als endgueltig eingestuft dem VCI gemeldet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

**1.15 Additional Remarks**

**Remark:** Disposal: material can be safely disposed of by absorption/  
incineration. No harmful combustion products (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O).  
Transport: Product is shipped in steel drums, HDPE IBC's,  
and bulk tankers. Tremcard required due to flammability  
under ADR agreement.  
**Source:** ISP Europe GUILDFORD

**1.16 Last Literature Search**

-

**1.17 Reviews**

-

**1.18 Listings e.g. Chemical Inventories**

-

**2.1 Melting Point**

**Value:** = -43.5 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (3)

**2.2 Boiling Point**

**Value:** = 204 - 206 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (3)

**2.3 Density**

**Type:** density  
**Value:** = 1.128 g/cm3 at 20 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (3)

**2.3.1 Granulometry**

-

**2.4 Vapour Pressure**

**Value:** = .344 hPa at 20 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (4)

**Value:** 1 hPa at 35 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (3)

**Value:** = 3 hPa at 50 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (4)

**2.5 Partition Coefficient**

**log Pow:** = -.566  
**Method:** OECD Guide-line 107 "Partition Coefficient (n-octanol/water),  
Flask-shaking Method"  
**Year:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (5)

**log Pow:** = .298  
**Method:** other (calculated): Inkrementenmethode von Rekker mit  
Computerprogramm der Firma CompuDrug Ltd.  
**Year:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (6)

**2.6.1 Water Solubility**

**Value:** at 20 degree C  
**Qualitative:** miscible  
**pH:** 4 at 100 g/l and 20 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(5) (3)

**2.6.2 Surface Tension**

-

**2.7 Flash Point**

**Value:** 100 degree C  
**Type:** closed cup  
**Method:** other: DIN 51 758  
**Year:**  
**Remark:** Value: 100-101 degree C  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(3)

**2.8 Auto Flammability**

**Value:** 455 degree C  
**Method:** other: DIN 51 794  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(3)

**2.9 Flammability**

-

**2.10 Explosive Properties**

**Result:**  
**Remark:** Explosionsgrenzen in Luft: 2,7-15,6 Vol. %  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(3)

**2.11 Oxidizing Properties**

-

**2.12 Additional Remarks**

**Remark:** Gefaehrliche Reaktionen: Exotherme Reaktion mit starken Basen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(3)

### 3.1.1 Photodegradation

Type: air  
INDIRECT PHOTOLYSIS  
Sensitizer: OH  
Conc. of sens.: 500000 molecule/cm<sup>3</sup>  
Degradation: = 50 % after 6.7 day  
Method: other (calculated)  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: Rate Constant:  $2.4 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/molecule\*sec  
Source: BASF AG Ludwigshafen (7) (8)

Type:  
Method: other (measured)  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: Direct photolysis of liquid butyrolactone at 25 deg C resulted in the formation of allyl formate and cyclopropane from the triplet state and succinaldehyde from the singlet state.  
Source: BASF AG Ludwigshafen (9)

### 3.1.2 Stability in Water

Type:  
Method: other  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: no data are available  
Source: BASF AG Ludwigshafen

### 3.1.3 Stability in Soil

Type: other Radiolabel:  
Concentration:  
Cation exch. capac.  
Microbial biomass:  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: Based on a log Pow of 0.64, a soil adsorption coefficient of 53 can be calculated using an appropriate regression equation, indicating that butyrolactone will display moderate to high mobility in soil.  
Source: BASF AG Ludwigshafen (10) (11)

**Type:** other **Radiolabel:**  
**Concentration:**  
**Cation exch.**  
capac.  
**Microbial**  
biomass:  
**Method:**  
**Year:** GLP:  
**Test substance:**  
**Remark:** In basic soils, butyrolactone may exist as its free acid,  
hydroxy butyric acid, which is not expected to significantly  
adsorb to soil either.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (12)

**Type:** other **Radiolabel:**  
**Concentration:**  
**Cation exch.**  
capac.  
**Microbial**  
biomass:  
**Method:**  
**Year:** GLP:  
**Test substance:**  
**Remark:** In basic soils, butyrolactone may exist as its free acid,  
hydroxy butyric acid, which is not expected to significantly  
adsorb to soil either.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (12)

### 3.2 Monitoring Data (Environment)

**Type of measurement:**  
**Medium:** food  
**Remark:** Butyrolactone has been identified as a naturally occurring  
compound in chickpeas (<0.1%).  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (13)

**Type of measurement:**  
**Medium:** food  
**Remark:** Butyrolactone has been identified as a constituent of coffee  
aroma with concentration: 13.0 nmol - 1.3 mmol (solvent:  
MeOH).  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (14)

**Type of measurement:****Medium:** food**Remark:** Butyrolactone has been identified as a constituent of coffee aroma with concentration: 13.0 nmol - 1.3 mmol (solvent: MeOH).**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(14)

**3.3.1 Transport between Environmental Compartments****Type:****Media:****Method:** other**Year:****Remark:** The Henry's Law Constant is  $1.81 \cdot 10^{-5} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  at 25 deg C.**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(15)

**3.3.2 Distribution****Media:** other**Method:****Year:****Remark:** no data are available**Source:** BASF AG Ludwigshafen**3.4 Mode of Degradation in Actual Use****Remark:** no data are available**Source:** BASF AG Ludwigshafen**3.5 Biodegradation****Type:** aerobic**Inoculum:** activated sludge**Concentration:** 100 mg/l related to Test substance**Degradation:** ca. 62 - 90 % after 14 day**Method:** other: MITI-Test (BOD of THOD)**Year:****GLP:****Test substance:****Source:** BASF AG Ludwigshafen**Test condition:** Concentration of sludge: 30 mg/l

(16)

**Type:** aerobic  
**Inoculum:**  
**Degradation:** = 48 % after 12 day  
**Method:** other: Respirometrischer Test (Sapromat)  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** BSB des CSB bzw. BSB des TSB  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (17)

**Type:** aerobic  
**Inoculum:** other bacteria: BASF-Belebtschlamm  
**Degradation:** = 97 % after 13 day  
**Method:** other: Standversuch (TOC)  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Gut eliminierbar.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (17)

### 3.6 BOD5, COD or BOD5/COD Ratio

**Method:** other  
**Remark:** no data are available  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

### 3.7 Bioaccumulation

**Species:**  
**Exposure period:**  
**Concentration:**  
**BCF:**  
**Elimination:**  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** The log Pow of 0.64 indicates that butyrolactone will not bioaccumulate.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (11)

**Species:**  
**Exposure period:**  
**Concentration:**  
**BCF:** = 1.8  
**Elimination:**  
**Method:** other: calculated value  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (18)

**3.8 Additional Remarks**

-

**AQUATIC ORGANISMS****4.1 Acute/Prolonged Toxicity to Fish**

**Type:** static  
**Species:** Lepomis macrochirus (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** **Analytical monitoring:**  
**Method:** other: 13 Grad Celsius; pH: 7.5-8.2; belueftet.  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Nur eine Konzentration getestet (5000 ug/l, Nominalkonzentration); keine Wirkung auf Jungfische (ca. 10 cm) beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (19)

**Type:** static  
**Species:** Lepomis macrochirus (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:** yes  
**NOEC:** = 5  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Screening test for identification of agents with a selectivelethal effect on larval lampreys (Petromycon marinus). Only one concentration was tested using young fish (ca. 10 cm). Signs of distress, pathological symptoms or lethality were not observed.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** Butyrolactone; no data on purity of the compound (20)

**Type:** static  
**Species:** Leuciscus idus (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 96 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:** no  
**NOEC:** 100  
**LC0:** 220  
**LC50:** 220 - 460  
**LC100:** 460  
**Method:** other: Bestimmung der Wirkung von Wasserinhaltsstoffen auf Fische, DIN 38412 Teil 15  
**Year:** 1982 **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (21)

**Type:** static  
**Species:** Leuciscus idus (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 96 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:** no  
**NOEC:** 100  
**LC0:** 220  
**LC50:** 220 - 460  
**LC100:** 460  
**Method:** other: Bestimmung der Wirkung von Wasserinhaltsstoffen auf Fische, DIN38412 Teil 15  
**Year:** 1982 **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(21)

**Type:** static  
**Species:** Oncorhynchus mykiss (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** **Analytical monitoring:**  
**Method:** other: 13 Grad Celsius; belueftet; pH: 7.5-8.2  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Nur eine Konzentration getestet (5000 ug/l, Nominalkonzentration); keine Wirkung auf Jungfische (ca. 10 cm) beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(19)

**Type:** static  
**Species:** Petromyzon marinus  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** **Analytical monitoring:**  
**Method:** other: 13 Grad Celsius; pH: 7.5-8.2; belueftet.  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Nur eine Konzentration getestet (5000 ug/l, Nominalkonzentration); keine Wirkung auf Jungfische (ca. 8-13 cm) beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(19)

**Type:** static  
**Species:** Petromyzon marinus  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:** yes  
**NOEC:** = 5  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Screening test for identification of agents with a selectivelethal effect on larval lampreys (Petromyzon marinus). Only one concentration was tested using young fish (ca. 10 cm). Signs of distress, pathological symptoms or lethality were not observed.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** Butyrolactone; no data on purity of the compound (20)

**Type:** static  
**Species:** Ptychocheilus oregonensis (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** **Analytical monitoring:**  
**Method:** other: 14 Grad Celsius; pH= 7.2; belueftet  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Nur eine Konzentration getestet (10000 ug/l, Nominalkonzentration), keine Gleichgewichtsstoerungen und keine Todesfaelle beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (22)

**Type:** static  
**Species:** Ptychocheilus oregonensis (Fish, fresh water)  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:**  
**NOEC:** = 10  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Only exposure to 10 ppm butyrolactone was tested. At this concentration, loss of equilibrium or lethality was not observed.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** Butyrolactone (23)

**Type:** static  
**Species:** Salmo gairdneri (Fish, estuary, fresh water)  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:** yes  
**NOEC:** = 5  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Screening test for identification of agents with a selectivelethal effect on larval lampreys (Petromycon marinus). Only one concentration was tested using young fish (ca. 10 cm). Signs of distress, pathological symptoms or lethality were not observed.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** Butyrolactone; no data on purity of the compound

(20)

#### 4.2 Acute Toxicity to Aquatic Invertebrates

**Species:** other aquatic arthropod: Daphnia magna Straus  
**Exposure period:** 24 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:**  
**EC0:** = 500  
**EC50:** > 500  
**EC100:** > 500  
**Method:** Directive 84/449/EEC, C.2 "Acute toxicity for Daphnia"  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(24)

**Species:** other aquatic arthropod: Daphnia magna Straus  
**Exposure period:** 48 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:**  
**EC0:** = 500  
**EC50:** > 500  
**EC100:** > 500  
**Method:** Directive 84/449/EEC, C.2 "Acute toxicity for Daphnia"  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(24)

### 4.3 Toxicity to Aquatic Plants e.g. Algae

**Species:** Scenedesmus subspicatus (Algae)  
**Endpoint:**  
**Exposure period:** 72 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:**  
**EC50:** = 360  
**EC20 :** = 14  
**Method:** other: Scenedesmus-Zellvermehrungs-Hemmtest, DIN 38412 Teil 9, Bestimmung der Hemmwirkung von Wasserinhaltsstoffen auf Gruenalgen  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** EC90(72h) >500 mg/l.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (24)

**Species:** Scenedesmus subspicatus (Algae)  
**Endpoint:**  
**Exposure period:** 96 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:**  
**EC50:** = 79  
**EC20 :** = 20  
**Method:** other: Scenedesmus-Zellvermehrungs-Hemmtest, DIN 38412 Teil 9, Bestimmung der Hemmwirkung von Wasserinhaltsstoffen auf Gruenalgen  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** EC90(96h) >500 mg/l.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (24)

### 4.4 Toxicity to Microorganisms e.g. Bacteria

**Type:**  
**Species:** Pseudomonas putida (Bacteria)  
**Exposure period:** 17 hour(s)  
**Unit:** mg/l **Analytical monitoring:**  
**EC10:** > 10000  
**EC50:** > 10000  
**EC90 :** > 10000  
**Method:** other: Pseudomonas-Zellvermehrungs-Hemmtest, DIN 38412 Teil 8, zum Gelbdruck verabschiedet, Bestimmung der Hemmwirkung von Wasserinhaltsstoffen auf Bakterien  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (24)

**4.5 Chronic Toxicity to Aquatic Organisms****4.5.1 Chronic Toxicity to Fish**

-

**4.5.2 Chronic Toxicity to Aquatic Invertebrates**

Species: other  
Endpoint:  
Exposure period:  
Unit: Analytical monitoring:  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: no data are available  
Source: BASF AG Ludwigshafen

**TERRESTRIAL ORGANISMS****4.6.1 Toxicity to Soil Dwelling Organisms**

Type: other  
Species:  
Endpoint:  
Exposure period:  
Unit:  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: no data are available  
Source: BASF AG Ludwigshafen

**4.6.2 Toxicity to Terrestrial Plants**

Species:  
Endpoint:  
Expos. period:  
Unit:  
Method: other  
Year: GLP:  
Test substance:  
Remark: no data are available  
Source: BASF AG Ludwigshafen

**4.6.3 Toxicity to other Non-Mamm. Terrestrial Species**

**Species:** other: Coturnix coturnix  
**Endpoint:** mortality  
**Expos. period:**  
**Unit:** mg/kg bw  
**LD50 :** > 100  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Feeding study was not well documented; Single oral treatment  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone (25)

**Species:** other: Agelaius phoeniceus  
**Endpoint:** mortality  
**Expos. period:**  
**Unit:** mg/kg bw  
**LD50 :** > 100  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Feeding study was not well documented; Single oral treatment  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone (25)

**Species:** other: Sturnus vulgaris  
**Endpoint:** mortality  
**Expos. period:**  
**Unit:** mg/kg bw  
**LD50 :** > 100  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Feeding study was not well documented; Single oral treatment  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone (25)

**Species:** other  
**Endpoint:**  
**Expos. period:**  
**Unit:**  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** no data are available  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

**4.7 Biological Effects Monitoring**

**Remark:** no data are available  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

#### **4.8 Biotransformation and Kinetics**

**Type:** other  
**Remark:** no data are available  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

#### **4.9 Additional Remarks**

**Remark:** Aedes aegyptii (Larven): LC50(4h)=2500 mg/l (=0.25% v/v);  
statischer Test; destilliertes Wasser; 22-24 Grad C.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(26)

**5.1 Acute Toxicity****5.1.1 Acute Oral Toxicity**

Type: LD50  
Species: rat  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Value: 1800 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Source: BASF AG Ludwigshafen (27)

Type: LD50  
Species: rat  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Value: 1582 mg/kg bw  
Method: other: BASF-Test  
Year: GLP: no  
Test substance: as prescribed by 1.1 - 1.4  
Source: BASF AG Ludwigshafen (28)

Type: LD50  
Species: rat  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Value: = 1540 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP: no data  
Test substance: other TS  
Source: BASF AG Ludwigshafen  
Test substance: gamma-butyrolactone (29)

Type: LD50  
Species: mouse  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Value: = 1720 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Source: BASF AG Ludwigshafen (30)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:** 1260 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Stamm: NMRI/Han  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(31)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:** = 1720 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone

(29)

**Type:** other  
**Species:** rabbit  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:**  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Die einmalige orale Applikation von 1808 mg/kg Butyrolacton als 10 %ige waessrige Loesung fuehrte bei dem getesteten Kaninchen innerhalb von 6 Tagen zum Tod. Symptome waren Bauchlage, Apathie, Atonie, krampfartige Zuckungen, Atemnot, Speichelfluss. Die einmalige Applikation von 904 und 452 mg/kg an je 2 Tiere wirkte nicht letal. Syntome waren Apathie, Atonie, Seitenlage und Narkose.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Type:** other  
**Species:** cat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:**  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Die einmalige orale Applikation von 904 mg/kg fuehrte bei der getesteten Katze am darauffolgenden Tag zum Tod. Symptome waren Apathie, Atonie, Bauchlage, erschwerte Atmung, Speichel- fluss und Narkose. Die Sektion des Tieres ergab eine emphysem- artige Blaehung der Lunge, eine Verfettung der Leber und Nieren und eine erhebliche Dilatation der Harnblase. 452 mg/kg oral appliziert bewirkten bei 2 getesteten Tieren nach kurzer Zeit Taumeln, Apathie, Atonie, Seitenlage, Speichelfluss und Narkose. Nach 24 Stunden waren die Tiere wieder symptomfrei.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (28)

**Type:** other  
**Species:** cat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:**  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Die einmalige orale Applikation von 904 mg/kg fuehrte bei der getesteten Katze am darauffolgenden Tag zum Tod. Symptome waren Apathie, Atonie, Bauchlage, erschwerte Atmung, Speichelfluss und Narkose. Die Sektion des Tieres ergab eine emphysemartige Blaehung der Lunge, eine Verfettung der Leber und Nieren und eine erhebliche Dilatation der Harnblase. 452 mg/kg oral appliziert bewirkten bei 2 getesteten Tieren nach kurzer Zeit Taumeln, Apathie, Atonie, Seitenlage, Speichelfluss und Narkose. Nach 24 Stunden waren die Tiere wieder symptomfrei.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (28)

**5.1.2 Acute Inhalation Toxicity**

**Type:** LC50  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Exposure time:** 4 hour(s)  
**Value:** > 2.68 mg/l  
**Method:** OECD Guide-line 403 "Acute Inhalation Toxicity"  
**Year:** 1981 **GLP:** yes  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(32)

**Type:** LC50  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Exposure time:** 4 hour(s)  
**Value:** > 2.68 mg/l  
**Method:** OECD Guide-line 403 "Acute Inhalation Toxicity"  
**Year:** 1981 **GLP:** yes  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(33)

**Type:** LC50  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Exposure time:** 4 hour(s)  
**Value:** > 5.1 mg/l  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** yes  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** 10 rats were exposed to airborne concentrations of 5.1 mg/l (no other concentrations tested).. onlyThere were no mortalities throughout the 14-day observation period, and at necropsy, no abnormalities were found. Immediately after exposure, notable observations included shallow breathing, hypoactivity, disuse of limbs, prostration and clear discharge from nose. On post exposure day 2, all animals exhibited hyperactivity.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone; purity was 99.66% according to report

(34)

**Type:** other: IRT  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Exposure time:** 8 hour(s)  
**Value:**  
**Method:** other: Saettigungs-Zeittest  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Die 8 stuendige Exposition in einer bei 20 Grad Celsius mit Butyrolacton gesaettigten Atmosphaere wurde von den 6 getesteten Ratten symptomlos vertragen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

### 5.1.3 Acute Dermal Toxicity

**Type:** LD50  
**Species:** guinea pig  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:** < 5650 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Originalangabe: < 5 ml/kg  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(35)

**Type:** LD50  
**Species:** guinea pig  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Value:** > 5000 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone

(36)

**5.1.4 Acute Toxicity, other Routes**

**Type:** LD50  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** = 1000 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (37)

**Type:** LD50  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** 1582 mg/kg bw  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (38)

**Type:** LD50  
**Species:** rat  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** = 1000 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone (39)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** = 1100 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(37)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** = 990 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Beobachtungszeitraum 7 Tage; Stamm B6C3F1/BR;  
Originalangabe: 0.875 ml/kg  
male  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(40)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** 880 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Stamm: NMRI/Han  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(31)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** 1469 mg/kg bw  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Type:** LD50  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Value:** = 1100 mg/kg bw  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** other TS  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone

(39)

**Type:** other  
**Species:** mouse  
**Sex:**  
**Number of Animals:**  
**Vehicle:**  
**Route of admin.:** s.c.  
**Value:**  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Die Substanz wurde in waessriger Loesung den Tieren unter die Rueckenhaut gespritzt.  
100 mg/kg wurden von den Tieren symptomlos vertragen.  
500 mg/kg hatten Vergiftungserscheinungen zur Folge (Taumeln, Bauchlage, erschwerte Atmung)  
1000 mg/kg wirkten bei einem von 3 Tieren letal, Symptome waren Atemnot, Bauchlage.  
2500 mg/kg fuehrten bei allen getesteten Tieren zum Tod.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(41)

Type: LD50  
Species: mouse  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Route of admin.: i.v.  
Value: = 880 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance: as prescribed by 1.1 - 1.4  
Remark: Stamm: NMRI/Han  
Source: BASF AG Ludwigshafen (31)

Type: LDLo  
Species: rabbit  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Route of admin.: i.v.  
Value: = 500 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Source: BASF AG Ludwigshafen (37)

Type: LDLo  
Species: rabbit  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Route of admin.: i.v.  
Value: = 500 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP: no  
Test substance: other TS  
Source: BASF AG Ludwigshafen  
Test substance: gamma-butyrolactone (39)

Type: LDLo  
Species: mouse  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Route of admin.: other: parenteral  
Value: = 1600 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP:  
Test substance:  
Source: BASF AG Ludwigshafen (42)

Type: LDLo  
Species: mouse  
Sex:  
Number of  
Animals:  
Vehicle:  
Route of admin.: other: parenteral  
Value: = 1600 mg/kg bw  
Method:  
Year: GLP: no  
Test substance: other TS  
Source: BASF AG Ludwigshafen  
Test substance: gamma-butyrolactone (43)

## **5.2 Corrosiveness and Irritation**

### **5.2.1 Skin Irritation**

Species: rabbit  
Concentration:  
  
Exposure:  
Exposure Time:  
Number of  
Animals:  
PDII:  
Result: not irritating  
EC classificat.:  
Method: other: 24 Std., Kaninchenohr  
Year: GLP: no  
Test substance: as prescribed by 1.1 - 1.4  
Source: BASF AG Ludwigshafen (41)

Species: rabbit  
Concentration:  
  
Exposure:  
Exposure Time:  
Number of  
Animals:  
PDII:  
Result: not irritating  
EC classificat.:  
Method: other: BASF-Test  
Year: GLP: no  
Test substance: as prescribed by 1.1 - 1.4  
Source: BASF AG Ludwigshafen

(28)

Species: human  
Concentration:  
  
Exposure:  
Exposure Time:  
Number of  
Animals:  
PDII:  
Result: not irritating  
EC classificat.:  
Method: other: 24 Std., Oberarm  
Year: GLP: no  
Test substance: as prescribed by 1.1 - 1.4  
Source: BASF AG Ludwigshafen

(41)

### 5.2.2 Eye Irritation

Species: rabbit  
Concentration:  
Dose:  
Exposure Time:  
Comment:  
Number of  
Animals:  
Result:  
EC classificat.:  
Method: other: not mentioned  
Year: GLP: no  
Test substance: as prescribed by 1.1 - 1.4  
Remark: Schaedigungen an Cornea, Iris und den Konjunktiven, nach 7  
Tagen Rueckbildung bei Cornea und Iris.  
Source: BASF AG Ludwigshafen

(44)

**Species:** rabbit  
**Concentration:**  
**Dose:**  
**Exposure Time:**  
**Comment:**  
**Number of Animals:**  
**Result:** irritating  
**EC classificat.:**  
**Method:** other: BASF-Test  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (28)

**Species:** rabbit  
**Concentration:**  
**Dose:**  
**Exposure Time:**  
**Comment:**  
**Number of Animals:**  
**Result:** irritating  
**EC classificat.:**  
**Method:** Draize Test  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (45)

**Species:** rabbit  
**Concentration:**  
**Dose:**  
**Exposure Time:**  
**Comment:**  
**Number of Animals:**  
**Result:** irritating  
**EC classificat.:** irritating  
**Method:** other: Directives 84/449/EEC, B.5 and 91/325/EEC  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Draize scoring was performed 24 hr after application 100 ul:  
                   Total score:          39          Cornea score:          21.67  
                   Conjunctiva score: 12.67    Days to clear:      11.67  
  
                   Complete reversibility was obtained after 14 days on study.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** Butyrolactone (46) (47) (48)

### 5.3 Sensitization

-

**5.4 Repeated Dose Toxicity**

**Species:** rat **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std. /Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) 2.715 mg/l;  
4 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die Tiere vertrugen die 5-malige Exposition symptomlos.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** rat **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std. /Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) 2.715 mg/l;  
4 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die Tiere vertrugen die 5-malige Exposition symptomlos.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** other: FDRL  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 90 Tage  
**Frequency of treatment:** kontinuierlich  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 0.2; 0.4; 0.8 % im Futter (Je 20 maennl. und 20 weibl. Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt.)  
**Control Group:** yes, concurrent no treatment  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Waehrend der Behandlungsdauer wurden keine Veraenderungen im Verhalten der Tieren wie in deren Allgemeinzustand festgestellt. Futteraufnahme und Koerpergewichtsentwicklung waren von der Behandlung unbeeinflusst. Auch bei den haematologischen Untersuchungen, den Urinanalysen und den pathologischen Untersuchungen konnten keine Veraenderungen bei den Versuchstieren festgestellt werden.  
NOEL: 0.8 % im Futter  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(49)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** other: FDRL  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 90 Tage  
**Frequency of treatment:** kontinuierlich  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 0.2; 0.4; 0.8 % im Futter (Je 20 maennl. und 20 weibl. Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt.)  
**Control Group:** yes, concurrent no treatment  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Waehrend der Behandlungsdauer wurden keine Veraenderungen im Verhalten der Tieren wie in deren Allgemeinzustand festgestellt. Futteraufnahme und Koerpergewichtsentwicklung waren von der Behandlung unbeeinflusst. Auch bei den haematologischen Untersuchungen, den Urinanalysen und den pathologischen Untersuchungen konnten keine Veraenderungen bei den Versuchstieren festgestellt werden.  
NOEL: 0.8 % im Futter  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(49)

**Species:** rat **Sex:** male  
**Strain:** Sprague-Dawley  
**Route of admin.:** drinking water  
**Exposure period:** 4 Wochen  
**Frequency of treatment:** taeglich  
**Post. obs. period:** keine Angabe  
**Doses:** 3000 mg/kg KGW/Tag (2 % im Trinkwasser)  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Der Autor erklart die Vertraeglichkeit der hohen taeglichen Dosis, verglichen mit der akuten oralen LD50, mit dem schnellen Metabolismus der Substanz im Tierkoerper. Einmalige Dosis von 350 bzw. 750 mg/kg am Ende obiger Studie i.p. injiziert, bewirkte bei den ueber 4 Wochen mit 3000 mg/kg KGW/Tag behandelten Ratten im Vergleich zu den Kontrollratten eine Reduktion der Narkosedauer 58 bzw. 11 %.  
**Result:** Geringe Verminderung der Gewichtszunahme.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (50)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** Fischer 344  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 16 Tage  
**Frequency of treatment:** einmal taeglich, 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 75; 150; 300; 600; 1200 mg/kg  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 5 maennliche und weibliche Tiere wurden je Versuchsgruppe eingesetzt.  
In der 1200 mg/kg Dosisgruppe starben alle Tiere waehrend der ersten 3 Behandlungstage. In der 600 mg/kg Dosisgruppe starb ein maennliches Tier. Bei den weiblichen Tieren der 600 mg/kg Dosisgruppe war die Koerpergewichtsentwicklung signifikant reduziert. Als klinische Veraenderungen wurden in den beiden hohen Dosisgruppen Inaktivitaet oder Liegen mit unregelmaessiger Atmung beschrieben. Keine Veraenderungen werden in den anderen Dosisgruppen beschrieben.  
Die Studie diente als Range-finding-study fuer eine 13 Wochen und eine Kanzerogenitaetsstudie. Histologische Untersuchungen wurden nicht durchgefuehrt.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (51)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** Fischer 344  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 13 Wochen  
**Frequency of treatment:** 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 56; 112; 225; 450; 900 mg/kg  
**Control Group:** yes  
**NOAEL:** 225 mg/kg  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 10 maennliche und 10 weibliche Tiere wurde pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt. Alle Tiere der hoechsten Dosisgruppe starben bis zur 8. Versuchswoche. In den anderen Versuchsgruppen trat keine substanzbedingte Mortalitaet auf. Bei den maennlichen Tieren der 450 mg/kg Dosisgruppe waren das Koerpergewicht und die Koerpergewichtsentwicklung signifikant reduziert. Inaktivitaet wurde bei den Tieren der 225 und 450 mg/kg Dosisgruppe beschrieben. Pathologisch wurden keine auffaelligen Veraenderungen festgestellt. Die bei mikroskopischen Untersuchungen festgestellten Entzuendungen der Nasenmucosa bei den behandelten Tieren werden von den Autoren in Zusammenhang mit dem Reflux der Substanzloesung in den Nasenrachenraum nach Gavage gesehen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(51)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** Fischer 344  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 13 Wochen  
**Frequency of treatment:** 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 56; 112; 225; 450; 900 mg/kg  
**Control Group:** yes  
**NOAEL:** 225 mg/kg  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 10 maennliche und 10 weibliche Tiere wurde pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt. Alle Tiere der hoechsten Dosisgruppe starben bis zur 8. Versuchswoche. In den anderen Versuchsgruppen trat keine substanzbedingte Mortalitaet auf. Bei den maennlichen Tieren der 450 mg/kg Dosisgruppe waren das Koerpergewicht und die Koerpergewichtsentwicklung signifikant reduziert. Inaktivitaet wurde bei den Tieren der 225 und 450 mg/kg Dosisgruppe beschrieben. Pathologisch wurden keine auffaelligen Veraenderungen festgestellt. Die bei mikroskopischen Untersuchungen festgestellten Entzuendungen der Nasenmucosa bei den behandelten Tieren werden von den

Autoren in Zusammenhang mit dem Reflux der Substanzloesung  
in den Nasenrachenraum nach Gavage gesehen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (51)

**Species:** rat **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** i.p.  
**Exposure period:** 5 Applikationen  
**Frequency of treatment:** 3 Applikationen/Woche  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** 452; 904; 1130 mg/kg  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Bei allen Tieren der beiden hohen Dosisgruppen trat nach der Applikationen eine zumeist 5 Stunden anhaltende Narkose ein. In der hoechsten Dosierung starben 2 von 10 und in der mittleren Dosierung 2 von 15 Tieren.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (38)

**Species:** rat **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** oral unspecified  
**Exposure period:** 5 Applikationen  
**Frequency of treatment:** 3 Applikationen / Woche  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** 452: 904; 1130 mg/kg  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Bei den Tieren der beiden hohen Dosisgruppen trat nach jeder Applikation eine zumeist 5 Stunden anhaltende Narkose auf. In der hoechsten Dosisgruppe starben 2 von 10 Tieren. In den beiden niederen Dosisgruppen trat keine Letalitaet auf.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (38)

**Species:** mouse **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./ Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) 2.715 mg/l;  
10 Tiere wurden in den Versuch eingesetzt.  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Bei einem Teil der Mause bewirkten die Expositionen voruebergehend Taumeln und Seitenlage. 2 Tiere starben nach 4 bis 5 Expositionen, 2 weitere in der Nachbeobachtungszeit. Die Sektion der Tiere war ohne Befund. Auch in der mitgefuehrten Kontrollgruppe starben 4 von 10 Mausen, so dass die in der Versuchgruppe aufgetretene Letalitaet nicht eindeutig auf die Substanz zurueckzufuehren war.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** mouse **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./ Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) 2.715 mg/l;  
10 Tierewurden in den Versuch eingesetzt.  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Bei einem Teil der Mause bewirkten die Expositionen voruebergehend Taumeln und Seitenlage. 2 Tiere starben nach 4 bis 5 Expositionen, 2 weitere in der Nachbeobachtungszeit. Die Sektion der Tiere war ohne Befund. Auch in der mitgefuehrten Kontrollgruppe starben 4 von 10 Mausen, so dass die in der Versuchgruppe aufgetretene Letalitaet nicht eindeutig auf die Substanz zurueckzufuehren war.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** B6C3F1  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 16 Tage  
**Frequency of treatment:** einmal taeglich, 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 87; 175; 350; 700; 1400 mg/kg  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 5 maennliche und 5 weibliche Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt. In der 1400 mg/kg-Dosisgruppe starben alle Tiere. In den anderen Versuchsgruppen wurde keine substanzbedingte Mortalitaet festgestellt. Ab 350 mg/kg zeigten die Tiere jedoch Inaktivitaet und waren liegend, eine unregelmassige Atmung und Dyspnoe wurde beschrieben. Die Studie diente anscheinend als Range-finding-study fuer eine 13 Wochen und eine Kanzerogenitaetsstudie. Histologische Untersuchungen wurden nicht durchgefuehrt.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(51)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** B6C3F1  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 13 Wochen  
**Frequency of treatment:** einmal taeglich, 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 65; 131; 262; 525; 1050 mg/kg  
**Control Group:** yes  
**NOAEL:** 525 mg/kg  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 10 maennliche und 10 weibliche Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt. Aufgrund fehlerhafter Applikation starben 9 maennliche und 13 weibliche Tiere aus den Kontroll- und Versuchsgruppen. Substanzbedingt starben in der hoechsten Dosisgruppe ein weibliches und 3 maennliche Tiere. Die maennlichen Tiere der hoechsten Dosisgruppe zeigten ein verringertes Koerpergewicht. In den beiden hohen Dosisgruppen wurde nach der Gabe Inaktivitaet der Tiere beobachtet, dies wurde auch noch in der 262 mg/kg Dosisgruppe jedoch schwaecher ausgepraegt festgestellt. Pathologische Untersuchungen ergaben keine Organveraenderungen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(52)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** B6C3F1  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 16 Tage  
**Frequency of treatment:** einmal taeglich, 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 87; 175; 350; 700; 1400 mg/kg  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 5 maennliche und 5 weibliche Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt. In der 1400 mg/kg-Dosisgruppe starben alle Tiere. In den anderen Versuchsgruppen wurde keine substanzbedingte Mortalitaet festgestellt. Ab 350 mg/kg zeigten die Tiere jedoch Inaktivitaet und waren liegend, eine unregelmassige Atmung und Dyspnoe wurde beschrieben. Die Studie diente anscheinend als Range-finding-study fuer eine 13 Wochen und eine Kanzerogenitaetsstudie. Histologische Untersuchungen wurden nicht durchgefuehrt.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(51)

**Species:** rabbit **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm), 2.715 mg/l; 2 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die Tiere vertrugen die 5-malige Exposition symptomlos.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** rabbit **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm), 2.715 mg/l; 2 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die Tiere vertrugen die 5-malige Exposition symptomlos.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** cat **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) = 2.715 mg/l; 2 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die 5-malige, taeglich 6-stuendige Exposition bewirkte bei einer der beiden getesteten Katzen am 2., 3. und 5. Expositionstag Erbrechen, Hecheln und Taumeln. Das Koerpergewicht der Katzen blieb konstant. Kein Tier starb.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** cat **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) = 2.715 mg/l; 2 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die 5-malige, taeglich 6-stuendige Exposition bewirkte bei einer der beiden getesteten Katzen am 2., 3. und 5. Expositionstag Erbrechen, Hecheln und Taumeln. Das Koerpergewicht der Katzen blieb konstant. Kein Tier starb.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** dog **Sex:** male/female  
**Strain:** Beagle  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 90 Tage  
**Frequency of treatment:** kontinuierlich  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 0.2; 0.4; 0.8 % im Futter (Je 20 maennl. und 20 weibl. Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt.)  
**Control Group:** yes, concurrent no treatment  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Es trat keine Letalitaet auf. Waehrend der Versuchsdauer konnten keine Veraenderungen im Verhalten, wie im Allgemeinzustand der Tiere festgestellt werden. Keine behandlungsbedingten Veraenderungen wurden bei den haematologischen, klinisch-chemischen und Urinuntersuchungen festgestellt. Bei der Sektion der Tiere wurden keine pathologischen Veraenderungen gefunden.  
NOEL: 0.8 % im Futter  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(49)

**Species:** dog **Sex:** male/female  
**Strain:** Beagle  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 90 Tage  
**Frequency of treatment:** kontinuierlich  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 0.2; 0.4; 0.8 % im Futter (Je 20 maennl. und 20 weibl. Tiere wurden proVersuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt.)  
**Control Group:** yes, concurrent no treatment  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Es trat keine Letalitaet auf.  
Waehrend der Versuchsdauer konnten keine Veraenderungen im Verhalten, wie im Allgemeinzustand der Tiere festgestellt werden. Keine behandlungsbedingten Veraenderungen wurden bei den haematologischen, klinisch-chemischen und Urinuntersuchungen festgestellt. Bei der Sektion der Tiere wurden keine pathologischen Veraenderungen gefunden.  
NOEL: 0.8 % im Futter  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(49)

**Species:** guinea pig **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) 2.715 mg/l;  
2 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die Tiere vertrugen die 5-malige Exposition symptomlos.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** guinea pig **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 5 Tage  
**Frequency of treatment:** 6 Std./Tag  
**Post. obs. period:** 14 Tage  
**Doses:** bei 20 Grad Celsius gesaettigte Atmosph. (760 ppm) 2.715 mg/l;  
2 Tiere getestet  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die Tiere vertrugen die 5-malige Exposition symptomlos.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(28)

**Species:** mammal **Sex:**  
**Strain:**  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** 2 Applikationen (3 Std. + 8 Std.)  
**Frequency of treatment:** 12 Tage  
**Post. obs. period:** keine Angaben  
**Doses:** 2 - 2.1 mg/l  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Die zweimalige Exposition wurde von Katze, Kaninchen,  
Meerschweinchen und Ratte symptomlos getragen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(41)

### 5.5 Genetic Toxicity 'in Vitro'

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 102  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

**Type:** Ames test  
**System of testing:** S. typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** 20-minuetige Praeinkubation der Zellen bei 37 Grad C mit S-9 Mix oder 0.1 M PO4-Puffer.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (53)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TM 677  
**Concentration:** hoechste getestete Konzentration: 1000 ug/ml  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** genetischer Marker: 8-Azaguanin-Resistenz; Vorwaertsmutation;  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (54)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (55)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 100, TA 98, TA 1537  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (56)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538  
**Concentration:** getestet bis 2500 ug/Platte  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (57)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537  
**Concentration:** 0-500 ug/Platte  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (58)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (59)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
TA 92  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Praeinkubation  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (60)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1537, TA 1535, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (61)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1537, TA 100, TA 98  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (62)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1537, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (63)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (64)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (65)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (66)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Aktivierung mit S9 und Hepatozyten  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (67)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** S. typhimurium TA-1535, TA-1537, TA-98, TA-100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Preincubation assay (20 min, 37 degr. C, with/without S9-mix)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** 4-Butyrolactone (68) (69)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (64)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (65)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (66)

**Type:** Ames test  
**System of testing:** Salmonella typhimurium TA 98, TA 100  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Aktivierung mit S9 und Hepatozyten  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (67)

**Type:** Bacillus subtilis recombination assay  
**System of testing:** Bacillus subtilis  
**Concentration:** 22.6 mg/Platte (Originalangabe: 22.6 ul/Platte).  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** positive  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Testmatrix: Sporen, Metabolische Aktivierung mit:  
S9 Rattenleber: negativ  
S9 Fischleber (yellowtail): positiv  
S9 Muschel (japan. Muschel): negativ  
Die Autoren bewerten damit das Gesamtergebnis: positiv  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (70)

**Type:** Bacterial gene mutation assay  
**System of testing:** Escherichia coli WP2, WP2 uvrA  
**Concentration:** 0-100 ug/Platte  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (58)

**Type:** Cytogenetic assay  
**System of testing:** RL1-cells (epithelial-like cell line derived from rat liver)  
**Concentration:** 62.5; 125; 250 ug/ml (DMSO as solvent)  
**Metabolic activation:** without  
**Result:** negative  
**Method:** other: Dean B.J. & Hodson-Walker G.: Mutat. Res., 64, 329-337  
**Year:** 1979 **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** At 250 ug/ml, cell growth was inhibited by ca. 50%.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone (71) (72)

**Type:** Cytogenetic assay  
**System of testing:** CHO-Zellen (repair-defiziente Zelllinien)  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** no data  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** 2 UV-empfindliche Zelllinien (UV 4/UV 5) mit Defiziten beim "nucleotid excision repair", eine (EM9) mit Defizit bei "DNA-strand-break rejoining"; keine cytotoxische Wirkung; Expositionsdauer 24 Stunden.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (73)

**Type:** Cytogenetic assay  
**System of testing:** RL1-Zellen  
**Concentration:** 62.5; 125.0 und 250.0 ug/ml (vorgeloest in DMSO);  
**Metabolic activation:** without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** RL1-Zellen = epithelial Typ Zellen aus Rattenleber  
EC50 (Wachstum) = 250 ug/ml  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (74)

**Type:** Cytogenetic assay  
**System of testing:** CHO-Zellen  
**Concentration:** Dosen bis zu 4900 ug/ml getestet  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** positive  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Brueche am X-Chromosom  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (75) (76)

**Type:** HGPRT assay  
**System of testing:** V79-Zellen  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (77)

**Type:** Sister chromatid exchange assay  
**System of testing:** CHO-Zellen  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** positive  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (78) (79)

**Type:** Unscheduled DNA synthesis  
**System of testing:** HeLa S3 Zellen  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (80)

**Type:** other: Cell transformation assay  
**System of testing:** BHK-21 Zellen  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** positive  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (81)

**Type:** other: DNA-Repair-Test (Pol A)  
**System of testing:** Escherichia coli  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** without  
**Result:** ambiguous  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (82)

**Type:** other: DNA-Repair-Test (Rec A-)  
**System of testing:** Escherichia coli  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (83)

**Type:** other: DNA-Repair-Test (Rec A-/Pol A-)  
**System of testing:** Escherichia coli WP2 WP67 CN871  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (84)

**Type:** other: DNA-Repair-Test (Rec A-/Pol-)  
**System of testing:** Escherichia coli WP2 WP67uvrA pol A  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (85)

**Type:** other: Diphtherie Toxin Resistenz Test (HTDipr)  
**System of testing:** menschliche Fibroblasten  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (86)

**Type:** other: Forward Mutation  
**System of testing:** Schizosaccharomyces pombe P1  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (87)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae T1, T2  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** no data  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf mitotisches crossing over  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (88)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae T3, T4  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Repair defizienter Staemme  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (88)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae D7  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Induktion mitotischer Genkonversionen  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(89)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae D4  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Induktion mitotischer Genkonversionen  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(90)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae XI-185-14C  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** ambiguous  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Induktion von Reversionen  
Erhoehung aber keine Verdopplung der Revertanten  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(91)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae D6  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Induktion von mitotischer Aneuploidie  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(92)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae JD1  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Induktion mitotischer Genkonversionen  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(93)

**Type:** other: Genmutationstest  
**System of testing:** Saccharomyces cerevisiae rad.  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefung auf Wachstumshemmung bei Wild-Typen im Vergleich zu rad (repair deficient) Typen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(94)

**Type:** other: Microtiter Fluktuationstest  
**System of testing:** Escherichia coli WP2 uvrA Salmonella typhimurium TA 98, TA 1535, TA 1537  
**Concentration:** 10, 100, 1000 mg/l  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(95)

**Type:** other: Phagen Induktions Test  
**System of testing:** Escherichia coli  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** no data  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(96)

**Type:** other: Rueckmutation  
**System of testing:** Escherichia coli WP2  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** with and without  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Praeinkubation (30 min/30 Grad C)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(97)

**Type:** other: SOS-Chromotest  
**System of testing:** E. coli PQ 37  
**Concentration:** no data  
**Metabolic activation:** no data  
**Result:** negative  
**Method:** other: Quillardet P. and Hoffnung M.: Mutat. Res., 147, 65-78  
**Year:** 1985 **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Result:** IF < 0.00006 (increase of the induction factor per nanomole test compound). Test compounds with induction factors below 1.5 were considered to be "inactive" in inducing the SOS-repair system.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** 4-Butyrolactone

(98) (99)

**Type:** other: SOS-Chromotest  
**System of testing:** E. coli PQ 37  
**Concentration:**  
**Metabolic activation:** no data  
**Result:** negative  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(100)

**5.6 Genetic Toxicity 'in Vivo'**

**Type:** Cytogenetic assay  
**Species:** mouse **Sex:** male  
**Strain:** NMRI  
**Route of admin.:** i.p.  
**Exposure period:** einmalig  
**Doses:** 100, 200, 400 mg/kg KGW (jeweils 6 Tiere pro Dosis und Kontrollgruppe)

**Result:**  
**Method:** other: Durchflusscytophotometrie Bestimmung diploider Spermien.

**Year:** **GLP:**

**Test substance:**

**Result:** negativ  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(101)

**Type:** Drosophila SLRL test  
**Species:** Drosophila melanogaster **Sex:** male  
**Strain:** other: Canton-S  
**Route of admin.:** other: oral feed or injection  
**Exposure period:** 72 hours  
**Doses:** 2 or 2.8% (oral feed); 1.5% (injection)  
**Result:**  
**Method:** other: Zeiger E.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 407, 387-394  
**Year:** 1983 **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Original doses: 20,000 and 28,000 ppm (oral feed, solvent: water); 15,000 ppm (injection, solvent: 0.7% NaCl)  
**Result:** = negative (no evidence for mutagenicity)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** 4-Butyrolactone; 99.5% pure, according to Fluka Chem. Co.

(102)

**Type:** Drosophila SLRL test  
**Species:** Drosophila melanogaster **Sex:** male  
**Strain:** other: Berlin K oder y mei-9a mei-41D5  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 3 Tage  
**Doses:** 0.1 und 0.2 %  
**Result:**  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefsubstanz vorgeloest in DMSO (2 %)  
**Result:** negativ  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(103)

**Type:** Drosophila SLRL test  
**Species:** Drosophila melanogaster **Sex:** male  
**Strain:** other: Berlin K oder y mei-9a mei-41D5  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 3 days  
**Doses:** 0.1 und 0.2 %  
**Result:**  
**Method:**  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Remark:** Test agent was dissolved in DMSO (2 %)  
**Result:** = negative  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone

(104)

**Type:** Micronucleus assay  
**Species:** mouse **Sex:** female  
**Strain:** other: B6C3F1/BR  
**Route of admin.:** i.p.  
**Exposure period:** 2-mal im Abstand von 24 Stunden  
**Doses:** ca. 0.50 und 0.79 mg/kg KGW/Tag  
**Result:**  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Dosierungen entsprechen 50 und 80% der LD50 (i.p.) von  
0.99 mg/kg KGW (Originalangabe 0.44 und 0.7 ml/kg KGW/Tag  
vorgeloest in ca. 5 ul DMSO);  
**Result:** negativ  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(105) (40)

**Type:** Micronucleus assay  
**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** CD-1  
**Route of admin.:** i.p.  
**Exposure period:** 2 mal im Abstand von 24 Stunden  
**Doses:** 0.125, 0.25, 0.5 mg/kg KGW/Tag  
**Result:**  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Originalangabe: 0.11, 0.22, 0.44 ml/kg; Pruefsubstanz  
vorgeloest in DMSO  
**Result:** negativ  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(106)

**Type:** other: White/white+ eye mosaic assay  
**Species:** Drosophila melanogaster **Sex:** female  
**Strain:** other: Cross C-1; C-2; C-3; C-4  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** 30 min  
**Doses:** ca. 4305; 8609 mg/l (original concentrations: 50; 100 mM)  
**Result:**  
**Method:** other: Vogel E.W. & Zijlstra J.A.: Mutat. Res., 180, 189-200  
**Year:** 1987 **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Result:** = negative  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** j-Butyrolactone [CAS No. 96-48-0]

(107)

### 5.7 Carcinogenicity

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** other: XVII/G  
**Route of admin.:** dermal  
**Exposure period:** lebenslang  
**Frequency of treatment:** 2 mal/Woche  
**Post. obs. period:** lebenslang  
**Doses:** 1 Tropfen einer 1 % Loesung in Aceton (30 Tiere in der Dosisgruppe;)  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Applikationsort: Nacken; 17 Tiere in der Loesemittelkontrolle, 44 Tiere unbehandelt;  
**Result:** keine Hauttumoren, leicht erhoekte Lungentumorinzidenz im Vergleich zur Loesemittelkontrolle  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(108)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** other: ICR/Ha  
**Route of admin.:** dermal  
**Exposure period:** 42 Wochen  
**Frequency of treatment:** 3 mal/Woche  
**Post. obs. period:** keine Angabe  
**Doses:** 10 mg/Tier  
**Result:**  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Die Studie ist unzureichend dokumentiert.  
**Result:** 2/30 Tiere Papillome; Bewertung des Autors: negativ  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(109)

**Species:** mouse **Sex:** male  
**Strain:** other: Swiss-Millerton (ICR/Ha)  
**Route of admin.:** dermal  
**Exposure period:** lebenslang  
**Frequency of treatment:** 3 mal/Woche  
**Post. obs. period:** keine Angabe  
**Doses:** 0.1 ml 10 %ige Loesung in Aceton (30 Tiere untersucht)  
**Result:**  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Result:** Bei einer mittleren Ueberlebenszeit von 495 Tagen fanden sich keine Hauttumoren und keine lokalen Reizungen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(110)

**Species:** mouse **Sex:** male  
**Strain:** other: Swiss-Millerton (ICR/Ha)  
**Route of admin.:** dermal  
**Exposure period:** lebenslang  
**Frequency of treatment:** 3 mal/Woche  
**Post. obs. period:** keine Angabe  
**Doses:** 0.1 ml 10 %ige Loesung in Benzol (30 Tiere in der Testgruppe)  
**Result:**  
**Control Group:** no data specified  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** 150 Tiere in der Loesemittelkontrollgruppe  
**Result:** keine gegenueber der Loesemittelkontrolle erhoehte Haut-tumorinzidenz  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(111)

## 5. Toxicity

date: 19-FEB-2000  
Substance ID: 96-48-0

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** Fischer 344  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** keine Angabe  
**Frequency of treatment:** keine Angabe  
**Post. obs. period:** keine Angabe  
**Doses:** m: 112 und 225 mg/kg KGW, f: 225 und 450 mg/kg KGW in Maisoel  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Liegt bisher nur als Statusbericht vor, keine substanzbedingte Erhoehung der Tumorzinzidenz.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(112)

**Species:** rat **Sex:** male  
**Strain:** other: White  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 7.5 Monate  
**Frequency of treatment:** 4-6 mal, Intervall nicht angegeben  
**Post. obs. period:** 18-28 Monate  
**Doses:** 100-600 mg/kg KGW Einzeldosis, 450-1700 mg/kg KGW Gesamtdosis  
**Result:**  
**Control Group:** no  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Wegen der geringen Tierzahl (1 Tier/Dosis), des nicht nachzuvollziehenden Dosierungsspektrums und fehlender Daten aus Kontrollkollektiven sowie aufgrund der Tatsache, dass GBL durch Destillation aus einem nicht definierten Gemisch mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan gewonnen wurde und die Reinheit lediglich durch den Siedepunkt dokumentiert wurde, wird die Studie als nicht valide erachtet.  
**Result:** 5/7 breites Tumorspektrum  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(113)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** Fischer 344  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 2 Jahre  
**Frequency of treatment:** einmal taeglich, 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** male: 112; 225 mg/kg ; female: 225; 450 mg/kg  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Es wurden je 50 Tiere pro Geschlecht und Versuchsgruppe eingesetzt.  
Bei den weiblichen Tieren der 450 mg/kg Dosisgruppe wurde ein verringertes Koerpergewicht beschrieben. Keine signifikanten klinischen Veraenderungen wurden festgestellt, auch keine signifikanten Veraenderungen der Ueberlebenzeit traten auf. Es wurde keine erhoehrte Inzidenz neoplastischer und nicht neoplastischer Veraenderungen festgestellt. Ein negativer Trend in der Inzidenz von Cysten, Ademona der Mammadruese und Cysten des Pars distalis der Hypophose bei den weiblichen Tieren wird von den Autoren als substanzbedingt angesehen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(51)

**Species:** rat **Sex:** male/female  
**Strain:** Fischer 344  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 2 years  
**Frequency of treatment:** once daily, 5 days/week  
**Post. obs. period:** none  
**Doses:** males: 112; 225 mg/kg ; females: 225; 450 mg/kg  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Result:** 50 rats/sex/dose group were used. Reduced body weight was observed with females of the 450 mg/kg group. No significant effects on clinical parameters or survival were found. Increased incidences of neoplastic or non-neoplastic lesions were not observed. In males of the high-dose group, a decreased incidence of leukemia was found. Decreased incidences of mammary tumors and cysts of the hypophysal pars distalis observed in female treatment groups were regarded to be related to butyrolactone exposure.  
  
In conclusion, the rat study gives "no evidence of carcinogenicity" by gamma-butyrolactone.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-Butyrolactone

(114) (115)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** B6C3F1  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** keine Angabe  
**Frequency of treatment:** keine Angabe  
**Post. obs. period:** keine Angabe  
**Doses:** 262 und 525 mg/kg KGW  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Liegt bisher nur als Statusbericht vor, keine substanzbedingte Erhoehung der Tumorinzidenz.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(112)

**Species:** mouse **Sex:** male  
**Strain:** NMRI  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 78 Wochen  
**Frequency of treatment:** 1 mal/Woche  
**Post. obs. period:** 126 Wochen  
**Doses:** 750 mg/kg in Sojaoel  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Keine signifikante Differenz in der Tumorfrequenz (hauptsaechlich Lymphome und Lungenadenome) zur Loesemittelkontrolle; Nach 26 Wochen 17/95 Tiere, nach 52 Wochen 14 weitere Tiere und nach 126 Wochen die letzten ueberlebenden Tiere getoetet.  
**Result:** keine pathomorphologischen Veraenderungen, keine substanzbedingten Tumoren.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(116)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** other: XVII/G  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** lebenslang  
**Frequency of treatment:** 2 mal/Woche  
**Post. obs. period:** lebenslang  
**Doses:** 2 mg/Tier (36 Tiere in der Dosisgruppe;)  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Pruefsubstanz vorgeloest in Wasser; 33 Tiere in der Negativkontrolle, 36 Tiere in der Positivkontrolle (Methylcholanthren); 44 Tiere unbehandelt;  
**Result:** keine substanzbedingten Tumoren  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(108)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** B6C3F1  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 2 Jahre  
**Frequency of treatment:** einmal taeglich, 5 Tage/Woche  
**Post. obs. period:** keine  
**Doses:** 262; 525 mg/kg  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** Je 50 maennliche und 50 weibliche Tiere wurden pro Versuchs- und Kontrollgruppe eingesetzt. Die Koerpergewichtsentwicklung sowohl der maennl. wie auch weibl. Tiere beider Dosisgruppen war signifikant reduziert. Die Ueberlebenszeit der maennlichen Tiere der hohen Dosisgruppe war signifikant verringert, die der weiblichen Tiere und der Tiere der niederen Dosisgruppe entsprach der Kontrolle. Die Behandlung hatte bei den maennlichen Tiere nach der Applikation einen zeitweise sedierenden Effekt und fuehrte danach zu Aggressivitaet. Eine statistisch erhoehrte Inzidenz von fokalen Hyperplasien im Nebennierenmark der maennlichen Tiere der unteren Dosisgruppe und ein marginal vermehrtes Auftreten von Phaeochromocytomen wurde beschrieben. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit der Substanzgabe, und geben als Grund fuer eine fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung die verringerte Ueberlebenszeit der maennlichen Tiere der hohen Dosisgruppe an. Bei den behandelten weiblichen Tieren wurde keine erhoehrte Inzidenz der proliferativen Laesioen des Nebennierenmarks festgestellt. Das Auftreten von neoplastischen Veraenderungen der Leber war bei den behandelten Tieren verringert.

Die Autoren sprechen aufgrund der neoplastischen Veraendungen bei den maennlichen Maeusen von einem "equivocal evidence of carcinogenic activity".

**Source:** BASF AG Ludwigshafen (117)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** B6C3F1  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 2 years  
**Frequency of treatment:** once daily, 5 days/week  
**Post. obs. period:** none  
**Doses:** 262; 525 mg/kg  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:** other  
**Year:** **GLP:** no data  
**Test substance:** other TS  
**Result:** 50 mice/sex/dose group were used. Treatment at both dose levels resulted in a significant decrease in body weight gain. Survival was significantly reduced in males of the high-dose group. Males responded to treatment with transientsedation and aggressive behaviour.

In the adrenals of low-dose group males, a significantly increased incidence of focal hyperplasia was found; also the incidence of phaeochromocytomas was marginally elevated. Both findings were regarded to be related to treatment; according to the authors, the missing dose-response relationship may be explained by the poor survival rate of high-dose group males. The incidences of proliferative lesions of the adrenal gland were not increased in female treatment groups.

In male treatment groups, incidences of Harderian gland and liver tumors were significantly decreased.

Based on the neoplastic changes found in male mice, the authors judge the study to give "equivocal evidence of carcinogenic activity".

**Source:** BASF AG Ludwigshafen  
**Test substance:** gamma-butyrolactone (114) (115)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** C3H  
**Route of admin.:** oral feed  
**Exposure period:** Tag 24 bis Lebensende  
**Frequency of treatment:** taeglich  
**Post. obs. period:** lebenslang  
**Doses:** 1000 mg/kg Futter, entspr. 3 mg/Tier/Tag (60 Tiere in der Dosisgruppe)  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** 139 Tiere unbehandelt;  
**Result:** keine substanzbedingten Tumoren  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(108)

**Species:** rat **Sex:** male  
**Strain:** Wistar  
**Route of admin.:** s.c.  
**Exposure period:** 61 Wochen  
**Frequency of treatment:** 2 mal/Woche  
**Post. obs. period:** 100 Wochen  
**Doses:** 2.0 mg als oelige Loesung (5 Tiere untersucht)  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** Testsubstanz gereinigt durch Destillation, vorgeloest in Erdnussoel;  
**Result:** Es wurden keine Tumoren beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(118)

**Species:** mouse **Sex:** female  
**Strain:** Swiss Webster  
**Route of admin.:** s.c.  
**Exposure period:** 4 Wochen  
**Frequency of treatment:** 3 mal/Woche  
**Post. obs. period:** 18 Wochen  
**Doses:** 5 ug GBL in 0.1 ml Tricaprylin (16 Tiere in der Dosisgruppe)  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** keine Tumoren beobachtet  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(119)

**Species:** mouse **Sex:** male/female  
**Strain:** other: XVII/G  
**Route of admin.:** s.c.  
**Exposure period:** 8 Tage  
**Frequency of treatment:** 1., 4. und 8. Lebenstag  
**Post. obs. period:** lebenslang  
**Doses:** 1 ug/Tier (34 Tiere in der Dosisgruppe)  
**Result:**  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:**  
**Remark:** 44 Tiere unbehandelt;  
**Result:** keine substanzbedingten Tumoren  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(108)

### 5.8 Toxicity to Reproduction

-

### 5.9 Developmental Toxicity/Teratogenicity

**Species:** rabbit **Sex:** female  
**Strain:** Himalayan  
**Route of admin.:** inhalation  
**Exposure period:** Tag 7 bis 19 post insemination  
**Frequency of treatment:** 6 Std/Tag  
**Duration of test:** bis zum 29.Traechtigkeitstag  
**Doses:** 0.5 (Dampf), 1.4, 5.0 (Dampf-Aerosol-Gemisch) mg/l  
**Control Group:** yes, concurrent no treatment  
**NOAEL Maternalt.:** = 5 mg/l  
**NOAEL Teratogen.:** = 5 mg/l  
**Method:** OECD Guide-line 414 "Teratogenicity"  
**Year:** 1981 **GLP:** yes  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Result:** There were no substantial, substance-related effects in the dams concerning body weight, body weight change, uterine weights, corrected body weight change, clinical and necropsy observations up to and including concentration of 5 mg/l. There were no differences of biological relevance between the control and the substance-treated groups in conception rate, mean number of corpora lutea, total implantations, resorptions and live fetuses, fetal sex ratio or in the values calculated for the pre- and the postimplantation losses.  
No concentration- and/or substance-related differences were recorded for placental and fetal body weights. The external, soft tissue and/or skeletal examination of the fetuses revealed no differences between the control and the substance-treated groups which might be related to the test substance administration.  
Thus, under the conditions of this study, gamma-Butyrolactone caused no signs of maternal toxicity and no signs of embryo-/fetotoxicity up to and including a concentration of 5 mg/l. There were no indications of teratogenic effects which could be causally related to the test substance administration.

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(120)

**Species:** rat **Sex:** female  
**Strain:** Sprague-Dawley  
**Route of admin.:** gavage  
**Exposure period:** 6.-15. Gestationstag  
**Frequency of treatment:** taeglich  
**Duration of test:**  
**Doses:** 10, 50, 125, 250, 500 mg/kg KGW/Tag (10 Tiere/Gruppe)  
**Control Group:** yes  
**Method:**  
**Year:** **GLP:**  
**Test substance:** as prescribed by 1.1 - 1.4  
**Remark:** Nach Aussage des Autors: Keine Embryotoxischen Effekte zu beobachten;  
**Result:** Maternale Tox.: keine Unterschiede zur Kontrolle in Bezug auf Koerpergewicht, Wasser- und Futteraufnahme  
 Fruchtschaedigende Wirkung: leicht vermindertes Placentagewicht, leicht erhoelte Foetengewichte;  
 Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe bei Corpora lutea, Gesamtimplantationen, bei dem Verhaeltnis lebende/tote Foeten bei Resorptionen sowie bei Prae- und Postimplantationsverlusten. Keine substanzbedingten Missbildungen an den inneren Organen und am Skelett.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(121)

### 5.10 Other Relevant Information

**Type:** adsorption  
**Remark:** The permeation of gamma-butyrolactone through living human skin was assessed. For this purpose, skin samples were taken from healthy females during plastic surgery, viability determined by measurement of DNA synthesis, and calibration of skin permeability was performed using radiolabelled water.

Mean permeability constant = 1.1 g/m<sup>2</sup>/hr or 1.0 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>/hr, equivalent to 0.0001 cm/hr

Results of the viability assay suggest an inhibition of epidermal DNA synthesis after 2-hr exposure of skin to butyrolactone (13 vs. 31 BrdU-pos. cells/field; 1 field containing ca. 375 cells; 2 fields counted).

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(122)

**Type:** Biochemical or cellular interactions  
**Remark:** Gamma-Butyrolacton zeigt keine Alkylierungsreaktionen mit Guanosin, RNA, nativer und denaturierter DNA und 4-(p-Nitrobenzyl)-pyridin.

**Source:** BASF AG Ludwigshafen

(123)

- Type:** Metabolism  
**Remark:** Gamma-Butyrolacton (GBL) wird im Rattenorganismus rasch zu Gamma-Hydroxybuttersaeure (GHB) metabolisiert. In vitro betrug die Halbwertszeit im Rattenblut < 1 min. In vivo wurde <sup>14</sup>C-Carboxyl-markiertes GBL und GHB schnell zu <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> metabolisiert. Das Maximum der <sup>14</sup>C-Konzentration in der Atemluft der Tiere trat bei GBL nach 20 min bei GHB nach 15 min auf.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (124) (125)
- Type:** Metabolism  
**Remark:** Ratten, 40 mg/kg i.p., [1-<sup>14</sup>C] oder [4-<sup>14</sup>C]-Hydroxybutyrat, 66 % der Radioaktivitaet wurden als CO<sub>2</sub> mit der Atemluft innerhalb von 6 Stunden ausgeschieden. Weitere 10-20 % ueber die naechsten 18 Stunden. Es wurden keine Unterschiede in der CO<sub>2</sub>-Abatmung nach der Gabe von [1-<sup>14</sup>C]-Hydroxybutyrat gesehen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (126)
- Type:** Metabolism  
**Remark:** Ratten, 40 mg/kg i.p., [1-<sup>14</sup>C] oder [4-<sup>14</sup>C]-Hydroxybutyrat, 66 % der Radioaktivitaet wurden als CO<sub>2</sub> mit der Atemluft innerhalb von 6 Stunden ausgeschieden. Weitere 10-20 % ueber die naechsten 18 Stunden. Es wurden keine Unterschiede in der CO<sub>2</sub>-Abatmung nach der Gabe von [1-<sup>14</sup>C]-Hydroxybutyrat gesehen.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (126)
- Type:** Neurotoxicity  
**Remark:** Dosierungen von 100 und 200 mg/kg GBL i.p. loesten bei maennlichen Wistar Ratten bilaterale, synchrone Spike Wawe Entladungen im Verlauf von 10 bzw. 5 min aus. Die Tiere waren dabei immobil und zeigten Klonus der Nasenhaare und teilweise des Kopfes. Die Anzahl der untersuchten Tiere wird nicht angegeben.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (127)
- Type:** Neurotoxicity  
**Remark:** GBL bewirkt bei Tieren Absence-aehnliche Zustaende. Die Autoren vermuten, dass der Effekt vom GBL-Metabolit Gamma-Hydroxybuttersaeure hervorgerufen wird.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (128)
- Type:** Neurotoxicity  
**Remark:** Gaben von < 400 mg/kg GBL i.p. erzeugten in maennlichen Sprague Dawley Ratten eine konsistente, deutliche Hypothermie und bilateral synchrone Spike Wave Entladungen im EEG. Hoehere Dosen zeigten eine komplexe Wirkung auf die Kerntemperatur und gingen mit einem Burst-Suppressions-Muster im Elektroenzephalogramm einher. < 28 Tage alte Ratten waren im Vergleich zu erwachsenen Tieren weniger empfindlich gegenueber Hypothermie, jedoch

- Source:** empfindlicher bezueglich der Spike Wave Entladungen. 5-6 Wuerfe von Tieren <28 d wurden bei jedem Zeiteckpunkt eingesetzt. Fuer Vergleiche innerhalb der Wuerfe wurden jeweils 4-5 Tiere herangezogen;  
BASF AG Ludwigshafen (129)
- Type:** Neurotoxicity  
**Remark:** GBL bewirkt bei Tieren Abscence-aehnliche Zustaende. Die Autoren vermuten, dass der Effekt vom GBL-Metabolit Gamma-Hydroxybuttersaeure hervorgerufen wird.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (128)
- Type:** Neurotoxicity  
**Remark:** Gaben von < 400 mg/kg GBL i.p. erzeugten in maennlichen Sprague Dawley Ratten eine konsistente, deutliche Hypothermie und bilateral synchrone Spike Wave Entladungen im EEG. Hoehere Dosen zeigten eine komplexe Wirkung auf die Kerntemperatur und gingen mit einem Burst-Suppressions-Muster im Elektroenzephalogramm einher. < 28 Tage alte Ratten waren im Vergleich zu erwachsenen Tieren weniger empfindlich gegenueber Hypothermie, jedoch empfindlicher bezueglich der Spike Wave Entladungen. 5-6 Wuerfe von Tieren <28 d wurden bei jedem Zeiteckpunkt eingesetzt. Fuer Vergleiche innerhalb der Wuerfe wurden jeweils 4-5 Tiere herangezogen;  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (129)
- Type:** other  
**Remark:** Gamma-Butyrolacton besitzt am Walkertumor (Walker-Carcinosarkom 256) der Ratte keine signifikante antineoplastische Wirkung. Gamma-Butyrolacton wurde den Tieren entweder 5 mal i.p. in den Dosierungen von 452 und 904 mg/kg oder 5 mal oral in den Dosierungen von 452; 904 und 1130 mg/kg appliziert.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (38)
- Type:** other: Human exposure  
**Remark:** dermal: 10 %ige Lotion in Ethanol/Wasser  
a) 1-2 ml 4 Wochen auf "Koerperstellen": 5 Probanden ohne Befund  
b) 2-5 ml taeglich auf die Haut oberhalb von schmerzenden Sportverletzungen wie Distorsionen, Verstaechungen, Zerrungen, Prellungen an Extremitaeten, der Wirbelsaeule oder am Brust- korb: innerhalb von 10-20 min nachlassen der Schmerzen, nach 1-2 h schmerzfrei, 6 Probanden  
c) 2-5 ml, taeglich 2-3 mal, Einreibung von Stellen mit rheumatischen Schmerzen: nach 1-3 h Schmerzlinderung, nach 5 taegiger Applikation Druck-, Bewegungs-, Ruheschmerzen geringer als ohne Behandlung; 14 Probanden  
d) 3-5 ml innerhalb von 10 min auf Stirn und Schlaefen: Migraeneschmerzen verschwanden im Verlauf von 40 min; 4 Probanden  
e) 5-10 ml taeglich, Einreibung: weder Muedigkeit oder

**Source:** Schlaefrigkeit noch sonstige unangenehme Zustaende  
BASF AG Ludwigshafen (130)

**Type:** other: Human exposure  
**Remark:** dermal: 10 %ige Lotion in Ethanol/Wasser  
a) 1-2 ml 4 Wochen auf "Koerperstellen": 5 Probanden ohne Befund  
b) 2-5 ml taeglich auf die Haut oberhalb von schmerzenden Sportverletzungen wie Distorsionen, Verstaechungen, Zerrungen, Prellungen an Extremitaeten, der Wirbelsaeule oder am Brust- korb: innerhalb von 10-20 min nachlassen der Schmerzen, nach 1-2 h schmerzfrei, 6 Probanden  
c) 2-5 ml, taeglich 2-3 mal, Einreibung von Stellen mit rheumatischen Schmerzen: nach 1-3 h Schmerzlinderung, nach 5 taegiger Applikation Druck-, Bewegungs-, Ruheschmerzen geringer als ohne Behandlung; 14 Probanden  
d) 3-5 ml innerhalb von 10 min auf Stirn und Schlaefen: Migraeneschmerzen verschwanden im Verlauf von 40 min; 4 Probanden  
e) 5-10 ml taeglich, Einreibung: weder Muedigkeit oder Schlaefrigkeit noch sonstige unangenehme Zustaende  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (130)

**Type:** other: In vitro Eye Irritation Assay  
**Method:** The principle of the "MDCK Permeability Assay" is to monitor the passage of fluorescein through a confluent monolayer of Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) cells, as a measure for increased permeability of injured ocular tissues.  
**Result:** The concentrations of butyrolactone inducing 50% or 20% fluorescein leakage when compared to inserts without cells (maximal leakage), were:  
FL50 = 94.8 mg/l                      FL20 = 68.9 mg/l  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (131)

**Type:** other: In vitro Eye Irritation Assay  
**Method:** In the "Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP)" test, corneas from freshly collected bovine eyes are used to measure the chemical-induced corneal opacity and disruption of the corneal barrier as assessed by the passage of a fluorescent dye.  
**Remark:** The classification is based on the following definitions:  
mild irritant                      = score: 0.0 - 25  
moderate irritant = score: 25.1 - 55  
severe irritant                    = score: 55.1 -  
**Result:** In vitro BCOP score: 45.6 (moderate irritant)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (46)

- Type:** other: In vitro Eye Irritation Assay  
**Method:** Evaluation of a modified HET-CAM assay as a screening test for eye irritancy is performed. The original method is improved by means of a microscopic examination and the use of a special test substance applicator. When compared with the in vivo MAS classification (threshold of 15.0), the sensitivity, specificity and concordance of the HET-CAM-TSA method with the Draize test was 80, 81.1 and 80.4%, respectively.  
**Remark:** The classification is based on the following definitions:  
irritant range: 5.0 - 21.0 (moderate/severe/extreme)  
non-irritant range: 0.0 - 4.9 (non-irritant/mild)  
**Result:** In vitro irritation score: 13.9 (irritant)  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (132)
- Type:** other: Mutationstest an Pflanzen  
**Remark:** Arabidopsis, Columbia-Wildtyp, Samen, 6 verschiedene Testkonzentrationen (keine Angabe); 15 Stunden; Ergebnis: fraglich; zu beachten ist, dass nur 4/12 vermutlich nichtcancerogenen Stoffen negative Ergebnisse ergaben. Die Autoren vermuten, dass Arabidopsis einen sehr effizienten Komplex von Aktivierungsenzymen enthaelt.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (133)
- Type:** other: Neuropharmakologische Wirkung  
**Remark:** Ratte, m, Stamm Sprague Dawley und Holtzmann, 23 Tiere, 480 mg/kg KGW i.p., in waessriger Loesung, einmalig. Es wird eine anaesthetische Wirkung ueber 202 Stunden (Mittelwert) beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (134)
- Type:** other: Neuropharmakologische Wirkung  
**Remark:** 100-1000 mg/kg (i.v./i.p.) fuehrte bei Maeusen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden dosisabhaengig zur Sedation und zum Schlaf in Seitenlage. Maeuse, Katzen und Hunde zeigten vor dem Einschlafen starke somatische und vegetative Exzitationen; Pruefsubstanz: Reinheit 98,8%;  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (31)
- Type:** other: Neuropharmakologische Wirkung  
**Remark:** 100-1000 mg/kg (i.v./i.p.) fuehrte bei Maeusen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden dosisabhaengig zur Sedation und zum Schlaf in Seitenlage. Maeuse, Katzen und Hunde zeigten vor dem Einschlafen starke somatische und vegetative Exzitationen; Pruefsubstanz: Reinheit 98,8%;  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (31)

**Type:** other: Repellentwirkung  
**Remark:** Bei Fuetterungsversuchen (2 Gew.-% auf Weizenkoernern/3 Tage) an Maeusen (Peromyscus maniculatus) wurde fuer Gamma-Butyrolacton eine um 0.3 % verminderte Fressbereitschaft, d.h. keine Repellentwirkung festgestellt.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (135)

**Type:** other: Reviews  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (136)

**Type:** other: Toxizitaet gegenueber Voegeln  
**Remark:** In Fuetterungsversuchen (nicht genau dokumentiert) wurde die LD50 bei Wildfaengen der Wachtel (Coturnix coturnix), des Rotbruststerlings (Agelaius phoeniceus) und des Stars (Sturnus vulgaris) mit jeweils > 100 mg/kg KGW bestimmt (einmalige orale Applikation).  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (137)

**Type:**  
**Remark:** Gamma-Butyrolacton besitzt am Walkertumor (Walker-Carcinosarkom 256) der Ratte keine signifikante antineoplastische Wirkung. Gamma-Butyrolacton wurde den Tieren entweder 5 mal i.p. in den Dosierungen von 452 und 904 mg/kg oder 5 mal oral in den Dosierungen von 452; 904 und 1130 mg/kg appliziert.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (38)

### 5.11 Experience with Human Exposure

**Remark:** Analgetische Wirkung von Butyrolacton (2-5 ml einer 10 % Ethanol/wasser-Lotion) nach kutaner Applikation bei Sportunfaellen, Rheuma und Migraene. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (138)

**Remark:** Keine Hautreaktion bei 200 Probanden im Patch-Test mit unverduenntem  $\gamma$ -Butyrolacton.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (139)

**Remark:** Nach Verschlucken von Methylendianilin in Kaliumcarbonat und  $\gamma$ -Buytrolacton traten bei einem Mann eine Sehnervenentzuendung mit Sehstoerungen und eine langandauernde toxische Hepatitis auf. Die voruebergehend aufgetretene Bewusstlosigkeit wird dem  $\gamma$ -Butyrolacton zugeschrieben.  
**Source:** BASF AG Ludwigshafen (140)

- Remark:** Bewusstlosigkeit und Bradykardie bei zwei Maennern nach Verschlucken von 50 ml  $\gamma$ -Butyrolacton. Wiedergenesung nach wenigen Stunden.
- Source:** BASF AG Ludwigshafen (141)
- Remark:** Keine Hautreaktion bei 200 Probanden im Patch-Test mit unverduenntem  $\gamma$ -Butyrolacton.
- Source:** BASF AG Ludwigshafen (139)
- Remark:** Nach Verschlucken von Methylendianilin in Kaliumcarbonat und  $\gamma$ -Butyrolacton traten bei einem Mann eine Sehnervenentzuendung mit Sehstoerungen und eine langandauernde toxische Hepatitis auf. Die voruebergehend aufgetretene Bewusstlosigkeit wird dem  $\gamma$ -Butyrolacton zugeschrieben.
- Source:** BASF AG Ludwigshafen (140)
- Remark:** Bewusstlosigkeit und Bradykardie bei zwei Maennern nach Verschlucken von 50 ml  $\gamma$ -Butyrolacton. Wiedergenesung nach wenigen Stunden.
- Source:** BASF AG Ludwigshafen (141)
- Remark:** Steady state rate of permeation of ocommercial solvents through living human skin was measured. The permeability rate for gamma-butyrolactone was 1.1 g/m<sup>2</sup>/h.
- Source:** BASF AG Ludwigshafen (142)

- (1) TRGS 900 (1993)
- (2) Stoerfall-Verordnung vom 20.09.1991
- (3) BASF AG, Sicherheitsdatenblatt Butyrolacton dest. (08.03.94)
- (4) BASF AG, Analytisches Labor; unveroeffentlichte Untersuchung (BRU 86.267)
- (5) BASF AG, Analytisches Labor; unveroeffentlichte Untersuchung (J.Nr. 119046/02 vom 25.09.1987)
- (6) BASF AG, Labor fuer Umweltanalytik; unveroeffentlichte Untersuchung (09.01.1989)
- (7) Atkinson,R., Environ. Toxicol. Chem.7, 435, (1988)
- (8) Atkinson,R., Int. Journ. Chem. Kinet.19, 799-828, (1987)
- (9) Simonaitis,R., Pitts,J.N. jr., Journ. Am. Chem. Soc.90, 1389-1394, (1968)
- (10) Lyman,W.J. et al., Handbook of Chemical Property Estimation Methods, 5-1 to 5-30, (1982)
- (11) Swann,R.L. et al., Res. Rev.85, 17-28, (1983)
- (12) Mercker,H.J., Kieczka,H., 495-498, in: Ullmann's Encycl. Ind. Techn., 5th edition, (1985)
- (13) Rembold,H. et al., Journ. Agric. Food. Chem.37, 659-662, (1989)
- (14) Aeschbacher,H.U. et al., Food Chem. Toxicol.27(4), 227-232, (1989)
- (15) Hine,J., Mookerjee,P.K., Journ. Org. Chem.40, 292-298, (1975)
- (16) Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan, edited by Chemicals Inspection & Testing Institute Japan, published by Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, October 1992
- (17) BASF AG, Labor Oekologie; unveroeffentlichte Untersuchung (1977)
- (18) Lyman,W.J. et al., Handbook of Chemical Property Estimation Methods, 4-1 to 4-33, 15-15 to 15-29, (1982)
- (19) Applegate, V.C. et al., Toxicity of 4346 Chemicals to Larval Lampreys and Fishes. Spec. Sci. Rep.-Fish. No. 207, Fish Wildl. Serv., U.S.D.I., Washington, D.C. (1957); zitiert nach Datenbank Aquire

- (20) Applegate V.C. et al.: "Toxicity of 4,346 Chemicals to Larval Lampreys and Fishes", Special Scientific Report - Fisheries No.207, Fish Wildl. Serv., U.S. Dept. Interior, Washington, D.C., (1957)
- (21) BASF AG: Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchungen, (89/176), 15.05.1990
- (22) MacPhee, C. & Ruelle, R., Forest Wildl. Range Exp. Station Bull. 3, 33 (1969)
- (23) MacPhee C. and Ruelle R.: Forest Wildl. Range Exp. Station, University of Idaho, Bulletin No.3, 1-33, (1969)
- (24) BASF AG, Labor Oekologie; unveroeffentlichte Untersuchung, (0009/88)
- (25) Schafer E.W. Jr. et al.: Arch. Environ. Contam. Toxicol., 12, 355-382, (1983)
- (26) Kramer, V.C. et al., J. Invert. Pathol. 42, 285-287, (1983)
- (27) Kvasov, A.R., Sb. Nauchn. Tr. Rostov.-na-Donu Gos. Med. Inst. 17, 84-87 (1974)
- (28) BASF AG: Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchungen, (X/90), 02.11.1960
- (29) Gig. Tr. Prof. Zabol., 31, 49, (1987); cited in RTECS: Update 9610, (1996)
- (30) Gig. Trud. Prof. Zabol. 31, 49 (1987); zitiert nach Datenbank RTECS (Dez. 1989)
- (31) Hampel, H. & Hapke, H.-J., Arch. Int. Pharmacodyn. 171, 306-322 (1968)
- (32) Huntington Research Centre, HRC Report No. BGH19/91325, 17.09.91, i.A.der BG-Chemie
- (33) Huntington Research Centre, HRC Report No. BGH19/91325, 17.09.91, i.A.der BG-Chemie
- (34) TSCATS: OTS 0534527, Doc. I.D.: 88-920000078, 05.02.1986, Monsanto Agric. Co.
- (35) Patty, F.A., Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed., Vol. 2. Interscience Publishers, New York (1962)
- (36) GAF Material Safety Data Sheet; cited in RTECS: Update 9610, (1996)

- (37) Arch. Immun. Thera. Exp. 13, 70 (1965); zitiert nach Datenbank RTECS (Dez. 1989)
- (38) BASF AG: Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchungen, (X/446), 25.08.1961
- (39) Arch. Immun. Therap. Exp., 13, 70, (1965); cited in RTECS: Update 9610, (1996)
- (40) Salamone, M.F., Prog. Mutat. Res. 1, 682-685 (1981)
- (41) BASF AG: Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchungen, 28.11.1940
- (42) National Research Council, "Summary Tables of Biological Tests", Chemical-Biological Coordination Center. (National Academy of Science Library, 2101 Constitution Ave., NW, Washington, D.C. 20418) 7, 687 (1955); zitiert nach Datenbank RTECS (Dez. 1989)
- (43) National Research Council, Chemical-Biological Coordination Center: "Summary Tables of Biological Tests", (National Academy of Science Library, Washington, D.C.), 7, 687, (1955); cited in RTECS: Update 9610, (1996)
- (44) Food and Drug Research Laboratories, Submission of Data by GAF Chemicals Corporation, Rabbit Eye Irritation Study: BLO (1977); zitiert nach BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 7, gamma-Butyrolacton, Heidelberg (1989)
- (45) Food and Drug Research Laboratories, Inc.: Lab. No. 5370, Butyrolactone Lot 458, 28.02.1977
- (46) Gautheron P. et al.: Toxicol. in Vitro, 8, 381-392, (1994)
- (47) Gautheron P. et al.: Toxicol. in Vitro, 8, 381-392, (1994); cited in Gautheron P. et al.: In vitro Toxicol., 7, 33-43, (1994)
- (48) Gautheron P. et al.: Toxicol. in Vitro, 8, 381-392, (1994); cited in Gilleron P. et al.: Toxicol. in Vitro, 10, 431-446, (1996)
- (49) GAF Corporation: "Subacute Feeding Studies with Butyrolactone in Rats and Dogs", 17.12.1970
- (50) Nowycky, M.-C. & Roth, R.H., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 309, 247-254 (1979); zitiert nach BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 7, gamma-Butyrolacton, Heidelberg (1989)
- (51) NTIS: PB92-189323, (1992)

- (52) NTIS: RPB91-189323, (1992)
- (53) Haworth, S. et al., Environ. Mutagen. (Suppl.) 1, 3-142 (1983)
- (54) Skopek, T.R. et al., Prog. Mutat. Res. 1, 371-375 (1981)
- (55) Ichinotsubo, D. et al., Prog. Mutat. Res. 1, 298-301 (1981)
- (56) MacDonald, D.J., Prog. Mutat. Res. 1, 285-297 (1981)
- (57) Trueman, R.W., Prog. Mutat. Res. 1, 343-350 (1981)
- (58) Venitt, S. & Crofton-Sleigh, C., Prog. Mutat. Res. 1, 351-360 (1981)
- (59) Baker, R.S.V. & Bouin, A.M., Prog. Mutat. Res. 1, 250-260 (1981)
- (60) Brooks, T.M. & Dean, B.J., Prog. Mutat. Res. 1, 261-270, (1981)
- (61) Martire G. et al., Prog. Mutat. Res. 1, 271-279 (1981)
- (62) Garner, R.G. et al., Prog. Mutat. Res. 1, 280-284 (1981)
- (63) Nagao, M. & Takahashi, Y., Prog. Mutat. Res. 1, 302-313 (1981)
- (64) Richold, M. & Jones, E., Prog. Mutat. Res. 1, 314-322 (1981)
- (65) Rowland, J. & Severn, B., Prog. Mutat. Res., Vol. 1, 323-332 (1981)
- (66) Simmon, V.F. & Shepherd, G.F., Prog. Mutat. Res. 1, 333-342 (1981)
- (67) Hubbard, S.A., Prog. Mutat. Res. 1, 361-370 (1981)
- (68) Haworth S. et al.: Environ. Mutagen., 5 (Suppl.1), 3-142, (1983)
- (69) Haworth S. et al.: Environ. Mutagen., 5 (Suppl.1), 3-142, (1983); cited in Mersch-Sundermann V. et al.: Mutagenesis, 9, 205-224, (1994)
- (70) Kada, T., Prog. Mutat. Res. 1, 175-182 (1981)
- (71) Dean B.J.: Prog. Mutat. Res., 1, 570-579, (1981)
- (72) TSCATS: OTS 520388, Doc. I.D.: 86-890000950, 11.15.1979, Shell Oil Co.

- (73) Hoy, C.A. et al., *Mutat. Res.* 130, 321-332 (1984)
- (74) Dean, B.J., *Prog. Mutat. Res.* 1, 570-579 (1981)
- (75) Loveday, K.S. et al., *Environ. Mol. Mutagen.* 13, 60-94 (1989)
- (76) Loveday, K.S. et al., *Environ. Mutagen.* 8 (Suppl. 6), 48 (1986)
- (77) Knaap, A.G.A.C. et al., *Prog. Mutat. Res.* 1, 608-613 (1981)
- (78) Loveday, K.S., et al., *Environ. Mol. Mutagen.* 13, 60-94 (1989)
- (79) Loveday, K.S., et al., *Environ. Mutagen.* 8 (Suppl. 6), 48 (1986)
- (80) Martin, C.N. & McDermid, A.C., *Prog. Mutat. Res.* 1, 533-537 (1981)
- (81) Styles, J.A., *Prog. Mutat. Res.* 1, 638-646 (1981)
- (82) Rosenkranz, H.S. et al., *Prog. Mutat. Res.*, 1, 210-218 (1981)
- (83) Mandel, H., *Prog. Mutat. Res.* 1, 195-198, (1981)
- (84) Tweats, D.J., *Prog. Mutat. Res.* 1, 189-209 (1981)
- (85) Green, M.H.L., *Prog. Mutat. Res.* 1, 183-194 (1981)
- (86) Gupta, R.S. & Goldstein, S., *Prog. Mutat. Res.* 1, 614-625 (1981)
- (87) Loprieno, N., *Prog. Mutat. Res.* 1, 424-433 (1981)
- (88) Kassinova, G.V. et al., *Prog. Mutat. Res.* 1, 434-455 (1981)
- (89) Zimmermann, F.K. & Scheel, J., *Prog. Mutat. Res.* 1, 481-490 (1981)
- (90) Jagannath, D.K. et al., *Prog. Mutat. Res.* 1, 456-467 (1981)
- (91) Metha, R.D. & von Borstel, R.C., *Prog. Mutat. Res.* 1, 414-423 (1981)
- (92) Parry, J.M. & Sharp, D.C., *Prog. Mutat. Res.* 1, 468-480 (1981)
- (93) Sharp, D.C. & Parry, J.M., *Prog. Mutat. Res.* 1, 491-501 (1981)

- (94) Sharp, D.C. & Parry, J.M., Prog. Mutat. Res. 1, 502-516 (1981)
- (95) Gatehouse, D., Prog. Mutat. Res. 1, 376-386 (1981)
- (96) Thomson, J.A., Prog. Mutat. Res. 1, 224-235 (1981)
- (97) Matsushima, T. et al., Prog. Mutat. Res. 1, 387-395 (1981)
- (98) Quillardet P. et al.: Mutat. Res. 147, 79-95, (1985)
- (99) Quillardet P. et al.: Mutat. Res. 147, 79-95, (1985); cited in Mersch-Sundermann V. et al.: Mutagenesis, 9, 205-224, (1994)
- (100) Quillardet, P. et al., Mutat. Res. 147, 79-95 (1985)
- (101) Otto, F.J. & Oldiges, H., Wissensch. Umwelt 1, 15-30 (1986)
- (102) Foureman P. et al.: Environ. Mol. Mutagen., 23, 208-227, (1994)
- (103) Vogel, E. et al., Prog. Mutat. Res. 1, 660-665 (1981)
- (104) Vogel E. et al.: Prog. Mutat. Res., 1, 660-665, (1981)
- (105) Katz, M. et al., Chem. Anal. Biol. Fate: Polynucl. Aromat. Hydrocarbons Int. Symp. 5th, 519-528 (1981)
- (106) Tsuchimoto, T. & Matter, B.E., Prog. Mutat. Res. 1, 705-711 (1981)
- (107) Vogel E.W. and Nivard M.J.M.: Mutagenesis, 8, 57-81, (1993)
- (108) Rudali, G. et al., C.R. Acad. Sci. Ser. D 282, 799-802 (1976)
- (109) Searle, C.E. (ed.), Chemical Carcinogens, 190 (1976) In: National Library of Medicine's Hazardous Substances Data Bank, on-line search 5/28/87; zitiert nach BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 7, gamma-Butyrolacton, Heidelberg (1989)
- (110) Van Duuren, B.L. et al., J. Nat. Cancer Inst. 35, 707-717 (1965); zitiert nach BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 7, gamma-Butyrolacton, Heidelberg (1989)
- (111) Van Duuren, B.L. et al., J. Nat. Cancer Inst. 31, 41-55 (1963); zitiert nach BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 7, gamma-Butyrolacton, Heidelberg (1989)
- (112) Ghess, M.J. et al., Information bulletin on the survey of chemicals being tested for carcinogenicity, Number 13, June 1988. World Health Organization, Genf, 222 (1988)

- (113) Schoental, R., Israel J. Med. Sci. 4, 1146-1158 (1968)
- (114) NTP: Technical Report No. 406, NTIS No. PB92-189323, (1992); cited in Davies T.S. and Monro A.: Regul. Toxicol. Pharmacol., 20, 281-301, (1994)
- (115) NTP: Technical Report No. 406, NTIS No. PB92-189323, (1992)
- (116) Holmberg, B. et al, Arbete och Haelsa 34, 1-35 (1983)
- (117) NTIS: PB91-189323, (1992)
- (118) Dickens, F. & Jones, H.E.H., Br. J. Cancer 15, 85-100 (1961)
- (119) Swern, D. et al., Cancer Res. Arch. 30, 1037-1046 (1970)
- (120) BASF AG, Abteilung Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung (41RO468/91065), 28.10.1993, im Auftrag der BG Chemie, Heidelberg
- (121) Kronevi, T. et al., Pharmacol. Toxicol. 62, 57-58 (1988)
- (122) Ursin C. et al.: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 56, 651-660, (1995)
- (123) Hemminki, K., Chem.-Biol. Interact. 34, 323-331 (1981)
- (124) Roth, R.H. & Giarman, N.J., Biochem. Pharmacol. 14, 177-178 (1965)
- (125) Roth, R.H. & Giarman, N.J., Biochem. Pharmacol. 15, 1333-1348 (1966); zitiert nach BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 7, gamma-Butyrolacton, Heidelberg (1989)
- (126) Walkenstein, S.S. et al., Biochim. Biophys. Acta 86, 640-642 (1964)
- (127) Depaulis, A. et al., Brain Res., 498, 64-72 (1989)
- (128) Snead, O.C. III, Epilepsia 30, 681 (1989)
- (129) Snead, O.D. III, Epilepsia 31, 253-258 (1990)
- (130) Szirmai, E. et al., Pharmazie 44, 570-571 (1989)
- (131) Gautheron P. et al.: In Vitro Toxicol., 7, 33-43, (1994)
- (132) Gilleron P. et al.: Toxicol. in Vitro, 10, 431-446, (1996)
- (133) Acedo, G.N. & Redei, G.P., Arabidopsis Inf. Serv. 19, 103-107 (1982)

- (134) Sprince, H. et al., Life Sci. 5, 2041-2052 (1966)
- (135) Schafer, E.W. Jr. & Bowles, W.A. Jr., Arch. Environ. Contam. Toxicol. 14, 111-129 (1985)
- (136) RTECS: Update 9610, (1996)
- (137) Schafer, E.W. Jr. et al., Arch. Environ. Contam. Toxicol. 12, 355-382 (1983)
- (138) Szirmai, E., Klosa, J., Gonsior, B., Srebo, Z., McGuigan, J., F.; Pharmazie 44, 570-571, (1989)
- (139) Ind. Toxicol. Lab., 1950; zit in: Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Toxikologische Bewertung Nr.7  $\gamma$ -Butyrolacton, Heidelberg, (1989)
- (140) Roy, C., W., McSorley, P., D., Syme, I., G.; Human Toxicol. 4, 61-66, (1985)
- (141) Andersen, M., B., Netterstrom, B.; Ugeskr. Laeger. 154, 3064, (1992)
- (142) Ursin, C. et al; Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 56, 651-660, (1995)

**7.1 Risk Assessment**

-