

# 2-ETOXIETANOL Y ACETATO DE 2-ETOXIETILO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO  
DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL 2-ETOXIETANOL Y  
ACETATO DE 2-ETOXIETILO

DLEP 71

2011

## 2-ETOXIETANOL

**VLA-ED<sup>®</sup>** : 2 ppm (8 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>** : -

**Notación** : vía dérmica

**Sinónimos** : Éter monoetílico del etilenglicol, Monoetil glicol éter, Oxitol, Cellosolve

**Nº CAS** : 110-80-5

**Nº CE** : 203-804-1

## ACETATO DE 2- ETOXIETILO

**VLA-ED<sup>®</sup>** : 2 ppm (11 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>** : -

**Notación** : vía dérmica

**Sinónimos** : Ester metílico del ácido isociánico, MIC.

**Nº CAS** : 111-15-9

**Nº CE** : 203-839-2

## PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

### 2-Etoxietanol

El 2-etoxietanol es un líquido incoloro, aceitoso e inflamable, prácticamente inodoro. Puede formar peróxidos explosivos. Se descompone al arder formando vapores tóxicos. Puede reaccionar con oxidantes fuertes. Ataca muchos plásticos y caucho.

<b>Peso molecular :</b>	90,12
<b>Fórmula molecular :</b>	$C_4H_{10}O_2$
<b>Factor de conversión :</b>	(20 °C, 101kPa) : 3,75 mg/m <sup>3</sup> = 1 ppm
<b>Solubilidad :</b>	miscible en agua en todas las proporciones, en alcohol, éter, acetona y ésteres líquidos
<b>Punto de fusión :</b>	-70°C
<b>Punto de ebullición :</b>	135,6°C
<b>Presión de vapor :</b>	0,5 kPa a 20°C
<b>Densidad relativa de vapor (aire=1):</b>	3,1
<b>Límites de explosividad :</b>	1,7-15,6 (a 93°C) (% en volumen de aire)

### Acetato de 2-etoxietilo

Es un líquido incoloro, inflamable, con olor a éter. Puede formar peróxidos explosivos. Se descompone al arder formando vapores tóxicos. Puede reaccionar con oxidantes fuertes. Ataca muchos plásticos y caucho.

<b>Peso molecular :</b>	132,16
<b>Fórmula molecular :</b>	$C_6H_{12}O_3$
<b>Factor de conversión :</b>	(20 °C, 101kPa) : 5,50 mg/m <sup>3</sup> = 1 ppm
<b>Solubilidad :</b>	soluble en agua (23g/100g a 20°C), completamente miscible en hidrocarburos aromáticos.
<b>Punto de fusión :</b>	-62°C
<b>Punto de ebullición :</b>	156,4°C
<b>Presión de vapor :</b>	0,27 kPa a 20°C
<b>Densidad relativa de vapor (aire=1) :</b>	4,7
<b>Límites de explosividad :</b>	1,3-14,0 (% en volumen de aire)

## USOS MÁS FRECUENTES

### 2-Etoxietanol

Se utiliza como disolvente en la fabricación de barnices y esmaltes para

recubrimientos de metales; se usa también en el sector de tintas para impresión y en la industria del plástico. El 2-etoxietanol sirve como disolvente para barnices, ceras, resinas naturales y sintéticas.

## Acetato de 2-etoxietilo

Se utiliza, principalmente, en las lacas para automóviles para retrasar la evaporación y proporcionar brillo. También se usa como disolvente en lubricantes, resinas, nitrocelulosa y en tintes para madera y piel.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El 2-etoxietanol y el acetato de 2-etoxietilo se consideran juntos ya que ambos presentan la misma toxicidad. El acetato de 2-etoxietilo se metaboliza rápidamente a 2-etoxietanol. El metabolito responsable de la toxicidad sobre el aparato reproductor, el ácido 2-etoxiacético, es el mismo tanto para el 2-etoxietanol como para su acetato.

### Absorción

Los estudios en animales y en humanos indican que el 2-etoxietanol se absorbe rápidamente por vía inhalatoria, vía dérmica y a través del tracto intestinal. En humanos, en condiciones sedentarias, el 64% del 2-etoxietanol inhalado se absorbe a través de los pulmones.

En una exposición combinada tanto por vía inhalatoria como dérmica cuando la superficie de todo el cuerpo está expuesta al vapor, la absorción a través de la piel se estimó en un 42% de la absorción total a 2-etoxietanol. El contacto de la piel de ambas manos y de los antebrazos con 2-etoxietanol líquido durante 60 minutos daría como resultado una absorción por vía dérmica 20 veces superior a la absorción que tendría lugar por vía inhalatoria correspondiente a 8 horas a concentraciones de alrededor de 5 ppm (Kezic y col 1997).

## Metabolización

Mediante la acción de las esterasas, el acetato de 2-etoxietilo se desacetila rápidamente en la sangre, con una vida media de pocos minutos, conduciendo a 2-etoxietanol, que se metaboliza mediante una alcohol deshidrogenasa a etoxiacetaldehído y, posteriormente, a ácido etoxiacético. Este metabolito es, por tanto, común para las dos sustancias estudiadas.

Se ha demostrado en numerosos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, que la toxicidad de ambas sustancias está causada por su metabolito, el ácido 2-etoxiacético (Henschler and Lehnert 1994). El etanol inhibe la degradación del 2-etoxietanol.

## Eliminación

El 2-etoxietanol se excreta principalmente por la orina, un porcentaje pequeño ( $\leq 4\%$ ) se exhala sin metabolizar. En personas con actividad de tipo sedentario, entre el 23 y el 35% del 2-etoxietanol absorbido se excretó en la orina como ácido 2-etoxiacético. En cualquier momento después de la exposición, la cantidad eliminada de este ácido, que se excreta en forma libre, fue proporcional a la dosis de 2-etoxietanol. De acuerdo con los resultados obtenidos en individuos laboralmente expuestos a 2-etoxietanol, la vida media para la eliminación del ácido 2-etoxiacético está entre 50 y 60 horas; en voluntarios después de una exposición de 4 horas, la vida media estuvo entre 21 y 24 horas (EC RAR 2008).

Se han desarrollado modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK) para 2-etoxietanol y su acetato para ratas y humanos en periodo de gestación (Gargas *et al.* 2000), utilizando datos de estudios de toxicidad en ratas gestantes (Doe 1984) y estudios con

voluntarios (no gestantes) (Groeseneken *et al.* 1986,a, b, 1987 a, b). Se utilizaron los parámetros fisiológicos para una mujer gestante media para el cálculo de un NAEL de 25 ppm para las dos sustancias. Los autores propusieron un valor límite de 2 ppm, obtenido dividiendo el NAEL equivalente para humanos por distintos factores (2.5 para interespecies, 3.16 para la variabilidad interindividual y 1.8 para diferencias farmacocinéticas intraespecies) (Sweeney *et al.* 2001).

### **Toxicidad aguda**

En estudios de toxicidad aguda, el 2-etoxietanol presenta una toxicidad baja en animales (ratas, ratones, cobayas, conejos) después de cualquier forma de administración del tóxico: oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, dérmica y exposición inhalatoria. Los síntomas de intoxicación observados fueron: disnea, somnolencia, ataxia, convulsiones, paresia y hematuria. Los órganos diana de la toxicidad aguda inducida por el 2-etoxietanol incluyen el sistema hematopoyético, hígado, riñones y bazo (ECETOC 1994).

La ingestión accidental de 40 ml de 2-etoxietanol produjo en una persona inconsciencia. Los síntomas fueron cianosis, edema pulmonar y convulsiones. La persona se recuperó después de aproximadamente 40 días (BUA 1995).

### **Irritación**

El 2-etoxietanol no irritó la piel en conejos hembra (Jacobs y col. 1987), pero fue moderadamente irritante para los ojos (BUA 1995). No hay datos disponibles acerca del efecto irritante en humanos.

### **Sensibilización**

No hay datos disponibles en humanos acerca de sensibilización causada por 2-etoxietanol. En un test Magnusson and Kligman este compuesto no mostró capacidad sensibilizante en cobayas (BUA 1995).

### **Toxicidad crónica**

En estudios de la toxicidad, oral y por inhalación, subaguda, subcrónica y crónica llevados a cabo en ratas, ratones, perros y conejos, los órganos diana fueron principalmente los sistemas hematopoyético y linfático, las células germinales del testículo así como el riñón y el hígado (ECETOC 2005).

En un estudio de 13 semanas de duración se expuso a ratas y conejos a atmósferas de 25, 100 o 400 ppm de 2-etoxietanol durante 6 horas al día. Las dos especies presentaron un aumento de lacrimación y producción de mucosidad nasal, pero estos efectos no se relacionaron de forma consistente con la dosis.

Los resultados de este estudio indicaron que los conejos son la especie más sensible a la exposición subcrónica a 2-etoxietanol, obteniéndose efectos relacionados con la dosis en animales expuestos a 400 ppm. Estos efectos eran anemia ligera y lesiones testiculares. Se determinó un NOAEL de 400 ppm para ratas y de 100 ppm para conejos en relación a los efectos para la reproducción (Barbee *et al.* 1984, EC RAR 2008).

Después de exposición prolongada a disolventes, incluyendo metil y etilglicol, se observaron ligeros cambios en el porcentaje de los distintos tipos de glóbulos blancos en colocadores de parquet en comparación con individuos no expuestos (Denkhaus *et al.* 1986).

Se han descrito también efectos hematológicos en otro estudio donde se

diagnosticó anemia y granulocitopenia en pintores expuestos a éteres de glicol a concentraciones con una media geométrica de 2.6 ppm (máximo 21.5 ppm), no encontrándose estos efectos en el grupo control (Welch and Cullen 1988).

En un estudio transversal (Kim *et al.* 1999) se observaron efectos sobre los glóbulos blancos en un grupo de 57 pintores expuestos a una mezcla de disolventes que contenía acetato de 2-etoxietilo. Las concentraciones (media geométrica) medidas fueron de 3 ppm (máximo 183 ppm) en el grupo de exposición alta y de 1.8 ppm (máximo 8.1) en el de baja exposición. Las concentraciones de ácido etoxiacético en orina fueron de  $9.2 \pm 5.6$  mg/g creatinina (max 227 mg/g creat) en el primer grupo y de  $0.6 \pm 11.3$  mg/g creat (máximo 15.1). Había coexposición a tolueno, xileno y metilisobutil cetona. En el grupo de exposición alta, disminuyó significativamente el recuento de glóbulos blancos, comparando con el grupo control. En el caso del grupo de baja exposición la diferencia no fue significativa estadísticamente. Los datos no permitieron, sin embargo, la identificación de un umbral para el efecto sobre la médula ósea ya que el control biológico indica que la entrada por vía dérmica fue muy elevada.

### **Mutagenicidad**

El 2-etoxietanol resultó no mutagénico en ensayos en bacterias (*S typhimurium*, *E. Coli*) y células de mamífero (células CHO). Indujo un efecto ligeramente positivo en el ensayo de linfoma de ratón. El ensayo *in vitro* en células CHO de aberraciones cromosómicas (sin activación metabólica) y el de intercambio de cromátidas hermanas (con y sin activación metabólica) fue positivo a concentraciones extremadamente altas. Debido a estos ensayos la sustancia

parece tener un potencial mutagénico marginal para cultivos de células de mamífero (NTP 1993, BUA 1995, EC RAR 2008).

Trabajadores expuestos a éteres de glicol en una planta de fabricación de barnices no mostraron efectos citogenéticos (intercambio de cromátidas hermanas, test de micronúcleos) (Söhnlein *et al.* 1993).

El ensayo *in vivo* de micronúcleos negativo indica que el potencial mencionado es improbable que se exprese *in vivo* (EC RAR 2008).

### **Carcinogenicidad**

No hay datos adecuados disponibles en relación con el potencial carcinógeno del 2-etoxietanol.

### **Efectos sobre la reproducción**

En experimentos con animales la exposición a 2-etoxietanol conduce a cambios en los órganos reproductores y a efectos en el desarrollo.

#### *Fertilidad*

Estudios de inhalación de 2-etoxietanol condujeron a un NOEL de 100 ppm para cambios en el sistema reproductor de conejos después de una exposición durante 13 semanas (6h/día) (Barbee *et al.* 1984). En otro estudio, también mediante inhalación, acerca de los efectos del 2-etoxietanol sobre la capacidad reproductora en ratas hembra no se observaron efectos hasta una exposición de 649 ppm durante tres semanas (Andrew and Harding 1984).

En un estudio multigeneracional con ratones, a los que se administraba acetato de 2-etoxietilo en el agua, se obtuvo un NOAEL de 900 mg/Kg y día (Gulati *et al.* 1985).

Se observó una disminución en el número de espermatozoides o alteraciones en sus características en ratas macho tras la ingestión (con sonda) de dosis tan bajas como 150 mg/Kg y día cuando se administró durante 6 semanas o más (Hurt and Zenick 1986). Estos efectos también se observaron en ratones expuestos a 2-etoxietanol o acetato de 2-etoxietilo pero estas especies son menos sensibles que las ratas (NTP 1993, Chapin and Sloane 1997).

A pesar de que no se ha estudiado tan extensivamente como en los machos, la exposición a 2-etoxietanol induce efectos en el ciclo estrogénico en ratas y ratones hembra a dosis de 804 y 1304 mg/Kg de peso y día, respectivamente (NTP 1993).

En una revisión de los estudios sobre la reproducción se llegó a la conclusión de que algunos éteres del etilenglicol pueden ser tóxicos potentes y efectivos para la reproducción. Los compuestos con cadenas más cortas son los más tóxicos. Al aumentar la longitud de la cadena disminuye el grado de los efectos producidos y aumenta la dosis necesaria para producir efectos sobre el sistema reproductor (Chapin and Sloane 1997).

Se estudió a los trabajadores de un astillero que estaban expuestos a una variedad de sustancias incluyendo 2-etoxietanol y 2-metoxietanol. Los resultados indicaron que la exposición a estos compuestos podía influir en el recuento espermático. La proporción de trabajadores expuestos que presentaban el efecto era significativamente mayor (36%) que en los controles (16%) (Welch and Cullen 1988, Welch *et al.* 1988). La media geométrica de la concentración a la que estaban expuestos los trabajadores fue de 2,6 ppm de 2-etoxietanol (con un máximo de 21,5 ppm) y de 0.8 ppm de 2-metoxietanol (máximo de 5,6 ppm).

### *Toxicidad para el desarrollo de la descendencia*

En un estudio de exposición por inhalación realizado con ratas (10, 50 y 250 ppm) y conejos (10, 50 y 175 ppm) en periodo de gestación, se observó que la exposición a 50 ppm de 2-etoxietanol no conducía a efectos teratogénicos en ninguna de estas especies y se identificó un LOAEL de 250 ppm y un NOEL de 50 ppm (Doe 1984).

También se llevó a cabo un estudio por inhalación usando acetato de 2-etoxietilo en conejos en periodo de gestación (25, 100 y 400 ppm). Se encontró evidencia de efectos teratogénicos (malformaciones vertebrales) a 400 ppm y de fetotoxicidad ligera (disminución del peso corporal, modificaciones del esqueleto) a 100 ppm, considerándose por tanto 25 ppm como NOAEL (Doe 1984). No obstante, ya que se utilizaron diferentes concentraciones para las dos sustancias y que ambas presentan una toxicidad comparable, se consideró válido para ambas el NOAEL de 50 ppm. Los estudios de Tyl *et al.* (1988) confirmaron estos resultados.

En otro estudio, de exposición por inhalación de ratas y conejos en periodo de gestación se determinó un NOAEL para ambas especies de 50 ppm para la toxicidad tanto maternal como para la descendencia, incluyendo el efecto teratógeno (Tyl *et al.* 1988).

En un estudio caso-control llevado a cabo en seis regiones de Europa, se investigaron 984 casos de malformaciones congénitas y 1134 controles. Se encontró una asociación entre la exposición a éteres de glicol particularmente fuerte para defectos en el tubo neural, labio leporino y anomalías múltiples, lo que indica el potencial de estos compuestos para inducir

malformaciones, no pudiéndose, sin embargo, distinguir entre los diferentes éteres de glicol (Cordier *et al.* 1997; Ha *et al.* 1996)

El 2-etoxietanol, o su acetato, aplicados por vía dérmica en ratas inducen efectos en el desarrollo de la descendencia en todas las dosis a las que se ha estudiado (Hardin *et al.* 1984).

En resumen, los estudios en animales indican que los efectos adversos más importantes relacionados con la exposición a 2-etoxietanol y acetato de 2-etoxietilo son sobre el sistema hematopoyético y la sangre en ambos sexos y sobre el sistema reproductor masculino. Los efectos en ambos sistemas se producen a las mismas concentraciones. Los estudios epidemiológicos también indican una asociación entre la exposición a ambos compuestos y efectos en la sangre y el sistema reproductor en ambos sexos. En hombres se han observado efectos espermatotóxicos y en mujeres un incremento en abortos espontáneos. También se ha asociado la aparición de malformaciones congénitas con la exposición a éteres de glicol.

## RECOMENDACIÓN

El acetato de 2-etoxietilo y el 2-etoxietanol presentan una toxicidad semejante en estudios con animales ya que su metabolismo conduce al mismo metabolito crítico, el ácido 2-etoxiacético. Debido a que puede ser frecuente la utilización conjunta de ambas sustancias, es

necesario limitar la exposición a este metabolito común. Es, por tanto, necesaria la evaluación conjunta de ambos agentes químicos.

Las dos sustancias presentan sus efectos críticos sobre el sistema reproductor y la sangre, estos efectos se han detectado tanto en animales de experimentación como en humanos. Ya que el organismo humano es más sensible que el de los animales, para la obtención de un límite de exposición profesional (LEP) sólo se han tenido en cuenta los estudios en humanos, aunque tengan una validez limitada (SCOEL 2007).

Para el efecto sobre la hematopoyesis, en humanos, se han obtenido niveles de efecto de 2.6 ppm (máximo 21.5 ppm; Welch y Cullen 1988) y 3.0 ppm (máximo 18.3 ppm) y un nivel de efecto no significativo de 1.8 ppm (máximo 8.1 ppm) (Kim *et al.* 1999).

Un VLA-ED<sup>®</sup> de 2 ppm protegerá de los efectos sobre la hematopoyesis y la reproducción, siempre que se evite la absorción dérmica.

No se dispone de datos suficientes para recomendar un valor de corta duración (ACGIH 2001 a, b).

Se recomienda la nota “vía dérmica” ya que la absorción dérmica puede contribuir de forma considerable a la dosis total absorbida.

A los niveles propuestos, no se prevén dificultades de medición.

## BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001 a) 2-Ethoxyethanol (TLV). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

ACGIH (2001 b) 2-Ethoxyethyl acetate (TLV). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

Andrew FD, Hardin BD (1984) Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethylether. *Environ Health Perspect* 57: 13–23.

Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect* 57:157–163.

BUA (1995) Ethyl glycol/Ethyl glycol acetate. German Chemical Society, GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltsrelevante Altstoffe). Stuttgart, S. Hirzel Verlag (Report No 176).

Chapin RE, Sloane RA (1997) Reproductive assessment by continuous breeding evolving study design and summaries of ninety studies. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 1): 199–395.

Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananche B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L (1997) Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Occupational*

*Exposure and Congenital Malformations Working Group. Epidemiology* 8: 355–363.

Doe JE (1984) Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 57: 33–41.

Denkhaus W, v. Steldern D, Botzenhardt U, Konietzko H (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int arch Occup Environ Health* 57: 109–115.

EC RAR 2008. 2-Ethoxyethanol. European Union Risk Assessment Report 066. (<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>)

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1994) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Technical Report 64, 31.08.1995.

ECETOC (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition) Volume I and II, Technical Report 95, 24.03.2005.

Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 165: 63–73

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986 a) Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Br J Ind Med* 43: 544–549.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986 b) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Br J Ind Med* 43: 615–619.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, van Vlem E (1987 a) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44: 309–316.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, van Vlem E (1987 b) Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44: 488–493.

Gulati DK, Barnes LH, Russell S, Poonacha KB (1985) Ethylene glycol monoethyl ether acetate: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in water. NTP National Institute of Environmental Health Sciences, NTP-85-820.

Ha M-C, Cordier B, Dananche A, Bergeret L, Mandereau L, Bruno F (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup Hyg* 2: 417–421.

Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* 57: 69–74.

Henschler D, Lehnert G (Eds) (1994) 2-Ethoxyethanol, 2-Ethoxyethyl acetate. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Critical Evaluation for BAT and EKA Values. Volume 1, VCH, Weinheim, 57–71.

Hurt ME, Zenick H (1986) Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 7: 348–353.

Jacobs G, Martens M, Mosselmans G (1987) Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labelling of preparations. *Regul Toxicol Pharmacol* 7: 370–378.

Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 54(1): 38–43

Kim Y, Lee N, Sakai T, Yang K-S, Park S, Lee CR, Cheong H-K, Moon Y (1999) Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med* 56:378–382.

NTP National Toxicology Program (1993) NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. U.S. Dpt. of Health and Human Services. NTP Toxicity Report Series No 26, NIH Pub. 93-3349.

SCOEL SUM 116 (2007) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Ethoxyethanol and 2-Ethoxyethyl acetate.

Söhnlein B, Letzel S, Weltle D, Rudiger HW, Angerer J (1993) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-

ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 479–484.

Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML (2001)

Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol Sci* 62: 124–139.

Tyl RW, Prittis IM, France KA, Fisher LC, Tyler TR (1988) Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 10: 20–39.

Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 14: 527–536.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 14: 509–526.