

# METIL-TERC-BUTILETER

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL METIL-TERC-BUTILETER

DLEP 68

2011

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 50 ppm (183,5 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 100 ppm (367 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** -

**Sinónimos:** Eter-metil-tercbutílico; terc-Butil-metil-eter; 2-Metoxi-2-metilpropano; Metil-1,1-dimeteileter; 1,1,1-Trimetil-dimeteileter; Metil-terc-butileter (MTBE)

**Nº CAS:** 1634-04-4

**Nº CE:** 216-653-1

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El MTBE es un líquido volátil incoloro, de olor similar a los terpenos. El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo; posible ignición en punto distante. El vapor se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas. Como resultado del flujo, agitación, etc., se pueden generar cargas electrostáticas. Reacciona violentamente con oxidantes fuertes, originando peligro de incendio y explosión.

#### Factor de conversión

(20°C, 101kPa): 3,67 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm

**Peso molecular:** 88,15

**Fórmula molecular:** C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O

**Solubilidad:** Es soluble en la mayoría de solventes orgánicos y también bastante soluble en agua.

**Punto de fusión:** -109 °C

**Punto de ebullición:** 55 °C

**Presión de vapor:** 32,7 kPa a 25 °C

**Densidad:** 3 veces la del aire

**Límite de explosividad:** inferior 1,6% y superior 15.1% (volumen en aire).

## USOS MÁS FRECUENTES

El principal uso del MTBE es como aditivo/componente oxigenado en petróleo, cubriendo más del 98% de la producción total en la UE. Solo una cantidad minoritaria se utiliza para otros fines, tales como disolvente en lugar de éter dietílico o diisopropílico en industrias químicas, farmacéuticas y laboratorios.

El MTBE normalmente se produce en refinerías de petróleo pero también en plantas industriales de compuestos químicos orgánicos. El MTBE se obtiene, principalmente, por reacción de isobuteno con metanol sobre una resina ácida de cambio iónico como catalizador. También se puede obtener a partir de metanol, tert-butil alcohol y diazometano (EU-RAR, 2001).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La absorción de MTBE ha sido ampliamente investigada a través de estudios en animales y en humanos voluntarios. No se aprecian diferencias significativas entre especies.

El MTBE se absorbe eficazmente por vía pulmonar en ratas y en humanos.

La absorción por inhalación en humanos está en el intervalo de 32-42% (Nihlén *et al.*, 1998 a, Pekari *et al.*, 1996), y 50% en animales (Miller *et al.*, 1997). La absorción tiene lugar con bastante rapidez, alcanzándose el equilibrio pasadas de 2 a 4 horas.

Miller *et al.*, (1997) estudiaron la absorción dérmica en ratas F344 machos y hembras, observando que, bajo condiciones oclusivas, la absorción dérmica fue de 16 (niveles de dosis más bajas) a 34% (niveles más altos). Sin embargo, en la práctica, la alta volatilidad del MTBE limita la absorción por la piel a causa de la competencia entre penetración y un proceso de pérdida eficaz por evaporación.

A partir de determinaciones *in vitro* de coeficientes de partición tejido/aire en ratas F344 (Borghoff *et al.*, 1996) y en humanos (Imbriani *et al.*, 1997; Nihlén *et al.*, 1995) se concluye que el MTBE es moderadamente soluble en sangre, y de 7-10 veces más soluble en tejido graso.

Estudios *in vivo* en ratas (Savolainen *et al.*, 1985, Miller *et al.*, 1997, Bernauer *et al.*, 1998, Amberg *et al.*, 1999) y en humanos (Nihlén *et al.*, 1998a, 1999, Amberg *et al.*, 1999) del metabolismo del MTBE, indican que es similar en ambos casos, desmetilación oxidativa del MTBE, realizada por enzimas microsomiales, a formaldehído (solo detectado bajo condiciones *in vitro*) y t-butanol (TBA). No se ha podido medir *in vivo* formaldehído después de exposición a MTBE, ya que se biotransforma rápidamente en ácido fórmico, CO<sub>2</sub>, o se incorpora a moléculas de 1 carbono (McMartin *et al.*, 1979). La biotransformación del TBA da lugar a 2-metil-1,2-propanodiol y ácido  $\alpha$ -hidroxiisobutírico. Además, se forman bajas concentraciones de TBA libre y

sulfo- o glucurono- conjugados. También se producen cantidades variables de acetona.

En la mayor parte de estudios con ratas y humanos, después de exposición por inhalación, >50% del MTBE retenido se transforma en metabolitos urinarios y <50% es exhalado sin transformar (Miller *et al.*, 1997, Nihlén *et al.*, 1998a, Amberg *et al.*, 1999). Alrededor del 70% de los metabolitos urinarios tanto en ratas como en humanos es ácido  $\alpha$ -hidroxiisobutírico, seguido de 2-metil-1,2-propanodiol y TBA conjugados. La formación de estos metabolitos se ha confirmado en humanos tras exposición a MTBE marcado isotópicamente con  $^{13}\text{C}$  (Nihlén *et al.*, 1999).

Tras exposición a MTBE, se encuentra TBA en el torrente sanguíneo durante un largo periodo y en concentraciones superiores al MTBE. La vida media para TBA en sangre es alrededor de 3 horas en ratas y unas 10 horas en humanos (Miller *et al.*, 1997; Pekari *et al.*, 1996). La vida media para los metabolitos urinarios del MTBE varía entre 2,9 – 5 horas en ratas y entre 7,8 – 17 horas en humanos (Amberg *et al.*, 1999). Estos datos permiten concluir que el MTBE o sus metabolitos no se acumulan en el organismo de manera significativa.

### **Toxicidad aguda**

El MTBE presenta baja toxicidad aguda por vía oral, dérmica o inhalación tanto en humanos como en animales de ensayo.

Datos en humanos:

No se encontraron síntomas en 27 pacientes con niveles en sangre del orden de 0,5 mmol/l, en el EU RAR se presenta depresión del sistema nervioso central a una dosis que corresponde a inhalación de 1.000 ppm, y hemolisis a niveles 2-3 veces más altos.

En varios estudios con voluntarios sanos no fumadores, no se registraron efectos a concentraciones de 50 ppm durante 2 horas (Prah *et al.*, 1994; Cain *et al.*, 1996; Riihimäki *et al.*, 1996; Nihlén., 1998a).

En un estudio, 13 individuos fueron expuestos a 0,25 y 75 ppm de MTBE durante 4 horas. Al nivel más alto, tras 3 horas de exposición, había un aumento significativo de síntomas leves, como aturdimiento, y también en menor grado irritación de membranas mucosas. La mayor parte de los síntomas habían desaparecido cuando la evaluación se llevaba a cabo una hora después de terminar la exposición. Seis de las 13 personas presentaron síntomas relacionados con MTBE. No se apreciaban efectos relacionados con la exposición en las pruebas de equilibrio y tiempo de reacción (Riihimäki *et al.*, 1996).

En otro estudio 10 voluntarios fueron expuestos a concentraciones de 0, 5, 25 y 50 ppm durante 2 horas con ligero

ejercicio físico (Nihlén *et al.*, 1998a). Se registraron síntomas de índole subjetivo: disconfort, irritación, efectos en el sistema nervioso central, en ojos y nariz, pero no aumentó la prevalencia de los síntomas registrados.

Datos en animales:

La LD<sub>50</sub> oral en ratas es 4.000 mg/kg (ARCO, 1980; Mastri *et al.*, 1969; Kirwin *et al.*, 1993), la LD<sub>50</sub> dérmica es superior a 10.000 mg/kg y la LC<sub>50</sub> por inhalación es aproximadamente 100 mg/l. En pruebas con animales, tras administración oral y por inhalación, los síntomas más característicos son disminución de la capacidad de coordinación muscular e hipoactividad. Después de exposición por inhalación se aprecia irritación respiratoria, nasal y ocular, así como respiración irregular y acelerada, y por vía cutánea, edema y ligero eritema en el lugar de aplicación. De acuerdo con los criterios de clasificación de la UE no hay evidencia de toxicidad aguda.

## Toxicidad crónica

Inhalación

Estudio a 28 días

Ratas F-344 machos y hembras y ratones CD-1 se expusieron a vapores de MTBE a concentraciones de 0, 400, 3.000 y 8.000 ppm (Chun *et al.*, 1993). A concentraciones  $\geq$  3.000 ppm, se observó

aumento de peso del hígado en ambos sexos.

Se determinó un LOAEC de 3.000 ppm y un NOAEC de 400 ppm.

Estudio a 90 días

Greenough *et al.*, (1980) llevaron a cabo un estudio con ratas CD de exposición por inhalación a dosis de 0, 250, 500 y 1.000 ppm. A 1.000 ppm se observó una ligera reducción del peso pulmonar solo en hembras y cambios sanguíneos en machos y hembras.

Se determinó un LOAEC de 1.000 ppm y un NOAEC de 500 ppm basados en el efecto pulmonar en hembras.

Existen pocos datos toxicológicos humanos sobre el MTBE aislado. La mayor parte de efectos constatados se refieren a exposiciones a carburantes que pueden contener de 10 a 15% de esta sustancia. No se puede determinar la toxicidad propia del producto, concretamente la toxicidad crónica.

Mutagenicidad

La mayoría de los test practicados *in vitro* o *in vivo* dieron resultados negativos, por lo que basándose en la información disponible el MTBE se considera no mutágeno (EU-RAR, 2001; Ward *et al.*, 1995; McKee *et al.*, 1997).

Carcinogenicidad

El MTBE induce tumores en ratas y ratones a dosis  $\geq 3.000$  ppm por inhalación. También se han observado tumores en ratas a dosis  $\geq 250$  mg/kg por vía oral. Estas observaciones no son relevantes para la salud humana (EURAR, 2001; Chun *et al.*, 1992; Haseman *et al.*, 1990).

No hay evidencia de un modo de acción genotóxico directo. El MTBE se considera no clasificado como cancerígeno en la UE. De acuerdo con la IARC, el MTBE no es clasificable como cancerígeno para humanos (grupo 3) (IARC, 1998).

#### Efectos sobre la reproducción

El MTBE no tiene efectos sobre la reproducción en ratas Sprague-Dawley. Tampoco se han encontrado efectos tóxicos específicos del desarrollo (Bevan *et al.*, 1997).

#### RECOMENDACIÓN

Estudios en animales, ratas y ratones, revelan un espectro de tumores inducidos por MTBE que se dan solo a dosis muy elevadas ( $> 250$  mg/kg de peso corporal por administración oral y  $> 3.000$  ppm en estudios por inhalación) y no son relevantes para la salud humana. No hay estudios epidemiológicos ni de otro tipo que apunten a una posible asociación de MTBE con cáncer en humanos, tampoco es genotóxico.

Estudios toxicocinéticos llevan a la conclusión de que el MTBE o sus metabolitos no se acumulan en humanos.

Estudios experimentales en animales de exposición crónica por inhalación, indican que no hay efectos toxicológicos significativos para la salud humana por debajo de 1.000 ppm, habiendo informes de efectos solo a partir de 3.000 ppm. No hay datos relevantes de toxicidad del MTBE en humanos para exposición crónica.

Rihimäki *et al.* (1996), en un estudio con voluntarios informaron de síntomas leves, principalmente pesadez de cabeza y leve irritación de mucosas. La frecuencia de síntomas se relacionó con el nivel de exposición (0, 25, 75 ppm) y alcanzaba un valor estadísticamente significativo a 75 ppm después de 3 h de exposición a MTBE. Este estudio sugiere un LOEL de 75 ppm.

Nihlén *et al.* (1998) en un estudio con voluntarios, concluyeron que ninguna de las medidas objetivas indicaba efectos en el sistema nervioso central, ni irritativos o inflamatorios. Este estudio sugiere un NOEL de 50 ppm.

Teniendo en cuenta la baja toxicidad por inhalación en estudios con animales, el NOEL de 50 ppm para irritación en humanos y los efectos leves observados tras varias horas a 75 ppm, el SCOEL propone un VLA-ED<sup>®</sup> de 50 ppm y un VLA-EC<sup>®</sup> de 100ppm.

Los datos disponibles sugieren que la vía dérmica es poco relevante, por lo que no es necesaria la notación "vía dérmica".

A los niveles propuestos no se prevén dificultades de medición.

## **BIBLIOGRAFÍA**

SCOEL/SUM/110. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tert-butyl methyl ether. March 2004.

Amberg A, Rosner E, Dekant W. (1999) Biotransformation and kinetics of excretion of methyl-tert-butyl ether in rats and humans. *Toxicol Sci*;51:1-8.

ARCO. (1980). Methyl Tertiary Butyl Ether: Acute Toxicological Studies. ARCO Chemical Company, Glenolden, Pennsylvania.

Bernauer U, Amberg A, Scheutzow D, Dekant W. (1998) Biotransformation of <sup>12</sup>C- and 2-<sup>13</sup>C-labeled methyl tert-butyl ether, ethyl tert-butyl ether, and tert-butyl alcohol in rats: Identification of metabolites in urine by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance and gas chromatography/mass spectrometry. *Chem Res Toxicol*;11:651-8.

Bevan, C., T. L. Neeper-Bradley, R. W. Tyl, L. C. Fischer, R. D. Panson, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997a). Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in rats. *J. App. Tox.* 17: S13-S19.

Bevan, C., R. W. Tyl, T. L. Neeper-Bradley, L. C. Fisher, R. D. Panson, J. F. Douglas, and L. S. Adrews. (1997b). Developmental

Toxicity Evaluation of Methyl Tertiary-butyl Ether (MTBE) by Inhalation in Mice and Rabbits. *Journal of Applied Toxicology* 17: S21-S29.

Borghoff SJ, Murphy JE, Medinsky MA. (1996) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for methyl tertiary-butyl ether and tertiary-butanol in male Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*;30:264-75.

Cain WS, Ginsberg GL, Andrews LS, Cometto-Muñiz JE, Gent JF, Buck M, Berglund LG, Mohsenin V, Monahan E. (1996) Acute exposure to low-level methyl tertiary-butyl ether (MTBE): human reactions and pharmacokinetic response. *Inhal Toxicol*;8:21-48.

Chun, J. S., H. D. Burleigh-Flayer, and W. J. Kintigh. (1992). Methyl Tertiary Butyl Ether: Vapor Inhalation Oncogenicity Study in Fischer 344 Rats. Bushy Run Research Center.

Chun, J. S., and W. J. Kintigh. (1993). Methyl Tertiary Butyl Ether: Twenty-Eight Day Vapor Inhalation Study in Rats and Mice. Pages 387. Bushy Run Research Center,, Export, Pennsylvania.

European Commission (2001) European Union risk assessment report: Tert-butyl methyl ether Final draft 6/2001, 1-336

- Greenough, R. J., P. McDonald, P. Robinson, J. R. Cowie, W. Maule, F. Macnaughtan, and A. Rushton. (1980). Methyl Tertiary Butyl Ether (Driveron) Three Month Inhalation Toxicity in Rats. Pages 227. Inveresk Research International, Edinburgh.
- Haseman JK, Arnold J (1990) Tumor Incidences in Fisher 344 Rats: NTP historical data. In Pathology of the Fisher Rat. Reference and Atlas. Ed. Press A. pp 555-564: Academic Press
- IARC (International Agency for Cancer Research on Cancer)(1999) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 73:339-383
- Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G. (1997) Partition coefficients of methyl tert-butyl ether (MTBE). *G Ital Med Lav Ergon*;19:63-5.
- Kirwin CJ, Galvin JB (1993) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology.
- Mastri, C., M. L. Keplinger, and O. E. Fancher. (1969). Acute Toxicity Studies on X-801-25.
- McKee, R. H., J. S. Vergnes, J. B. Galvin, J. F. Douglas, J. J. Kneiss, and L. S. Andrews. (1997). Assessment of the in vivo mutagenic potential of methyl tertiary butyl ether. *J. Appl. Tox.* 17: S31-S36.
- McMartin KE, Martin-Amat G, Noker PE, Tephly TR. (1979) Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem Pharmacol*;28:645-9.
- Miller MJ, Ferdinandi ES, Klan M, Andrews LS, Douglas FJ, Kneiss JJ. (1997) Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *J Appl Toxicol*;17:S3-S12.
- Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1995) Liquid/air partition coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl ether, and t-butyl alcohol. *J Exp Anal Environ Epidemiol*; 5: 573-82.
- Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1998a) Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. I. Toxicokinetics in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*;148:274-80.
- Nihlén A, Sumner SCJ, Löf A, Johanson G. (1999) <sup>13</sup>C<sub>2</sub>-labeled methyl tertiary-butyl ether: Toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. *Chem Res Toxicol*; 12:822-30.
- Pekari K, Riihimäki V, Vainiotalo S, Teräväinen E, Aitio A. Experimental exposure to methyl-tert-butyl ether (MTBE) and methyl-tert-amyl ether (MTAE). In: Book of Abstracts. International Symposium on Biological Monitoring. 11-13 September (1996) Espoo, Finland. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1996, pp. 27-8.
- Prah JD, Goldstein GM, Devlin R, Otto D. (1994) Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal Toxicol*;6:521-38.
- Riihimäki V, Matikainen E, Akila R (1996) Central nervous system effects of the

gasoline additive methyl-tert-butylether (MTBE). Proceedings from the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, espoo, Finland, 11-13 september 1996:23-24.

Savolainen H, Pfäffli P, Elovaara E. (1985) Biochemical effects of methyl tertiary-butyl

ether in extended vapour exposure of rats. Arch Toxicol;57:285-8.

Ward, J. B., D. H. Dalker, D. A. Hastings, M. M. Ammenhauser, and M. S. Legator. (1995). Assessment of the Mutagenicity of MethylTertiary Butyl Ether at the HPRT Gene in CD-1 Mice. Society of Toxicology Abstract .