

2-(2-METOXIETOXI) ETANOL*

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL 2-(2-METOXIETOXI) ETANOL

DLEP 16

2009

VLA-ED: 10 ppm (50,1 mg/m³)

VLA-EC: –

Notación: vía dérmica

Sinónimos: DEGME; éter monometílico de dietilenglicol; éter metílico de diglicol

Nº EINECS: 203-906-6

Nº CAS: 111-77-3

PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS

El 2-(2-Metoxietoxi) etanol (DEGME) es un líquido.

Peso molecular: 120,2

Factor de conversión
(20 °C, 101 kPa): 5,01 mg/m³ = 1 ppm

Fórmula molecular: C₅H₁₂O₃

Solubilidad: miscible en agua

Coefficiente de reparto octanol/agua: log Pow = –0,682

Punto de fusión: –65 °C

Punto de ebullición: 190-196 °C

Presión de vapor: 0,24 hPa

USOS MÁS FRECUENTES

Se emplea como aditivo para combustibles, agente intermedio en procesos de síntesis, disolvente de pinturas, lacas y barnices, agente limpiador y para lavado, y como desinfectante (Risk Assessment Report, EN 1998).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La absorción cutánea a través de la piel humana in vitro fue de 0,206±0,156 mg/cm²/h (Dugard et al. 1984). No se dispone de ningún estudio de absorción, metabolismo y excreción en animales o seres humanos. Las ratas metabolizaron el éter dimetílico de dietilenglicol (estructuralmente similar a este compuesto), administrado por vía oral, a ácido 2-(metoxietoxi) acético y ácido metoxiacético (70% y 6%, respecti-

* Este Documento está basado en el Informe de Evaluación de Riesgos (Risk Assessment Report) del 2-(2-Metoxietoxi) etanol, Informe final 1, de septiembre de 1998, EUR 18999 EN.

vamente). El propio DEGME apareció como producto minoritario (0,3% máx.) (Cheever et al. 1988). Este estudio indica que el DEGME se metaboliza, probablemente al igual que otros alcoholes alifáticos, a su correspondiente ácido, en este caso, a ácido 2-(metoxietoxi) acético y, tras la rotura del enlace éter, también a ácido metoxiacético. Se sabe que los ácidos alcoxiacéticos se eliminan lentamente (ECETOC 1995). La vida media del ácido 2-etoxiacético tras su administración oral es seis veces menor en ratas que en humanos (Groeseneken et al. 1988). Por lo tanto, cabe asumir que los metabolitos ácidos del DEGME tendrán también una larga vida media, que puede ser incluso mayor en humanos que en animales.

La toxicidad aguda es baja, con LD₅₀ oral en ratones, ratas, cobayas y conejos comprendida entre 4000 y 9000 mg/kg de peso corporal. La toxicidad por inhalación es baja. No se observó letalidad en ratas tras exposición de hasta 8 h de duración a una atmósfera saturada a 20 °C (concentración no especificada) (BASF AG 1960; Union Carbide 1984). La toxicidad cutánea está en niveles similares a los de toxicidad oral, con LD₅₀ entre 6540 y 20400 mg/kg de peso corporal en conejos (Union Carbide 1967, 1984). Los órganos diana son hígado, riñón y sistema nervioso central (narcosis).

La irritación de la piel y los ojos de conejos es leve (Union Carbide 1984).

El DEGME no es sensibilizante según el ensayo de maximización sobre cobayas (Bury 1997) ni en un ensayo de maximización en seres humanos, en forma de disolución al 25% (Kligman 1972).

En un ensayo oral de seis semanas en ratas con dosis de 900, 1800 y 3600 mg/kg de peso corporal, el NOEL fue de 900 mg/kg de peso corporal. A la dosis de 1800 mg/kg de peso corporal se observaron disminuciones en la ganancia de peso corporal y

en el consumo de alimentos. A 3600 mg/kg de peso corporal disminuyó el peso absoluto y relativo de los testículos. El 50% de las ratas sufrieron atrofia testicular con espermatozoides degenerados en el epididimio e hipoespermia. El 90% presentaba acumulaciones de proteína en la orina (proteinuria). No se detectaron efectos histopatológicos en el hígado (Krasavage y Vlaovic 1982).

En un ensayo de 90 días de tipo reglamentario de la OCDE, se expuso todo el cuerpo de 10 ratas Fischer 344 de cada sexo durante seis horas al día, cinco días por semana, a vapores de DEGME en concentraciones de 150, 490 y 1060 mg/m³. El nivel más alto de exposición era el máximo alcanzable en la práctica. El NOEL fue ≥ 1060 mg/m³ (Miller et al. 1985). Si se estima un volumen inhalado durante 6 h de 0,06 m³ para una rata de 250 g de peso corporal, y suponiendo que la absorción es del 100%, la dosis correspondiente es de 240 mg/kg de peso corporal en el grupo de la dosis más elevada.

En un ensayo de 13 semanas, se sometió a grupos de seis cobayas Hartley macho (siete animales controlados) a exposición cutánea a 40, 200 o 1000 mg de DEGME/kg de peso corporal (sustancia neta, con parche oclusivo) durante seis horas al día, cinco días por semana. El tratamiento no irritó la piel de los animales. Se observó un aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero relacionado con la dosis, a partir de 200 mg/kg de peso corporal, siendo significativo para la dosis de 1000 mg/kg de peso corporal. El peso del bazo disminuyó a partir de la dosis de 200 mg/kg de peso corporal. En todos los grupos sometidos a dosis, aumentó el nivel de calcio en la orina sin llegar a la mineralización renal ni a provocar daños. Aumentó la incidencia de cambios leves en los niveles grasos hepatocelulares periportales en todos los grupos tratados (0/7, 2/6 [no significativo], 6/6, 6/6). Sin embargo, la grave-

dad de estos cambios no aumentó con la dosis. Se observó necrosis de coagulación focal del hígado en todos los grupos, incluyendo a los animales de control, y no guardaba relación con las dosis. El peso de los órganos no sufrió alteraciones. No se detectaron cambios testiculares desde el punto de vista histopatológico (Hobson et al. 1986). No se dispone de datos sobre incidencia histórica de cambios en niveles grasos del hígado de cobayas. La relación entre dosis y respuesta en este ensayo es bastante horizontal, si se tiene en cuenta que al multiplicar por 25 la dosis, de 40 a 1000 mg/kg de peso corporal, no se observó un aumento en la gravedad de los cambios grasos hepáticos. No queda claro si la necrosis focal observada en todos los animales, incluyendo los de control, está relacionada con los resultados hepáticos detectados. Por otra parte, el peso del hígado no aumentó. La importancia biológica de estos descubrimientos no queda clara.

Veintidós ratas por grupo fueron alimentadas por sonda con 200, 600 o 1800 mg de DEGME/kg de peso corporal diariamente, entre los días 7^a y 17^a de gestación. El NOEL de toxicidad maternal fue de 600 mg/kg de peso corporal. A esta dosis, disminuyó el número de cachorros que superaron los cuatro días de vida, el 2,4% de los fetos presentaba malformaciones viscerales, el 25,4% sufría tumores del timo unilaterales o bilaterales y se retrasó el grado de osificación. A la dosis de 1800 mg/kg de peso corporal, disminuyeron la ganancia de peso maternal, el consumo de alimentos y el peso del timo. Se prolongó el tiempo de gestación en 2 días. Disminuyó el número de cachorros que superaron los cuatro días de vida, aumentó la incidencia de malformaciones externas, el 28% de los fetos presentaba malformaciones viscerales, el 100% sufría tumores del timo unilaterales o bilaterales, el 52,8% presentaba pelvis

renal dilatada y se retrasó el grado de osificación. El NOEL de fetotoxicidad fue de 200 mg/kg de peso corporal (Yamano et al. 1993).

Se administró DEGME por sonda a ratas en dosis de 720 o 2165 mg/kg de peso corporal entre los días 7^a y 16^a de gestación. El NOEL para efectos maternales fue 720 mg/kg de peso corporal. A partir de 720 mg/kg de peso corporal, aumentaron los casos de retraso en la osificación craneal y del esqueleto de las extremidades, así como de pelvis renal dilatada. A la dosis de 2165 mg/kg de peso corporal, el peso fetal y el tamaño del embrión disminuyeron, y dos de los 23 embriones fueron totalmente reabsorbidos. Aumentaron significativamente las malformaciones, en especial del sistema cardiovascular. Los efectos maternales consistieron en una ligera reducción en la ganancia de peso corporal y en el consumo de alimentos. El NOEL de fetotoxicidad fue < 720 mg/kg de peso corporal (Hardin et al. 1986).

En conejos, se efectuó una aplicación cutánea diaria de 50, 250 o 750 mg/kg entre los días 6^o y 18^o de gestación. La dosis de 50 mg/kg de peso corporal no causó efectos fetales. El NOEL para efectos maternales fue 250 mg/kg. A partir de esta dosis, aumentó la incidencia de casos de osificación retardada de hioides, segmentos que desarrollan el esternón (fase embrionaria) y cresta cervical. A 750 mg/kg de peso corporal se observó un aumento en los casos de resorciones, flexura leve de las extremidades anteriores, dilatación de pelvis renal, uréter retrocavo y osificación retardada del cráneo (Scortichini et al. 1986).

El DEGME no resultó ser mutagénico en dos ensayos con *S. typhimurium* (ICI PLC 1980; BASF 1989) y tampoco indujo aberraciones cromosómicas en células V79 in vitro (Müller 1997).

No hay datos disponibles sobre carcinogénesis.

RECOMENDACIÓN

Dado que los efectos hepáticos mínimos en cobayas no se produjeron en las ratas hasta dosis que eran entre seis y 20 veces superiores, este ensayo no se utiliza para deducir un VLA. El ensayo de inhalación de 90 días da como resultado un NOEL de 1060 mg/m³ que equivale aproximadamente a 240 mg/kg de peso corporal. El ensayo de desarrollo en ratas con administración por sonda dio como resultado un NOEL de fetotoxicidad de 200 mg/kg de peso corporal. El ensayo de desarrollo en conejos con aplicación cutánea indica un NOEL de 50 mg/kg de peso corporal. Si suponemos una absorción similar (100%) tras la exposición oral, por inhalación y cutánea, y un volumen de inhalación durante ocho horas de 10 m³ en el lugar de trabajo, 50 mg/kg de peso corporal equivalen a 350 mg/m³ (70 ml/m³). Al realizar la extrapolación entre especies, relativa a los efectos sistémicos, es importan-

te destacar que los metabolitos de DEGME tendrán probablemente una vida media mayor en humanos que en animales. Al igual que se indicó para el ácido 2-etioxiacético, la vida media es seis veces mayor en humanos que en ratas. Al optar por un enfoque basado en las peores condiciones posibles, se asume que los efectos del DEGME vienen determinados por el producto del tiempo y la concentración. Por lo tanto, la dosis por kg de peso corporal para los trabajadores ha de ser inferior al NOEL de 50 mg/kg de peso corporal obtenido en el experimento con animales. Al considerar la diferencia en el metabolito del DEGME entre animales y humanos, se aplica un factor 5 que da como resultado un VLA-ED de 10 ppm.

Se hace necesaria la notación de "vía dérmica" dado que se ha observado toxicidad reproductiva tras la aplicación cutánea. No es necesario designarlo como sensibilizante.

BIBLIOGRAFÍA

Cited according to Risk Assessment Report 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol, Final report 1 September 1998, EUR 18999 EN, European Commission.

BASF AG (1960) Abteilung Toxikologie (unpublished data) x/284, 29.09.1960. Cited in VCI, BASF, Hoechst Existing Substances data for the review of effects on man and environment. Band 9, 1992.

BASF (1989) Unpublished report.

Bury, D. (1997) Methyl carbitol solvent. Testing for sensitizing properties in the Pirbright-White guinea pig in the maximization test. Unpublished report no. 96.0683 27-01-1997 from Hoechst Marion Russel, Preclinical development

Germany, Drug Safety, Frankfurt/Main, Alemania.

Cheever, K.L., Richards D.E, Weigel W.W., Lal J.B., Dinsmore A.M., Daniel F.B. (1988) Metabolism of Bis(2-methoxyethyl)ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 94: 150-159.

Dugard, P.H., Walker, M., Mawdsley, S.J., Scott, R.C. (1984). Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 57: 193-197

ECETOC (1995) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. ECE-TOC, Bruselas.

Groeseneken D., Veulemans H, Maschelein R., van Vlem E. (1988). Comparative uri-

nary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 41: 57-68 Hardin BD et al. (1986) Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 6: 430-439.

Hardin, B.D., Goad P.T., Burg J.R. (1986) Development toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME) *Fundament Appl Toxicol* 6(3): 430-439.

Hobson, D.W., D'Addario, A.P., Bruner, R.H., Uddia, D.E., (1986). A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monoethylether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 6: 430-439.

ICI PLC (1980) Short-term carcinogen test report on methyldigol Y005737/002.

Kligman, A.M., (1992) Report to RIFM, August 1972 cited in: Opdyke D.L.J. (1974) Monographs on fragrance raw materials: diethylene glycol monomethyl ether. *Food Cosmet Toxicol* 12: 519.

Krasavage, W.A., Vlaovic, M.S., (1982). Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six weeks repeated dose study, Health, Safety and Human factors Laboratory Report 134780Q. Eastman Chemical Company, Kingsport, TN.

Miller, R.R. et al. (1985) Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapour toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 5: 1174-1179.