

GLICIDILÉTER

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA GLICIDILÉTER

DLEP 110

2017

VLA-ED[®]: 0,01 ppm (0,054 mg/m³)

VLA-EC[®]: -

Notación: -

Sinónimos: éter bis (2,3-epoxipropilo), 2,2'-(oxibis(metilen))bis-oxirano

Nº CAS: 2238-07-5

Nº CE: 218-802-6

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El glicidiléter (DGE) es un líquido incoloro caracterizado por un olor fuerte e irritante. Puede formar peróxidos explosivos. Puede explotar por calentamiento intenso. Reacciona con oxidantes fuertes.

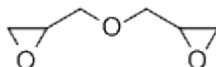
No se ha establecido el umbral de olor, pero por encima de 5 ppm se puede reconocer por el olor. Es irritante de los ojos a 10 ppm (Patty's, 1993).

Factor de conversión: 1 ppm = 5,41 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa)

Peso molecular: 130,14

Fórmula molecular: C₆H₁₀O₃

Fórmula estructural:



Punto de ebullición: 260,0 °C

Presión de vapor: 0,012 kPa a 25°C

Densidad de vapor: 3,78 veces la del aire a 25°C

Peso específico: 1,12 g/cm³ a 20°C

USOS MÁS FRECUENTES

El DGE se utiliza como diluyente reactivo en resinas epoxi, como intermediario químico, en el tratamiento de tejidos y como estabilizador para compuestos orgánicos clorados (NIOSH, 1997).

Es un posible componente de los compuestos epoxi derivados de la epiclorhidrina.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El DGE puede ocasionar una irritación severa de la piel, los ojos y el tracto respiratorio.

Presenta también efectos radiomiméticos después de una exposición aguda o crónica, que se muestra por depresión de la médula ósea y otras células de crecimiento rápido.

Es genotóxico en organismos inferiores, y es carcinogénico en ratones tras la aplicación repetida en la piel (Patty's, 1993).

A concentraciones altas de exposición puede causar efectos adversos en el hígado y los riñones (Patty's, 1993).

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

El DGE se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.

No existe información específica disponible. No obstante, por analogía con otros éteres glicídicos, se puede esperar una etapa de biotransformación consistente en la apertura hidrolítica del anillo epóxido. Posteriormente, se puede suponer una etapa de degradación oxidativa donde los dioles pueden ser excretados (DFG, 2015).

ESTUDIOS EN ANIMALES

Toxicidad aguda

Los estudios se realizaron por las cuatro vías de administración: digestiva, inhalatoria, intravenosa y cutánea.

La DL₅₀ en ratones fue 170 mg/kg y en ratas 450 mg/kg (Hine *et ál.*, 1956; Patty's, 1993).

Las CL₅₀ obtenidas en animales de experimentación, para exposiciones de 4h, fueron de 200 ppm en ratas y 86 ppm en ratones (Patty's, 1993).

Los efectos inmediatos son pocos y debidos a la irritación de las mucosas, sin embargo, dentro de las 24h presentaban depresión, opacidad de la córnea e irritación de las mucosas y de la piel. A alta concentración en las ratas, 113 ppm, se produjo disnea.

El examen, por necropsia, muestra congestión pulmonar y alteraciones hepáticas, renales y en glándulas adrenales.

En una exposición única de 3, 6, 12 y 24 ppm en conejos, incluso a 3 ppm, hubo una clara evidencia de irritación de las mucosas, que a dosis más altas fue muy severa. No se produjo alteración morfológica en los glóbulos rojos a 3 y 6 ppm, pero a 12 ppm hay una posible trombocitosis, y a 24 ppm, una marcada leucocitosis.

La DL₅₀ intravenosa en conejos fue de 141 mg/kg. La autopsia en conejos, después de una administración intravenosa de 141 mg/kg, mostró congestión severa en los pulmones, isquemia hepática dispersa, ligera isquemia en los riñones y ascitis. Inyecciones únicas de 50, 100 y 200 mg/kg producen un efecto en el recuento de células sanguíneas y en su morfología. Se produce leucopenia. En los animales a los que se administró 100 mg/kg hay un gran aumento de los glóbulos rojos nucleados a los 7 días de la administración. En los animales que sobrevivieron hubo una recuperación completa (Patty's, 1993).

La DL₅₀ por vía percutánea es 1000 mg/kg en ratas y 1500 mg/kg en conejos. En las dos especies se produce una severa irritación de la piel y también ocasiona efectos similares a los de la inyección intravenosa, depresión, pérdida de peso y leucopenia. En conejos también hay una disminución en la concentración de la hemoglobina (Patty's, 1993).

En la piel de conejo, al aplicar dérmicamente 0,5 ml sin diluir, produjo irritación severa con eritema, edema y formación de escaras (Hine *et al.*, 1956).

Se ha descrito como un fuerte sensibilizador dérmico (Hine *et ál.*, 1981; Patty's, 1993), pero no hay estudios que corroboren esta afirmación.

En animales de experimentación, cantidades pequeñas causan ligera disnea y depresión del SNC con incoordinación, ataxia y disminución de la actividad motora. En cantidades grandes producen depresión severa del SNC, pudiendo llegar a la muerte, probablemente por paro respiratorio. Un examen posterior evidenció hemorragia pulmonar, hiperemia e irritación del tracto intestinal, cambios en el hígado y los riñones e inflamación de las glándulas suprarrenales.

El DGE causa irritación severa en los ojos al aplicar 0,1 ml sin diluir; aunque no se observan efectos de ceguera, ni defectos permanentes en córnea, cristalino o en el iris.

El DGE por todas las vías de administración presenta los efectos similares a otros diepóxidos: irritación, depresión del SNC y efectos radiomiméticos, principalmente en la sangre, pero también en las células espermatogénicas.

Toxicidad subcrónica

En ratas expuestas a 20 ppm durante 3 o 4 h, se produjo un 10% de mortalidad, en todas hubo pérdida de peso, edema pulmonar y un descenso significativo de leucocitos y de células de la médula ósea. (Hine *et ál.*, 1961).

En otro ensayo, se llevó a cabo un estudio de exposición por vía inhalatoria durante 4 horas, 5 días a la semana, a 2

grupos de 30 ratas macho Long-Evans a concentraciones de DGE de 0,3 ppm y 3 ppm, respectivamente. Se utilizaron 15 y 10 ratas para cada grupo expuesto como grupo de control. El grupo de alta concentración solo recibió 19 exposiciones en 29 días, mientras que al grupo de baja concentración se extendió a 60 exposiciones en 90 días.

Durante el estudio, 5 animales del grupo de alta concentración murieron y tres de ellos fueron sometidos a un examen histológico encontrándose un animal que presentaba bronconeumonía y necrosis en el páncreas y en el bazo, un segundo animal que presentaba neumonía y un tercero que no presentaba síntomas histológicos positivos.

Finalizado el estudio, 15 animales del grupo de alta concentración y diez del grupo de control fueron sacrificados y examinados. Entre los animales expuestos se observó necrosis en los tubos seminíferos de los testículos. Además, 7 animales expuestos y 4 animales del grupo de control mostraban una peribronquiolitis. Los animales del grupo de alta concentración, en comparación con los del grupo de control, presentaban una disminución en el aumento del peso corporal, en el recuento de leucocitos, del % de células polimorfonucleares de la medula ósea, diferencias en el peso del bazo, del timo y de los testículos y alteraciones en los eosinófilos.

Finalmente, los 10 animales restantes del grupo de alta concentración fueron retenidos durante un año y sacrificados. No presentaban síntomas de toxicidad sistémica y sus medulas óseas eran

normales pero una rata mostraba inflamación aguda en los bronquios y 3 ratas presentaban peribronquiolitis y distrofia grasa del hígado.

En el grupo de baja concentración, en la que ningún animal murió durante las 4 semanas de tratamiento, 10 animales del grupo y 5 animales del grupo de control fueron sacrificados y examinados. Entre los animales expuestos solo se observó 1 animal con neumonía.

Los 20 animales restantes del grupo de baja concentración fueron expuestos más de 90 días con la misma concentración. De estos animales, diez fueron sacrificados y examinados encontrándose que cinco mostraban degeneración del epitelio germinativo muy poco definida y uno peribronquiolitis aguda.

Los animales restantes, 10 animales de control y 10 animales expuestos, fueron retenidos sin tratamiento adicional durante un año y sacrificados. En la necropsia, 2 animales de control y 1 animal expuesto presentaban bronconeumonía, pero ninguno presentaba alteraciones en células sanguíneas ni en medula ósea.

En un estudio realizado con ratas a las que se les aplicó por vía percutánea 15, 30, 60, 125, 250 y 500 mg/kg (5 días/semana y durante 4 semanas) se observó una alta mortalidad a 250 y 500 mg/kg. A 125, 250 y 500 mg/kg los efectos sistémicos fueron pronunciados (pérdida de peso, leucopenia, aplasia en medula ósea y atrofia del timo y también alteraciones en hígado, riñón y glándulas adrenales). A 30 y 60 mg/kg solo se

observó pérdida de peso y disminución en células polinucleares pero no leucopenia, sin cambios en la médula ósea. El timo solo se ve afectado a partir de 60 mg/kg. A 15 mg/kg no se observaron efectos (Patty's, 1993).

En perros, tras algunas inyecciones intravenosas repetidas de 25 mg/kg, estos desarrollaron leucopenia. Si la inyección era intramuscular se producía inflamación severa en el músculo. Varios perros murieron por infección pulmonar secundaria. También una dosis semanal de 12,5 mg/kg indujo leucopenia. Los perros que sobrevivieron se sacrificaron al mes tras la última inyección, la medula ósea era normal (Hine *et ál.*, 1961).

Exposición crónica / Carcinogenicidad

En un estudio con ratas expuestas 4/h/día, 5/días/semana, con un total de 19 exposiciones, a 3 ppm, se produjeron alteraciones en los eosinófilos (Hine *et ál.*, 1961).

El DGE puede producir epiteloma en ratones después de una aplicación repetida en la piel. A una dosis total de 100 mg se produce tumor en 4 de 20; a 33 mg en 1 de 20. Esta propiedad la comparte con otros diepóxidos (Kotin *et ál.*, 1963; Patty's, 1993).

Estos estudios de carcinogenicidad disponibles no son muy rigurosos y los resultados obtenidos fueron benignos.

Genotoxicidad

El DGE ha dado positivo en ensayos de mutagenicidad realizados en bacteriófagos T2 y en *Salmonella*

typhimurium. También se han observado aberraciones cromosómicas en células vegetales como en *Neurospora* y *Vicia faba* (Patty's, 1993; DFG, 2015).

Toxicidad para la reproducción

En un estudio realizado con ratas macho expuestas a concentraciones entre 1,3 y 3 ppm, 4/h/día, 5/días/semana, con un total de 19 exposiciones; se observó el siguiente resultado: en una de cada cinco, presentaban necrosis de los tubos seminíferos de los testículos (Hine *et ál.*, 1961).

En ratas expuestas a concentraciones de 0,3 ppm, 4/h/día, 5/días/semana, con un total de 60 exposiciones en 90 días, se presenta una degeneración del epitelio germinativo muy poco definida (Hine *et ál.*, 1961).

En grupos de 3 conejos se los expuso de forma continua, durante 24 h, a concentraciones de 3, 6, 12 o 24 ppm de DGE. En el grupo de los expuestos a 24 ppm, dos murieron al quinto día y presentaban gran atrofia testicular.

ESTUDIOS EN HUMANOS

Apenas existen estudios en humanos referenciados. Únicamente se puede indicar que, entre 1947 y 1956, en una fábrica de EEUU fueron examinados y tratados distintos trabajadores que estaban expuestos a diversos glicidileteres. Los efectos observados en los trabajadores consistieron en quemaduras e irritaciones de la piel, los ojos y las vías respiratorias. No se pudieron extraer más datos, dado que

los tiempos de exposición fueron muy bajos y el nivel de exposición y el nº de trabajadores expuestos se desconocen (Hine *et ál.*, 1981).

RECOMENDACIÓN

Se recomienda un VLA-ED[®] de 0,01 ppm (0,05 mg/m³) para el glicidiléter en base a los efectos de irritación severos en los ojos, la piel y las vías respiratorias, así como a los daños en el sistema reproductor masculino observados en animales expuestos a 0,3 ppm de DGE.

Partiendo de un LOAEL de 0,3 ppm y corrigiendo de acuerdo con la escala alométrica, aplicando un factor de 4 por tratarse de ratas, otro factor de 3 por partir de un LOAEL y otro adicional de 2,5 para corregir otras diferencias

interespecies, resultaría un VLA-ED[®] de 0,01 ppm (0,05 mg/m³).

Hay evidencia de efectos genotóxicos y escasos estudios que lo identifican como sustancia oncogénica. La producción de epitelomas en ratones al aplicar DGE en la piel, también se ha observado en otros diepóxidos.

Aunque por analogía a otros compuestos epóxidos se pudiera pensar en una notación Sen para el DGE, no existen estudios para apoyar esta afirmación por lo que no se asigna esta notación.

De igual forma, no existen datos suficientes para recomendar un VLA-EC[®].

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

BIBLIOGRAFÍA

Fishbein WG; Flamm WG; Falk HL: Chemical Mutagens, pp. 205–206. Academic, New York (1970).

Hine CH; Kodama JK; Wellington JS; et al.: The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. Arch Environ Health 14:250–264 (1956).

Hine CH; Kodama JK; Guzman RJ; et al.: Effects of diglycidyl ether on blood of animals. Arch Environ Health 2(1):31–44 (1961).

Hine CH; Rowe VK; Whiter ER; et al.: Epoxy compounds. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. ed.,

Vol. 2A, Toxicology, pp. 2204–2208. Clayton GD; Clayton FE (Eds.). John Wiley & Sons, New York (1981).

Kotin P; Falk HL: Organic peroxides, hydrogen peroxides, epoxides and neoplasia. Radiat Res Suppl 3:193–211 (1963).

Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed Rev. ed., Vol II, part A, Toxicology. Clayton GD; Clayton FE (Eds.). John Wiley & Sons, New York (1993).

Sax NI; Lewis Sr RJ: Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11th ed., p. 398. Van Nostrand Reinhold, New York (1987).

ACGIH (2007). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLV's and BEI's. Diglycidyl ether.

Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie: Diglycidyl ether. Toxicological Evaluations No. 66. BG Chemie, Heidelberg, FRG (September 1989).

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Diglycidylether. The MAK Collection Part I, MAK Value Documentations 2015. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

<http://onlinelibrary.wiley.com/book/1002/3527600418/topics>

NIOSH-CDC Current Intelligence Bulletin 29. Glycidyl Ethers. Cincinnati. 1978.

NIOSH. US Department of Health and Human Service: *Occupational safety and health guideline for diglycidyl ether potential human carcinogen*. 1988

NIOSH: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposures to Glycidyl Ethers, DHEW (NIOSH) Pub. No. 78-166; 1978. In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. National Technical Information Service, Springfield, VA (1997).

OEHHA. Reconsideration of Six Chemicals Listed under Proposition 65 as Known to Cause Reproductive Toxicity Chemicals. Listed via the Labor Code Mechanism: Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency n-Butyl glycidyl ether, Methyl n-butyl ketone, Diglycidyl ether, Methyl isopropyl ketone, Phenyl glycidyl ether, \pm -Methyl styrene. (January 2014).
http://www.oehha.ca.gov/prop65/hazardident/pdf_zip/2014marchdartic_hid.pdf