

2-(2-BUTOXIETOXI) ETANOL

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

DLEP 21

2007

VLA-ED: 10 ppm (67,5 mg/m³)
VLA-EC: 15 ppm (101,2 mg/m³)
Notación: –

Sinónimos: DEGBE, Éter monobutílico del dietilen glicol, Éter monobutílico del diglicol
Nº CAS: 112-34-5
Nº EINECS: 203-961-6
Nº CE: 603-096-00-8

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El 2-(2-butoxi) etanol es un líquido incoloro.

Factor de conversión
(20 °C, 101 kPa): 6,75 mg/m³ = 1 ppm
Peso molecular: 162,23
Fórmula molecular: C₈H₁₈O₃
Solubilidad: miscible con agua (log Pow = 0,56).
Punto de fusión: –68 °C
Punto de ebullición: 228-234 °C
Presión de vapor: 0,027 hPa a 20 °C
Densidad: 5,6 veces la del aire
Límite de explosividad: –
Umbral de olor: –

USOS MÁS FRECUENTES

El 2-(2-butoxi) etanol pertenece al grupo de los éteres del glicol, que se utilizan fundamentalmente como disolventes. Se produce por la reacción del óxido de etileno con el n-butanol mediante una catálisis alcalina.

El 2-(2-butoxi) etanol se utiliza como disolvente en pinturas, tintes, tin-

tas, detergentes y limpiadores. Se usa también como componente de la espuma en extintores de incendios y en líquidos hidráulicos. En productos cosméticos se utiliza para los tintes de pelo.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

En un estudio dérmico se expuso, por vía cutánea, a un grupo de ratas a 200 o

2.000 mg/kg de peso corporal de ^{14}C -2-(2-butoxi)etanol con oclusión durante 24 horas. En el grupo de dosis inferior, se absorbió entre el 30% y el 54% del 2-(2-butoxi)etanol, y en el grupo de dosis superior se absorbió del 3% al 19%. Las velocidades de absorción cutánea variaron entre 0,25 y 1,46 mg/cm²/h. El principal metabolito en la orina fue el ácido 2-(2-butoxi)acético con hasta un 80% de radioactividad urinaria y un 5% - 8% como conjugado del ácido glucurónico, indicando metabolismo oxidativo del grupo primario terminal de alcohol a aldehído y posteriormente al ácido (Boatman et al., 1993). No hay datos sobre metabolismo en seres humanos. Se ha determinado in vitro una tasa de absorción cutánea de 0,033 mg/cm²/h para la epidermis humana (Dugard et al., 1984).

La toxicidad aguda es baja, con un LD₅₀ oral en ratas de 7.292 a 9.623 mg/kg de peso corporal y un LD₅₀ cutáneo en conejos de 2.764 mg/kg de peso corporal (Eastman Kodak, 1984 a, b). Tras exponerlas a una atmósfera saturada de 2-(2-butoxi)etanol durante 7 horas, ninguna de las siete ratas murió. Se considera que una atmósfera saturada contiene aproximadamente 18 ml de 2-(2-butoxi)etanol/m³ (120 mg/m³), (Patty, 1994). Sin embargo, según los datos de presión de vapor anteriormente indicados, la concentración de vapor saturado a 20 °C debería ser de aproximadamente 26 ml/m³.

El 2-(2-butoxi)etanol no irrita la piel (Southwood, 1987), pero sí irrita los ojos (Ballantyne, 1984).

El 2-(2-butoxi)etanol no diluido no provocó sensibilización en los ensayos de maximización con *Cavia porcellus* (cobayas), (Basketter, 1985). Se ha publicado un caso de reacción cutánea positiva al 2-(2-butoxi)etanol en un ensayo de parches en seres humanos (Berlin et al., 1995). Los autores no pro-

porcionaron detalles sobre la pureza de los materiales de ensayo. También hay constancia de un ensayo de parche con resultado positivo, con acetato que se hidroliza rápidamente a 2-(2-butoxi)etanol. En 202 pintores industriales que tenían contacto con pinturas de base acuosa, con posible contenido de 2-(2-butoxi)etanol, no se detectaron reacciones alérgicas tras someterles a ensayos con parches de 2-(2-butoxi)etanol (Fischer et al., 1995).

Se detectaron infiltraciones perivasculares y peribronquiales así como una disminución del peso del bazo a partir de 100 mg/m³ de exposición, en un estudio de dos semanas con exposición de ratas macho y hembra a 100 mg/m³ (vapor), 350 mg/m³ y 1.000 mg/m³ (en aerosol). A partir de 350 mg/m³, también se observó disminución del peso pulmonar en sujetos macho (BASF, 1987, 1991).

Un segundo estudio de dos semanas con exposición de ratas hembra a 350 mg/m³ hizo disminuir la ganancia de peso corporal y reveló acumulación multifocal perivascular y peribronquial de granulocitos (BASF, 1991).

Otro estudio subagudo con exposición de ratas a 13, 39 o 117 mg/m³, 6 horas/día, 5 días/semana durante cinco semanas, reveló un NOEL de 39 mg/m³. A 117 mg/m³ se observó vacuolización, cambios hepáticos grasos y aumento del peso relativo del hígado en hembras. Por el contrario, el peso relativo del hígado disminuyó en los machos (Gushow et al., 1984). Las conclusiones de este estudio son dudosas, dado que los cambios hepáticos grasos se detectaron también en los animales de control y los cambios de peso del hígado fueron opuestos para cada sexo.

En un estudio a 90 días en ratas, con exposición de cuerpo completo al vapor y a dosis de 13, 40 o 94 mg/m³, 6 ho-

ras/día, 5 días/semana, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento a 94 mg/m³, siendo ésta la máxima concentración de vapor alcanzable a temperatura ambiente (BASF, 1992). Concentraciones superiores provocarían la formación de aerosoles, lo que tal vez explique los efectos pulmonares observados en ensayos subagudos (BASF, 1987; BASF, 1991) con aerosoles. Los efectos pulmonares en el estudio subagudo con 100 mg/m³ (vapor), (BASF, 1987) no se observaron en el estudio subcrónico. Los resultados del estudio a 90 días, sin embargo, son preferibles a los resultados subagudos debido a la mayor duración, que resulta más relevante para la exposición crónica en el lugar de trabajo. Por lo tanto, el NOEL para efectos pulmonares es de 94 mg/m³.

Se alimentó por sonda a ratas con dosis de 51-65, 254-327 o 1.270-1.630 mg/kg de peso corporal, 5 días/semana durante 90 días. Desde la dosis mínima, se detectó una disminución relacionada con la dosis, de leucocitos y linfocitos en hembras, y un aumento relacionado con la dosis de la creatinina en machos. El 30% y el 60% de los animales hembra y macho, respectivamente, murieron en el grupo de dosis intermedia, mientras que en el grupo de mayor dosis murieron cerca del 90% de los animales (Hobson et al., 1987). Los efectos observados no son los habituales en los éteres de glicol, y por ello se consideran resultados poco fiables. Este estudio no se tiene en cuenta para establecer un LEP.

Las dosis cutáneas de hasta 2.000 mg/kg de peso corporal, aplicadas con oclusión en ratas durante 6 horas/día, 5 días/semana y durante 13 semanas, no provocaron efectos sistémicos ni neurotoxicidad. A partir de 200 mg/kg de peso corporal se observaron eritemas en la zona de aplicación, con una incidencia dependiente de la concentración. La dosis más

alta provocó formación de costras (Beyrouthy et al., 1993; Auletta et al., 1993).

El 2-(2-butoxi)etanol no reveló genotoxicidad in vitro en el ensayo de mutagénesis de *Salmonella*, en el ensayo de aberración cromosómica en células CHO, en el test UDS con hepatocitos de rata, en el ensayo de linfoma en ratones, y tampoco en el test HPRT en células CHO. No indujo letalidad recesiva asociada al sexo en *D. Melanogaster*, ni se formaron micronúcleos en la médula ósea de ratones tras dosis orales únicas de hasta 3.300 mg/kg de peso corporal (Comisión Europea, 1998).

No hay datos disponibles sobre carcinogénesis.

En un estudio de una generación en ratas, se alimentaron por sonda con 250, 500 o 1.000 mg/kg de peso corporal. El NOEL para los animales F0 fue de 1.000 mg/kg de peso corporal. En este grupo de dosis el número de crías nacidas con vida era ligera pero no significativamente menor, y la ganancia de peso corporal de las crías disminuyó durante las etapas posteriores de lactación (Nolen et al., 1985).

Tras la aplicación cutánea con oclusión de 2.000 mg/kg de peso corporal, 6 horas/día, 5 días/semana, no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de animales F0 y F1 en un estudio de una generación en ratas (Auletta et al., 1993).

El NOEL de toxicidad para la fertilidad es > 1.000 mg/kg de peso corporal por alimentación con sonda y > 2.000 mg/kg de peso corporal por aplicación cutánea.

Se realizó un estudio con 14 a 16 ratas por grupo a las que se alimentó con 25, 115 o 633 mg/kg de peso corporal desde el día 0 hasta el día 20 de gestación. En cada grupo de dosis se redujo la ganancia

cia de peso de las madres, si bien este efecto no guardó relación con la dosis. El único efecto relacionado fue una disminución no significativa del número de implantaciones en el grupo de dosis superior (Ema et al., 1988). Este efecto puede considerarse relacionado con el tratamiento, dado que también se observó una leve disminución en el número de crías nacidas vivas en el estudio de una generación con ratas (Nolen et al., 1985).

En otro estudio se alimentó por sonda a ratones con 500 y 2.050 mg/kg de peso corporal entre los días 6 y 13 de gestación. Aparte de un 25% de muerte maternal en el grupo de mayor dosis, no se apreciaron otros efectos; sin embargo, no se estudiaron microscópicamente posibles malformaciones fetales (Hardin et al., 1987).

Se expuso sin oclusión a conejos a 100, 300 o 1.000 mg/kg de peso corporal durante 4 horas/día entre los días 8 y 19 de gestación. No se apreciaron indicaciones de efectos en el desarrollo a ninguno de los niveles de dosis aplicados. Los dos niveles superiores produjeron irritación cutánea (Nolen et al., 1985).

En un estudio realizado con inyecciones subcutáneas de 119, 239, 478 o 716 mg/kg de peso corporal en ratas, el NOAEL para embriotoxicidad y fetotoxicidad fue de 478 mg/kg de peso corporal. La dosis superior provocó una disminución del peso fetal y retrasos en la osificación. El NOEL maternal fue de 239 mg/kg de peso corporal. A dosis superiores se detectaron disminuciones en la ganancia de peso corporal, y a 716 mg/kg de peso corporal se produjo hemoglobinuria transitoria (Wilson, 1983). Los efectos fetotóxicos pueden explicarse a través de la toxicidad maternal observada.

A partir de los estudios de Ema et al. (1988) y Nolen et al. (1985) con ratas se

puede establecer que el NOEL para toxicidad del desarrollo es de aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal.

RECOMENDACIÓN

La toxicidad sistémica del 2-(2-butoxi-etoxi) etanol es baja. El NOEL en estudios cutáneos de 90 días es de 2.000 mg/kg de peso corporal. El NOEL para toxicidad reproductiva es de 500 mg/kg de peso corporal. El efecto crítico es la irritación pulmonar local observada con concentraciones que implican la formación de aerosoles, es decir, a concentraciones > 100 mg/m³. En un estudio de inhalación a 90 días, el NOEL fue de 94 mg/m³ (15 ml/m³) y provocó reacciones inflamatorias. No se emplea ningún factor de conversión entre especies, dado que el efecto crítico es la irritación local que no debe variar en gran medida de una especie a otra. La irritación local depende principalmente de la concentración y no del tiempo. Por lo tanto, se fija el VLA-ED para el 2-(2-butoxi-etoxi) etanol en 10 ppm (67,5 mg/m³). La correspondiente dosis por peso corporal es de 9,7 mg/kg (68 mg/m³ x 10 m³ / 70 kg de peso corporal), asumiendo un 100% de absorción. Para evitar la irritación causada por los aerosoles de 2-(2-butoxi-etoxi) etanol, se establece un VLA-EC de 15 ppm (101,2 mg/m³).

Según los datos in vitro para la epidermis humana, el contacto durante una hora con ambos antebrazos (2.000 cm²) podría suponer una absorción de 1 mg/kg de peso corporal, suponiendo 70 kg de peso corporal. Aunque existe penetración cutánea, la baja toxicidad sistémica tras aplicaciones cutáneas repetidas no hace necesaria la notación de "vía dérmica". Las reacciones alérgicas al 2-(2-butoxi-etoxi) etanol no son frecuentes por lo que no hay necesidad de clasificarlo como sensibilizante.

BIBLIOGRAFÍA

- Auletta, C.S. et al. (1993). Toxicology of diethylene glycol butyl ether, 4. Dermal subchronic/reproduction study in rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 12: 161-168.
- Ballantyne, B. (1984) *J. Toxicol. Cut Ocular Toxicol* 3: 7.
- BASF (1987.) Range-finding study, two-weeks inhalation toxicity rats, Report of Project No. 3010294/8521.
- BASF (1991). Study on the inhalation toxicity of butylglycol as a liquid aerosol in female rats, 14-day test, Report of Project No. 3110030/87055.
- BASF (1992). Study on the inhalation toxicity of butylglycol as a vapor in rats, 90-day test, Report of Project No. 5010030/87002.
- Basketter, D. (1985). Skin sensitization study (Test reference SSM84-369).
- Berlin, K. et al. (1995). Hypersensitivity to 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. *Contact Dermatitis* 32: 54.
- Beyrouy, P. et al. (1993). Toxicology of diethylene glycol butyl ether, 5. Dermal subchronic neurotoxicity study in rats. *J Am Coll Toxicol* 12: 169-174.
- Boatman, R.J. et al. (1993). Toxicology of diethylene glycol butyl ether. 2. Disposition studies with ¹⁴C-diethylene glycol butyl ether and ¹⁴C-diethylene glycol ether acetate after dermal application to rats. *J. Am. Coll. Toxicol* 12: 145-154.
- Comisión Europea (1998). Risk Assessment Report 2-(2-Butoxyethoxy) ethanol, Final report 1 September 1998.
- Dugard, P.H. et al. (1984). *Environm Health Perspect* 57, 193-197.
- Eastman Kodak (1984 a). Toxicity studies with diethylene glycol monobutyl ether. I. Acute oral LD₅₀, submitted to EP A, Washington.
- Eastman Kodak (1984 b) Toxicity studies with diethylene glycol monobutyl ether. II. Acute dermal LD₅₀, submitted to EPA, Washington.
- Ema, M. et al. (1988). Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. *Drug Chem. Toxicol* 11: 97-111.
- Fischer, T. et al. (1995) Skin disease and contact sensitivity in house painters using water-based paints, glues and putties. 32, 39-45.
- Gushow, T.S. et al. (1984). A 5-week repeated vapor inhalation study in rats, Dow Chemical report.
- Hardin, B.D. et al. (1987). Evaluation of 60 chemicals in a preliminary development toxicity test. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 7: 29-48.
- Hobson, D.W. et al. (1987). The subchronic toxicity of diethylene glycol monobutylether administered orally to rats, Naval Medical Research Institute, NMRI 87-45.
- Patty (1994) *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. 2C, 4th edition, Wiley-Interscience, I Nueva York.
- Nolen, G.A. et al. (1985). Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 1137-1143.
- Southwood, J. (1987). Butyl diglycol: skin irritation study, ICI Report No. CTL/T/2533.
- Wilson, G. (1983) The effect of subcutaneous administered carbitol and butyl carbitol on the pregnancy and offspring of Colworth Wistar rat, Unilever Research, Report P ES 87 1031.