

n-BUTILGLICIDILÉTER

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL n-BUTILGLICIDILÉTER

DLEP 85

2014

VLA-ED[®]: 3 ppm (16 mg/m³)

VLA-EC[®]: -

Notación: vía dérmica, Sen

Sinónimos: n-BGE, éter n-butilglicídico, 1-butoxi-2,3-epoxipropano, 3-butoxi-1,2-epoxipropano, butil 2,3-epoxipropil éter y 2,3-epoxipropil butil éter.

Nº CAS: 2426-08-6

Nº CE: 219-376-4

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

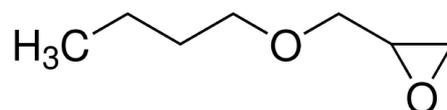
El n-butilglicidiléter (n-BGE) es un líquido claro, de incoloro a amarillo claro, con un olor irritante y desagradable. Sus propiedades físico-químicas son:

Factor de conversión: 1 ppm = 5,40 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa)

Peso molecular: 130,21

Fórmula molecular: C₇H₁₄O₂

Fórmula estructural:



Solubilidad: soluble en agua, 2% (v/v)

Punto de ebullición: 163,8°C

Presión de vapor: 0,4 kPa a 20°C

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

Punto de inflamación: 54,5°C, en copa cerrada

ESTUDIOS EN ANIMALES

Toxicidad aguda

Existen numerosos estudios que aportan datos de toxicidad aguda del n-BGE, ya

sea solo o en mezclas. En la tabla 1, se muestran los resultados de los principales estudios, diferenciándolos por vías de exposición:

RUTA	ESPECIES	LD ₅₀ /LC ₅₀	REFERENCIA
Inhalatoria	Ratones	LC ₅₀ (4 h) > 3500 ppm (18,64 g/m ³)	Hine <i>et al.</i> (1956)
	Ratas	LC ₅₀ (8 h) > 670 ppm (3,57 g/m ³) LC ₅₀ (8h)=1030 ppm (5,485 g/m ³)	ACGIH (1986; citada por KSDB 2002) Hine <i>et al.</i> (1956); Sheil Oil Co. (1956, 1597b)
Intraperitoneal	Ratones	LD ₅₀ = 0,70 g/kg	Hine <i>et al.</i> (1956); Sheil Oil Co. (1956, 1597b)
	Ratas	LD ₅₀ = 1,14 g/kg	
Intragástrica	Ratones	LD ₅₀ = 1,53 g/kg	Hine <i>et al.</i> (1956); Sheil Oil Co. (1597b)
	Ratas	LD ₅₀ = 2,26 g/kg	
Oral	Ratones	LD ₅₀ = 1,53 g/kg	Hine <i>et al.</i> (1956); Sheil Oil Co. (1956)
	Ratas	LD ₅₀ = 2,05 g/kg	Weil <i>et al.</i> (1963)
		LD ₅₀ = 2,26 g/kg	Hine <i>et al.</i> (1956)
Percutánea	Conejos	LD ₅₀ = 0,788 g/kg	Lockwood y Taylor (1982; citado por Gardiner <i>et al.</i> 1993)
		LD ₅₀ = 2,52 g/kg	Weil <i>et al.</i> (1963)
		LD ₅₀ = 4,93 g/kg	Hine <i>et al.</i> (1956); Sheil Oil Co. (1956, 1597b)

Tabla 1. Estudios de toxicidad aguda del n-BGE.

En ratones y ratas, el n-BGE (5-20% en propilenglicol o sin diluir) suministrado por vía intragástrica o intraperitoneal produjo falta de coordinación, ataxia, disminución de la actividad motora, agitación, excitación, disnea, depresión del SNC y, finalmente la muerte.

La exposición a vapor de n-BGE (hasta 200 ppm [1,07 g/m³]) durante 8 horas en ratones y ratas, produjo delirios e inicio de depresión acompañados de disnea, lagrimeo, salivación, secreción nasal y aerofagia. Otro estudio de inhalación de n-BGE (4000 ppm [21,30 g/m³]) de 4

horas en ratas, resultó con la muerte de una de las seis ratas (Weil *et al.*, 1963).

Se demostró que el n-BGE, sin diluir, era un irritante leve de la piel y de los ojos en conejos (Gardiner *et al.*, 1993, Hine *et al.*, 1956, HSDB, 2002).

Los hallazgos patológicos de los estudios de toxicidad aguda, tanto de los animales muertos como animales muertos después de 10 días de observación, incluían irritación pulmonar con neumonitis, adherencias desde el estómago hasta los tejidos adyacentes e inflamación focal y congestión moderada de las zonas centrales del hígado (Hine *et al.*, 1956).

Toxicidad subcrónica

La administración repetida de n-BGE a ratas, mediante tres inyecciones diarias intramusculares de 400mg/kg/día, produjo un aumento de leucocitos en la sangre (Kodama *et al.*, 1961).

La exposición de los ojos de conejos al producto sin diluir produjo daños oculares graves y conjuntivitis. (Rhone-Poulenc Inc., 1973). Además, las aplicaciones dérmicas de n-BGE, tanto puro como diluido (soluciones del 1 al 25%) produjeron eritemas de ligeros a moderados en conejos y cobayas (Rhone-Poulenc Inc., 1973; Reichhold Chemical Company, 1978).

También se realizaron pruebas de sensibilización en conejillos de indias que dieron resultados positivos de sensibilización tras una exposición a la sustancia diluida (soluciones de 0,1 a 25%), tanto por aplicación intracutánea como por aplicación por parche (Weil *et al.*, 1962; Reichhold Chemical Company, 1978; Ciba-Geigy, 1977).

Anderson *et al.*, (1957) en un informe presentado por la empresa Shell para la NIOSH, expusieron a ratas macho a la

inhalación de n-BGE (38, 75, 150 o 300 ppm [0,20, 0,40, 0,799, o 1,60 g/m³]) 7 horas al día y 5 días a la semana durante 10 semanas. Se encontraron los siguientes resultados:

La inhalación de n-BGE a 75 ppm produjo una ligera atrofia de los testículos en una de las diez ratas. Cinco de diez ratas murieron con exposiciones de 50 hasta 300 ppm. De las cinco ratas supervivientes, cuatro presentaban atrofia testicular, incluyendo una que mostraba testículos muy pequeños. Una rata que murió después de 40 exposiciones (solo se examinó a la no superviviente) también presentó atrofia testicular. El nivel no observado de efectos adversos (NOAEL) fue de 38 ppm, y el nivel más bajo observado de efecto desfavorable (LOAEL) fue de 75 ppm. A la dosis más alta (300 ppm) también se observaron un aumento de la mortalidad, necrosis hepática y aumentos de peso de riñones y pulmones.

En otro estudio con ratas, la inhalación de n-BGE (0,1, 0,5 o 1,0 mg/L [18, 94, o 188 ppm]), durante seis horas por día, cinco días a la semana durante 4 semanas, se observó, a dosis medias y altas, la degeneración de la mucosa olfativa y la metaplasia del epitelio respiratorio, lo cual fue más evidente en machos que en hembras (Ciba-Geigy, 1985a; Ciba-Geigy, 1985b).

La aplicación dérmica de n-BGE (100 mg/kg [0,768 mmol/kg]) cinco veces por semana durante cuatro semanas en 5 conejos produjo, en uno de los cinco conejos, pequeñas lesiones de color blanco en el hígado (Confidential, 1964).

Genotoxicidad

Estudios *in vitro*:

El n-BGE mostró resultados positivos en el test de Ames para mutagenicidad con

cepas de *Salmonella typhimurium* TA97, TA100 y TA1535, con y sin activación metabólica, pero no mostró mutagenicidad con la cepa TA98 (Canter *et al.*, 1986).

Pullin y Legator (1977) encontraron que el n-BGE estaba asociado con un aumento significativo ($p < 0,05$) en la síntesis no programada de ADN de los glóbulos blancos de la sangre.

Hine *et al.* (1981) indicaron resultados positivos en los cultivos de leucocitos humanos mononucleados evaluados para la reparación del ADN.

El n-BGE también fue mutagénico en *Escherichia coli* y produjo una alquilación directa de nucleófilos tales como 4-(p-nitrobenzyl)-pyridine (Hemminki *et al.*, 1980)

Asimismo, el n-BGE no mostró capacidad de inducir mutaciones en las células Balb/3T3 (Connor *et al.*, 1980).

Estudios *in vivo*:

Pullin y Legator (1977) no encontraron actividad mutagénica asociada con n-BGE en el ensayo mediado por huésped.

Pullin y Legator (1977) utilizaron un ensayo letal dominante para poner a prueba al n-BGE de efectos mutagénicos en las células reproductoras de ratones macho. La aplicación de n-BGE sin diluir (1,5 g/kg [11,5 mmol/kg] de peso corporal) a los lomos afeitados de 10 ratones macho híbridos B6D2F1 de fertilidad probada, 3 veces por semana durante 8 semanas. El estudio incluyó grupos de control, controles negativos tratados con 0,9% de solución salina y controles positivos tratados con trietilenmelamina.

Posteriormente, los machos fueron alojados en jaulas individuales con 3 hembras vírgenes. Las hembras

apareadas con machos, tratados con n-BGE experimentaron una disminución de tasas de embarazo respecto a los grupos de control (una semana después del tratamiento se encontró una tasa de embarazo de 60,5% vs 73,4% y 2 semanas después del tratamiento fue de 75,8% vs 83,5%, $p < 0,05$) y un aumento de muertes fetales respecto a los grupos de control (una semana después del tratamiento se encontró un porcentaje de muertes durante el embarazo de 0,076 vs 0,073 y 2 semanas después fue de 0,033 vs 0,020, $p < 0,04$).

Como seguimiento al estudio de Pullin y Legator, Whorton *et al.* (1983) llevaron a cabo un ensayo letal dominante en la cual las crías de ratones-hembra, apareadas con machos expuestos a n-BGE, no experimentaron un incremento de mortalidad fetal, ya sea 0,75 g/kg o 1,5 g/kg. Sin embargo, las crías de hembras apareadas con machos expuestos a 3,0 g/kg de n-BGE experimentaron un aumento de mortalidad fetal. Whorton y sus compañeros no proporcionan información adicional sobre este ensayo.

Para aclarar la aparente contradicción entre su incapacidad para encontrar un efecto letal dominante a 1,5 g/kg y los resultados positivos de Pullin y Legator (1977) al mismo nivel realizaron dos ensayos letales dominantes de n-BGE. En ambos ensayos, utilizaron el mismo protocolo (ratones-macho híbridos BDF, de fertilidad demostrada, fueron distribuidos, aleatoriamente, entre tres grupos de tratamiento y un grupo de control negativo. El grupo de control negativo recibió una aplicación tópica de una solución salina al 0,9% y los grupos de tratamiento recibieron n-BGE (0,375, 0,750, o 1,50 g/kg [2,88, 5,76, o 11,5 mmol/kg] de peso corporal). A diferencia del estudio Pullin y Legator (1977), no hubo grupo de control positivo. Posteriormente, cada macho fue

cruzado con tres hembras vírgenes cada semana durante un total de 3 semanas.

Los resultados del primer ensayo letal dominante no indicaron ni una reducción en las tasas de embarazo, ni una reducción de implantes por el embarazo, con dosis incrementadas. Sin embargo, en el análisis general, hubo una elevación, estadísticamente significativa, en el porcentaje de muerte fetal del grupo de tratamiento de 1,5 g/kg para el primer apareamiento después del tratamiento (7,8% versus 5,2%, $p < 0,05$).

En el segundo ensayo letal dominante, los autores indicaron que el porcentaje de 7,33% de muerte fetal en el grupo de control para el primer post-tratamiento de apareamiento fue inesperadamente grande. Como resultado, el incremento de la dosis en el porcentaje de muertes fatales entre los grupos de tratamiento no es estadísticamente significativo cuando el segundo ensayo se considera aislado. No hubo diferencias, estadísticamente, significativas entre los grupos de tratamiento y de control en el segundo o tercer apareamiento, después de los tratamientos, en cada uno de los ensayos.

En el ensayo de micronúcleos, no se encontró actividad mutagénica asociada al n-BGE cuando las hembras de ratón B6D2F1 fueron tratadas con 200 mg / kg de n-BGE durante cinco días consecutivos por sonda. Sin embargo, los tratamientos intraperitoneales de n-BGE, a dosis entre 225 a 900 mg/kg, para 1 o 2 días, produjo el aumento de micronúcleos relacionados con la dosis. (Pullin y Legator, 1977; Connor, 1980)

Ratas Sprague-Dawley fueron inyectadas por vía intraperitoneal con n-BGE (0, 31, 104,2 y 312,5 mg/kg), 5 veces al día durante 5 días, observándose un aumento de aberraciones cromosómicas en células

de médula ósea (Procter and Gamble Company, 1979).

Toxicidad para la reproducción

No existen estudios específicamente diseñados para evaluar la toxicidad reproductiva o del desarrollo de n-BGE. Sin embargo, la información está disponible en los estudios sub-crónicos y ensayos letales dominantes.

Anderson *et al.* (1957) encontraron un NOAEL de 38 ppm y un LOAEL de 75 ppm para la atrofia testicular en ratas machos (ver apartado de toxicidad subcrónica).

Pullin y Legator (1977) encontraron que los ratones macho B6D2F1, tratados tópicamente con 1,5 g/kg de n-BGE, 3 veces por semana, durante 8 semanas experimentaron porcentajes, significativamente elevados, de mutaciones letales dominantes en sus células reproductoras. Whorton *et al.* (1983) confirmaron los resultados de Pullin y Legator (ver apartado de estudios *in vivo*).

ESTUDIOS EN HUMANOS

Toxicidad aguda

Mientras dos trabajadores descargaban un camión, se produjo un derrame accidental de un compuesto que contenía n-BGE (el estudio no especificó más al respecto). El suelo fue recubierto con gránulos absorbentes. Los trabajadores continuaron su trabajo de descarga, en las proximidades del derrame.

En el caso I, trabajador de 21 años, transcurridas 1,5 horas desde la exposición, presentaba tos, dolor de cabeza, ataxia y vómitos persistentes por lo que fue ingresado en un hospital.

Los vómitos persistieron durante 18 horas y sufrió pérdida de memoria durante 5 horas. Durante las siguientes 9 semanas, el trabajador sufrió, de forma intermitente, náuseas y vómitos, que progresaron a hematemesis. Posteriormente, el trabajador debido a los fuertes dolores abdominales que padecía, fue sometido a una apendicectomía. Se recuperó a los 3 meses.

En el caso II, trabajador de 42 años, transcurridas 4 horas desde la exposición, presentaba náuseas, vómitos y mareos, tos, dolor de cabeza severo, ojos inyectados en sangre, ataxia y diplopia. Los síntomas oculares desaparecieron a las 24 horas pero los dolores de cabeza y las pérdidas de concentración persistieron durante 1 semana. Transcurridas 4 semanas, el trabajador sufrió un colapso en el trabajo con hematemesis y melena por lo que volvió a ser ingresado. Fue sometido a una gastroscopia que no reveló úlceras ni inflamaciones pero sus valores de hemoglobina descendieron de 12,3 a 11,6 g/dl, durante el ingreso. El trabajador continuó padeciendo dolor de cabeza, letargo, anorexia y vómitos con sangre durante los 3 meses siguientes (Wallace, 1979).

Inmunotoxicidad

Lea *et al.* (1958) realizaron un estudio en el cual aplicaron parches en voluntarios con mezclas de n-BGE en vaselina blanca. Los parches iniciales se dejaron en la parte posterior de los sujetos durante 48 horas o hasta que los sujetos se quejaron de irritación. Catorce días más tarde, los sujetos fueron reevaluados para sensibilización con concentraciones que no habían producido, previamente, irritación.

El n-BGE dio positivo para sensibilización en 5 de los 5 sujetos que

recibieron parches que contienen 100% de n-BGE, en 17 de 25 sujetos con una solución al 10% de n-BGE, en 8 de 25 sujetos con un 5% de n-BGE, en 1 de 25 sujetos con 2,5% de n-BGE y en 0 de 25 con 1,25% de n-BGE.

Kligman (1966) administró parches con una solución del 10% de n-BGE a 24 individuos. 19 de los 24 dieron positivo para sensibilización.

Fregert y Rorsman (1964) aplicaron, en la piel, n-BGE como solución al 0,25% en acetona; 3 de 20 pacientes mostraron reacciones positivas.

Existen otros estudios, Jolanki *et al.* (1990), Tarvainen (1995) y Kanerva *et al.* (1999) que si bien ofrecen conclusiones sobre resultados positivos de sensibilización a n-BGE en pacientes, no ofrecen datos claros sobre cuántos pacientes habían sido expuestos previamente a n-BGE. En todo caso, los resultados de los tres ensayos para los cuales es conocido que los sujetos fueron expuestos a n-BGE antes de que fueran ensayados para sensibilización, indican porcentajes de sensibilización entre 10% y 79%.

Toxicidad crónica

No existen estudios sobre los efectos crónicos ni cancerígenos.

Toxicidad para la reproducción

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos para la reproducción del n-BGE.

Únicamente, existen datos en una encuesta sobre salud reproductiva que se realizó como consecuencia del aumento inesperado en el número de abortos involuntarios en una planta de fabricación de plásticos. Entre los productos químicos investigados el n-BGE, presente en los productos Epibond

8543-A, Epocast 167-A, y resinas epoxi), se asoció a un aborto involuntario. Sin embargo, ningún agente fue identificado como causa única (Boeing Company, 1986).

RECOMENDACIÓN

Se recomienda el VLA-ED[®] para el n-butilglicidiléter en base al estudio realizado por Anderson *et al.* (1957), donde se detectaron atrofas testiculares en ratones, tras exponerlos a la inhalación de n-BGE (NOAEL de 38 ppm), y en los estudios de Pullin *et al.* (1977) y Whorton *et al.* (1983), donde pusieron de manifiesto el impacto adverso de la n-BGE en las células germinales masculinas de ratas macho.

Partiendo del NOAEL de 38 ppm y corrigiendo de acuerdo con la escala alométrica, aplicando un factor de 4 por tratarse de ratas, otro factor de 2 para pasar de exposición subcrónica a crónica y otro adicional de 2 para corregir otras diferencias interespecies (DFG, 2012, ECHA 2012; Schenk y Johanson, 2010), resultaría 2,5 ppm. En

base a estos cálculos se propone un VLA-ED[®] de 3 ppm (16 mg/m³).

Existen pruebas, tanto *in vitro* como *in vivo*, que indican que el n-BGE es un mutágeno.

Por otro lado, teniendo en cuenta los resultados de sensibilización en estudios humanos, por aplicación de parches de n-BGE a distintas concentraciones, en los estudios de Lea *et al.* (1958), Kligman (1966) y Freger y Rorsman (1964) se le asigna la nota "Sen". También existen estudios con animales, Hine *et al.* (1956), Cornish *et al.* (1959) y Thorgeirsson *et al.* (1975), que corroboran la necesidad de la nota "Sen".

Finalmente, se recomienda la notación "vía dérmica", en base a los estudios de Whorton *et al.* (1983) y Pullin y Legator (1977) relativos a la reducción de las tasas de embarazo de ratones hembra apareados con ratones macho en cuya piel se aplicó, previamente, n-BGE.

No existen datos de carcinogenicidad o para recomendar un VLA-EC[®].

A los niveles indicados, no se prevén problemas de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2007). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition.

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1986. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 5th ed. ACGIH, Cincinnati, OH, p. 81. Cited by HSDB (2002).

Anderson HH; Hine CH; Guzman RJ; Wellington JS: Chronic vapor toxicity of n-butyl glycidyl ether. Confidential

Report to Shell Development Company, Emeryville, California from Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, University of California School of Medicine, San Francisco, U. C. Report No. 270, February 4, 1957. (Submitted to NIOSH by Shell, June, 1978)

Boeing Company. 1986. Auburn reproductive health survey with cover letter dated 020888. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0515097. Document No. 88-880000029.

Canter DA; Zeiger E; Haworth S; et al.: Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. *Mutat Res* 172:105–138 (1986).

Ciba-Geigy. 1977. Skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of TK 10408 (glycidyl n-butyl ether) with cover letter dated 072887. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0515486. Document No. 86-870001325.

Ciba-Geigy. 1985a. Appendices I to V to the 28-day inhalation study of glycidyl n-butyl ether (TK-10408) in the rat with cover letter dated 072887. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0515489. Document No. 86-870001328.

Ciba-Geigy. 1985b. 28-Day inhalation exposure to glycidyl n-butyl ether (TK-10408) in the rat (final report) with cover letter dated 072887. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0515488. Document No. 86-870001327.

Confidential. 1964. Biological test for safety request and report. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0206089. Document No. 878212393.

Connor TH; Ward JB Jr; Meyne J; et al.: The evaluation of the epoxide diluent, n-butyl glycidyl ether, in a series of mutagenicity assays. *Environ Mutagen* 2(4):521–530 (1980).

Cornish HH; Block WD: The toxicology of uncured epoxy resins and amine curing agents. *Arch Ind Health* 20:390–398 (1959).

DFG (2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2012. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 48

Eadsforth CV; Hutson DH; Logan CJ; Morrison BJ: The metabolism of n-butyl glycidyl ether in the rat and rabbit. *Xenobiotica* 15(7):579–590 (1985).

ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

Fregert S; Rorsman H: Allergens in epoxy resins. *Acta Allergol* 19:296–299 (1964).

Gardiner TH; Waechter JM; Stevenson DE: Epoxy compounds. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed., Vol. 2A, pp. 371–374. G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New York (1993).

Hemminki K; Falck K; Vainio H: Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly actino industrial and laboratory chemicals. *Arch Toxicol* 46:277–285 (1980).

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

Hine CH; Rowe VK; White RR; et al.: Epoxy compounds. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. ed., Vol. 2A, Toxicology, pp. 2141–2259. G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New York (1981).

HSDB (Hazardous Substances Data Bank). 2002. n-Butyl Glycidyl Ether. Profile provided by the National Library

of Medicine, Bethesda, MD. Available at Internet address:

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>.

Jolanki R; Kanerva L; Estlander T; et al.: Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis* 23(3):172–183 (1990).

Kanerva L; Jolanki R; Alanko K; Estlander T: Patchtest reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79(4):296-300 (1999).

Kligman AM: The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test — a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47:393–409 (1966).

Kodama JK; Guzman RJ; Dunlap MK; et al.: Some effects of epoxy compounds on the blood. *Arch Environ Health* 2:56–67 (1961).

Lea Jr WA; Block WB; Cornish HH: The irritating and sensitizing capacity of epoxy resins. *Arch Dermatol* 78:304–308 (1958).

Lockwood, D.D., and Taylor, H.W. 1982. Acute toxicological properties and industrial handling hazards of D.E.R. 361 Epoxy Resin. Dow Chemical Company. Cited by Gardiner et al. (1992).

National Toxicology Program (NTP). n-Butyl glycidyl ether (BGE) [CAS No. 2426-08-6]. Review of toxicological literature. National Toxicology Program (NTP), NIEHS, Research Triangle Park, NC; 2004.

Pullin T; Legator MS: Integrated mutagenicity testing program. Report to the Dow Chemical Company, Midland Michigan from the University of Texas Medical Branch, Department of Preventive Medicine and Community

Health, Division of Environmental Toxicology and Epidemiology. November, 15 1977. (Submitted to NIOSH by Dow, December, 1977).

Procter and Gamble Company. 1979. Letter from Procter and Gamble Company to USEPA submitting reports, protocols and data on n-alkyl glycidyl ethers with attachments. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0200642. Document No. 88-7900293.

Rhone-Poulenc Inc. 1973. Initial submission: Toxicology of Epoxide No. 8 with cover letter dated 102792. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0571540. Document No. 88-920009887.

Schenk L and Johanson G (2010). Use of uncertainty factors by the SCOEL in their derivation of health-based occupational exposure limits. *Crit Rev Toxicol.* (2010) 40(9):791-8

Shell Chemical Company. 1956. The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0523687. Document No. 40-5640496.

Shell Oil Company. 1957b. Current studies on the effects of certain mono- and polyepoxide compounds on the blood and blood-producing organs with attached studies, cover sheets and letter dated 072678. TSCATS [Unpublished Health and Safety Studies submitted to EPA]. Microfiche No. OTS0200451. Document No. 88-7800213.

Tarvainen K. Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis* 32(6):346–351(1995).

Thorgeirsson A.; Fregert S; Magnusson, B: Allergenicity of epoxy-reactive diluents in the guinea pigs. *Berufs Dermatosen* 23:178–183 (1975).

Tosti A; Guerra L; Vincenzi C; Peluso AM: Occupational skin hazards from synthetic plastics. *Toxicol Ind Health* 9(3):493–502 (1993).

Wallace E.: *J. Soc. Occup. Med* 29, 142 (1979)

Weil, C.S., Condra N., Weil C. S., Posan U.C., Stiregel J.A.: *Amer Industr. Hyg. Ars, J*, 23, 95 (1962).

Weil, C.S., Condra, N., Haun, C., and Striegel, J.A. 1963. Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Am. Ind. Hyg. Associate J.* 24(4):305-324.

Whorton EB Jr; Pullin TG; Frost AF; et al.: Dominant lethal effects of n-butyl glycidyl ether in mice. *Mutat Res* 124:225–233 (1983).