

2-ETILHEXANOL

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL 2-ETILHEXANOL

DLEP 114

2018

VLA-ED®: 1 ppm (5,4 mg/m³)

VLA-EC®

Notación:

Sinónimos: 2-etilhexan-1-ol, 2-etil-1-hexanol, isoctanol, octilalcohol

Nº CAS: 104-76-7

Nº CE: 203-234-3

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

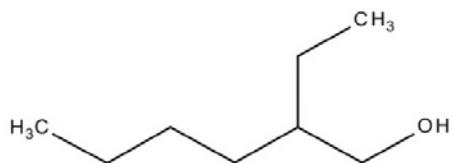
El 2-etilhexanol (EH) es un líquido incoloro con un olor suave y aromático.

Factor de conversión: 1 ppm = 5,42 mg/m³
(20°C y 101,3 kPa)

Peso molecular: 130.20

Fórmula molecular: C₈H₁₈O

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 1-27 g/l en agua

Punto de fusión: -76 °C

Punto de ebullición: 183.5-185°C

Presión de vapor: 0,05-0,4 hPa a 20°C

Densidad: 0,83 g/cm³ a 20°C

Densidad relativa: 4,5 veces la del aire

Punto de inflamación: 75°C

Límite de explosividad: en el rango 0,9% - 9,7% (concentración en aire)

Umbral de olor: 0,08 - 0,13 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

El 2-etilhexanol se usa como un intermedio en la fabricación de plastificantes, por ejemplo ftalato de dietilhexilo (DEHP) de cloruro de polivinilo (PVC), resinas, ésteres de acrilato de hexilo y acrilatos como 2-etilhexacrilato. Se puede emitir por la degradación de plásticos y recientemente también se ha detectado en la degradación alcalina de plastificantes en suelo de construcciones.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

El EH es el metabolito principal del plastificante ftalato de dietilhexilo (DEHP) y de otros compuestos de 2-etilhexilo en los mamíferos (WHO, 1993).

No existen estudios *in vivo* sobre toxicocinética en seres humanos. En el estudio de difusión realizado por Barber *et al.* (1992) la tasa de absorción *in vitro* de la piel humana fue de 38 µg por cm² y hora.

No hay datos cuantitativos de la absorción por inhalación. Sin embargo, la aparición de efectos tóxicos sistémicos después de la exposición por inhalación demuestra la importancia de esta vía.

La toxicocinética del EH fue estudiada en ratas hembra por Deisinger *et al.* (1994). Después de la administración oral de 50 o 500 mg/kg la tasa de absorción fue de aproximadamente el 80% e independiente de la dosis administrada. No se observaron diferencias en la absorción tras la administración de dosis repetidas. La tasa de absorción dérmica después de la exposición a 1000 mg/kg fue del orden del 5%. En el experimento de difusión realizado por Barber *et al.* (1992), la tasa de absorción *in vitro* de la piel de rata fue de 215 µg por cm² y hora, es decir, unas cinco veces mayor que en la piel humana.

En el estudio de Deisinger *et al.* (1994) el metabolismo del EH fue similar después de la exposición oral y dérmica. Los principales metabolitos en la orina de las ratas a las que se administró por vía oral fueron el ácido 2-etilhexanoico, el ácido 5-hidroxi-2-etilhexanoico, el ácido 6-hidroxi-2-etilhexanoico y ácido 2-etil-1,6-hexanodioico. Juntos representaron el 37%-45% de la dosis administrada. Los compuestos fueron excretados principalmente en forma de glucurónidos.

Después de la administración oral a ratas, el EH fue eliminado en un 95% en 96 h (en su mayoría en 24 h). Alrededor

del 70% de la dosis administrada se excreta en la orina, el 13% en las heces y el 11% en el aire espirado. Tras la exposición dérmica se encontró un patrón similar de eliminación, aunque con cantidades absolutas inferiores debido a la absorción más baja.

El metabolismo del EH (como un metabolito de DEHP) en monos resultó ser más lento que en los roedores (BG-Chemie, 1995; WHO, 1993).

Toxicidad aguda

No hay datos disponibles en humanos.

La CL₅₀ por inhalación (4 h) de EH en ratas fue superior a 890 mg/m³ (> 164 ppm) e inferior a 5.300 mg/m³ (<978 ppm) (BG-Chemie, 1995). Una única exposición por inhalación de 6 h a 227 ppm (1.230 mg/m³) produjo en ratas, ratones y cobayas una irritación moderada de los ojos, la nariz y la garganta, así como una disminución de la motilidad y disnea. Se observó que los animales tenían los pulmones ligeramente congestionados con zonas de hemorragias (Scala y Burtis, 1973). Cuando se expuso a ratas a 164 ppm (890 mg/m³) durante 4 h, no mostraron signos de irritación, pero los animales estaban hipoactivos (Bio/Dynamics, 1989).

La DL₅₀ oral en ratas fue de 2.049 – 7.000 mg/kg. La DL₅₀ dérmica fue de 1.980 a más de 2.600 mg/kg en conejos y más de 3.000 mg/kg en ratas. Los síntomas de la intoxicación aguda fueron apatía, disnea, cianosis, pérdida de coordinación, tambaleo y ataxia (BG-Chemie, 1995; WHO, 1993).

Irritación y corrosividad

Estudios en humanos

Exposición por inhalación

Van Thriel y sus colaboradores (van Thriel *et al.*, 2003; Kiesswetter *et al.* 2005; van Thriel, Kiesswetter *et al.* 2005; van Thriel *et al.* 2007) investigaron la percepción químicosensorial, los signos de irritación ocular (frecuencia de parpadeo) y nasal (flujo de aire, sustancia P) y el rendimiento en tareas neuroconductuales exigentes durante la exposición a EH en condiciones controladas en una cámara de exposición.

Los sujetos fueron hombres jóvenes sanos que refirieron sensibilidad química múltiple y "controles" saludables. Se estudiaron tres niveles de exposición: 1,5, 10 y 20 ppm (correspondientes a 8, 54 y 108 mg/m³), en secuencias al azar. Las exposiciones fueron constantes o variables (pero con el mismo nivel medio). Las exposiciones variables consistieron en cinco picos uniformemente repartidos en las exposiciones de 4 horas, cada uno alcanzando el doble del nivel promedio. La intensidad de la percepción sensorial mostró una clara relación con la concentración. En general, las puntuaciones medias de molestia se correspondieron aproximadamente con "moderada" a 1,5 ppm, "fuerte" a 10 ppm y "muy fuerte" a 20 ppm. Las calificaciones correspondientes a irritación ocular y nasal fueron "débil", "moderada" y "fuerte", respectivamente. También las puntuaciones de los síntomas agudos en el SPES (Swedish Performance Evaluation System (Iregren

1998)) eran claramente dependientes de la concentración y aumentaron durante las exposiciones en los tres niveles.

Se observó poca diferencia entre las calificaciones de los 19 hombres químicamente sensibles y los 27 "normales" y entre la exposición constante y variable (van Thriel *et al.* 2005; van Thriel *et al.*, 2007). En general, como las puntuaciones de irritación nasal y ocular fueron inferiores a 1,5 ppm, este nivel es considerado como el NOAEL de irritación sensorial.

Se llevaron a cabo mediciones fisiológicas en relación con la irritación nasal. Se observó una reducción en el flujo de aire nasal y un aumento de la sustancia P en el lavado nasal durante la exposición a EH en los tres niveles de exposición (1,5, 10 y 20 ppm). Sin embargo, los cambios solo fueron estadísticamente significativos en el nivel más alto de exposición (van Thriel *et al.*, 2003). Las mediciones sugieren un NOAEL de irritación / inflamación aguda de 20 ppm.

La irritación de los ojos se evaluó también mediante registros electromiográficos del parpadeo como indicador de irritación sensorial. Cada exposición (1,5, 10 y 20 ppm, exposición constante y variable) se llevó a cabo con dos hombres jóvenes sanos con sensibilidad química múltiple y controles de la misma edad. Se observó una fuerte relación dosis-respuesta entre la concentración en el aire y la frecuencia de parpadeo, con incrementos estadísticamente significativos a 10 y 20 ppm. Durante las exposiciones pico de

40 ppm (20 ppm TWA) la velocidad de parpadeo se multiplicó por tres. En el transcurso de 4 h, el ritmo del parpadeo aumentó significativamente, no mostrando ninguna adaptación. Los sujetos con sensibilidad química no revelaron tasas de parpadeo significativamente más altas que los controles (Thriel *et al.*, 2005). Del estudio se extrae un NOAEL de irritación ocular del 1,5 ppm y un LOAEL de 10 ppm.

El rendimiento en la prueba de vigilancia no se vio afectado por las diferentes exposiciones. Por otra parte, los resultados de las pruebas neuroconductuales que miden la función ejecutiva no se ven afectados por el nivel de exposición, ni por los picos de exposición (van Thriel *et al.* 2007). El NOAEL para el deterioro neuroconductual es de 20 ppm.

Los resultados obtenidos en los estudios de van Thriel *et al.*, descritos anteriormente, son acordes con los del estudio posterior llevado a cabo por Ernsgård *et al.* (2010). En este último estudio, 16 hombres y 14 mujeres fueron expuestos aleatoriamente a 1 mg/m³ (0,2 ppm) de EH o a aire limpio durante 2 h en condiciones de reposo. Los sujetos puntuaron los síntomas de 0-100 mm en la escala visual analógica. Las puntuaciones de irritación nasal, irritación de garganta, dolor de cabeza, disnea, fatiga, mareos, náuseas e intoxicación no se vieron afectados significativamente por la exposición a EH. Las puntuaciones para las molestias del olfato y el ojo fueron mínimas pero aumentaron significativamente. jrexsan (0 mm) durante la exposición al aire limpio a "apenas" (7 mm) durante la

exposición a EH. No se observaron efectos relacionados con la exposición en las mediciones de la frecuencia de parpadeo por electromiografía, tiempo de ruptura de la película lagrimal, tinción vital del ojo, biomarcadores de lavado nasal, pruebas de transferencia o mediante espirometría y rinometría. No se observaron diferencias en la respuesta entre sexos o entre atópicos y no atópicos.

Exposición dérmica

En un estudio piloto para una prueba de sensibilización, el EH (solución al 4% en aceite de parafina) fue ligeramente irritante para la piel humana (Opdyke, 1979).

Estudios en animales

Piel

El EH sin diluir fue muy irritante para la piel de los conejos (puntuación de 6,75 de un máximo de 8) en un estudio de toxicidad aguda realizado por Hüls (1987a) conforme a la guía 404 de la OCDE. Los resultados de otros estudios fueron similares (BG-Chemie, 1995).

En el estudio de toxicidad para el desarrollo de Tyl *et al.* (1992), las ratas preñadas fueron expuestas por vía dérmica durante 6 horas a 252, 420, 840, 1.680 y 2.520 mg de EH sin diluir por kg y día en días de gestación 6 - 15. La irritación de la piel se midió antes y después de cada aplicación. Los signos de irritación se produjeron en los niveles de 420 mg/kg por día y superiores, fueron

leves e incluyeron exfoliación, incrustación y eritema.

Los signos de irritación (enrojecimiento leve y formación de costras en la piel) también se observaron en el estudio realizado por Schmidt *et al.* (1973) después de la exposición por vía dérmica no oclusiva de las ratas a 2 ml (1,67 g) de EH por aplicación.

Ojos

La exposición única por inhalación en ratas, ratones y cobayas a 227 ppm (1.230 mg/m³) durante 6 h produjo irritación moderada de los ojos (Scala y Burtis, 1973). No hubo signos de irritación después de la exposición de ratas a 164 ppm (890 mg/m³) durante 4 h (Bio/ Dynamics, 1989).

En el estudio realizado por Hüls (1987b) de acuerdo con la guía 405 de la OCDE, el EH sin diluir por instilación fue moderadamente irritante para los ojos en conejos (puntuación de 28,6 de un máximo de 110). Otros estudios arrojaron resultados similares (BG-Chemie, 1995), mientras que en el estudio con conejos de Scala y Burtis (1973) se observó una irritación severa.

Tracto respiratorio

La exposición única por inhalación en ratas, ratones y cobayas a 227 ppm (1.230 mg/m³) durante 6 h produce una irritación moderada de la nariz y la garganta (Scala y Burtis, 1973). El valor obtenido para la RD₅₀ (concentración que produjo una depresión del 50% de la frecuencia respiratoria debido a la irritación sensorial del tracto respiratorio) en

ratones OF1 fue 44 ppm (238 mg/m³) (Alarie *et al.*, 2001, Schaper, 1993).

Sensibilización

En los trabajadores de una planta de producción de EH no hubo indicios de sensibilización (BGChemie, 1995). Opdyke (1979) estudió la capacidad de sensibilización del EH en 29 sujetos. Ninguno de ellos mostró reacción alérgica.

No hay estudios de sensibilización en animales.

Toxicidad por dosis repetidas

Estudios en humanos

Varios estudios indican efectos respiratorios debidos a la humedad en revestimientos de suelos de PVC y que el EH podría ser una de las causas (Norback *et al.*, 1999, Bornehag *et al.*, 2005, Janson *et al.*, 2005, Wieslander *et al.*, 1999 Norback *et al.*, 2000, Tuomainen *et al.*, 2004, Tuomainen *et al.*, 2006, Putus *et al.*, 2004, Kamijima *et al.*, 2002, Kamijima *et al.*, 2005). Sin embargo, de los estudios anteriores no se pueden extraer conclusiones definitivas respecto a la relación entre el EH y los efectos indicados, ya que se desconoce la contribución de otros agentes presentes en el ambiente interior.

Estudios en animales

Inhalación

En un estudio por inhalación se expuso a ratas Wistar (10 por sexo y grupo) a 0, 15, 40 y 120 ppm (81, 217 y 650 mg/m³), 5 días a la semana y 6 horas al día du-

rante 90 días, de acuerdo con la guía 413 de la OCDE (Klimisch *et al.*, 1998). No se observaron signos de irritación, ni hubo toxicidad relacionada con el tratamiento (incluyendo la proliferación de peroxisomas) incluso a la concentración más elevada (NOAEL 120 ppm).

Oral

Se expuso a ratas DW (10 por sexo y grupo) por vía oral durante 90 días a EH en la comida a concentraciones de 100 hasta 12.500 mg/kg (7-833 mg/kg por día). En la concentración más alta, se apreciaron lesiones histológicas del hígado y el riñón. El NOAEL de este estudio fue de 2.500 mg/kg de alimento (176 mg/kg por día) (Mellon Institute, 1961a, b).

Por vía oral mediante sonda se expuso a ratas F344 y ratones B6C3F1 (10 por sexo y grupo para cada especie) 5 días a la semana durante 3 meses a EH en dosis de 0, 25, 125, 250 y 500 mg/kg por día (BASF AG, 1991a, b). En el estudio en ratas, se observaron efectos a las dosis de 250 mg/kg por día y superior, que consistieron en retardo en la ganancia de peso, alteración en los parámetros clínicos químicos y hematológicos, aumento de peso de los órganos, así como acantosis de la mucosa del abdomen e infiltración grasa de los lóbulos del hígado. También se encontró un aumento en la proliferación de peroxisomas. El NOAEL del estudio es de 125 mg/kg por día.

En el estudio con ratones, las alteraciones en los parámetros clínicos químicos y hematológicos no fueron evidentes. El peso del estómago aumentó en los ma-

chos en las dos dosis más altas, aunque no fue clara la dependencia de la dosis. En el grupo expuesto a 500 mg/kg por día la deposición de grasa en el hígado fue significativamente mayor y se observó acantosis de la mucosa del abdomen en algunos animales. No hubo signos de proliferación de peroxisomas en todas las dosis probadas. El NOAEL del estudio de los ratones fue de 125 mg/kg por día.

Se han llevado a cabo numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* para determinar la potencia del EH para inducir proliferación de peroxisomas hepáticos en diversas especies. Este efecto se observó principalmente en ratas y perros y solo en bajo grado en las células humanas o de mono (BGChemie, 1995).

Astill *et al.* (1996) realizaron dos estudios con ratas y ratones. Las ratas F344 recibieron dosis orales de 0, 50, 150 y 500 mg/kg por día de EH en emulsión acuosa por sonda 5 días a la semana durante 24 meses. Los animales del grupo de dosis alta mostraron signos clínicos de toxicidad, aumento de la mortalidad, retraso en el aumento de peso corporal y aumento de peso de los órganos. Los animales de estos grupos presentaron congestión del hígado y el pulmón y en los machos había aumentado la incidencia de atrofia de la próstata. En los animales de la dosis intermedia se apreció una reducción en la ganancia de peso, aumento de peso de los órganos y los signos clínicos de toxicidad eran evidentes. No se observaron efectos a la dosis más baja (NOAEL 50 mg/kg por día). En el estudio con ratones, los animales recibieron dosis orales de 0, 50, 200 y 750 mg/kg por día de EH en

emulsión acuosa por sonda 5 días a la semana durante 18 meses. Con la dosis más alta se produjo un aumento de la mortalidad y un retraso del aumento de peso en ambos sexos, así como trastornos hematológicos. No se observaron efectos a las otras dosis (NOAEL 200 mg/kg por día).

Dérmica

La exposición dérmica repetida de ratas a dosis altas (12 aplicaciones no oclusivas de 1,67g de EH) provoca irritación de la piel, reducción del peso corporal y alteraciones histopatológicas en órganos (Schmidt *et al.*, 1973).

En un estudio se expuso a ratas por vía dérmica a 0, 417 y 834 mg/kg por día de EH (9 aplicaciones oclusivas 6 horas cada una durante 12 días). En las hembras expuestas a la dosis más alta se observó linfopenia y disminución de peso del bazo. En todas las hembras expuestas se apreciaron niveles elevados de triglicéridos. Las lesiones histopatológicas se limitan a la zona de aplicación (Bushy Run Research Centre, 1988).

Genotoxicidad y carcinogenicidad

La mayoría de los ensayos de mutagenicidad disponibles *in vitro* e *in vivo* fueron negativos.

En los estudios de Astill *et al.* (1996) se investigó la carcinogenicidad en ratas y ratones. Los tumores hepáticos se observaron solo en los ratones y no en ratas. Los autores concluyen que se trata de un carcinógeno débil. La proliferación de peroxisomas no parece que esté relacionada con la formación de tumores y

es la citotoxicidad la que puede haber contribuido a los efectos cancerígenos.

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos sobre la reproducción en ratas o ratones expuestos a concentraciones de aproximadamente 850 mg/m³ (160 ppm) de EH (Nelson *et al.*, 1988, 1989) o dosis orales de hasta 1.300 mg/kg por día (Hellwig y Jäckh, 1997; Price *et al.*, 1991). Por lo tanto, no cabe esperar este tipo de efectos en concentraciones no irritantes.

RECOMENDACIÓN

El efecto crítico es la irritación de los ojos y de las vías respiratorias.

En el estudio en humanos llevado a cabo en una cámara de exposición (van Thriel, *et al.*, 2003; Kiesswetter *et al.* 2005; van Thriel *et al.* 2005; van Thriel *et al.* 2007) los participantes percibieron un aumento de la irritación ocular y nasal y de las molestias, que fue dependiente de la concentración. Los efectos se observaron a todos los niveles ensayados: 1,5, 10 y 20 ppm. Los síntomas coinciden con las mediciones objetivas, es decir, aumento de la frecuencia de parpadeo a 10 y 20 ppm, y disminución del flujo de aire nasal y el aumento de la sustancia P en el lavado nasal a 20 ppm. No se observaron efectos objetivos a 1,5 ppm y los sín-

tomas de irritación que se percibieron fueron mínimos. Por lo tanto, de este estudio se extrae un NOAEL para la irritación de 1,5 ppm.

Otro estudio con cámara de exposición realizado en humanos (Ernstgård *et al.*, 2010) mostró un pequeño, aunque estadísticamente significativo, aumento de la irritación ocular en sujetos expuestos a 1 mg/m³ (0,2 ppm) de EH durante 2 horas. Las puntuaciones para irritación nasal, irritación de garganta, dolor de cabeza, disnea, fatiga, mareos, náuseas e intoxicación no fueron significativas.

Además, no se observaron efectos sobre la frecuencia de parpadeo, el tiempo de rotura de la película lagrimal, la tinción vital del ojo, los biomarcadores de lavado nasal, las pruebas de transferencia, la espirometría y las medidas rinométricas.

Se recomienda un VLA-ED® de 1 ppm (5,4 mg/m³) en base a los resultados de los estudios mencionados.

La notación "vía dérmica" no se considera necesaria porque la toxicidad sistémica es muy baja.

A los niveles recomendados no se prevén dificultades de medición con los métodos establecidos, aunque puede requerir una validación adicional a concentraciones más bajas.

BIBLIOGRAFÍA

Alarie, Y.; Nielsen, G.D.; Schaper, M.M., (2001) Animal bioassays for evaluation of indoor air quality. Chapter 23 In: Spengler, J.D.; McCarthy, J.F.; Samet, J.M., Indoor Air Quality Handbook. McGraw-Hill, 23.1-23.49.

Astill, B.D.; Gingell, R.; Guest, D.; Hellwig, J.; Hodgson, J.R.; Kuettler, K.; Mellert, W.; Murphy, S.R.; Sielken, R.L.; Tyler, T.R., (1996). Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Fundamental and Applied Toxicology, 31, 29-41.

Barber, E.D.; Teetsel, N.M.; Kolberg, K.F.; Guest, D, (1992). A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. Fundamental and Applied Toxicology, 19, 493-497.

BASF AG, Abteilung Toxikologie, (1991a). Report on the Study of the Oral Toxicity of 2-Ethylhexanol in Rats after Administration by Gavage (Aqueous Emulsion) for 3 Months unveröffentlichter Bericht, Project No 31C0631/87077 im Auftrag der Chemical Manufacturers Association, Washington, USA.

BASF AG, Abteilung Toxikologie, (1991b). Report on a Limited Study of the Oral Toxicity of 2-Ethylhexanol in Rats after Administration by Gavage (Aqueous Emulsion) for 3 Months unveröffentlichter Bericht, Project No 31C0631/87082 im Auftrag der Chemical Manufacturers Association, Washington, USA.

BG-Chemie (1995), Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie. 2-Ethylhexanol (Nr. 114) Toxikologische Bewertungen, Programm zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Arbeitsstoffe Loseblattsammlung, 12. Erg. Lfg., Heidelberg.

Bio/Dynamics (1989) . An Acute Inhalation Study of C-1257 (2-Ethylhexanol) in the Rat Project No. 88-8085, im auftrag der Hoechst-Celanese Corporation, NTIS/OTS 0520664, Doc-ID 86-890001535, NTIS, Springfield, VA, USA.

Bornehag, C. G., J. Sundell, et al. (2005). "Dampness' at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study." Indoor Air 15 Suppl 10: 48-55.

Bushy Run Research Centre, Pennsylvania, USA, (1988). 2-Ethylhexanol (2EH): Nine-Day Dermal, Oral Gavage, and Drinking Water Probe Studies in Rats Bericht Nr. 50-614 im Auftrag der Chemical Manufacturers Association, Washington, USA NTIS/OTS 0516482.

Deisinger, P.J.; Boatman, R.J.; Guest, D., (1994). Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to the female Fischer 344 rat. Xenobiotica, 24, 429-440.

Ernstgård L, Norbäck D, Nordquist T, Wieslander G, Wålinder R, Johanson G, (2010). Acute effects of exposure to 1 mg/m³ of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. Indoor Air, 20(2):168-75.

Hellwig, J.; Jäckh, R., (1997). Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 35, 489-500.

Hüls AG, Ps-Biologie/Toxikologie, (1987a). Prüfung der akuten Hautreizung von 2-Ethylhexanol unveröffentlichter Bericht Nr. 1047.

Hüls AG, Ps-Biologie/Toxikologie, (1987b). Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizung von 2-Ethylhexanol unveröffentlichter Bericht Nr. 1048.

Iregren, A. (1998). Computer-assisted testing. *Occupational neurotoxicology*. L. G. Costa and L. Manzo. Boca Raton, CRC Press: 213-232.

Janson, C., D. Norback, et al. (2005). "Insomnia is more common among subjects living in damp buildings." *Occupational & Environmental Medicine* 62(2): 113-8.

Kamijima, M., K. Sakai, et al. (2002). "2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building syndroms." *J Occup Health* 44: 186-191.

Kamijima, M., E. Shibata, et al. (2005). "[Indoor air pollution due to 2-ethyl-1-hexanol airborne concentrations, emission sources and subjective symptoms in classroom users]." *Nippon Koshu Eisei Zasshi - Japanese Journal of Public Health* 52(12): 1021-31.

Kiesswetter, E., C. v. Thriel, et al. (2005). "Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol." *Environmental Toxicology and Pharmacology* 19(3): 531-541.

Klimisch, H.J.; Deckardt, K.; Gembardt, C.; Hildebrand, B., (1998). Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 36, 165-168.

Mellon Institute of Industrial Research, University of Pittsburgh, (1961a). Gross Results of Three Months of Inclusion of 2-Ethyl Hexanol in the Diet of Rats – Spezial Report Bericht Nr. 23-61 im Auftrag der Union Carbide Chemicals Co. NTIS/OTS 0515388.

Mellon Institute of Industrial Research, University of Pittsburgh, (1961b). Results of Three Months of Inclusion of 2-Ethyl Hexanol in the Diet of Rats – Pathology Report Bericht Nr. 24-8 im Auftrag der Union Carbide Chemicals Co. NTIS/OTS 0515388.

Nelson, B.K.; Brightwell, W.S.; Khan, A.; Hoberman, A.M.; Krieg, E.F., (1988). Teratological evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *Teratology*, 37, 479-480.

Nelson, B.K.; Brightwell, W.S.; Khan, A.; Krieg, E.F.; Hoberman, A.M., (1989). Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol, and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *Journal of the American College of Toxicology*, 8, 405-410.

Norback, D., E. Bjornsson, et al. (1999). "Current asthma and biochemical signs of inflammation in relation to building dampness in dwellings." International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 3(5): 368-76.

Norback, D., G. Wieslander, et al. (2000). "Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air." International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 4(11): 1016-25.

Opdyke, D.L.J., (1979). Fragrance raw materials monographs. 2-Ethylhexanol. Food and Cosmetics Toxicology, 17, 775-777.

Price, C.J.; Tyl, R.W.; Marr, M.C.; Myers, c.B.; Morrissey, R.E.; Heindel, J.J.; Schwetz, B.A., (1991). Developmental toxicity evaluation of DEHP metabolites in Swiss mice. Teratology, 43, 457.

Putus, T., A. Tuomainen, et al. (2004). "Chemical and microbial exposures in a school building: adverse health effects in children." Archives of Environmental Health 59(4): 194-201.

Scala, R.A.; Burtis, E.G., (1973). Acute toxicity of a homologous series of branched-chain primary alcohols. American Industrial Hygiene Association Journal, 34, 493-499.

Schaper, M., (1993). Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. American Industrial Hygiene Association Journal, 54, 488-544

Schmidt, P.; Gohlke, R.; Rothe, R., (1973). Zur Toxizität einiger C8-Aldehyde und -Alkohole Zeitschrift für die gesamte Hygiene, 19, 485-490.

SCOEL/SUM/158 March 2011. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-ethylhexanol.

Tuomainen, A., M. Seuri, et al. (2004). "Indoor air quality and health problems associated with damp floor coverings." International Archives of Occupational & Environmental Health 77(3): 222-6.

Tuomainen, A., H. Stark, et al. (2006). "Experimental PVC material challenge in subjects with occupational PVC exposure." Environmental Health Perspectives 114(9): 1409-13.

Tyl, R.W.; Fisher, L.C.; Kubena, M.F.; Vrbanic, M.A.; Gingell, R.; Guest, D.; Hodgson, J.R.; Murphy, S.R.; Tyler, T.R., Astill, B.D., (1992). The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant Fischer 344 rats. Fundamental and Applied Toxicology, 19, 1992, 176-185.

van Thriel, C., E. Kiesswetter, et al. (2007). "From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2- ethylhexanol." Neurotoxicology 28(2): 347-55.

van Thriel, C., E. Kiesswetter, et al. (2005). "An integrative approach

considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures." Environmental Toxicology and Pharmacology 19(3): 589-598.

van Thriel, C., A. Seeber, et al. (2003). "Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents." Toxicology Letters 140-141: 261-71.

WHO, World Health Organization. 2-Ethyl-1-hexanol, Toxicological Evaluation

of Certain Food Additives and Contaminants. Forty-first Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series, No. 32. Geneva, 1993.

<http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>

Wieslander, G., D. Norback, et al. (1999). "Nasal and ocular symptoms, tear film stability and biomarkers in nasal lavage, in relation to building-dampness and building design in hospitals." International Archives of Occupational & Environmental Health 72(7): 451-61.