



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

2-etoksyetanol ($C_4H_{10}O_2$)

og

2-etoksyetylacetat ($C_6H_{12}O_3$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for 2-etoksyetanol (C₄H₁₀O₂) og 2-etoksyetylacetat (C₆H₁₂O₃).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for 2-etoksyetanol (C₄H₁₀O₂) og 2-etoksyetylacetat (C₆H₁₂O₃).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	6
2.1. Nåværende administrativ norm	6
2.2. Grenseverdier fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	8
2.5. Biologisk overvåkning	9
3. Fysikalske og kjemiske data	9
4. Toksikologiske data og helseeffekter	10
4.1. Toksikokinetikk	10
4.2. Systemisk toksisitet etter akutteksponering	11
4.4. Anbefaling fra SCOEL	17
4.5. Kommentarer fra TEAN	18
5. Bruk og eksponering	18
5.1. Forekomst/bruk	18
5.2. Opplysning fra Produktregistret	18
5.3. Eksponering og måledokumentasjon	19
5.3.1 EXPO-data	19
5.3.2. Prøvetakings og analysemetode	22
6. Vurdering	23
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	24
8. Ny administrativ norm	24
9. Referanser	25



Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.



Innledning

In vitro forsøk og undersøkelser på mennesker har vist at 2-etoksyetylacetat ved hjelp av esteraser raskt deacetyleres til 2-etoksyetanol. Dyreforsøk har vist at de to stoffene har lignende toksisitet. Flere *in vitro* og *in vivo* studier har vist at toksisiteten til de to stoffene er knyttet til den samme metabolitten, 2-etoksyeddiksyre (Henschler og Lehnert 1994). Begge stoffene blir derfor evaluert sammen i dette dokumentet.

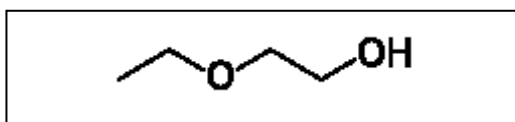
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet (utarbeidet i 2007).

1. Stoffets identitet

2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat og dets molekylformler, synonymer av stoffenes navn, stoffenes identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1 og 2. Strukturformler av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er vist henholdsvis i Figur 1 og 2.

Tabell 1. Stoffets identitet, 2-etoksyetanol.

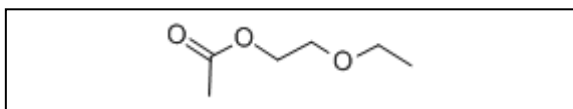
Navn	2-Etoksyetanol
Synonymer	Etylglykol, etylenglykolmonoetyleter
CAS-nr.	110-80-5
Indeks-nr.	203-804-1



Figur 1. Strukturformel, 2-etoksyetanol.

Tabell 2. Stoffets identitet, 2-etoksyetylacetat.

Navn	2-etoksyetylacetat
Synonymer	Etylenglykoletyleteracetat
CAS-nr.	111-15-9
Indeks-nr.	203-839-2



Figur 2. Strukturformel, 2-etoksyetylacetat.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for 2-etoksyetanol er: 5 ppm, 18 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig).

Nåværende administrativ norm i Norge for 2-etoksyetylacetat er: 5 ppm, 27 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig).

2.2. Grenseverdier fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):

2-etoksyetanol: 2 ppm, 8 mg/m³, anmerkning hud

2-etoksyetylacetat: 2 ppm, 11 mg/m³, anmerkning hud.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 3 og 4 nedenfor.

Tabell 3. Grenseverdi for 2-etoksyetanol fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS 2005:17 ¹	8 timers verdi: 5 ppm, 19 mg/m ³ Korttidsverdi: 10 ppm, 40 mg/m ³	Anmerkning: H(Hud) og R (Reproduksjons- skadelig) Fra 2000
Danmark	At-vejledning C.0.1 August 2007 ²	8 timers verdi: 5 ppm, 18,5 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Finland	HTP-värden 2009. Koncentrationer som befunnits skadliga. Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2009:12 ³	8 timers verdi: 2 ppm, 7,5 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Storbritannia	EH40/2005 Workplace exposure limits ⁴	8 timers verdi: 10 ppm, 37 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) Verdi under revisjon
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8 timers verdi: 19 mg/m ³ Korttidsverdi: 38 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)

NIOSH, USA	Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH ⁶	8 timers verdi: 0,5 ppm, 1,8 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
OSHA PELs	Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH ⁶	8 timers verdi: 200 ppm, 740 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
ACGIH, USA	Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH ⁶	8 timers verdi: 5 ppm, 18 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) BEI (Biologisk eksponerings indeks)
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010 Deutsche Forschungsgemeinschaft ⁷	8 timers verdi: 2* ppm, 7,5 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) B (Fosterskadelig) *Sum av konsentrasjoner av CAS 110-80-5 og dets acetat i luft
Tyskland, myndighetene	TRGS 900, 2010 ⁸	8 timers verdi: 2 ppm, 7,6 mg/m ³	Anmerkning: H (hud)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

Tabell 4. Grenseverdi for 2-etoksyetylacetat fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS 2005:17 ¹	8 timers verdi: 5 ppm, 30 mg/m ³ Korttidsverdi 10 ppm, 50 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) Og R (Reproduksjons-skadelig) Fra 2000
Danmark	At-vejledning C.0.1 August 2007 ²	8 timers verdi: 5 ppm, 27 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Finland	HTP-värden 2009. Koncentrationer som befunnits skadliga. Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2009:12 ³	8 timers verdi: 2 ppm, 11 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Storbritannia	EH40/2005 Workplace exposure limits ⁴	8 timers verdi: 10 ppm, 55 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵⁵	8 timers verdi: 27 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)



NIOSH, USA	Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH ⁶	8 timers verdi: 0,5 ppm, 2,7 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
OSHA PELs	Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH	8 timers verdi: 100 ppm, 540 mg/m ³	Anmerkning: H (hud)
ACGIH, USA	Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH ⁶	8 timers verdi: 5 ppm, 27 mg/m ³	Anmerkning: H(Hud) BEI (Biologisk eksponerings indeks)
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010 Deutsche Forschungsgemeinschaft ⁷	8 timers verdi: *2 ppm, 11 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) B (Fosterskadelig) *Sum av konsentrasjoner av CAS 110-80-5 og dets acetat i luft
Tyskland, myndighetene	TRGS 900, 2010 ⁸	8 timers verdi: 2 ppm, 10 mg/m ³	Anmerkning: H (hud)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og h lsoverv rdsministeriet, HTP-v rden, Koncentrationer som befunnits skadlige, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

2-etocytanol er klassifisert som Rep. Kat 2, R60/61 Kan skade forplantningsevnen/Kan gi fosterskader; Xn, R20/21/22 Farlig ved inn ndning/hudkontakt/ svelging; F; R10 brannfarlig.

2-etoksyetylacetat er klassifisert som Rep. Kat 2: R60/61; Kan skade forplantningsevnen/kan gi fosterskader; Xn; R20/21/22 Farlig ved inn ndning/hudkontakt/ svelging.

2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat står på KLIFs Obs-liste. Obs-listen er norske miljøvernmyndighetenes liste over helse- og miljøfarlige stoffer man skal være spesielt oppmerksom på og som benyttes i et slikt omfang at de kan representere s rlige problemer på nasjonalt nivå. Obs-listen ble sist oppdatert med nye stoffer i 2002.

Det Europeiske kjemikaliebyrået (ECHA) har vurdert 2-etoksyetanol som SVHC (Substances of very high concern), et stoff som gir stor grunn til bekymring. Stoffet er av den grunn oppført på kandidatlista til godkjenningsordningen i REACH-regelverket. Dette betyr at stoffet kan bli underlagt godkjenningsordningen i REACH.



2.5. Biologisk overvåkning

For å beskrive eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

SCOEL fremmer et forslag til Biologisk grenseverdi (BLV) for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat lik 50 mg 2-etoksyeddiksyre/1 urin (40 mg 2-etoksyeddiksyre/g kreatinin)

In vitro forsøk og undersøkelser på mennesker har vist at 2-etoksyetylacetat ved hjelp av esteraser raskt deacetyleres til 2-etoksyetanol. Av den grunn er det gitt samme biologiske grenseverdi for begge stoffene.

3. Fysikalske og kjemiske data

2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er ved romtemperatur lettantennelige, fargeløse væsker med relativt lavt damptrykk og svak luft. 2-etoksyetanol er fullstendig blandbart med vann, etanol og etyleter. 2-etoksyetylacetat er mindre løselig i vann (23 g/100 ml ved 20 °C) og er mer løselig i olje enn 2-etoksyetanol.

Det vises til tabell 5 og 6 for fysikalske og kjemiske data for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat.

Tabell 5. Fysikalske og kjemiske data for 2-etoksyetanol.

Kjemisk formel	C ₄ H ₁₀ O ₂
Molekylvekt	90,12
Fysisk tilstand	Væske
Smeltepunkt (°C)	-100
Kokepunkt (°C)	135
Flammepunkt (°C)	43
Tetthet (20 °C)	0,930
Fordelingskoeffisient oktanol/vann (K _{ow})	-0,32
Damptrykk (25 °C, kPa)	0,76
Omregningsfaktor (20°C, 101 kPa)	1 ppm = 3,68 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,272 ppm

Tabell 6. Fysikalske og kjemiske data for 2-etoksyetylacetat.

Kjemisk formel	C ₆ H ₁₂ O ₃
Molekylvekt	132,16
Fysisk tilstand	Væske
Smeltepunkt (°C)	-62
Kokepunkt (°C)	156
Flammepunkt (°C)	52
Tetthet (20 °C)	0,97
Fordelingskoeffisient oktanol/vann (K _{ow})	0,59
Damptrykk (25°C, kPa)	0,37
Omregningsfaktor (20°C, 101 kPa)	1 ppm = 5,494 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,182 ppm



4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

Studier på forsøksdyr og mennesker indikerer at 2-etoksyetanol blir rask absorbert via luftveiene, huden og fordøyelseskanalen. Mennesker under hvilebetingelser vil ta opp 64 % av inhalert 2-etoksyetanol.

Hos fem forsøkspersoner som ble hudekspontert for fordampet og flytende 2-etoksyetanol, var gjennomsnitt absorpsjonshastighet for 2-etoksyetanol i dampfase $19 \pm 6 \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{t}$ og for væske $0,7 \pm 0,3 \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{t}$. Fordampet og flytende 2-etoksyetanol blir derfor lett absorbert gjennom huden. Under kombinert inhalasjons- og hudekspontering når hele kroppsoverflaten var utsatt for damp, ble opptaket gjennom huden estimert til å være 42 % av det totale opptaket. Hudkontakt på både hender og underarmer (ca. 2000 cm^2) med flytende 2-etoksyetanol i 60 minutter er beregnet å gi et hudopptak som overskrider inhalasjonsopptaket med 20 ganger, når inhalasjonsopptaket er beregnet ut fra en gjennomsnitt luftkonsentrasjon over 8 timer (TWA) på ca 5 ppm (Kezic et al. 1997).

2-Etoksyetylacetat blir metabolisert til 2-etoksyetanol som igjen oksideres videre til 2-etoksyeddiksyre. Denne konjugeres så til glysin og danner N-etoksyacetylglisin. Flere *in vitro* og *in vivo* studier har vist at toksisiteten til 2-etoksyetanol er forårsaket av metabolitten 2-etoksyeddiksyre (Henschler og Lehnert 1994) som også er den kritiske metabolitten for 2-etoksyetylacetat. Etanol hemmer degraderingen av 2-etoksyetanol.

2-Etoksyetanol blir utskilt hovedsakelig i urinen, med en svært liten andel utåndet via lungene som CO_2 . Hos hvilende mennesker ble 23-35 % av absorbert dose skilt i ut urinen som 2-etoksyeddiksyre. Etter avsluttet eksponering, vil mengden av 2-etoksyeddiksyre eliminert være proporsjonal med dosen av 2-etoksyetanol. 2-Etoksyeddiksyre blir skilt i ut i urinen i fri form. Studier av yrkeseksponerte individer viser at halveringstiden for eliminering av 2-etoksyeddiksyre etter eksponering for 2-etoksyetanol ligger mellom 50 til 60 timer. Studie med forsøkspersoner som hadde 4 timers eksponering viste en halveringstid på 21-24 timer. Halveringstiden hos rotter er målt til ca 7 timer (BUA 1995).

Fysiologisk baserte farmakokinetiske (PBPK) modeller for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er blitt utviklet både for drektige rotter og mennesker. PBPK modeller fra Gargas og medarbeidere (Gargas et al. 2000) ble brukt med data på forstyrrelser i fosterutvikling hos drektige rotter (Doe 1984) og data fra forsøkspersoner (ikke-gravide) med 4 timers eksponering for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat (Groeseneken et al. 1986 a, b; 1987 a, b; se nedenfor). Modellene tok hensyn til 5 "compartments", rask hydrolyse av 2-etoksyetylacetat til 2-etoksyetanol, omdannelse av 2-etoksyetanol til 2-etoksyeddiksyre og dens utskillelse i urin. Fysiologiske parametre for en gjennomsnittlig gravid kvinne ble brukt for å estimere en human NAEL (ingen skadelig effekt nivå), basert på data fra rotter på interne konsentrasjoner når eksponeringsdosen var satt til ikke å gi observerbare effekter (NOEL) på fosterutviklingen (50 ppm). For begge stoffene ble NAEL estimert til å være 25 ppm. Forfatterne foreslo en 8 t. grenseverdi (OEL) til 2 ppm ved å dividere NAEL på 25 ppm med usikkerhetsfaktorer (2,5 for artsekstrapolering, 3,16 for interindividuell variasjon og 1,8 for farmakokinetiske forskjeller innen arten) (Sweeney et al. 2001).

I en studie av biologisk eksponeringsindikatorer med fokus på interindividuell variabilitet ble utskillelse av 2-etoksyeddiksyre estimert basert på en klassisk toksikokinetisk modell. Monte Carlo simulering ble brukt for å studere effekten av parametervariasjon på utskillelse. Eksponeringsnivå ble satt til grenseverdi gjeldende for Québec, Canada, og dose beregnet ut fra 8 timers arbeidsdag og 5 dagers uke. Fysisk aktivitet ble satt til 50W i 12 timer (8 t. arbeid etterfulgt av 4 t. i fritida og deretter 12 t.

hvileperiode). Justering for aktivitet ble gjort ved å modifisere verdien av noen fysiologiske parametre (hjerterets minuttvolum, puste­volum pr tidsenhet, og organ blodflow) (ingen videre detaljer gitt). Eksponering for 2-etoksyetan­ol på 18 mg /m³ (ca. 5 ppm) ga en beregnet BEI (95 % grense­verdi) på 110 µmol/mmol kreatinin (ca. 100 mg 2-etoksyed­diksyre/g kreatinin eller 120 mg/l urin, antatt 1,2 g kreatinin/l urin) (Truchon et al. 2006).

4.2. Systemisk toksisitet etter akutteksponering

2-Etoksyetan­ol viser lav akutt toksisitet hos dyr (rotter, mus, marsvin, kaniner) etter oral, intravenøs, intraperitoneal, subkutan og dermal applikasjon og ved inhalering. Symptomer på toksisitet observert er: Åndenød, søvnighet, ataksi, kramper, parese og blod i urinen. Målorganer for akutt toksisitet av 2-etoksyetan­ol er bloddannende organer, lever, nyrer og milt (ECETOC 1994).

En 44-år gammel kvinne drakk ved et uhell ca 40 ml 2-etoksyetan­ol, noe som førte til bevisstløshet. Symptomer på forgiftning var også cyanose, ansamling av lungevæske og kroniske støt­vise kramper så vel som acetonlukt av pusten. Kvinnen var frisknet til i vesentlig grad etter ca. 44 dager (BUA 1995).

Irritasjon

2-etoksyetan­ol ga ikke hudirritasjoner hos hunnkaniner (Jacobs et al. 1987), men var moderat irriterende ved applisering i øyne på kaniner (BUA 1995).

Det finnes ikke tilgjengelig data på irritasjon hos mennesker.

Sensibilitering

2-Etoksyetan­ol viste ingen potensial for sensibilisering ved maksimeringstest på marsvin (BUA 1995).

Effekt av gjentatt eksponering

Studier av subakutt, subkroniske og kronisk eksponering for 2-etoksyetan­ol hos rotter, mus, hunder og kaniner har vist at oralt- og inhalasjonsopptak gir toksisitet hovedsakelig i bloddannende og lymfatiske organer, dessuten i testiklenes kimepitel samt nyrer og lever (ECETOC 2005).

I en 13-ukers inhalasjonsstudie, ble rotter og kaniner helkroppseksponert for 25, 100 og 400 ppm 2-etoksyetan­ol i 6 timer per dag. Begge artene viste en forhøyet hyppighet av tåreflod og produksjon av neselim, men responsen var ikke konsekvent doserelatert. Rottene viste ingen stoffrelaterte effekter med unntak av redusert relativ hypofysevekt hos høydose eksponerte hanner og en nedgang i absolutt og relativ vekt på milten hos hunnene. Det var ingen patologiske endringer i disse organene. Hos kaniner, en mer følsom art, var gjennomsnittlig kroppsvekt lavere hos lav- og høydose eksponerte, men ikke hos dyrene eksponert for middels dose. I høydosegruppen var absolutte og relative vekt av testikler lavere og sædcelle-produserende strukturer viste minimal til svak fokal degenerering (se "Fertilitet"). Høydosegruppen, både hunner og hanner, viste også redusert hematokrittverdier, hemoglobin konsentrasjon og antall røde blodceller. For rotter ble NOAEL satt til 400 ppm, og NOAEL for kaniner til 100 ppm (Barbee et al. 1984).

Basert på resultatene av en 13-ukers studie av mus med inntak via drikkevann, synes mus å være mindre følsomme for 2-etoksyetan­ol-indusert toksisitet enn rotter (NTP 1993). Basert på effekter i thymus, testikler, prostatakjertel og blod, ble NOAEL for hannrotter satt til 109 mg/kg kroppsvekt pr dag. For hunnrotter ble LOAEL satt til 122 mg/kg kroppsvekt pr dag. NOAEL for hannmus var 2003 mg/per kg kroppsvekt pr dag og hunnmus 722 mg/kg kroppsvekt pr dag.



Etter langvarig eksponering for løsemidler (inkludert etyl- og metylglykol) fant man mindre endringer ved differensial blodtelling hos parkettleggere sammenlignet med ueksponerte individer (Denkhaus et al. 1986).

Hematologiske effekter ble også beskrevet i en annen studie hvor blodmangel og granulocytopeni ble påvist hos henholdsvis 10 % og 5 % av undersøkte malere eksponert for glykoleter. Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av 2-etoksyetanol var 2,6 ppm med et maksimum på 21,5 ppm. Disse avvikene ble ikke funnet i kontrollgruppen (Welch og Cullen 1988). Benmargshypoplasi ble også observert i en undersøkelse av syv trykkere eksponert for 2-etoksyetanol og andre stoffer (Cullen et al. 1983). Forfatterne antar at luftnivå har av og til, kanskje ofte, vært høyere enn konsentrasjonene rapportert og at hudopptak har forekommet. Ettersom det ikke ble gjort biologisk monitorering, kan man ikke bruke dataene for kvantitativ vurdering.

I en tverrsnittsundersøkelse (Kim et al. 1999) av 57 malere fant man en sammenheng mellom eksponering for løsemiddelblandinger med 2-etoksyetylacetat og effekter på hvite blodlegemer som kan antyde beinmargsdepresjon. Eksponeringskonsentrasjoner for 2-etoksyetylacetat (geometrisk gjennomsnitt) var 3,0 ppm (maksimum 18,3 ppm) i høyeksponeringsgruppe A og 1,8 ppm (maksimum 8,1 ppm) i laveksponeringsgruppe B. Konsentrasjonen av 2-etoksyeddiksyre i urin var $9,2 \pm 5,6$ mg/g kreatinin ($11,0 \pm 6,7$ mg/l urin, antatt 1,2 g kreatinin/l urin) med et maksimum på 227 mg/g kreatinin (272 mg/l urin) i høyeksponeringsgruppen og $0,6 \pm 11,3$ mg/g kreatinin ($0,7 \pm 13,6$ mg/l urin) med et maksimum på 15,1 mg/g kreatinin (18,1 mg/l urin) i laveksponeringsgruppen. Koeksponeringen var toluen (gruppe A: geometrisk middeltall 12 ppm, maksimum 154 ppm), xylen (gruppe A: geometrisk middeltall 28 ppm, maksimum 250 ppm) og metylisobutylketon (gruppe A: geometrisk middeltall 4,6 ppm, maksimum 159 ppm). Antall leukocytter og granulocytter var signifikant lavere i høyeksponeringsgruppen (6033 leukocytter/ μ l) sammenlignet med kontrollgruppen (7031 leukocytter/ μ l). I laveksponeringsgruppen var det en svak men ikke-signifikant reduksjon (6325 leukocytter/ μ l). Forfatterne vurderte reduksjonen i høyeksponeringsgruppen til ikke å være av klinisk betydning, men 5/30 arbeidere i gruppe A og 1/27 arbeidere fra gruppe B hadde leukopeni. Forfatterne bemerket også at gjennomsnitt erytrocytt volum var økt i høyeksponeringsgruppen. De antar at 2-etoksyetylacetat kan være toksisk for beinmargen. Konsentrasjonen av 2-etoksyeddiksyre i urin gikk fra ikke-målbart til 227 mg/g kreatinin (272 mg/l urin), noe som kan tyde på at høy hudeksponering forekommer. Det ble ikke gjort noe analyse av 2-etoksyeddiksyre i urin hos arbeidere med klinisk signifikante hematologiske funn. Dataene tillater derfor ikke å beregne terskler for effekter på beinmargen.

Mutagen effekt

2-Etoksyetanol var ikke mutagen i tester med *Salmonella Typhimurium*, *Escherichia Coli* og CHO-celler. 2-Etoksyetanol induserte en svak positiv effekt i muselymfoma-testen. I CHO-celler ga 2-etoksyetanol en konsentrasjonsavhengig økning i søsterkromatidutbytting og kromosomavvik uten metabolsk aktivering. Den klastogene effekten i CHO-celler ble redusert eller eliminert i nærvær av metabolsk aktivering. Ingen mutagen effekt ble påvist i mus (mikrokjerne test) og i *Drosophila Melanogaster* (SLRL-test) (NTP 1993, BUA 1995). Arbeidere yrkesmessig eksponert for glykoletere i et lakkproduksjonsanlegg viste ingen cytogenetiske effekter (søsterkromatidutbytting, mikrokjerne test). Konsentrasjoner av 2-etoksyetanol, 2-etoksyetylacetat, og 2-butoksyetanol i luft var i gjennomsnitt, henholdsvis 2,9, 0,5, og 0,5 ppm på mandag, og 2,1, 0,1 og 0,6 ppm på tirsdag. Gjennomsnittskonsentrasjonen i urin av 2-etoksyeddiksyre og 2-butoksyeddiksyre var 53,2 og 0,2 mg/l på mandag før skift og 53,8 og 16,4 mg/l på tirsdag etter skift (Söhnlein et al. 1993).



Kreftfremkallende effekt

Det finnes ingen valide data på kreftfremkallende egenskaper til 2-etoksyetanol.

Grupper på 50 rotter og 50 mus av begge kjønn fikk 2-etoksyetanol via magesonde i en 2-års studie. Dosene var 0, 500, 1000 eller 20000 mg/kg kroppsvekt. Testikkelatrofi ble observert hos hannrotter som døde tidlige i denne studien, og hos middel- og høydose gruppen av hannmus. Grovlesjoner påvist ved obduksjonen av rotter indikerte at kronisk eksponering for 2-etoksyetanol med dosene 500 og 1000 mg/kg kroppsvekt forårsaket en tydelig forstørrelse av binyrene hos hanner og påvirket utviklingen av spontane lesjoner i milt (hanner og hunner), hypofyse (hanner og hunner), testikkel (hanner), og subkutan vev i brystkjertelregioner (hunner). Slike lesjoner er ellers vanlige hos aldrende Fischer 344/N rotter. Det ble ikke rapportert histopatologiske data fra denne studien (Melnick 1984). Denne 2-års studien ble aldri ferdiggjort fra NTP og kan derfor ikke brukes for utledning av karsinogene egenskaper.

Reproduksjonsskadelig effekt

Dyreforsøk med mus og rotter har vist at eksponering for 2-etoksyetanol kan føre til endringer i forplantningsorganer og til effekter på utviklingen. Redusert testikkelvekt og antall spermatoocytter, svak degenerasjon av sædcelleproduserende strukturer så vel som en forhøyet andel av unormale spermatoocytter er påvist hos rotter og kaniner.

Fertilitet

Inhalasjonsstudier med 2-etoksyetanol over 13 uker (6 timer/dag) ga en NOEL på 100 ppm for endringer i forplantningsorganer hos kaniner. Minimal til svak degenerasjon av spermatozoa produserende strukturer ble påvist hos kaniner ved 400 ppm (Barbee et al. 1984).

I en inhalasjonsstudie med effekt på reproduktiv evne ble hannrotter utsatt for inntil 649 ppm 2-etoksyetanol over 3 uker før paring med ueksponerte hanner. Det ble ikke påvist effekter på pareadferd og fertilitet (Andrew og Hardin 1984).

En flergenerasjonsstudie på mus hvor dyrene fikk 2-etoksyetylacetat i drikkevannet viste en NOAEL på 900 mg/kg kroppsvekt og dag (Gulati et al. 1985).

Orale doser (via gavage) ned til 150 mg/kg kroppsvekt pr dag administrert over 6 uker eller lengre førte til en reduksjon av antall spermier i testikkel og epididymis samt endringer i spermotilitet og morfologi, hos hannrotter som ble paret to ganger daglig. Hos rotter som ikke ble paret, ble disse effektene observert ved 300 mg/kg kroppsvekt (Hurtt og Zenick 1986).

Reduksjon i vekten av testikkel og epididymis (bitestikkel) samt endringer i spermieparametre ble også observert hos mus ved oral eksponering for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat over 5 uker eller lengre, selv om denne arten synes å være mindre følsom enn rotter. LOAEL var 10000 mg/kg kroppsvekt pr dag og NOAEL 500 mg/kg kroppsvekt. (NTP 1993, Chapin og Sloane 1997)

Selv om studiene ikke er like omfattende som for hanner, er det vist at hunner både av rotter og mus som fikk 2-etoksyetanol i drikkevannet over 13 uker fikk endringer i østrus-syklus ved doser på henholdsvis 804 og 1304 mg/kg kroppsvekt pr dag eller mer. Atrofi av livmor skjedde ved høyere doser (NTP 1993).

En oversiktsstudie av reproduksjonseffekter hvor det er brukt såkalt "uavbrutt avl" design konkluderte med at noen etylenglykoletere kan være potente og effektive skadelige agens for reproduksjonen. Stoffer med de korteste kjedelengdene er de mest toksiske. Økende kjedelengde fra monoetyl til



monobutyl til monofenyl-eterer reduserte graden av effekt og økte dosene nødvendig for å gi reproduksjonseffekter (Chapin og Sloane 1997).

Spermanalyser av arbeidere på et skipsverft som var eksponert for en mangfoldighet av stoffer inkludert 2-etoksyetanol og 2-metoksyetanol indikerte at yrkeseksponering for etyl og metylglykol kan påvirke antall spermier. For ikke-røykere var andelen eksponerte arbeidere med oligospermia (36%) signifikant høyere enn hos kontrollene (16 %) (Welch og Cullen 1988, Welch et al. 1988). Konsentrasjonsmålinger av 2-etoksyetanol og 2-metoksyetanol viste et gjennomsnitt på henholdsvis 2,6 ppm (maksimum 21,5 ppm) og 0,8 ppm (maksimum 5,6 ppm). Ingen biologisk monitorering ble utført.

Resultater fra en tverrsnittsundersøkelse av 37 menn utsatt for 2-etoksyetanol brukt i slam for fremstilling av støpeformer og 38 kontroller, indikerte en mulig effekt av 2-etoksyetanol på spermparametere: Gjennomsnittlig antall spermier per ejakulat var signifikant lavere etter at man hadde tatt hensyn til confoundere som avholdenhet, prøvens alder, individets alder, tobakk, alkohol og koffeinbruk, urogenitale sykdommer, feber og andre sykdommer. Ingen signifikante forskjeller ble observert i sædvolum, spermkonsentrasjon, sædens pH, vitalitet, motilitet, svømmehastighet, og normal sperm morfologi og testikkelvolum. Andelen av menn med oligospermi var høyere i den eksponerte gruppen (16,2 %) enn hos de ueksponerte (10,5 %), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Eksponering for 2-etoksyetanol målt i pustesonen under hele skiftet gikk fra ikke-detekterbart til 24 ppm med et geometrisk gjennomsnitt på 6,6 ppm. To til tre uker før undersøkelsen ble bruken av 2-etoksyetanol suspendert i to av de tre bygningene, noe som resulterte i betydelig lavere eksponering under kartleggingen: Bygning A gikk ned fra 16,9 til 3,0 ppm. Bygning B hadde nesten uendret nivå med 10,7 og 14,9 ppm. I bygning C var reduksjonen nesten den samme som bygning A ned til 2,4 ppm. Urinmålinger av metabolitten 2-etoksyeddiksyre (2EAA) under kartleggingen viste nivåer fra ikke-målbart til 163 mg/g kreatinin (ca. 196 mg/l urin antatte 1,2 g kreatinin/l urin). En undergruppe av 10 arbeidere med potensielt høy eksponering drev med dyping av voksformer i slam/sand og produksjon og kontroll av slam (sistnevnte kalt "utility investors"). 2EAA i urin målt hos "hand dippers" var $35,5 \pm 10,9$ mg/g kreatinin og hos "grabber operators" $85 \pm 31,3$ mg/g kreatinin, svarende ca. 100 mg/l urin. For disse 10 personene fant man ingen forskjeller i spermparametre sammenlignet med arbeidere som hadde lavere eksponering samt ueksponerte menn (brukt regresjonsanalyse). Antallet arbeidere i hver eksponeringsgruppe var kanskje for små til å oppdage en effekt. Siden reduksjonen i potensiell eksponering i to av de tre bygningene skjedde innenfor tidsrammen av en gjennomsnittlig spermatogen syklus på ca. 70 dager, ville en effekt på sædkvaliteten sannsynligvis fremdeles være observerbar (Clapp et al. 1987, Ratcliffe et al. 1989), men kanskje ikke korrelere med den aktuelle eksponeringen målt under kartleggingen. Selv om ingen signifikante effekt på spermparametre ble funnet hos arbeidere med eksponering opp til $85 \pm 31,3$ mg 2EAA/g kreatinin (100 mg/l urin), er dataene utilstrekkelig å konkludere at ingen effekt forekommer ved denne eksponeringen.

I en kasus-kontroll studie av 1019 menn med reproduktive forstyrrelser, fant man etoksyeddiksyre i urinen hos 39/1019 pasienter (3,8 %) og 6/475 kontroller (1,3 %). Konsentrasjonen varierte fra 1,3 til 71 mg/l. Av 45 personer med målbar etoksyeddiksyre i urinen hadde 43 oligospermi. Azoospermi ble påvist hos 11 av disse 43 tilfellene (Veulemans et al. 1993). Siden det ikke finnes data om tid for eksponering og tidspunkt for urinmålingen, kan det være at den maksimale konsentrasjonen i urinen har vært mye høyere. Den målte konsentrasjonen av 2-etoksyeddiksyre i urin kan derfor ikke korreleres til de observerte forskjellene.

Disse epidemiologiske undersøkelsene avslører en assosiasjon mellom eksponering for 2-etoksyetanol og forekomsten av skadelige effekter på reproduksjon hos menn (spermparametre).

Andre studier har ikke funnet konsistente effekter på reproduktiv evne (spontane aborter) hos menn og kvinner utsatt for 2-etoksyetanol. De fleste av disse studiene mangler imidlertid analyser av



assosiasjoner til spesifikt 2-etoksyetanol (Beaumont et al. 1995, Schenker et al. 1995, Correa et al. 1996).

Forstyrrelser i fosterutvikling

I en inhalasjonsstudie med rotter (10, 50, 250 ppm; eksponert fra dag 6 til 15 i drektighetsperioden) og kaniner (10, 50, 175 ppm; eksponert fra dag 6 til 18 i drektighetsperioden) ble det ikke påvist terotogene effekter for 50 ppm 2-etoksyetanol (Doe 1984). Høyere konsentrasjoner (175 ppm) ga skjelettvariasjoner i avkommet hos kaniner. Dette ble ansett som et grense effekt nivå for terotogen påvirkning hos kaniner. Det var ingen indikasjon på fosterskader ved 50 ppm hos kaninene. Hos rotter fant man en statistisk signifikant forhøyet forekomst av embryotoksiske effekter i alle eksponeringsgruppene (10, 50, 250 ppm). Det var imidlertid ingen doserelaterte effekter som ble observert ved nivåene 10 og 50 ppm. Forfatterens konklusjon at fosterskader muligens var funnet ved 50 ppm hos rotter er derfor ikke understøttet. Med den høyeste konsentrasjonen ble det påvist økt forekomst av fostre med mindre defekter i innvollene og særlig skjellettet. Basert på antall berørte kull var forhøyelsen ikke statistisk signifikant. I denne studien (med rotter) var derfor LOAEL 250 ppm og NOAEL 50 ppm.

Den samme forskergruppen gjennomførte en studie av teratogene effekter hos kaniner knyttet til inhalasjonseksponering for 25, 100 og 400 ppm 2-etoksyetylacetat (fra dag 6 til 18 i drektighetsperioden). Det var evidens for fosterdefekter (ryggvirvelmisdannelser) ved 400 ppm og svak fostertoksisitet (reduert kroppsvekt, skjelettvariasjoner) ved 100 ppm. NOAEL var derfor 25 ppm (Doe 1984). Siden ulike konsentrasjoner av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er brukt (i ulike studier) og siden toksisiteten er sammenlignbar for de to stoffene, kan en NOAEL på 50 ppm også være gyldig for 2-etoksyetylacetat. Dette blir støttet av resultater fra Tyll et al. (1988).

I en annen vel gjennomført og dokumentert inhalasjonsstudie med fokus på forstyrrelser i utviklingen hos rotter og kaniner, ble dyrene eksponerte i drektighetsperioden fra henholdsvis dag 6 til 15 og dag 6 til 18. Dyrene ble eksponert for 2-etoksyetylacetat i 6 timer pr dag i konsentrasjonene 50, 100, 200 og 300 ppm. NOAEL for begge arter var 50 ppm basert på maternal og utviklingsmessig toksisitet, inklusive teratogene effekter (Tyll et al. 1988). Eksponering av mødre for konsentrasjoner på 100 ppm førte til skjelettvariasjoner hos kaniner (unger), mens 200 ppm og 300 ppm ført til økt forekomst av resorpsjoner og misdannelser hos begge arter.

En multisenter epidemiologisk studie gjennomført i seks europeiske regioner omfattet 984 kasus av medfødte misdannelser og 1134 kontroller. Eksponeringen for glykoletere ble evaluert etter jobbeskrivelser. Den samlede oddsratio for medfødte misdannelser assosiert med eksponering for glykoletere var 1,44 (95 % konfidensintervall 1,10-1,90). Assosiasjonen med eksponering for glykoletere var spesielt sterk i tre undergrupper: neuralrør defekter, multiple anomalier og hareskår. I sistnevnte undergruppen var tendensen at risikoen økte med økende eksponeringsnivå, særlig for enkeltvis (ikke-familiære) tilfeller (Cordier et al. 1997; Ha et al. 1996). Denne studien indikerer at glykoletere kan indusere misdannelser. I forsøksdyr induserer 2-etoksyetanol også misdannelser ved høye doser. Studiet tillater imidlertid ikke å skille mellom individuelle glykoletere. Dessuten ble det ikke gjort noen kvantifisering av eksponeringen.

Hudapplisering av 2-etoksyetanol og dets acetat på rotter har induserte utviklingsmessige effekter, inkludert økte resorpsjoner, redusert antall levende fostre pr kull, redusert kroppsvekt hos fostre og økt forekomst av innvollsmisdannelser og skjelettvarianter, ved alle doser testet (dvs. 4000 mg/kg kroppsvekt pr dag, en dose som ikke var / var svakt toksisk for moren) (Hardin et al. 1982, 1984).



Biologisk monitorering av eksponering

Inhalasjonseksposering av forsøkspersoner for 2,7, 5,3, og 10,7 ppm 2-etoksyetanol over 4 timer førte til utskillelse av 2-etoksyeddiksyre som var proporsjonal med eksponeringsdosen (3,2, 6,0, 8,7 mg/l; 2,2, 4,2, 6,9 mg/g kreatinin) målt 4 timer etter endt eksponering. Eksponering for 5,3 ppm under et fysisk arbeid på 30 og 60 watt økte utskillelsen av 2-etoksyeddiksyre (11,8 og 17,4 mg/l; 9,6, 14,4 mg/g kreatinin) (Groeseneken et al. 1986 a, b). Eksponering av frivillige for 2,6, 5,1, og 9,8 ppm 2-etoksyetylacetat over 4 timer resulterte i utskillelse av 2-etoksyeddiksyre med urinkonsentrasjoner på 2,2, 4,0, og 6,5 mg/l (2,6, 3,9, og 7,3 mg/g kreatinin) målt 4 timer etter endt eksponering. Eksponering for 5,1 ppm 2-etoksyetylacetat under fysisk arbeid på 30 og 60 watt førte til økt utskillelse av 2-etoksyeddiksyre (7,3 og 13,7 mg/l; 7,8 og 12,8 mg/g kreatinin) (Groeseneken et al. 1987 a, b). Med ekvivalente doser var retensjonen av 2-etoksyetylacetat alltid noe lavere enn 2-etoksyetanol (Groeseneken *et al.* 1986 a). Dette ble tilskrevet den noe lavere vannløseligheten av acetatet.

En studie av Veulemans et al. (1987) med 5 kvinner eksponert daglig for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat (3,8 ppm sameksponering uttrykt som 2-etoksyetanol) viste at 2-etoksyeddiksyre akkumulerte i urinen over arbeidsuken. En konsentrasjon av 2-etoksyeddiksyre på 150 mg/g kreatinin (180 mg/l urin) ble funnet å korrespondere med gjentatt 5-dagers full skift eksponeringen for 5 ppm 2-etoksyetanol.

Trykkeriarbeidere (N=19) som potensielt ble eksponert for forskjellige glykoletere inkludert 2-etoksyetylacetat ble overvåket under en 8-timers arbeidsdag ved bruk av personlige prøvetakere. Mengden av 2-etoksyeddiksyre skilt ut i løpet av de åtte timene ble analysert i urinen. Eksponering for 2-etoksyetylacetat ble påvist for 8 av de 19 arbeiderne. Den gjennomsnittlige luftkonsentrasjonen var 0,9 ppm. 2-Etoksyeddiksyre i urin var ca. 80 µM (8,3 mg/l eller 6,9 mg/g kreatinin) (Johanson et al. 1989) og altså innenfor det område som var forventet basert på målinger av Groeseneken et al. (1987 b) etter 5 dagers konstant inhalasjonseksposering. Den aktuelle ukedagen hvor studien ble utført eller den foregående eksponeringen for 2-etoksyetylacetat ble imidlertid ikke angitt. Det forblir derfor uklart om den systemiske dosen av 2-etoksyeddiksyre målt i denne studien kan tilskrives akkumuleringen over arbeidsuken.

12 personer ansatt i en malingsfabrikk ble undersøkt på den andre dagen under produksjon av en spesiell maling som inneholdt glykoletere, for å bestemme eksponeringsnivåer for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat samt utskillelse av 2-etoksyeddiksyre. Den gjennomsnittlige 2-etoksyeddiksyre konsentrasjonen i urin målt før starten av skiftet var 128,5 mg/l. Forfatterne tilskriver dette funnet eksponering for etylenglykoletere de foregående dagene samt den lange halveringstiden for metabolitten 2-etoksyeddiksyre. På dagen for undersøkelsen ble disse arbeiderne eksponert for gjennomsnitt luftkonsentrasjoner av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat på henholdsvis 2,8 og 2,7 ppm. De høyeste målte konsentrasjonene var henholdsvis 7,8 og 11,1 ppm. Ved slutten av skiftet hadde gjennomsnittskonsentrasjonen i urin av 2-etoksyeddiksyre økt til 167,8 mg/l (ca. 139 mg/g kreatinin, antatt 1,2 g kreatinin/l urin) med et maksimum på 497 mg/l. Luftkonsentrasjonene av de to etylenglykoleterene målt med personbåren måleutstyr ved den individuelle arbeidsplassen korrelerte dårlig med konsentrasjonen av 2-etoksyeddiksyre i urin. Forfatterne konkluderer med at det meste av glykoleteren ikke ble tatt opp via inhalasjon men gjennom huden (Angerer et al. 1990).

I en annen undersøkelse i den samme fabrikk utført med en gruppe på 19 personer som arbeidet med blanding av malingredienser eller kvalitetskontroll, ble eksponeringsnivåene målt på mandag og tirsdag etter en arbeidsfri helg. De gjennomsnittlige luftkonsentrasjonene for 2-etoksyetanol på de to dagene var 2,0 og 1,4 ppm, og for 2-etyxoetylacetat var den 0,4 og 0,1 ppm. Konsentrasjonen i urin av 2-etoksyeddiksyre på mandag før starten av skiftet var 37,8 mg/l. På tirsdag etter avsluttet skift var den 35,9 mg/l (31,5 og 29,9 mg/g kreatinin, antatt 1,2g kreatinin/l urin). Metabolittkonsentrasjonene funnet i urin var i gjennomsnitt minst fire ganger verdiene forventet ut fra dataene til Groeseneken et



al. (1986 a, b; 1987 a, b) basert på de målte luftkonsentrasjonene av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat. I følge forfatterne skyldes dette resultatet den kjensgjerningen at glykoleterene lett absorberes gjennom intakt hud og dette var hovedveien for opptak på de fleste arbeidsplassene (Angerer et al. 1991).

4.4. Anbefaling fra SCOEL

2-Etoksyetylacetat og 2-etoksyetanol viser lignende toksisitet i dyreforsøk, noe som skyldes at de metaboliseres til den samme kritiske metabolitten (2-etoksyeddiksyre). Ettersom begge stoffene kan bli brukt samtidig, er det nødvendig å begrense eksponering av den felles kritiske metabolitten. Evaluering av begge stoffene sammen er derfor nødvendig.

De kritiske effektene av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er på reproduksjon og blod, som er påvist i forsøksdyr og på mennesker. Ettersom mennesker er mer følsomme enn dyr, vil bare humane studier bli benyttet for å avlede en yrkeshygienisk grenseverdi (OEL) (selv om de er av begrenset gyldighet).

For effekter på blodcelledannelse hos mennesker er det beregnet et effektnivå (LOEL) på 2,6 ppm (maksimum 21,5 ppm; Welch og Cullen 1988) og 3,0 ppm (maksimum 18,3 ppm) og et nivå for ingen signifikant effekt (NOEL) på 1,8 ppm (maksimum 8,1 ppm) (Kim et al. 1999). Effekter på spermparametere ble observert hos arbeidere utsatt for ca. 17 ppm 2-etoksyetanol og hvor eksponering ble redusert under studien til 6,6 ppm (Ratcliffe et al. 1989). De hematologiske effektene må vurderes i lys av et (sannsynlig) betydelig hudopptak av 2-etoksyetanol som det ikke er justert for (i de 2 aktuelle studiene) og som er forventet å bidra i høy grad til intern eksponering, så vell som tilleggseksponering for 2-etoksyetanol (som fremkaller de samme effektene). De rapporterte luftkonsentrasjonene av 2-etoksyetanol redegjør altså bare for inhalasjonsopptak. Hvis man unngår hudopptak, kan muligens luftkonsentrasjonene være høyere før effekter opptrer.

Hvis hudopptak blir unngått, burde en 8-timers gjennomsnittsverdi (TWA) på 2 ppm beskytte mot effekter på blodcelledannelse og fertilitet. Denne verdien er forenlig med en 8-t TWA for 2-etoksyetanol på 1 ppm, som er en analog glykoleter med sterkere hematotoksisk og reproduktive virkninger.

Siden det kan være et signifikant hudopptak av 2-etoksyetanol, vil biologisk monitorering av metabolitten 2-etoksyeddiksyre være den foretrukne måling for å kontrollere eksponering.

Statistisk men ikke klinisk relevante virkninger på hvite blodlegemer ble observert hos arbeidere med urinkonsentrasjon av 2-etoksyeddiksyre på 9,2 mg/g kreatinin (11 mg/l urin) (Kime et al. 1999). Hos arbeidere med ca. 100 mg/l urin fant man ingen endringer i spermparametre (Ratcliffe et al. 1989). På grunn av metodologiske begrensninger i studien, kunne man imidlertid ikke utelukke effekter. I lyset av dette konkluderte SCOEL at 50 mg/l urin er tilstrekkelig beskyttende. Basert på den toksikokinetiske modellen til Truchon et al. (2006) tilsvarer en 8-timers eksponering for 2 ppm en urinkonsentrasjon av 2-etoksyeddiksyre på 50 mg/l (ca. 40 mg/g kreatinin). SCOEL foreslår disse verdiene som en biologisk grenseverdi (BLV) målt ved enden av arbeidsuken.

Den foreslåtte grenseverdien (TWA) vil forhindre skader på fosterutvikling (NOAEL 50 ppm) forutsatt at man unngår hudeksponering og at den biologiske grenseverdien overholdes. Dette er i overensstemmelse med forslaget fra Sweeney et al. (2001) som brukte en annen tilnærming basert på utviklingsmessig toksisitet.

Det finnes ikke tilstrekkelige data for å anbefale en korttidsverdi (STEL) (ACGIH 2001 a, b).



4.5. Kommentarer fra TEAN

Det er ikke funnet nyere publiserte studier på toksisitet av de aktuelle stoffene som i vesentlig grad vil endre på de vurderingene som er gjort i SCOEL dokumentet (søk i PubMed og Toxline for årene 2007-2010). En svensk ekspertgruppe har utarbeidet et kriteriedokument for setting av yrkeshygieniske grenseverdier for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat i Sverige, datert februar 2008. Vurderinger når det gjelder kritiske effekter og dose-effekt relasjoner i dette kriteriedokumentet er lik det som er beskrevet i SCOEL dokumentet.

Det er kjent at stoffene kan gi irritasjon i øyne, luftveier og hud. Høye konsentrasjoner kan også gi bevisstløshet. SCOEL uttaler imidlertid at det ikke finnes tilstrekkelige data for å anbefale en korttidsverdi (STEL).

2-Ethoxyetanol (CAS 110-80-5) er på kandidatlisten for SVHC-stoffer (Substances of Very High Concern) på grunn av dets reprotoksiske egenskaper.

5. Bruk og eksponering

5.1. Forekomst/bruk

2-Etoksyetanol blir produsert ved en reaksjon mellom etylenoksid og etanol under økt trykk og temperatur i nærvær av basisk katalysator, og etterpå renses med destillasjon. Forbindelsen blir brukt av den kjemiske industrien som løsemiddel i tallrike produkter, hovedsakelig i maling og lakkindustrien, for fernisering av metallemballasje og andre metalloverflater. Bedrifter som bruker/produserer trykkfarger samt i plastikkindustrien, er det også forventet at disse stoffene er i bruk, for eksempel som løsemidler for harpikser og plastisolere. 2-Etoksyetanol brukes som løsemiddel for fernisser, vokser, kunstige harpikser og alkydharpikser. Etter at det ble kjent at stoffene kunne skade spermier, forsøkte man å finne erstatningsstoffer for 2-etoksyetanol. Dette har ført til full utskiftning i forbrukermarkedet og at stoffet i hovedsak er fjernet fra det industrielle markedet (BAUA 1995).

2-Etoksyetylacetat blir produsert via forestering av etoksyetanol med eddiksyre, eddiksyreanhydrid, eller acetylklorid. Det er hovedsakelig brukt i billakker for å forsinke fordamping og frembringe høy glans. Det blir benyttet som et løsemiddel for oljer, harpikser, og nitrocellulose. Det nedsetter dannelse av hvitaktige/matte skygger ved bruk av fernisser og fernissefjernere. Det blir brukt i trebeiser, lær og kosmetikkingredienser, samt i produkter som løsemidler og fortynnere generelt. Det blir også brukt i halvlederindustrien (Australian Government 2005).

5.2. Opplysning fra Produktregisteret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk. Fem produkter er deklart med innhold av 2-etoksyetanol, mens < 4 produkter er deklart med innhold av 2-etoksyetylacetat. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat inngår i utover det som nevnes i 5.1.

5.3. Eksposering og måledokumentasjon

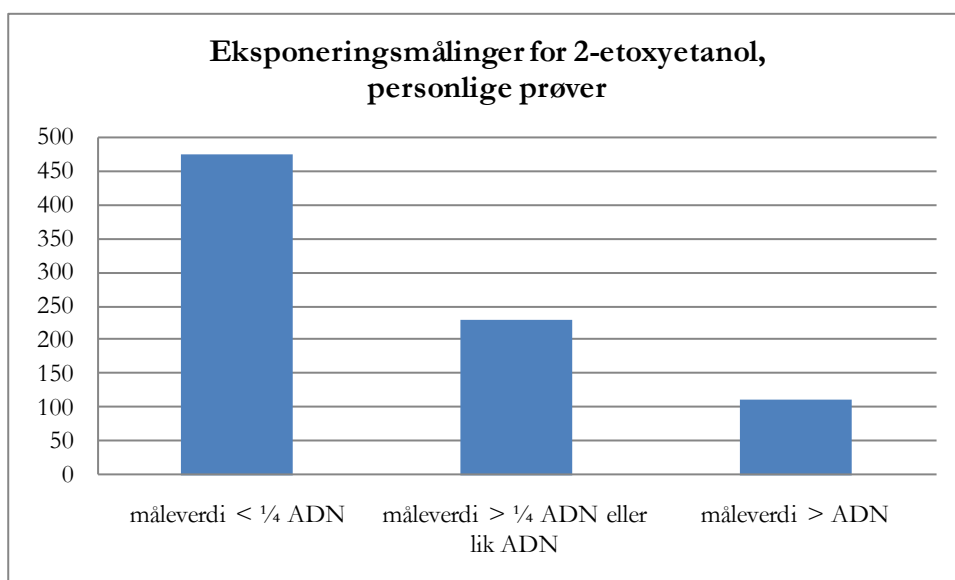
5.3.1 EXPO-data

Rapporterte målinger av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksposeringsmålinger av registrert i EXPO for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er utført henholdsvis i perioden 1982-2001 for 2-etoksyetanol og 1982-1995 for 2-etoksyetylacetat. Resultatene viser totalt 957 prøver for 2-etoksyetanol og 992 prøver for 2-etoksyetylacetat (begge oppgitt med konsentrasjonsangivelse ppm).

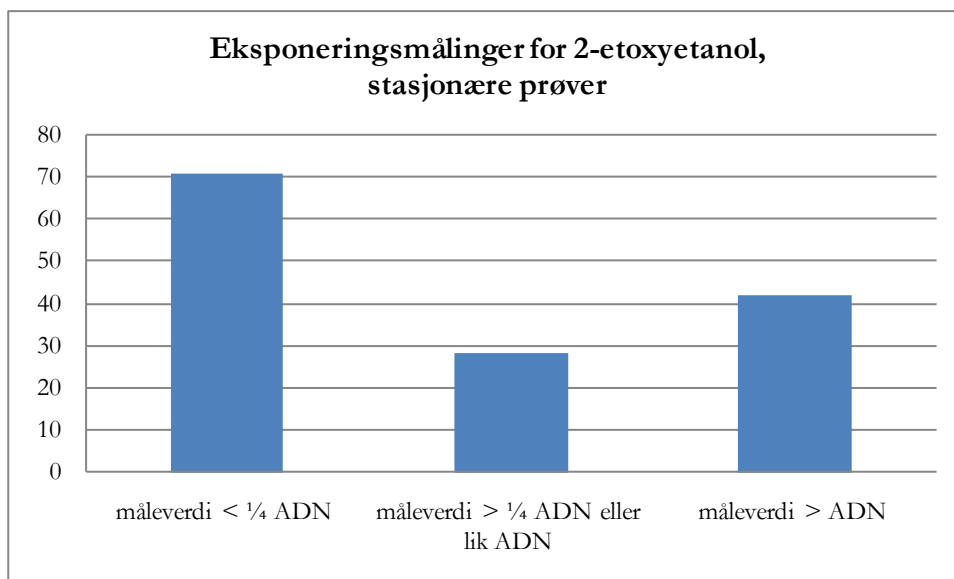
Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi $< \frac{1}{4}$ ADN ($\frac{1}{4}$ av administrativ norm lik 1,25 ppm), måleverdi $> \frac{1}{4}$ ADN eller lik ADN samt måleverdi $>$ ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450).

I figur 3-6 er eksponeringsmålinger for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat vist.



Figur 3. Eksposeringsmålinger for 2-etoksyetanol (personlige prøver).

Personlig prøvetaking gjennomført viser at 111 av prøvene ligger over administrativ norm. Overskridelsen av administrativ norm ligger i området 5,1 ppm-111 ppm.



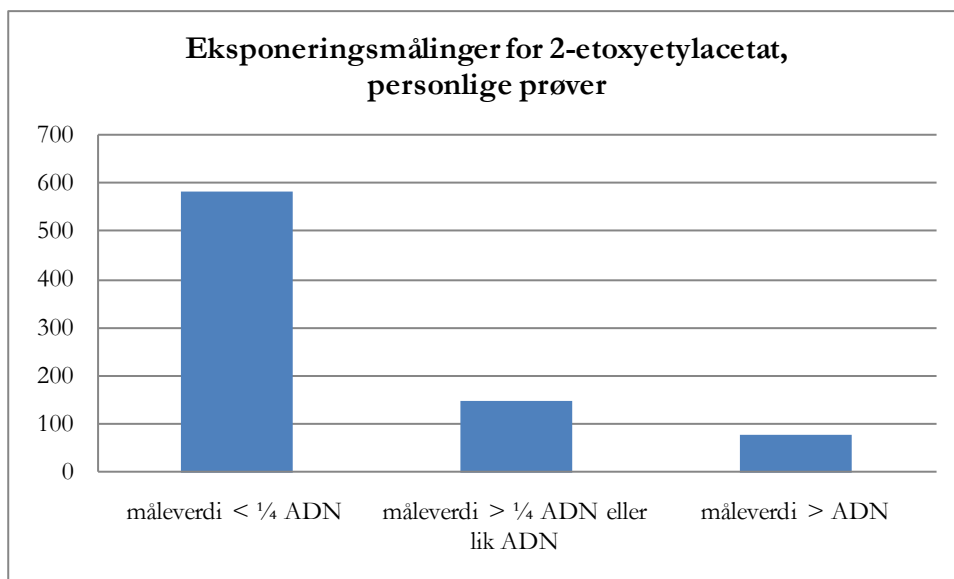
Figur 4. Eksponeringsmålinger for 2-etoksyetanol (stasjonære prøver).

Stasjonær prøvetaking gjennomført viser at 42 av prøvene ligger over administrativ norm. Overskridelsen av administrativ norm ligger i området 5,1ppm-94,4 ppm.

Det er gjennomført totalt 957 eksponeringsmålinger for 2-etoksyetanol. Av disse er 816 gjennomført som personlige prøver og 141 som stasjonære prøver. Disse målingene er gjennomført i mange bransjer. Det er gjennomført flest eksponeringsmålinger i følgende 6 bransjer som vist i tabell 7.

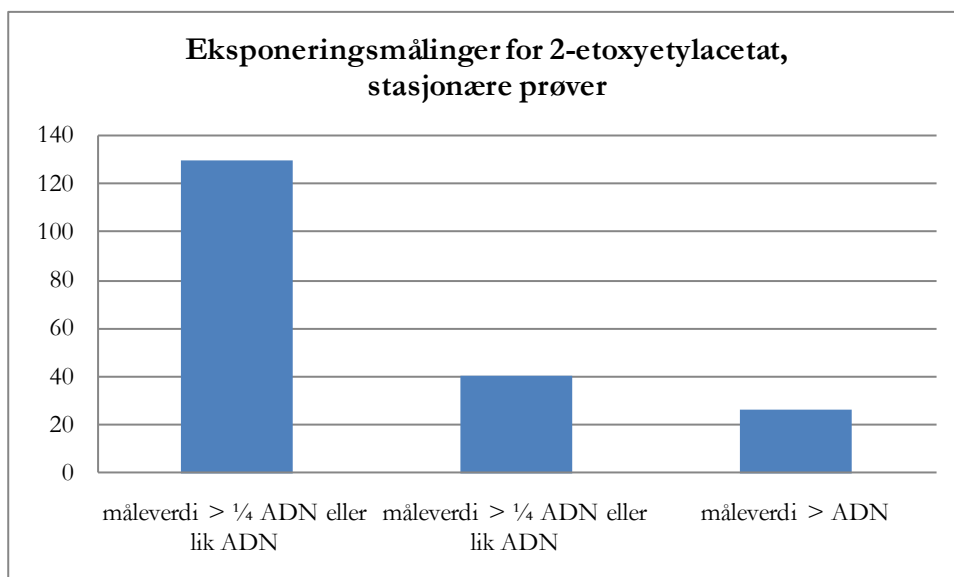
Tabell 7. Oversikt over eksponeringsmålinger foretatt i ulike bransjer for 2-etoksyetanol.

Bransje	Antall prøver
Produksjon av maling og lakk	179
Produksjon av halvfabrikater av plast	116
Trykking ellers	107
Produksjon av metallkonstruksjoner og deler	99
Produksjon av papp og papir	77
Produksjon av møbler	64
	Totalt antall prøver: 957



Figur 5. Eksponeringsmålinger for 2-etoxyetylacetat, personlige prøver.

Personlig prøvetaking gjennomført viser at 78 av prøvene ligger over administrativ norm. Overskridelsen av administrativ norm ligger i området 5,1 ppm-88,4 ppm.



Figur 6. Eksponeringsmålinger for 2-etoxyetylacetat, stasjonære prøver.

Personlig prøvetaking gjennomført viser at 26 av prøvene ligger over administrativ norm. Overskridelsen av administrativ norm ligger i området 5,1 ppm-70,6 ppm.

Det er gjennomført totalt 992 eksponeringsmålinger for 2-etoxyetylacetat. Av disse er 806 gjennomført som personlige prøver og 186 som stasjonære prøver Disse målingene er gjennomført i mange bransjer. Det er gjennomført flest eksponeringsmålinger i de 6 bransjer som vist i tabell 8.

Tabell 8. Oversikt over eksponeringsmålinger foretatt i ulike bransjer for 2-etoksyetylacetat.

Bransje	Antall prøver
Produksjon av maling og lakk	220
Trykking ellers	105
Produksjon av metallkonstruksjoner og deler	105
Produksjon av møbler	73
Produksjon av halvfabrikat av plast	34
Produksjon av keramiske husholdningsartikler og dekorasjonsgjenstander , samt produksjon av isolatorer og isoleringsdeler av keramisk materiale	35
	Totalt antall prøver: 992

5.3.2. Prøvetakings og analysemetode

I tabell 9 er metoder for prøvetaking og analyser av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat presentert.

Tabell 9. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat.

Stoff	Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
2-etoksyetanol	Kullrør	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode 1403 ² , OSHA metode 79 ³
2-etoksyetylacetat	Kullrør	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode 1450 ² , OSHA metode 79 ³

¹FID, Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

²www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

³www.osha.gov/dts/sltc/methods /toc.html

6. Vurdering

2-Etoksyetylacetat og 2-etoksyetanol viser lignende toksisitet i dyreforsøk, noe som skyldes at de metaboliseres til den samme kritiske metabolitten (2-etoksyeddiksyre). Etersom begge stoffene kan bli brukt samtidig, er det nødvendig å begrense eksponering av den felles kritiske metabolitten. Evaluering av begge stoffene sammen er derfor nødvendig.

De kritiske effektene av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er på reproduksjon og blodcelledannelse, som er påvist hos forsøksdyr og mennesker. Anbefalinger fra SCOEL viser til en 8 timers gjennomsnittsverdi (TWA) på 2 ppm som beskytter mot effekter på blodcelledannelse og fertilitet (forutsatt at hudopptak unngås).

Det er kjent at stoffene kan gi irritasjon i øyne, luftveier og hud. Høye konsentrasjoner kan også gi bevisstløshet. SCOEL uttaler imidlertid at det ikke finnes tilstrekkelige data for å anbefale en korttidsverdi.

2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat tas lett opp gjennom hud (væske eller damp) og bidrar signifikant til det samlede opptak. Det anbefales å beholde anmerkningen H (Hud).

Epidemiologiske undersøkelser avslører en assosiasjon mellom eksponering for 2-etoksyetanol og forekomsten av skadelige effekter på reproduksjon hos menn (spermparametre). 2-etoksyetanol er også plassert i kandidatlisten for SVHC-stoffer (Substances of Very High Concern) på grunn av dets reprotoxiske egenskaper. Anmerkning med R (reproduksjonsskadelig) opprettholdes.

Data fra Produktregisteret viser at bruk av 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat er lavt. Målinger som er utført og lagt inn i EXPO databasen viser mange eksponeringsmålinger (957 for 2-etoksyetanol og 992 for 2-etoksyetylacetat).

Personbåren prøvetaking viser at for 2-etoksyetanol er 59 % av de personbårne prøver under $\frac{1}{4}$ av administrativ norm, mens for 2-etoksyetylacetat er 85 % av de personbårne prøver under $\frac{1}{4}$ av administrativ norm.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til ny administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås det at dagens administrative norm for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat reduseres til 2 ppm, og at anmerkningen hudopptak (H) og reproduksjonsskadelig (R) beholdes for begge stoffer.

Forslag til ny administrativ norm:

Administrativ norm (8 timers TWA) for 2-etoksyetanol: 2 ppm, 8 mg/m³
Anmerkning: H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)

Administrativ norm (8 timers TWA) for 2- etoxyetylacetat: 2 ppm, 11 mg/m³
Anmerkning: H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for 2-etoksyetanol og 2-etoksyetylacetat fastsatt til:

Administrativ norm (8 timers TWA) 2-etoksyetanol: 2 ppm, 8 mg/m³
Anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)

Administrativ norm (8 timers TWA) 2-etoksyetylacetat: 2 ppm, 11 mg/m³
Anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)

9. Referanser

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001 a) 2-Ethoxyethanol (TLV). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

ACGIH (2001 b) 2-Ethoxyethyl acetate (TLV). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

ACGIH (2001 c) 2-Ethoxyethanol [EGEE] and 2-ethoxyethyl acetate [EGEEA] (BEI). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

Andrew FD, Hardin BD (1984) Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethylether. *Environ Health Perspect* 57: 13–23.

Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII; Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 123–126.

Angerer J, Rüdiger H, Schaller KH, Söhnlein B, Weltle D, Schmidt-Wiederkehr P, Lehnert G (1991) Berufliche Glykoetherexposition – Untersuchungen zu gentoxischen Wirkungen und zur Evaluierung von BAT-Werten. Lecture presented at the 31st annual meeting of the Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin in Berlin, 11–14.3.1991.

Australian Government (2005) 2-Ethoxyethanol acetate fact sheet. Australian Government, Department of the Environment and Heritage, <http://www.npi.gov.au/database/substance-info/profiles/37.html>.

Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect* 57:157–163.

Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, Samuels SJ, Green RS, Hallock MF, Dominguez C, Boyd P, Schenker MB (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: epidemiologic methods and analysis of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Am J Med* 28: 735–750.

BUA (1995) Ethyl glycol/Ethyl glycol acetate. German Chemical Society, GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). Stuttgart, S. Hirzel Verlag (Report No 176).

Chapin RE, Sloane RA (1997) Reproductive assessment by continuous breeding evolving study design and summaries of ninety studies. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 1): 199–395.

Clapp DE, Smallwood AW, Moseley C, DeBord KE (1987) Workplace assessment of exposure to 2 ethoxyethanol. *Appl Ind Hyg* 2: 183–187.

Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananche B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L (1997) Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology* 8: 355–363.

Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Shah H, Seacat H, Corn M (1996) Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 143 (7): 707–717.

Cullen MR, Rado T, Waldron JA, Sparer J, Welch LS (1983) Bone marrow injury in lithographers exposed to glycol ethers and organic solvents used in multicolour offset and ultraviolet curing printing process. *Arch Environ Health* 38: 347–354.

Denkhaus W, v. Steldern D, Botzenhardt U, Konietzko H (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int arch Occup Environ Health* 57: 109–115.

Doe JE (1984) Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 57: 33–41.

- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1994) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Technical Report 64, 31.08.1995.
- ECETOC (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition) Volume I and II, Technical Report 95, 24.03.2005.
- Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 165: 63–73
- Greim H (1995) 2-Ethoxyethanol, 2-Ethoxyethyl acetate. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Volume 11: 105-119, Wiley-VCH.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986 a) Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Br J Ind Med* 43: 544–549.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986 b) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Br J Ind Med* 43: 615–619.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, van Vlem E (1987 a) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44: 309–316.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, van Vlem E (1987 b) Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44: 488–493.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, van Vlem E (1988) Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 41: 57–68.
- Gulati DK, Barnes LH, Russell S, Poonacha KB (1985) Ethylene glycol monoethyl ether acetate: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in water. NTP National Institute of Environmental Health Sciences, NTP-85-820.
- Ha M-C, Cordier B, Dananche A, Bergeret L, Mandereau L, Bruno F (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup Hyg* 2: 417–421.
- Hardin BD, Niemeier RW, Smith RJ, Kuczuk MH, Mathinos PR, Weaver TF (1982) Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem Toxicol* 5: 277–294.
- Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* 57: 69–74.
- Henschler D, Lehnert G (Eds) (1994) 2-Ethoxyethanol, 2-Ethoxyethyl acetate. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Critical Evaluation for BAT and EKA Values. Volume 1, VCH, Weinheim, 57–71.
- Hurt ME, Zenick H (1986) Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 7: 348–353.
- Jacobs G, Martens M, Mosselmans G (1987) Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labelling of preparations. *Regul Toxicol Pharmacol* 7: 370–378.
- Johanson G, Michel I, Norbäck D, Nise G, Tillberg A (1989) Biological monitoring of exposure to ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol, Suppl* 13: 108–111.
- Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 54(1): 38–43



- Kim Y, Lee N, Sakai T, Yang K-S, Park S, Lee CR, Cheong H-K, Moon Y (1999) Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med* 56: 378–382.
- Melnick RL (1984) Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 57: 147–155.
- NTP National Toxicology Program (1993) NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. U.S. Dpt. of Health and Human Services. NTP Toxicity Report Series No 26, NIH Pub. 93-3349.
- Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW (1989) Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med* 46: 399–406.
- Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels CL, Saiki CL, Swan SH (1995) Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *AM J Med* 28: 639–659.
- Söhnlein B, Letzel S, Weltle D, Rudiger HW, Angerer J (1993) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 479–484.
- Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol Sci* 62: 124–139.
- Truchon G, Tardif R, Droz P-O, Charest-Tardif G, Pierrehumbert G (2006) Biological exposure indicators: quantification of biological variability using toxicokinetic modelling. *J Occup Environ Hyg* 3(3): 137–143.
- Tyl RW, Prittis IM, France KA, Fisher LC, Tyler TR (1988) Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 10: 20–39.
- Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E (1987) Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 13: 239–242.
- Veulemans H, Steeno O, Massschelin R, Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* 50: 71–78.
- Welch LS, Cullen MR (1988) c Hematologic effects. *Am J Ind Med* 14: 527–536.
- Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 14: 509–526.