

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for 2-metyl-1-propanol

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Direktoratet for arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet. Det samme gjelder kapittel 8, hvor den fastsatte administrative normen er angitt.

2-metyl-1-propanol er en isomer av butanol. I den nåværende listen over administrative normer er det en felles norm for alle isomere av butanol. Normen er på 25 ppm, og dette er en takverdi. 2-Metyl-1-propanol ble inkludert i revisjonen ved en feil som først ble oppdaget da revisjonsarbeidet var godt i gang. Det var ikke intensjonen å studere denne isomeren av butanol spesielt

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	6
4.1 Toksikokinetikk	6
4.1.1 Opptak	6
4.1.2 Metabolisering og distribusjon	6
4.1.3 Utskillelse	6
4.2 Toksikodynamikk	7
Studier på mennesker	7
Studier på dyr	7
4.2.1 Organtoksisitet	7
4.2.2 Sensibiliserende effekt	8
4.2.3 Immunotoksisk/suppressor/autoimmun effekt	8
4.2.4 Gentoksisk effekt	8
4.2.5 Kreftfremkallende effekt	8
4.2.6 Reproduksjonsskadelig effekt	9
4.3 Vurdering	9
5. Bruk og eksponering	9
5.1 Data fra Produktregisteret	9
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	11
5.3 Prøvetakings- og analysemetode	11
6. Vurdering	12
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	12
8. Ny administrativ norm	12
9. Referanser	13

1. Stoffets identitet

Navn:	2-Metyl-1-propanol
CAS-nr.:	78-83-1
EINECS-nr.:	201-148-0
Synonymer:	2-Metylpropan-1-ol, isobutanol, isobutylalkohol, isopropylkarbinol

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

Den administrative norm for 2-metyl-1-propanol finnes under fellesbetegnelsen butanol (alle isomere), og er 25 ppm, 75 mg/m³ med anmerkning T for takverdi.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (Oktober 2002) ¹	8 t: 50 ppm, 150 mg/m ³ H, T	H: hudopptak T: takverdi
Sverige	AFS 2000:3, ²	8 t: 50 ppm, 150 mg/m ³ H	H: hudopptak
Finland	HTP – värden 2002	ikke fastsatt	
Storbritannia	EH40/2002 Occupational Exposure Limits 2002	50 ppm, 154 mg/m ³ Kortidsverdi: 75 ppm, 231 mg/m ³	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 ³	8 t: 50 ppm, 150 mg/m ³	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003) ⁴	8 t: 100 ppm, 310 mg/m ³ Y	Y- ingen risiko for reproduksjonsskade dersom grenseverdien overholdes
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	8 t: 100 ppm, 310 mg/m ³	
EU		ikke fastsatt	
NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards ⁵	8 t: 50 ppm, 150 mg/m ³	
OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air	8 t: 100 ppm,	

	Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	300 mg/m ³	
ACGIH	ACGHI [®] 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	8 t: 50 ppm, 152 mg/m ³	

Tabell 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

¹ <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

² http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf

³ http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas

⁴ <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

⁵ <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 er basert på WHO's kriteriedokument [1], Arbetarskyddsstyrelsens grenseverdi-dokumentasjon [2] samt oppsummeringer om isobutanol i Patty's Toxicology [3, 4]. Det er supplert med søk etter nyere litteratur. I disse kapitelene er synonymet isobutanol brukt.

Molekylformel:	C ₄ H ₁₀ O
Strukturformel:	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ OH
Molekylvekt:	74,12
Fysisk tilstand:	flyktig, brennbar og fargeløs væske med søtaktig lukt
Kokepunkt (101,3 kPa):	108,1 °C
Smeltepunkt:	- 108 °C
Flammepunkt:	28 °C (closed cup), 37,78 °C (open cup)
Selvantennelsestemperatur:	427 °C
Tetthet ved 20 °C:	0,7982
Damptetthet (luft = 1):	2,55
Damptrykk ved 20 °C:	1,17 kPa
Metningskonsentrasjon ved 20 °C:	35600 mg/m ³
Fordampningshastighet (butylacetat = 1)	0,82
Fordelingskoeffisient n-butanol/vann (log K _{ow}):	0,83
Løselighet i vann (g/100g):	15
Eksplosjonsgrenser (i luft ved 100 °C):	Øvre (UEL): 10,9 % Nedre (LEL): 1,2 %
Lukterskel:	4,6 mg/m ³ (1,5 ppm)
Omregningsfaktor (25 °C):	1 ppm = 3,03 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,330 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

4.1.1 Opptak

Isobutanol tas opp gjennom lungene og fra mage-tarm-systemet og kan også absorberes gjennom huden. Ved administrasjon med magesonde av en dose på 2 ml/kg kroppsvekt hos kaniner ble høyeste blodverdier på 0,5 mg/ml isobutanol observert allerede etter en time. Etter 6 timer var isobutanol ikke lenger detekterbar i blod [5].

4.1.2 Metabolisering og distribusjon

Isobutanol metaboliseres av alkohol dehydrogenase (ADH) til isobutyraldehyd og videre til isosmørsyre. Isosmørsyre antas å reagere med koenzym A og danner succinat som går inn i trikarboksylsyre-syklusen og tilslutt frigjøres CO₂ [5].

Oksidasjonen av isobutanol (og andre lavere alkoholer) av rotte leverhomogenat og ved perfusjon *in situ* av rottelever er studert [6], og det ble funnet at alkoholene ble oksidert med hastigheter som avtok i følgende rekkefølge: 1-propanol, isobutanol, etanol og isoamyl-alkohol. I studier med ADH-inhibitoren pyrazol ble oksidasjonen av isobutanol inhibert, og dette blir tolket som at isobutanol oksideres av ADH på samme måte som etanol.

Metabolittene isobutyraldehyd, isosmørsyre og aceton ble detektert i blod etter oral administrasjon hos rotter [7]. Peak-konsentrasjon i blod ble observert etter 45 – 50 minutter, og 2 – 3 timer etter administrasjon kunne isobutanol ikke lenger påvises i blod.

4.1.3 Utskillelse

Små mengder av isobutanol, isobutyraldehyd og isosmørsyre skilles ut i urinen, hovedsakelig bundet til glukuronsyre. Ved administrasjon av isobutanol til Chinchilla kaniner (magesonde) ble 4,4 % av dosen utskilt i urin som glukuronid innen 24 timer, og det ble ikke påvist aldehyder eller ketoner i utåndingsluften innen 6 timer [8].

Ved administrasjon av 2 ml/kg kroppsvekt med magesonde ble mindre enn 0,5 % av administrert isobutanol utskilt uforandret i utåndingsluft eller urin innen 40 timer [5]. Etter oral administrasjon (2 g/kg kroppsvekt) hos rotter (Wistar) ble 0,27 % utskilt i urinen innen 8 timer [9].

4.2 Toksikodynamikk

Studier på mennesker

Isobutanol er angitt å være en hudirritant. Dette manifesteres som lett erytem (hudrødme) og hyperemi (økt tilførsel av blod) ved anvendelse på hud hos mennesker [10]. Isobutanol-damp kan forårsake irritasjon av de øvre luftveier hos mennesker og ved høye konsentrasjoner narkose. Reversible øyeskader kan også forekomme etter isobutanol-eksponering. Det ble ikke funnet tegn på øye-irritasjon etter gjentatt 8 timers eksponering for 100 ppm (303 mg/m³) isobutanol-damp [3, 4].

Det er rapportert alvorlig vedvarende svimmelhet med kvalme og oppkast hos 3 av 7 personer og forbigående svimmelhet hos 2 av 7 personer etter antatt høy eksponering for 1-butanol og isobutanol i perioder på 2 måneder til 2 år, men eksponeringsnivå og sammensetning er ikke angitt [11]. Irritasjon i øyne og hals og blemmedannelse på hornhinnen samt vekttap og tap av appetitt er rapportert hos arbeidere eksponert for høye konsentrasjoner av isobutanol og butylacetat ved lakking av kabler, men også her mangler informasjon om eksponeringsnivå og sammensetning [12]. Siden begge disse studiene omfatter blandingseksponering som ikke er nærmere beskrevet, og både 1-butanol og n-butylacetat er irriterende, kan studiene ikke brukes til vurdering av irritasjonseffekter av isobutanol-eksponering alene.

Det er vist at ved perkutan absorpsjon av xylen og isobutanol vil isobutanol føre til dehydrering av huden og redusere perkutan absorpsjon av begge stoffene initielt, men etter gjentatt eksponering vil hudirritasjonen øke og permeabiliteten bli endret, noe som resulterer i høyere absorpsjon [13].

Studier på dyr

4.2.1 Organtoksisitet

Akutt toksisitet

Isobutanol har lav akutt toksisitet ved oral administrasjon og ved inhalasjon. LD₅₀ oral for rotte er 2460 [14] og 3100 [1] mg/kg kroppsvekt, mens 4 timers LC_{Lo} for rotte er 8000 mg/m³ (2640 ppm) [15]. Tegn på akutt toksisitet ved ulike typer administrasjon er apati, narkose og irritasjonseffekter på slimhinnene. Effekter på lever og nyrer er også observert i dyreforsøk. Andre studier [16] viste ingen tegn på toksisitet hos rotter (Wistar) ved konsentrasjoner opp t.o.m. 16 000 ppm i drikkevann (ca. 1450 mg/kg/dag).

Irritativ effekt

Isobutanol er lett hudirriterende hos kaniner, men moderat til sterkt irriterende for øyne [4,14]. Ved høye konsentrasjoner er isobutanol en sensorisk luftveisirritant. Dette er vist i sensorisk irritasjonstest i mus (Swiss OF₁) hvor RD₅₀ ble funnet å være 1818 ppm [17]. RD₅₀ for isobutanol er også estimert ut fra fysikalsk-kjemiske egenskaper og estimert å være 1820 ppm [18].

Effekt på lever og nyrer

Det er påvist fett-akkumulering i lever og nyrer hos mus etter inhalasjon av isobutanol og i noen få tilfelle også fett-akkumulering i hjertet [19].

Det ble ikke funnet endring av total cytokrom P₄₅₀-konsentrasjon i lever, nyrer og lunger hos rotter (Sprague Dawley) etter eksponering for 2000 ppm (6060 mg/m³) isobutanol i 3 dager eller 500 ppm (1515 mg/m³) isobutanol i 5 dager [20]. Eksponering for 2000 ppm (6060 mg/m³) isobutanol i 3 dager forårsaket imidlertid signifikant reduksjon (henholdsvis 30 % og 24 %) i dannelsen av metabolittene 2-heksanol og 3-heksanol ved *in vitro* metabolisering av n-heksan.

Effekt på nervesystemet

Ved høye doser har isobutanol toksiske effekter på forsøksdyr, primært på nervesystemet, men tilsvarende skader er ikke observert hos mennesker [2]. Subkroniske nevrotoksiske effekter er studert hos rotter (Sprague-Dawley) etter inhalasjonseksponering for isobutanol-konsentrasjoner på 0, 250, 1000 og 2500 ppm (0, 757,5, 3030 og 7575 mg/m³) i 6 t/dag, 5 dager/uke i 3 mnd [21]. Det ble ikke observert effekt på morfologi eller atferd som kunne indikere spesifikke, vedvarende eller progressive effekter på nervesystemet. Et lite fall i respons på eksterne stimuli ble observert på alle nivåer, noe som ble tolket som forbigående effekter av akutt isobutanol-eksponering.

4.2.2 Sensibiliserende effekt

Det finnes ikke tilgjengelige data.

4.2.3 Immunotoksisk/suppressor/autoimmun effekt

Det finnes ikke tilgjengelige data.

4.2.4 Gentoksisk effekt

En økt rate av reverse mutasjoner ble funnet når *Escherichia coli* CA274 ble behandlet med 2,5 % isobutanol, uten metabolsk aktivering [22]. Det er ikke funnet indikasjoner på at isobutanol har mutagen aktivitet verken med eller uten S9 metabolsk aktivering i *Salmonella*/mikrosom test i *Salmonella typhimurium* stammene TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 og TA 1533 og *Escherichia coli* WP2uvrA eller i tester i *Saccharomyces cerevisiae* D4 [23].

4.2.5 Kreftfremkallende effekt

Karsinogenisitetsstudier med isobutanol [24, 25], basert på oral og subkutan administrasjon hos rotter (Wistar), viste økt insidens av totalantall tumorer, men resultatene er ikke behandlet

statistisk. Studien er vurdert kvalitativt og kvantitativt inadekvat og er ikke egnet til evaluering av isobutanols karsinogene potensiale [4].

4.2.6 Reproduksjonsskadelig effekt

Teratogenisitet-/embryotoksisitetstudier på rotter (Wistar) og kaniner (Himalayan) indikerer ikke at isobutanol har embryotoksiske, føtotoksiske eller teratogene effekter ved konsentrasjoner opp til 10 000 mg/m³ (3300 ppm) (10 000 mg/m³ i 6 t/dag for drektighetsdag 6-15 hos rotter og drektighetsdag 7-19 hos kaniner) [26]. Hos kaniner ble det ved høyeste dose observert redusert kroppsvektøkning i første fase av eksponeringen.

4.3 Vurdering

Kritisk effekt ved eksponering for isobutanol er irritasjon av øyne. Det finnes lite humane data på sammenhengen mellom øye-irritasjon og isobutanol-konsentrasjon, men gjentatt eksponering for 100 ppm (303 mg/m³) ga ikke tegn på øye-irritasjon [3,4].

De karsinogenisitetstudier [24, 25] som er utført på forsøksdyr er ikke tilstrekkelige til å gi en vurdering av isobutanols kreftfremkallende potensiale, og isobutanol har også vist seg negativ i mutagenisitetstester [23].

Dyreforsøk ved konsentrasjoner opp til 10 000 mg/m³ (3300 ppm) indikerer at isobutanol ikke har reproduksjonsskadelig effekt [26].

5. Bruk og eksponering

2-Metyl-1-propanol er et løsemiddel som brukes blant annet til fremstilling av malinger, lakker, treimpregnering og beis, i produkter som lim og bindemidler, i produkter som brukes til etterbehandling av tekstiler, til overflatebehandling som grunning, rustbeskyttende middel og korrosjonsinhibitor.

5.1 Data fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret (2001) viser at 2-metyl-1-propanol inngår i 639 deklarasjoner (3130 produkter), med til sammen 185,2 tonn. I underkant av 50 % av produktene inneholder stoffet i 10 - 30 vekt%.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		185,2
28.51	Overflatebehandling av metaller	1,1
36.6	Industriproduksjon ellers	1,1
35.11	Bygging og reparasjon av fartøyer	1,2
35.114	Bygging og reparasjon av oljeplattformer og moduler	1,2
45.441	Malerarbeid	1,2
34.1	Produksjon av motorkjøretøyer	2,0
24.310	Produksjon av maling og lakk	2,2
28	Produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr	2,3
11.2	Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	2,4
93	Annen personlig tjenesteyting	4,1
50.2	Vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer	7,0
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	8,9
35.111	Bygging og reparasjon av skip og skrog over 100 bruttotonn	10,7
36,1	Produksjon av møbler	12,6
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	17,5
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	26,7
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	59,4

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor 2-metyl-1-propanol benyttes.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		185,2
I1010	Korrosjonsinhibitor (som tilsetningsstoffer)	1,7
H1530	Maling- og lakkherdere	2,6
B2010	Bindemidler til maling, lim etc.	3,2
M0595	Trebeis	3,4
M0500	Maling (lakk)	5,9
F2500	Tynnere (til maling, lakk, lim og lignende)(thinners)	6,9
M0567	Møbellakk	12,3

M0599	Andre maling og lakker	12,8
M0570	Rustbeskyttende maling	13,8
O1500	Løsemidler	23,9
M0560	Grunner	73,4

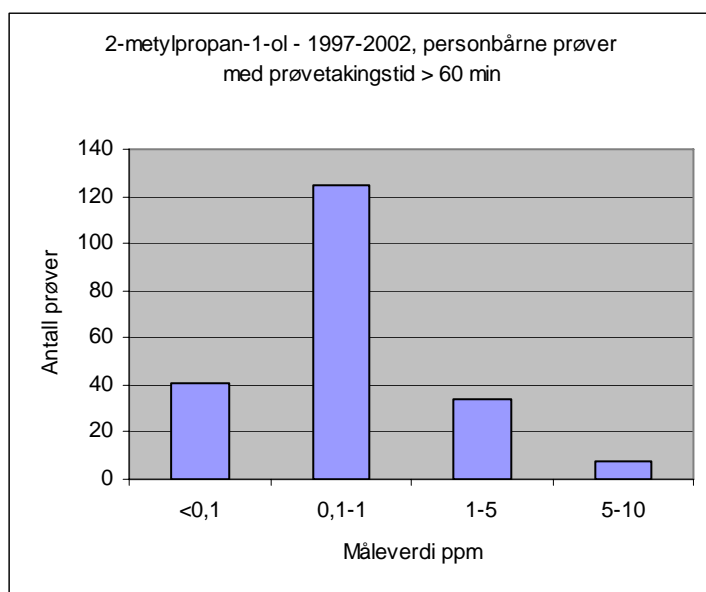
Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder 2-metyl-1-propanol.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Vi har ikke fått tilsendt målinger fra berørte bedrifter for 2-metyl-1-propanol.

For 2-metyl-1-propanol har vi måledokumentasjon fra STAMIs database EXPO for perioden 1997 – 2002.

Figur 5.2.1 viser personbårne prøver med prøvetakingstid på over en time i STAMIs eksponeringsregister EXPO for perioden 1997 – 2002.



Figur 5.2.1 2-Metyl-1-propanol, dokumentasjon fra EXPO.

I alt ble 208 prøver analysert, og et overveiende antall (60 %) lå mellom 0.1 – 1 ppm, vel 20 % av målingene lå under 0.1 ppm.

5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Prøvetaking på kullrør, analyse med gasskromatografi, metode N 1401.

2-Metyl-1-propanol kan måles med direktevisende utstyr dersom det ikke forekommer andre interfererende stoffer i arbeidsatmosfæren samtidig. Fotoionisasjons- og flammeionisasjonsinstrumenter, IR- og fotoakustiske IR-instrumenter er de mest aktuelle typer instrumenter.

N 1401 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

6. Vurdering

Den kritiske effekten ved eksponering for 2-metyl-1-propanol er øyeirritasjon.

Det finnes få humane data for ved hvilke eksponering øyeirritasjon inntreer, men gjentatte eksponeringer for 100 ppm (303 mg/m³) ga ingen effekt.

2-Metyl-1-propanol absorberes gjennom huden. Fra tabell 2.2 ser vi at flere land har gitt 2-metyl-1-propanol anmerkning for hudopptak.

Vi har ikke fått tilsendt måledokumentasjon fra norske arbeidsplasser, men måledataene fra STAMI viser et lavt eksponeringsnivå for 2-metyl-1-propanol.

Gjennomgangen av de toksikologiske dataene tilsier at det ikke er behov for å senke normen. Det er imidlertid holdepunkter for at stoffet tas opp gjennom huden, og vi foreslår derfor en H-anmerkning. Vi foreslår at H-anmerkningen knyttes til normen for butanol, alle isomere, og ikke til bare 2-metyl-1-propanol.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

På bakgrunn av en avveining mellom de toksikologiske dataene, samt de tekniske og økonomiske data som foreligger, foreslår vi å beholde nåværende administrative norm, men tilføyer en hudanmerkning:

25 ppm, 75 mg/m³, med anmerkningene H (hudopptak), T (takverdi).

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for alle 4 butanol-isomere fastsatt til:

25 ppm, 75 mg/m³, med anmerkningene H (hudopptak), T (takverdi).

De 4 butanol-isomere er:

CAS 71-36-3	butan-1-ol
CAS 78-92-2	butan-2-ol
CAS 78-83-1	2-metyl-1-propanol
CAS 75-65-0	2-metyl-2-propanol

9. Referanser

1. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety: Butanols – Four Isomers: 1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol, s. 93 – 118. Environmental Health Criteria 65. WHO, Geneva 1987.
2. Arbetskyddsstyrelsen: Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. V. Arbete och Hälsa 1984:44, s. 98 – 104.
3. Rowe VK, McCollister SB. Alcohols. In Patty`s Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd rev. Ed., Vol. 2C, s. 4578 – 4582. Clayton GD, Clayton FE. Eds. John Wiley & Sons, New York 1982.
4. Bevan C. Monohydric alcohols – C₁ to C₆. Isobutanol. In Patty`s Toxicology 5th Ed, Vol. 6, s. 414 – 418. Bingham E, Cohn B, Powell CH. Eds., John Wiley & Sons, New York 2001.
5. Saito M. (Studies on the metabolism of lower alcohols.) Nichidai Igaku Zasshi 1975;34:569 – 85 (på japansk).
6. Hedlund SG, Kiessling KH. The physiological mechanism involved in hangover. I. The oxidation of some lower aliphatic fusel alcohols and aldehydes in rat liver and their effect on the mitochondrial oxidation of various substrates. Acta Pharmacol Toxicol 1969;27:381– 96.
7. Bechtel D, Cornish H. Metabolism and Biological Disposition of Butyl Alcohols in the Rat. (Abstract from Fourteenth Annual Meeting of the Society of Toxicology, Williamsburg, Virginia March 9 – 13 , 1975). Toxicol Appl Pharmacol 1975;33:179.
8. Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. Biochem J 1953;53:129–36.
9. Gaillard D, Derache R. Metabolisation de different alcools presents dans les biossons alcooliques chez le rat. Trav Soc Pharmacie Montpellier 1965;24:51–62.
10. Oettel H. Einwirkung organischer Flüssigkeiten auf die Haut. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1936;183:641-96.
11. Seitz B. Vertiges graves apparus apres manipulation de butanol et d`isobutanol. Arch Mal Prof Paris 1972;33:393–5.
12. Büsing KH. Augenschädigungen durch Butylazetat + Isobutylalkohol in einem Kabelwerk. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz 1952;2:13–4.
13. Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene from a mixture of m-xylene and isobutyl alcohol in man. Scand J Work Environ Health 1979;5:143–50.
14. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS; Pozzani UC. Range-finding toxicity data. List V. Arch Ind Hyg Occup Med 1954;10:61–8.
15. US DHEW. Registry of toxic effects of chemicals, Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare 1978.
16. Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Küttler K, Klimisch HJ. Subchronic toxicity studies of 3- Methyl-1-butanol and 2-Methyl-1-propanol in rats. Human Exptl Toxicol 1997;16:722–6.
17. De Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP. Sensory irritation caused by industrial airborne chemicals. Toxicol Lett 1981;9:137–43.
18. Alarie Y, Nielsen GD, Andonian-Haftvan J, Abraham MH. Physicochemical Properties of Nonreactive Organic Chemicals to Estimate RD50: Alternatives to Animal Studies. Toxicol Appl Pharmacol 1995;134:92–9.
19. Weese H. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit und Giftigkeit der Dämpfe niederer aliphatischer Alkohole. Arch Exptl Pathol Pharmacol 1928;135: 118–30.

20. Aarstad K, Zahlens K, Nilsen OG. Inhalation of butanols: Changes in cytochrome P-450 Enzyme system. *Arch Toxicol* 1985;Suppl 8:418–21.
21. Li AA, Thake DC, Kaempfe TA, Branch DK, O'Donnell P, Speck FL, Tyler TR, Faber WD, Jasti SL, Ouellette R, Banton MI. Neurotoxicity Evaluation of Rats after Subchronic Inhalation Exposure to Isobutanol. *Neurotoxicol* 1999;20:889 – 900.
22. Hilscher H, Geissler E, Lohs KH, Gibel W. Untersuchungen zur Toxizität und Mutagenität einzelner Fuselöl-Komponenten an E. coli. *Acta Biol Med Ger* 1969;23:843–52.
23. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella Mutagenicity Tests: IV Results from Testing of 300 Chemicals. *Environ. Mol Mutagen* 1988;11 (suppl. 12):1–158.
24. Gibel W, Lohs KH, Wildner GP, Schramm T. Experimentelle Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Lösungsmitteln am Beispiel von propanol-1, 2-methylpropanol-1 und 3-methyl-butanol-1. *Z exp Chir* 1974;7:235–9.
25. Gibel W, Lohs KH, Wildner GP. Experimentelle Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Lösungsmitteln am Beispiel von propanol-1, 2-methylpropanol-1 und 3-methyl-butanol-1. *Arch Geschwulstforsch* 1975;45:19–24.
26. Klimisch HJ, Hellwig J. Studies on Prenatal Toxicity of 3-Methyl-1-butanol and 2-Methyl-1-propanol in Rats and Rabbits Following Inhalation Exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1995;3:77–89.