

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-
GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Octan 2-etoksyetylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 11 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

DSB: 60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny
w moczu

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.09.2008

Data zatwierdzenia przez Międzyresortową Komisję ds.

NDS i NDN: 26.11.2008

Słowa kluczowe: octan 2-etoksyetylu, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: 2-ethoxyethyl acetate, toxicity, occupational exposure, MAC.

Octan 2-etoksyetylu (2-EEA) jest bezbarwną cieczą o temperaturze wrzenia 156,4 °C stosowaną w różnych gałęziach przemysłu (chemicznego, elektronicznego i meblowego). Związek jest składnikiem takich produktów powszechnego użytku, jak: atrament, kosmetyki czy środki czyszczące.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej wykazano, że octan 2-etoksyetylu wg kryteriów klasyfikacji należy do związków szkodliwych.

W warunkach narażenia zawodowego octan 2-etoksyetylu wchłania się w postaci par w drogach oddechowych oraz w postaci par i w postaci ciekłej przez skórę.

Na podstawie wyników, zarówno badań na zwierzętach doświadczalnych (szczurach, myszach, królikach, psach), jak i badań epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na octan 2-etoksyetylu wykazano, że związek działa hematotoksycznie i wpływa na rozrodczość. Skutki te u zwierząt doświadczalnych obserwowano jedynie po narażeniu na działanie związku o dużych stężeniach (dawkach).

¹ Wartości normatywne octanu 2-etoksyetylu zmieniono na 59. posiedzeniu Komisji w 2008 r. na takie, jakie umieszczono w dyrektywie 2009/161/WE na podstawie propozycji SCOEL.

Metoda oznaczania stężenia octanu 2-etoksyetylu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-89/Z-04023.02, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2010 nr 1(63).

Octan 2-etoksyetylu u zwierząt doświadczalnych wykazywał także działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne, natomiast nie stwierdzono działania mutagennego i rakotwórczego związku.

W badaniach epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na octan 2-etoksyetylu obserwowano również skutki hematotoksyczne oraz wpływ związku na rozrodczość u mężczyzn. Działanie hematotoksyczne octanu 2-etoksyetylu występowało po narażeniu na związek o stężeniu 16 mg/m³ i było istotne statystycznie ($p < 0,05$), ale badani byli narażeni także na inne czynniki chemiczne.

Octan 2-etoksyetylu w organizmie szybko i w całości ulega hydrolizie do 2-etoksyetanolu (2-EE), który wykazuje analogiczne działanie jak omawiany związek. Dla 2-etoksyetanolu ustalono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) na poziomie 8 mg/m³ (2 ppm). Dla octanu 2-etoksyetylu zaproponowano przyjęcie za wartość NDS analogiczną wartość (2 ppm), która odpowiada stężeniu octanu 2-etoksyetylu wynoszącemu 11 mg /m³.

Wartość NDS octanu 2-etoksyetylu 11 mg/m³ powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem skutków hematotoksycznych i potencjalnym wpływem związku na rozrodczość. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) octanu 2-etoksyetylu. Ze względu na wchłanianie octanu 2-etoksyetylu przez skórę proponuje się oznakowanie związku literami „Sk”, a ze względu na obserwowane u zwierząt skutki embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne zaproponowano dodatkowe oznaczenie związku literami „Ft”.

Biorąc pod uwagę, że octan 2-etoksyetylu hydrolizuje do 2-etoksyetanolu, a oznaczany w moczu metabolit jest wspólny dla octanu 2-etoksyetylu i 2-etoksyetanolu, to w praktyce występuje narażenie na oba te związki łącznie, dlatego zaproponowano przyjęcie dla obu związków wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na takim samym poziomie, tj. 60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec tygodnia pracy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka dla octanu 2-etoksyetylu (2-EEA):

- | | |
|---------------------|--|
| – wzór sumaryczny | C ₆ H ₁₂ O ₃ |
| – wzór strukturalny | |
| – numer CAS | 111-15-9 |
| – synonimy: | 2-ethoxyethanol acetate; 2-ethoxyethyl acetate; ethanol 2-ethoxy- acetate; ethylene glycol ethyl ether acetate; ethylene glycol monoethyl ether acetate; octan 2-etoksyetanolu; octan etyloglikolu; ester etoksyetylowy kwasy octowego; cellosolve acetate; ethyl cellosolve acetate; acetic acid 2-ethoxyethyl ester; oxytol acetale. |

Octan 2-etoksyetylu zaklasyfikowano, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., ze zm.), jako:

- Repro kat 2; R60-61 – może upośledzać płodność; może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Xn; R20/21/22 – substancja szkodliwa; działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą oraz po połknięciu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE, a także zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Klasyfikacja oraz oznakowanie octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
607-037-00-7	2-ethoxyethyl acetate; ethylglycol acetate	203-839-2	111-15-9	Repr. 1B Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*)	H360-FD H332 H312 H302	GHS08 GHS07 Dgr	H360FD H332 H312 H302		

Objaśnienia:

- Repr. 1B – działa szkodliwie na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1.B
- H360FD – może działać szkodliwie na płodność; może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu.



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne octanu 2-etoksyetylu (ACGIH 2001; Final Report...2002):

- | | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| – wygląd | bezbarwna ciecz |
| – zapach | słodki, przyjemny, podobny do eteru |
| – masa cząsteczkowa | 132,16 |
| – temperatura topnienia | -61,7 °C |
| – temperatura wrzenia | 156,4 °C |
| – gęstość właściwa | 0,975 |
| – prężność par | 2,8 mmHg w temp. 25 °C |

- względna gęstość par 4,6 (powietrze = 1)
- stężenie par nasyconych 3700 ppm w temp. 25 °C
- temperatura zapłonu 49 ÷ 52 °C
- temperatura samozapłonu 379 °C
- log Pow 0,24
- rozpuszczalność:
 - w wodzie 230 g/l w temp. 20 °C
 - w węglowodorach aromatycznych miesza się w każdym stosunku
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C i pod ciśn. 101,3 kPa): 1 ppm ≈ 5,41 mg/m³ i 1 mg/m³ ≈ 0,19 ppm.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Octan 2-etoksyetylu (2-EEA) jest otrzymywany przez estryfikację 2-etoksyetanolu kwasem octowym, bezwodnikiem octowym lub chlorkiem acetylu (Final Report... 2002; HSDB 2005).

Produkcja octanu 2-etoksyetylu jest wielkotonażowa. Obecnie w Europie octan 2-etoksyetanolu jest produkowany w: Wielkiej Brytanii, Niemczech, Austrii, Szwajcarii, Holandii i Belgii (ESIS on line).

Octan 2-etoksyetylu jest stosowany w wielu gałęziach przemysłu (chemicznego, elektronicznego i meblowego) w takich produktach powszechnego użytku, jak: atrament, kosmetyki czy środki czyszczące. Oprócz używania go jako rozpuszczalnika: farb, lakierów, politur, wosków i nitrocelulozy, związek jest wykorzystywany także w procesie sitodruku oraz jako rozcieńczalnik żywic epoksydowych stosowanych do pokrywania szkła przy produkcji wyświetlaczy ciekłokrystalicznych (IPCS 1990; *Shih* i in. 2004; SCOEL 2006).

Stężenia octanu 2-etoksyetylu w powietrzu w warunkach narażenia zawodowego mierzone w różnych gałęziach przemysłu wynosiły:

- przemysł chemiczny: do 6,5 mg/m³ w strefie oddychania pracowników oraz 2,2 ÷ 5,95 mg/m³ w powietrzu pomieszczeń (*Clapp* i in. 1984)
- proces sitodruku: 14,4 mg/m³ (łącznie 2-EE i 2-EEA), (*Veulemans* i in. 1987); 3,2 ÷ 13,0 mg/m³ w strefie oddychania (*Lowry* i in. 1993); 2,3 ÷ 225 (średnio 51,4) mg/m³ w strefie oddychania (*Shih* i in. 2004); 7,3 ÷ 89,3 (średnia GM 40,0) mg/m³ w strefie oddychania (*Loh* i in. 2003)
- przemysł meblarski: 0,54 ÷ 60 (średnio 14,6) mg/m³ w strefie oddychania (*Angerer* i in. 1990); < 0,54 ÷ 20 (średnio 2,7) mg/m³ w strefie oddychania (*Sohnlein* i in. 1993)
- malarze: w zakładach lotniczych 29,2 ÷ 150 mg/m³ w strefie oddychania (*Vincent* i in. 1994); w zakładach elektronicznych 0,05 ÷ 81,7 (średnio 15,6) mg/m³ w strefie oddychania (*Kim* i in. 1999a); w stoczni – do 98,9 mg/m³ (*Kim* i in. 1999b).

Według danych Stacji Sanitarnej Epidemiologicznej w Bydgoszczy w 2007 r. na wydziale produkcji metalowych wyrobów pracowały cztery osoby, które były narażone na octan 2-etoksyetylu o stężeniach przekraczających wartość NDS (20 mg/m³) tego związku (*Dane...* 2007).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Dla octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) w NIOSH przyjęto stężenie 2705 mg/m^3 (500 ppm) za wartość IDLH, czyli stężenia powodującego bezpośrednie zagrożenie dla życia (NIOSH 1996).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień na temat ostrych zatruc octanem 2-etoksyetylu u ludzi. Octan 2-etoksyetylu po wchłonięciu do organizmu bardzo szybko hydrolizuje do 2-etoksyetanolu (2-EE), można spodziewać się, że obraz zatrucia octanem 2-etoksyetylu i samym 2-etoksyetanolem będzie bardzo podobny.

Zatrucia takie występują zwykle na skutek przypadkowego lub nieumyślnego spożycia octanu 2-etoksyetylu i/lub 2-etoksyetanolu, często jako zamiennika alkoholu etylowego. U zatrutych stwierdzano:

- po upływie $2 \div 12 \text{ h}$:
 - bóle mięśniowe, bóle brzucha, nudności i wymioty
 - duszności i zawroty głowy
- po upływie $12 \div 48 \text{ h}$:
 - zaburzenia OUN i zaburzenia widzenia
 - utrata przytomności i śpiączka
 - szybki, spłycony oddech ($20 \div 30$ oddechów/min); ciśnienie krwi $90/80 \text{ mmHg}$, akcja serca miarowa
 - kwasica metaboliczna ($\text{pH} = 6,9$), (Reguła i in. 2002).

Obraz kliniczny ostrego zatrucia 2-etoksyetanolem lub octanem 2-etoksyetylu jest podobny do zatrucia glikolem etylenowym, w którym można wyróżnić trzy fazy kliniczne (Jodynys-Liebert 2005):

- I faza ($0,5 \div 12 \text{ h}$ po zatruciu) charakteryzująca się objawami ze strony OUN (niezbornością ruchów, sennością, drgawkami)
- II faza ($12 \div 72 \text{ h}$ po zatruciu), w której dominują objawy sercowo-płucne – częstoskurcz, szybki i płytki oddech, sinica, obrzęk płuc
- III faza ($24 \div 72 \text{ h}$ po zatruciu), w której dominują objawy nefrotoksyczności i silna kwasica metaboliczna.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu objawów klinicznych przewlekłego zatrucia ludzi octanem 2-etoksyetylu (2-EEA). Zmiany, jakie występują u ludzi po długotrwałym narażeniu na octan 2-etoksyetylu w warunkach przemysłowych, opisano w następnym rozdziale.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele danych dotyczących występowania szkodliwych skutków działania octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) i/lub 2-etoksyetanolu (2-EE) na układ krwiotwórczy, rozrodczość czy rozwój potomstwa w populacjach narażonych w środowisku pracy.

Na podstawie wyników badań przekrojowych przeprowadzonych przez Kim i in. (1999a) w grupie 57 malarzy obserwowano zależne od wielkości narażenia zmniejszenie liczby białych krwinek i liczby granulocytów (istotne statystycznie w grupie 30 osób narażonych na octan 2-EE o stężeniu $16,4 \text{ mg/m}^3$ we krwi. Objawy te wystąpiły również (choć nieistotne statystycznie) w grupie 27 pracowników narażonych na octan 2-etoksyetylu o stężeniu $9,7 \text{ mg/m}^3$. U trzech pra-

cowników z grupy narażonej na związek o większym stężeniu, u których wystąpiła leukopenia, obserwowano ponadto hipoplazję szpiku kostnego.

Loh i in. (2003) przeprowadzili badania hematologiczne wśród pracowników wykonujących sitodruk. Badaniami objęto 29 osób (17 mężczyzn i 12 kobiet) narażonych na działanie octanu 2-etoksyetylu i 26 osób stanowiących grupę kontrolną. Kobiety pracowały w środowisku o większym narażeniu na octan 2-etoksyetylu niż mężczyźni (średnie geometryczne stężenia wynosiły odpowiednio: 50,5 i 26,3 mg/m³). U narażonych kobiet stwierdzono istotne, w porównaniu do grupy kontrolnej, obniżenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu we krwi. U mężczyzn nie wykazano różnic w parametrach krwi obwodowej w porównaniu z mężczyznami z grupy kontrolnej.

W badaniach kliniczno-kontrolnych, którymi objęto 1019 mężczyzn zdiagnozowanych jako bezpłodni lub z ograniczoną płodnością, wykazano, że występuje ścisły związek (OR = 3,11) między diagnozą kliniczną a obecnością kwasu 2-etoksyoctowego w moczu (wspólny metabolit 2-EE i octanu 2-EEA). Nie ma natomiast danych, o jakim stężeniu był octan 2-etoksyetylu, na który byli narażeni mężczyźni (Veulemans i in. 1993).

Nie stwierdzono żadnych zaburzeń cyklu miesięczkowego u 52 kobiet narażonych na związek o małym stężeniu (średnio 2,8 mg/m³) przy produkcji wyświetlaczy ciekłokrystalicznych w porównaniu z 55-osobową grupą kontrolną (Chia i in. 1997).

W zakładach przemysłu półprzewodnikowego przy procesie fotolitografii, do którego są używane m.in. octan 2-etoksyetylu i/lub 2-etoksyetanol, przeprowadzono retrospektywne badania dotyczące ryzyka samoistnych poronień oraz przypadków obniżenia płodności. Badaniami objęto 378 kobiet (561 ciąż) zatrudnionych przy procesie fotolitografii oraz 375 kobiet (589 ciąż) partnerek mężczyzn narażonych w podobnych warunkach zawodowych. U kobiet narażonych zawodowo stwierdzono zależny od wielkości narażenia wzrost ryzyka samoistnego poronienia (RR w grupie o największym narażeniu = 2,8; 95% CI wynosił 1,4 ÷ 5,6) oraz obniżenie płodności (OR w grupie o największym narażeniu = 4,6; 95% CI 1,6 ÷ 13,3). U partnerek mężczyzn narażonych zawodowo nie stwierdzono wzrostu ryzyka samoistnego poronienia, a jedynie stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost ryzyka obniżonej płodności (Correa i in. 1996; Gray i in. 1996). Natomiast Lamm i in. (1996) w przeglądzie danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka samoistnego poronienia u kobiet zatrudnionych w przemyśle półprzewodników stwierdzają, że ryzyko takie nie może być przypisane działaniu konkretnego związku chemicznego, na który pracownice były narażone.

Przeprowadzono badania kliniczno-kontrolne w ramach europejskiego programu EUROCAT, które dotyczyły powstawania wad rozwojowych u potomstwa matek, które były zawodowo narażone na etery glikolu etylenowego i/lub ich octany (w tym octan 2-etoksyetylu). Badaniami objęto 991 przypadków noworodków z wadami wrodzonymi. Grupę kontrolną (1144) stanowiły noworodki urodzone w tym samym czasie w danym szpitalu. Stwierdzono istotnie większą częstość występowania u potomstwa matek narażonych na etery glikolowe w pierwszym trymestrze ciąży takich zmian, jak: rozszczep podniebienia, wady układu nerwowego oraz wady mnogie. Badanie to, chociaż nie pozwala określić, który z eterów glikolu etylenowego był odpowiedzialny za powstawanie wad w trakcie narażenia prenatalnego, to jednak pozwala stwierdzić, że u ludzi, podobnie jak i u zwierząt, związki z tej grupy wykazują działanie teratogenne (Ha i in. 1996; Cordier i in. 1997).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości dawek letalnych octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.**Medialne dawki śmiertelne octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) dla zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	2700 ÷ 2900 3900 samce 2900 samice 5100	RTECS 2006 <i>Truhaut</i> i in. 1979 <i>Kennedy, Graepel</i> 1991 <i>Smyth</i> i in. 1941
Mysz	dootrzewnowo	1420	RTECS 2006
Królik	dożołądkowo	1950	RTECS 2006
	dermalnie	10500	<i>Truhaut</i> i in. 1979
Świnka morska	dożołądkowo	1910	<i>Smyth</i> i in. 1941; RTECS 2006
	dermalnie	> 19 460	RTECS 2006

Wartości stężeń letalnych octanu 2-etoksyetylu dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.**Stężenia śmiertelne octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) dla zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur	8 h	LC ₅₀ 12 100 LC ₅₀ > 8115 (> 1500 ppm)	RTECS 2006 RTECS 2006 <i>Kennedy, Graepel</i> 1991
Królik	4 h	LC ₅₀ > 10 820 (> 2000 ppm)	RTECS 2006

Narażenie na duże dawki octanu 2-etoksyetylu (letalne lub subletalne), niezależnie od drogi podania i gatunku zwierząt, wywoływało podobne skutki działania, które obejmowały krwimocz i uszkodzenie nerek o różnym nasileniu (do ostrej martwicy kanalików nerkowych włącznie). U królików narażanych drogą dermalną wystąpiło istotne zmniejszenie liczby białych krwinek (*Truhaut* i in. 1979).

W kilku badaniach na królikach octan 2-etoksyetylu nie wykazywał (*Truhaut* i in. 1979) lub wykazywał słabe (*Bagley* i in. 1992) lub umiarkowane (*Kennah* i in. 1989) działanie drażniące na oko.

W badaniach działania drażniącego na skórę przeprowadzonych na królikach testem Draize'a octan 2-etoksyetylu wykazywał lekkie działanie drażniące (wskaźnik pierwotnego działania drażniącego wynosił 1,9), natomiast w badaniach metodą zalecaną przez European Economic Community (EEC) nie wykazywał właściwości drażniących. W teście maksymalizacji Magnussona i Klingmana na świnkach morskich octan 2-etoksyetylu nie wykazywał działania uczulającego (*Zissu* 1995).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele danych dotyczących podprzewlekłego (a właściwie podostrego) oraz przewlekłego działania octanu 2-etoksyetylu (2-EEA).

Wyniki z doświadczeń po podaniu przewlekłym octanu 2-etoksyetylu zwierzętom doświadczalnym drogą inhalacyjną przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Skutki toksyczne obserwowane u zwierząt doświadczalnych po przewlekłym podawaniu octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) różnymi drogami

Gatunek, płeć, liczebność grup	Dawka lub stężenie 2-EEA	Procedura badania	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Droga pokarmowa				
Myszy JCL-ICR, samce	500; 1000; 2000 i 4000 mg/kg	5 tygodni 5 dni/tydz. – sondą dożołądkowo	zanik jąder we wszystkich grupach, zależny od dawki zanik nabłonka plemnikotwórczego	<i>Nagano i in.</i> 1984
Droga inhalacyjna				
Szczury Wistar, samce i samice, 10/grupę	1082 mg/m ³	10 miesięcy, 4 h/dzień, 5 dni/tydzień	samce: zwyrodnienie nabłonka kanalików nerkowych, brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną w przyroście masy ciała i parametrach hematologicznych samice: brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Truhaut i in.</i> 1979
Króliki, samce i samice, 2/grupę	1082 mg/m ³	10 miesięcy, 4 h/dzień, 5 dni/tydzień	samce: zwyrodnienie nabłonka kanalików nerkowych; brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną w przyroście masy ciała i parametrach hematologicznych samice: brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Truhaut i in.</i> 1979

Wyniki doświadczenia przeprowadzonego przez *Truhaut i in.* (1979) wydają się zaskakujące w świetle danych dotyczących toksycznego działania związku wyjściowego 2-etoksyetanolu, dla którego w licznych pracach wykazano, że działa szkodliwie na: szpik, krew obwodową i nabłonek plemnikotwórczy.

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Wyniki badań nad działaniem mutagennym i genotoksycznym octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) zebrano w tabeli 5.

Tabela 5.

Wyniki badań nad działaniem mutagennym i genotoksycznym octanu 2-etoksyetylu (2-EEA)

Organizm testowany	Procedura testu	Wynik testu	Piśmiennictwo
<i>Salmonella</i> Typhimurium (szczep nie podany)	test Ames bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny	<i>Ślesiński i in.</i> 1988
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1538; TA1537, TA1535, TA100, TA98	test Ames bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny	IUCLID 2000

cd. tab. 5.

Organizm testowany	Procedura testu	Wynik testu	Piśmiennictwo
Komórki jajnika chomika Myszy Swiss-Webster	mutacje CHO/HGPRT test mikrojądrowy erytrocytów obwodowych	ujemny ujemny	Ślesiński i in. 1988 Ślesiński i in. 1988

Octan 2-etoksyetylu nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego. Również metabolity octanu 2-etoksyetylu, tj. aldehyd etoksyoctowy i kwas etoksyoctowy, nie wykazywały działania mutagennego w teście Ames na *Salmonella Typhimurium*, szczepach TA98, TA100 oraz TA 102 z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji metabolicznej (Hoflack i in. 1995).

Działanie rakotwórcze

Brak danych dotyczących rakotwórczego działania octanu 2-etoksyetylu (2-EEA).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) na rozrodczość u ludzi obserwowano w badaniach epidemiologicznych. Wykazano, że narażenie zawodowe na etery glikolu etylowego i/lub ich octany (w tym także 2-EEA) może powodować obniżenie płodności u mężczyzn (Veulemans i in. 1993). Stwierdzono zależność między powstawaniem wad rozwojowych potomstwa (np. rozszczep podniebienia, wady układu nerwowego) a narażeniem zawodowym kobiet na etery glikolu etylowego i inne związki chemiczne (Ha i in. 1996; Cordier i in. 1997).

Nie udało się natomiast wykazać ścisłej zależności między narażeniem zawodowym kobiet na octan 2-etoksyetylu a częstością samoistnych poronień zarówno w badaniach retrospektywnych, jak i prospektywnych (Swan, Forest 1996; Lamm i in. 1996; Gray i in. 1996; Correa i in. 1996).

Badania wpływu octanu 2-etoksyetylu na rozrodczość prowadzono po narażeniu zwierząt doświadczalnych różnymi drogami, tj. inhalacyjnie, drogą pokarmową i dermalną. Uzyskane wyniki zamieszczono w tabelach 6. i 7.

Tabela 6.

Wyniki badań nad toksycznością rozrodu i toksycznością rozwojową octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) po narażeniu inhalacyjnym

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Stężenie 2-EEA, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samice, 15/grupę	1082 lub 3245mg/m ³ ; między 7. ÷ 15. dniem ciąży	3245 mg/m ³ – wady układu sercowo-naczyniowego i wady kośćca u płodów, 1082 mg/m ³ – pojedyncze (niewyszczególnione) wady	Nelson i in. 1982
Szczury, samice Sprague-Dawley, 9 ÷ 15/grupę	703; 2110 lub 3245 mg/m ³ , 7 h/dzień, między 7. ÷ 15. dniem ciąży	3245 mg/m ³ – całkowita resorpcja wszystkich płodów; 2110 mg/m ³ – istotny wzrost resorpcji i istotne zmniejszenie masy płodów w porównaniu z grupą kontrolną (fetotoksyczność); przypadki wad sercowo-naczyniowych i kośćca (teratogenność); 703 mg/m ³ – 1 przypadek wady serca; autorzy komentują, że ze względu na rzadkość spontanicznego występowania wad serca również to stężenie powoduje działanie teratogenne	Nelson i in. 1984

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Stężenie 2-EEA, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Króliki, samice Dutch, 8/grupę	540;1353 lub 2435 mg/m ³ ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 18. dniem ciąży	2435 mg/m ³ – wzrost przypadków śmierci wewnątrzmacicznej (embriotoksyczność); zmniejszona masa płodów (fetotoksyczność) po wszystkich stężeniach	Imperial... 1983a
Króliki, samice Dutch, 23 ÷ 24/grupę	135; 540 lub 2165 mg/m ³ ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 18. dniem ciąży	2165 mg/m ³ – skutki działania toksycznego u matek; fetotoksyczność i możliwa teratogenność – wzrost przypadków śmierci wewnątrzmacicznej, opóźnienie kostnienia u płodów; przypadki dużych wad szkieletowych i/lub trzewnych nieistotne statystycznie; wady mniejsze szkieletowe i/lub trzewne istotne statystycznie; 540 mg/m ³ – niewielkie objawy fetotoksyczności; 135 mg/m ³ – brak istotnych toksykologicznie skutków	Imperial... 1983b
Króliki, samice Dutch, 24/grupę	135; 540 lub 2165 mg/m ³ ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 18. dniem ciąży	2165 mg/m ³ – skutki działania toksycznego u matek (zmniejszenie przyrostu masy ciała, spadek Hb); działanie embrio- i fetotoksyczne (wzrost przypadków śmierci wewnątrzmacicznej, zmniejszenie masy płodów); działanie teratogenne (istotny wzrost dużych wad kośćca, istotny wzrost mniejszych wad narządów wewnętrznych); 540 mg/m ³ – niewielkie zmniejszenie masy płodów; 135 mg/m ³ – brak działania	Doe 1984
Szczury, samice Fischer 344, 30/grupę	270; 540; 1082 lub 1623 mg/m ³ ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 15. dniem ciąży	540 mg/m ³ i większe – skutki działania toksycznego u matek (zmniejszenie przyrostu masy ciała, wzrost masy wątroby, zaburzenia hematologiczne); skutki rozwojowe, w tym teratogenne (przy 1082 i 1623 mg/m ³); 270 mg/m ³ – brak skutków działania toksycznego u matek i toksyczności rozwojowej	Tyl i in. 1988
Króliki, samice New Zeland, 24/grupę	270; 540; 1082 lub 1623 mg/m ³ ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 18. dniem ciąży	540 mg/m ³ i większe – toksyczność dla matek (zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie masy wątroby, zaburzenia hematologiczne); 1082 i 1623 mg/m ³ zwiększenie przypadków resorpcji; zwiększenie przypadków wad wrodzonych (zewnątrznych, trzewnych i kośćca); 270 mg/m ³ – brak toksyczności dla matek i toksyczności rozwojowej	Tyl i in. 1988

Wyniki zamieszczone w tabeli 6. wskazują, że po narażeniu na octan 2-etoksyetylu o największych stężeniach obserwowano skutki jego działania toksycznego u matek i 100-procentową śmiertelność zarodków, natomiast związek o mniejszym stężeniu powodował działanie embrio- i fetotoksyczne (wzrost resorpcji, opóźnienie rozwoju płodów) oraz teratogenne (wady układu sercowo-naczyniowego i wady kośćca). Brak toksyczności rozwojowej stwierdzano po narażeniu na związek o stężeniu 270 mg/m³ i mniejszym.

Wpływ na rozrodczość octanu 2-etoksyetylu podawanego zwierzętom doświadczalnym drogą pokarmową przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Wpływ na rozrodczość po podaniu zwierzętom octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) drogą pokarmową

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Dawka 2-EEA, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Myszy, Crl: CD-1, samice, 20/grupę, samce 20/grupę	0,5; 1 lub 2% w wodzie do picia; dawki obliczone: 930; 1860 lub 3000 mg/kg/dzień; przez 7 dni przed kojarzeniem; następnie przez 98 dni kojarzenia	2% – istotne obniżenie wskaźnika płodności u par narażanych na 2-EEA, 1 i 2% – istotne zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie, wyniki jak wyżej dla samic narażanych na związek o stężeniu 2-procentowym i kojarzonych z samcami z grupy kontrolnej	<i>Morrissey i in.</i> 1989
Myszy, CD-1, samice, 40/grupę, samce, 40/grupę	0,5; 1 lub 2% w wodzie do picia; dawki obliczone: 930; 1860 lub 3000 mg/kg/dzień; przez 7 dni przed kojarzeniem; następnie przez 14 tygodni kojarzenia	szkodliwy wpływ na płodność (zmniejszenie liczby miotów i żywych płodów w miocie) po dawkach 1 i 2%; dawka 0,5% – brak skutków; kojarzenie zwierząt narażanych z grupy kontrolnej wykazało zaburzenia płodności u samic po dawce 2%; u narażanych samców – wzrost przypadków nieprawidłowych plemników; w drugim pokoleniu samców – zwyrodnienie kanalików nasiennych	NTP 1985
Myszy JCL-ICR, samce	500; 1000; 2000 lub 4000 mg/kg, 5 dni/tydz., 5 tygodni	zanik jąder we wszystkich grupach; zależny od dawki zanik nabłonka plemnikotwórczego	<i>Nagano i in.</i> 1984
Myszy, samce	400 mg/kg, 5 dni/tydz., 5 tygodni	zanik jąder	<i>Nagano i in.</i> 1979

Na podstawie analizy wyników tabeli 6. i 7. wynika, że po narażeniu samców i samic myszy na octan 2-etoksyetylu drogą pokarmową obserwowano zaburzenia rozrodczości u obu płci. U samców stwierdzano uszkodzenie jąder i zaburzenia spermatogenezy, a u samic istotne obniżenie płodności. Kojarzenie zwierząt narażanych na octan 2-etoksyetylu ze zwierzętami z grupy kontrolnej wykazało zaburzenia płodności jedynie u samic. U samców w drugim pokoleniu (F₁) wykazano ponadto zmiany degeneracyjne nabłonka plemnikotwórczego.

Należy zaznaczyć, że wpływ na rozrodczość wykazywał także kwas 2-etoksyoctowy, metabolit octanu 2-etoksyetylu. Po podaniu 1-procentowego kwasu 2-etoksyoctowego z wodą do picia myszom obu płci w okresie kojarzenia (7 dni) obserwowano istotne zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie (*Morrissey i in.* 1989). Również kwas etoksyoctowy o tym samym stężeniu (1% w wodzie do picia) powodował wydłużenie cyklu rujowego u samic oraz zmiany w jądrach i wzrost przypadków nieprawidłowych plemników u samców (NTP 1984). Ponadto podawanie szczurom samcom kwasu 2-etoksyoctowego przez 11 dni w dawce 500 mg/kg/dzień powodowało degenerację spermatocytów, podobnie jak w przypadku 2-etoksyetylu podawanego w takiej samej dawce (*Foster i in.* 1983; 1984).

Wpływ na rozrodczość octanu 2-etoksyetylu podanego szczurom drogą dermalną badali *Hardin i in.* (1984). Nierozcieńczony octan 2-etoksyetylu w ilości 0,35 ml (łącznie 1,40 ml dziennie – 1365 mg/dzień) наносzono na skórę ciężarnych samic szczepu Sprague-Dawley 4 razy dziennie, w okresie od 7. ÷ 16. dnia ciąży. Octan 2-etoksyetylu powodował istotne zmniejszenie

przyrostu masy ciała matek w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Wykazywał także silne działanie embriotoksyczne, powodując istotny w porównaniu z grupą kontrolną wzrost częstości całkowicie zresorbowanych płodów oraz zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie. Stwierdzono także u narażanych zwierząt istotne zmniejszenie masy płodów oraz istotne zwiększenie przypadków wad sercowo-naczyniowych i zmian w koście.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Wchłanianie octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) badano na czterech psach rasy beagle, które narażano na parę octanu 2-etoksyetylu o stężeniu 870 mg/m^3 przez 5 h oraz na trzech psach, którym podano dożylnie octan 2-etoksyetylu znaczone węglem ^{14}C w dawce 1 mg/kg m.c. Ponadto badano szybkość wchłaniania przez skórę cieplego 2-EEA- ^{14}C na dwóch psach przez okres 30 i 60 min, a także przenikania związku przez skórę w warunkach *in vitro* (Guest i in. 1984). Początkowa retencja par octanu 2-etoksyetylu wynosiła $80 \div 90\%$ i ustaliła się po 3 h na poziomie 68%. Wchłanianie cieplego 2-EEA- ^{14}C przez skórę zachodziło z szybkością $110 \text{ mmol/cm}^2/\text{min}$.

Wchłanianie związku w drogach oddechowych u ludzi badano u mężczyzn ochotników w wieku $21 \div 30$ lat – pięć osób narażano przez 4 h na octan 2-etoksyetylu o stężeniach: 14; 29 lub 50 mg/m^3 (Groeseneken i in. 1987). Początkowo duża retencja octanu 2-etoksyetylu ulegała obniżeniu i ustalała się po około 3 h na stałym poziomie. Średnia retencja par w płucach była zależna od stężenia octanu 2-etoksyetylu i wynosiła około: 53; 57 i 62% odpowiednio dla stężeń: 14; 28 i 50 mg/m^3 .

Wyliczona szybkość wchłaniania cieplego octanu 2-etoksyetylu przez ludzką skórę w warunkach *in vitro* wynosiła około $0,80 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (Dugard i in. 1984).

Rozmieszczanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rozmieszczania octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) w organizmie.

Metabolizm

Octan 2-etoksyetylu (2-EEA) jest szybko metabolizowany do 2-etoksyetanolu przez esterazy obecne w: śluzówce nosa, wątrobie, nerkach, płucach i we krwi (Johanson 1988). Wiązanie estrowe w octanie 2-etoksyetylu jest we krwi hydrolizowane z półokresem rzędu kilku minut (Stott, McKenna 1985).

Dalszy metabolizm octanu 2-etoksyetylu przebiega identycznie jak metabolizm 2-etoksyetanolu i jest dwutorowy. Główny kierunek przemian to enzymatyczne utlenianie przy udziale dehydrogenazy alkoholowej do aldehydu 2-etoksyoctowego, który dalej przy udziale dehydrogenazy aldehydowej jest metabolizowany do kwasu 2-etoksyoctowego (Gargas i in. 2000). Ten ostatni metabolit może ulegać sprzęganiu z glicyną do *N*-etoksyacetyloglicyny (Kennedy i in. 1993).

Drugi tor przemiany przy udziale CYP 2E1 (*O*-deetylacja) prowadzi do glikolu etylenowego i odpowiedniego aldehydu (aldehyd octowy). Ten tor przemiany potwierdzają wyniki badań Greena i in. (1996), którzy w badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach wykazali tworzenie się glikolu etylenowego po dodaniu 2-etoksyetanolu. W moczu szczurów, którym podawano 2-etoksyetanól

w wodzie do picia o stężeniach: 220; 650 lub 1940 ppm, wykazano (oprócz kwasu 2-etoksyoctowego) także obecność glikolu etylenowego, który stanowił około 18% podanej dawki 2-etoksyetanolu (Medinsky i in. 1990).

Wydalanie

Wydalanie octanu 2-etoksyetylu znakowanego ^{14}C (2-EEA- ^{14}C) badano na psach rasy beagle po podaniu dożylnym (1 mg/kg) lub aplikacji na skórę ciekłego związku przez 1 h. W powietrzu wydychanym wykazano śladowe ilości $^{14}\text{CO}_2$. Okres połowicznego zaniku 2-EEA- ^{14}C z krwi wynosił około 8 h. Wydalenie radioaktywności z moczem po 1 h aplikacji na skórę przebiegało podobnie jak po podaniu dożylnym (Guest i in. 1984).

U ludzi octan 2-etoksyetylu jest wydalany głównie z moczem (w postaci metabolitów) oraz w niewielkim procencie dawki jest wydalany przez płuca jako 2-etoksyetanol ($\leq 0,5\%$ dawki), (Groeseneken i in. 1987).

U pięciu mężczyzn narażanych na działanie octanu 2-etoksyetylu o stężeniu 28 mg/m^3 przez 4 h wydalilo się około 22% wchłoniętej dawki z moczem w postaci kwasu 2-etoksyoctowego w ciągu 42 h od zakończenia narażenia. Maksimum wydalenia wystąpiło w $3 \div 4$ h od zakończenia narażenia. Obliczony okres połowicznego wydalenia wynosił około $21 \div 24$ h (Groeseneken i in. 1987).

U pracowników zatrudnionych w fabryce lakierów wykonano pomiary stężeń kwasu 2-etoksyoctowego w próbkach moczu pobranych po zakończeniu pracy. Średnie stężenie octanu 2-etoksyetylu w powietrzu wynosiło $2,7 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) w poniedziałek i $0,54 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm) we wtorek. Stężenie kwasu 2-etoksyoctowego w moczu badanych osób wynosiło odpowiednio: 53,2 i 53,8 mg/l moczu. Obliczone okresy połowicznego wydalenia z moczem wynosiły odpowiednio: 57,4 oraz 63,4 h (Sohnlein i in. 1993).

Wydalenie kwasu 2-etoksyoctowego badano także u pięciu kobiet narażonych zawodowo na mieszaninę rozpuszczalników, w której największy udział ilościowy stanowiły octan 2-etoksyetylu i 2-etoksyetanol. Oprócz tych związków, w mieszaninie rozpuszczalników występowały ponadto: 2-butoksyetanol, metyloetyloketon, 1-butanol, izobutanol, octan etylu i etanol. Średnie stężenie octanu 2-etoksyetylu w ciągu tygodnia pracy wynosiło około 14 mg/m^3 . Stężenie kwasu 2-etoksyoctowego w moczu wzrastało w ciągu tygodnia i wynosiło średnio 105,7 mg/g kreatyniny. Okres połowicznego wydalenia kwasu 2-etoksyoctowego oszacowano na $1 \div 2$ dni. Autorzy wykazali silną korelację liniową między stężeniem octanu 2-etoksyetylu oraz 2-etoksyetanolu w powietrzu (14 mg/m^3) i wydaleniem kwasu 2-etoksyoctowego z moczem (Veulemans i in. 1987).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Przyjmuje się, że octan 2-etoksyetylu (2-EEA) wykazuje działanie toksyczne głównie na szybko dzielące się komórki występujące w: zarodkach, układzie krwiotwórczym czy spermatocytach dorosłych osobników (NTP 1993). Dokładny mechanizm biochemiczny tego działania nie został dotychczas poznany.

W licznych badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wykazano, że za działanie toksyczne octanu 2-etoksyetylu są odpowiedzialne dwa główne metabolity, to jest aldehyd i kwas 2-etoksyoctowy (IPCS 1990). Kwas etoksyoctowy jest głównym metabolitem octanu 2-etoksyetylu powstałym przy udziale dehydrogenazy aldehydowej i uważa się, że jest odpowiedzialny za działanie toksyczne związku na jądra (Foster i in. 1984; Cheever i in. 1984; Gray i in. 1985). Również dane dotyczące embrio- i fetotoksyczności pozwalają przypuszczać, że za te skut-

ki może być odpowiedzialny metabolit octanu 2-etoksyetylu – kwas etoksyoctowy (Morrisey i in. 1989).

Również za działanie spermatotoksyczne octanu 2-etoksyetylu jest prawdopodobnie odpowiedzialny jego metabolit. W badaniach na mieszanych kulturach komórek rozrodczych i komórek Steroliego pobranych z jąder szczura dodanie kwasu 2-etoksyoctowego do kultury skutkowało zmianami zwyrodnieniowymi komórek (Gray i in. 1985). W innych badaniach kwas 2-etoksyoctowy podany szczurom w dawkach: 100; 250 lub 500 mg/kg m.c. spowodował uszkodzenie spermatocytów w ciągu doby (Foster i in. 1987). Przypuszcza się, że octan 2-etoksyetylu, podobnie jak 2-etoksyetanol, może indukować apoptozę w spermatocytach, co prowadzi do zahamowania spermatogenezy, a w dalszej konsekwencji do zmian degeneracyjnych i zaniku jąder (Wang i in. 2006).

Skutki hematotoksyczne obserwowane po narażeniu na octan 2-etoksyetylu są spowodowane hemolitycznym działaniem metabolitu – kwasu 2-etoksyoctowego na erytrocyty, co prowadzi do powstania anemii hemolitycznej (wzrost MCV, spadek liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny). Konsekwencją tego jest początkowo hyperplazja szpiku kostnego i pozaszpikowa erytropoiza. Dodatkowo, podobnie jak w przypadku 2-etoksyetanolu, octan 2-etoksyetylu może działać supresyjnie na układ białokrwinkowy, czego wyrazem jest leukopenia (Starek i in. 2008).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Związki chemiczne, które wywołują zmiany w aktywności dehydrogenazy alkoholowej i/lub aldehydowej, mogą wpływać na toksyczność octanu 2-etoksyetylu. Wykazano, że takie inhibitory dehydrogenazy alkoholowej jak pirazol mogą wywierać efekt ochronny przed uszkodzeniem jąder u szczurów (Foster i in. 1983).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych (szczury, myszy i króliki), a także badań epidemiologicznych ludzi zawodowo narażonych na octan 2-etoksyetylu (2-EEA) wykazano (podobnie jak w przypadku 2-etoksyetanolu), że związek ten wykazuje głównie dwa kierunki działania – jest hematotoksyczny i wpływa na rozrodczość. Należy jednak zaznaczyć, że prace dotyczących szkodliwego działania octanu 2-etoksyetylu jest dużo mniej niż dotyczących 2-etoksyetanolu.

Skutki hematotoksyczne wywoływane przez octan 2-etoksyetylu u zwierząt obserwowano jedynie w przypadku ciężarnych samic (szczurów, królików) narażanych na związek o stężeniu 540 mg/m³ i większym. U ludzi takie skutki hematotoksyczne (aczkolwiek nieistotne statystycznie) octanu 2-etoksyetylu, jak: anemia, leukopenia czy granulocytopenia, stwierdzano już wówczas, gdy stężenie związku wynosiło 9,7 mg/m³. Ponieważ po narażeniu na związek o stężeniu 16,4 mg/m³ skutki jego działania były już istotne statystycznie w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, można więc przyjąć stężenie 16,4 mg/m³ octanu 2-etoksyetylu za wartość LOAEL, a stężenie 9,7 mg/m³ za wartość NOAEL związku.

Octan 2-etoksyetylu, podobnie jak 2-etoksyetanol, wykazywał działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne. Pierwsze, niewielkie objawy fetotoksyczności (zmniejszenie masy płodów) występowały po narażeniu ciężarnych królików na związek o stężeniu 540 mg/m³. Związek o większych stężeniach działał embriotoksycznie i teratogenie. U ludzi również obserwowano wpływ octanu 2-etoksyetylu na rozrodczość (obniżenie płodności, wzrost częstości samoistnych poronień, wady rozwojowe potomstwa), jednak brak jest danych dotyczących wielkości stężeń związku, na które byli narażeni ludzie, a ponadto pracownicy byli zwykle narażeni także na inne związki chemiczne.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORĄZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) w powietrzu środowiska pracy w Polsce wynosi 20 mg/m^3 (DzU nr 217, poz. 1833 z późn. zm.). Dodatkowo związek ten jest oznaczony literami: „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „Sk” – substancja wchłaniająca się przez skórę (Czynniki... 2007).

Istniejące wartości normatywów higienicznych dla octanu 2-etoksyetylu w innych państwach zamieszczono w tabeli 8.

Tabela 8.

Wartości normatywów higienicznych octanu 2-etoksyetylu (2-EEA) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2007; 2008; RTECS 2006; ACGIH 2001ab)

Państwo/organizacja/ rok	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSh, mg/m^3	Uwagi	DSB
Austria (2006)	27	108	Skin	BAT: 50 mg kwasu 2-etoksyoctowego/l moczu; pobór próby pod koniec narażenia lub pod koniec zmiany roboczej; dla narażenia długotrwałego po kilku zmianach roboczych
Belgia (2002)	27	–	Skin	
Dania (2002)	27	–	Skin	
Finlandia (2005)	11	–	Skin	
Francja (2006)	27	–	Skin	
Holandia (2003)	27	–	Skin	
Irlandia (2002)	54	–	Skin	
Niemcy (2008)	11	II(8)	Skin	
Nowa Zelandia	27	–	–	
Norwegia (1999)	27	–	–	
Rosja (2003)	10	–	–	50 mg kwasu 2-etoksyoctowego/l moczu lub 60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu
Polska	20	–	Ft, Sk	
Szwajcaria (1999)	27	54	Skin	
Szwecja (2005)	30	50	Skin	
Wielka Brytania (2005)	55	–	Skin	
Węgry (1993)	25	50	Skin	
UE (dyrektywa 2009/161/WE)	11	–	Skin	

cd. tab. 8.

Państwo/organizacja/ rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSC _h , mg/m ³	Uwagi	DSB
USA: – ACGIH (2007)	27	–	Skin	BEI: 100 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec zmiany roboczej ostatniego dnia tygodnia pracy
– OSHA	540	–	Skin	
– NIOSH	2,78	–	Skin	

Na podstawie danych dotyczących toksycznego działania octanu 2-etoksyetylu na jądra (Nagano i in. 1979) oraz przez analogię do 2-etoksyetanolu w ACGIH (2001b) zalekomendowano dla octanu 2-etoksyetylu wartość TLV-TWA równą 27 mg/m³ (5 ppm) z oznaczeniem „Skin”. W uzasadnieniu TLV dla 2-etoksyetanolu (2-EE) podano, że normatyw ten powinien zminimalizować ryzyko wystąpienia upośledzenia funkcji rozrodczych u mężczyzn oraz zaburzeń rozwoju u potomstwa. Skutki takie obserwowano u myszy, szczurów oraz królików i obejmowały one: zmniejszenie masy jąder, obumieranie zarodków, działanie teratogenne i opóźnienia rozwojowe płodów. Rekomendowana wartość TLV-TWA jest ponadto częściowo oparta na analogii do 2-metoksyetanolu (TLV-TWA = 0,3 mg/m³) oraz uwzględniono przy jej ustalaniu fakt, że 2-etoksyetanól wykazywał mniejszą toksyczność dla zwierząt doświadczalnych niż 2-metoksyetanól. Ponieważ 2-etoksyetanól wchłania się przez skórę królika, zalecono w ACGIH oznaczenie normatywu literami „Skin”. Brak jest podstaw do ustalenia wartości TLV-STEL.

W ACGIH (2001a) zalecono dla octanu 2-etoksyetylu (oraz dla 2-etoksyetanolu) dopuszczalne stężenie wartości w materiale biologicznym (DSB) wynoszące 100 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec zmiany roboczej ostatniego dnia tygodnia pracy. Zalecana wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 100 mg/g kreatyniny odpowiada 109 mmol/mol kreatyniny. Wartość DSB została ustalona na podstawie otrzymanych danych z doświadczeń na ochotnikach i danych z narażenia przemysłowego oraz wyników badań symulacyjnych, które wykazały zgodność z danymi doświadczalnymi. Ze względu na kumulację 2-etoksyetanolu próbki moczu należy pobierać pod koniec tygodnia pracy. Stężenie kwasu 2-etoksyoctowego w moczu świadczy o wielkości narażenia na octan 2-etoksyetylu i/lub 2-etoksyetanól zarówno drogą inhalacyjną, jak i dermalną.

W 2009 r. w Unii Europejskiej ustalono normatywy higieniczne dla 2-etoksyetanolu i octanu 2-etoksyetylu na poziomie 2 ppm (8-h TWA) oraz wartość DSB na poziomie 60 mg kwasu etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu (dyrektywa 2009/161/WE). Wartość ta została ustalona przy założeniu, że krytycznymi skutkami narażenia na octan 2-etoksyetylu i 2-etoksyetanól, wywołanymi przez wspólny metabolit – kwas 2-etoksyoctowy, jest działanie związku na rozrodczość oraz na morfologię krwi. Skutki takie stwierdzano u zwierząt doświadczalnych i u ludzi, przy czym założono, że ludzie są bardziej wrażliwi na powstawanie tych skutków niż zwierzęta.

Skutki hematologiczne obserwowano u pracowników narażonych na mieszaninę rozpuszczalników zawierającą octan 2-etoksyetylu o stężeniu 16,2 mg/m³ (3 ppm) – maksymalne stężenie octanu 2-etoksyetylu wynosiło 99 mg/m³ (18,3 ppm). Pracownicy ci stanowili grupę o dużym narażeniu. Podobne skutki, jakkolwiek nieistotne statystycznie, obserwowano u pracowników narażonych na związek o mniejszym stężeniu – 9,7 mg/m³ (1,8 ppm) i maksimum 43,8 mg/m³ (8,1 ppm), (Kim i in. 1999a).

Wyniki badań kliniczno-kontrolnych dotyczących oceny parametrów nasienia wykazały, że octan 2-etoksyetylu i/lub 2-etoksyetanolu powodują oligospermie i azoospermie (Veulemans i in. 1993).

Przeprowadzenie badań toksyczności rozwojowej po narażeniu inhalacyjnym szczurów i królików pozwoliło na określenie wartości NOAEL dla obu gatunków na poziomie 270 mg/m³ dla octanu 2-etoksyetylu (50 ppm), (Tyl i in. 1988). Jest to największe stężenie związku, po którym nie obserwowano skutków toksyczności dla matek i toksyczności dla płodów (włączając w to działanie teratogenne). Octan 2-etoksyetylu o stężeniu 540 mg/m³ (100 ppm) działał toksycznie na matki i powodował odchylenia od normy u królików, a o stężeniu 1623 mg/m³ (300 ppm) powodował wady u królików i szczurów.

Wieloośrodkowe badania kliniczno-kontrolne ujawniły działanie teratogenne eterów glikolu i/lub ich octanów także u ludzi (Cordier i in. 1997; Ha i in. 1996), jednak nie można było wykazać, który eter glikolu i o jakim stężeniu jest odpowiedzialny za te skutki.

Dla ludzi działanie octanu 2-etoksyetylu na układ krwiotwórczy wykazano po narażeniu ich na związek o stężeniu 3 ppm (maksymalnie 18,3 ppm), natomiast takiego działania nie stwierdzono, gdy stężenie wynosiło 1,8 ppm (maksimum 8,1 ppm).

Rekomendowaną wartością 8-h TWA jest wartość 2 ppm (11 mg 2-EEA/m³). Jednocześnie zakłada się, że nie wystąpi narażenie drogą dermalną i będzie prowadzony monitoring biologiczny. Jest to zgodne z propozycją Sweeney i in. (2001), którzy przy różnych założeniach opartych na toksyczności rozwojowej z wykorzystaniem modelu PBPK zaproponowali taką wartość dla octanu 2-etoksyetylu i 2-etoksyetanolu. Wartość TWA powinna zapobiegać powstawaniu skutków dotyczących toksyczności rozwojowej.

Nie ma wystarczających danych, aby zaproponować ustalenie wartości STEL octanu 2-etoksyetylu (ACGIH 2001a; 2001b).

Zalecane jest oznaczenie związku literami „skin”, gdyż wchłanianie przez skórę może mieć istotny udział w skutkach narażenia organizmu.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących badania zależności między poziomem narażenia na octan 2-etoksyetylu i/lub 2-etoksyetanolu na stanowisku pracy i układowego narażenia na kwas 2-etoksyooctowy wskazano, że pomiar stężenia eteru glikolowego na stanowisku pracy nie pozwala realistycznie określić całkowitej dawki wchłoniętej wynikającej z narażenia. Jest to spowodowane tym, że octan 2-etoksyetylu (gazowy lub ciekły) jest szybko wchłaniany przez skórę i dlatego narażenie dermalne stanowi istotny składnik dawki wchłoniętej. Metabolit, kwas 2-etoksyooctowy ulega kumulacji w organizmie pracowników w czasie tygodnia pracy. Do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) przyjęto model farmako/toksykokinetyczny. W modelu toksykokinetycznym Truchon i in. (2006) ustalili, że narażenie na związek o stężeniu 18,45 mg/m³ (5 ppm 2-etoksyetylu) odpowiada wydaleniu około 100 mg kwasu 2-etoksyooctowego/1 moczu. Na podstawie ustalonej wartości TWA 8 mg/m³ (2 ppm) proponuje się przyjęcie wartości DSB wynoszącej 50 mg kwasu 2-etoksyooctowego/l moczu (60 mg/g kreatyniny) pobranego pod koniec tygodnia pracy.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Zarówno na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych (szczurach, myszach, królikach), jak i badań epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na octan 2-etoksyetylu (2-EEA) wykazano, że związek działa hematotoksycznie i wpływa na rozrodczość.

Octan 2-etoksyetylu w organizmie szybko i w całości ulega hydrolizie do 2-etoksyetanolu (2-EE), który wykazuje analogiczne działanie jak omawiany związek. Dla 2-etoksyetanolu ustalono wartość NDS na poziomie 8 mg/m³ (2 ppm). Dla octanu 2-etoksyetylu zaproponowano przyjęcie za

wartość NDS analogicznej wartości (2 ppm), która odpowiada stężeniu octanu 2-etoksyetylu wynoszącemu 11 mg /m³.

Proponowana wartość NDS octanu 2-etoksyetylu równa 11 mg/m³ powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem skutków hematotoksycznych i potencjalnym wpływem związku na rozrodczość. Brak jest podstaw do ustalenia wartości (NDSCh) octanu 2-etoksyetylu, a ze względu na jego duże wchłanianie przez skórę proponuje się oznakowanie normatywu literami „Sk” oraz „Ft” ze względu na obserwowane u zwierząt skutki embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne.

Ponieważ octan 2-etoksyetylu hydrolizuje do 2-etoksyetanolu, a oznaczany w moczu metabolit jest wspólny dla octanu 2-etoksyetylu i 2-etoksyetanolu, to w praktyce występuje narażenie na oba te związki łącznie, dlatego zaproponowano przyjęcie wartości DSB na takim samym poziomie dla obu związków, tj. 60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec tygodnia pracy.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krwiotwórczy i układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z zaburzeniami procesu hematopojezy (niedokrwistości i leukopenie), ciąża oraz zaburzenia reprodukcji u mężczyzn (oligospermia i azospermia).

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na toksyczne działanie na płód nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży w narażeniu na octan 2-etoksyetylu.

W badaniu wstępnym należy poszerzyć badanie podmiotowe o wywiad ginekologiczno-położniowy ukierunkowany na występowanie poronień, wad rozwojowych u potomstwa i zaburzenia reprodukcji u mężczyzn. Pracownicy powinni być informowani o embriotoksycznym i fetotoksycznym działaniu octanu 2-etoksyetylu i jego wpływie na rozrodczość.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001a) 2-Ethoxyethanol (EGEE) and 2-ethoxyethyl acetate (EGEEA).

ACGIH (2001b) 2-Ethoxyethyl acetate.

ACGIH (2007) Threshold limit values for chemical substances and physical agents.

ACGIH (2008) Guide to occupational exposure values.

Angerer J. i in. (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycolether exposure during the production of varnishes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62, 123–126.

Bagley D.M. i in. (1989) Eye irritation. Reference chemicals data bank. *Toxicol in vitro* 6, 487–491 [cyt. za Final Report... 2002].

Cheever K.L. i in. (1984) Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environ. Health Perspect.* 57, 241–248.

Chia S.E. i in. (1997) Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am. J. Ind. Med.* 31, 148–152.

Clapp D.E. i in. (1984) Measuring exposures to glycol ethers. *Environ. Health Perspect.* 57, 91–95.

Cordier S. i in. (1997) Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology* 8, 355–363.

Correa A. i in. (1996) Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Amer. J. Epidemiol.* 143, 707–717.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy – wartości dopuszczalne (2007) Warszawa, CIOP-PIB.

Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy (2007) Główny Inspektor Sanitarny [materiały niepublikowane].

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

Dugard P.H. i in. (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ. Health Perspect.* 57, 193–197.

Dyrektywa Komisji 2009/161/WE z dnia 16 grudnia 2009 r. ustanawiająca trzeci wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego w celu wykonania dyrektywy Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywę Komisji 2000/39/WE Dz.Urz. WEL 338 z dnia 19 grudnia 2009 r..

ESIS, European Chemical Substances Information System. 2-Ethoxyethyl acetate. [<http://ecb.jrc.it/esis-pgm>].

Final Report on the safety assessment of ethoxyethanol and ethoxyethanol acetate (2002) *Int. J. Toxicol.* 21 (suppl. 1), 9–62.

Foster P.M.D. i in. (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69, 385–399.

Foster P.M.D. i in. (1984) Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ. Health Perspect.* 57, 207–217.

Foster P.M.D. i in. (1987) Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and n-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 43, 17–30.

Gargas M.L. i in. (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.

Gray T.B.J. i in. (1985) Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acid in primary testicular cell cultures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79, 490–501.

Gray R.H. i in. (1996) Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup. Hyg.* 2, 331–338.

Green C.E. i in. (1996) In vitro metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes. *Occup. Hyg.* 2, 67–75.

Groeseneken D. i in. (1987) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Brit. J. Ind. Med.* 44, 309–316.

Guest D. i in. (1984) Pulmonary and percutaneous absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in beagle dogs.

Ha M.C. i in. (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup. Hyg.* 2, 417–421.

Hardin B.D. i in. (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cotaneously to rats. *Environ. Health Perspect.* 57, 69–74.

Hoflack J.C. i in. (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and their metabolites in *Salmonella typhimurium* his-. *Mutat. Res.* 341, 281–287.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Ethylene glycol monoethyl ether acetate. Last revision date 24.06.2005.

Imperial Chemical Industries PLC (1983a) Ethylene glycol monoethyl ether acetate (EEAc); probe inhalation teratogenicity study in rabbits. Report No CTL/T/2043 [cyt. za Final Report... 2002].

Imperial Chemical Industries PLC (1983b) Ethylene glycol monoethyl ether acetate (EEAc); inhalation teratogenicity study in rabbits. Report No CTL/P/840 [cyt. za Final Report... 2002].

IPCS (1990) Environmental Health Criteria 115. 2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. Geneva, WHO.

IUCLID (2000) Dataset 2-ethoxyethyl acetate. European Commission, European Chemicals Bureau.

Jodynis-Liebert J. (2005) Toksyczność rozpuszczalników. [W:] Toksykologia współczesna. Warszawa, PZWL.

Johanson G. (1988) Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. *Toxicol. Lett.* 43, 5–21.

Kennah H.E. i in. (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 258–268 [cyt. za Final Report... 2002].

Kennedy G.L., Graepel G.J. (1991) Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. *Toxicol. Lett.* 56, 317–326 [cyt. za Final Report... 2002].

Kennedy C.H. i in. (1993) Effect of dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 21, 486–491.

Kim Y. i in. (1999b) Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup. Environ. Med.* 56, 378–382.

- Kim K.J. i in. (1999a) Urinary 2-ethoxyacetic acid for biological monitoring of workers exposed to 2-ethoxyethyl acetate. *Korean J. Occup. Environ. Med.* 11, 277–286 Korean [cyt. za streszcz. [http://www.koreamed.org/].
- Lamm S.H. i in. (1996) Spontaneous abortions and glycol ethers used In the semiconductor industry: an epidemiologic review. *Occup. Hyg.* 2, 339–354.
- Loh C.H. i in. (2003) Haematological effects among silk screening workers exposed to 2-ethoxy ethyl acetate. *Occup. Environ. Med.* 60; [doi: 10.1136/oem.60.9.e7].
- Lowry L.K. i in. (1993) Applications of biological monitoring in occupational health practice: Practical application of urinary 2-ethoxyacetic acid to assess exposure to 2-ethoxyethyl acetate in large format silk-screening operations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 47–51.
- Medinsky M.A. i in. (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102, 443–455.
- Morrissey R.E. i in. (1989) Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13, 747–777 [cyt. za Final Report... 2002].
- Nagano K. i in. (1979) Mouse testicular atrophy induced by ethylene glycol monoalkyl ethers. *Jpn. J. Ind. Health* 21, 29–35 [cyt. za Final Report... 2002].
- Nagano K. i in. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.* 57, 75–84.
- Nelson B.K. i in. (1982) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents in rat. *Teratology* 25: 65A [cyt. za Final Report... 2002].
- Nelson B.K. i in. (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ. Health Perspect.* 57, 261–271, 1984.
- NIOSH (1996) 2-Ethoxyethyl acetate. IDLH Documentation. Last updated 1996. [http://www.cdc.gov/NIOSH/IDLH/].
- NTP (1984) Ethoxyacetic acid: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. NTP Report No RACB84052.
- NTP (1985) Ethylene glycol monoethyl ether acetate: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. NTP Report No RACB85054.
- NTP (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. NIH Publication 93–3349.
- Reguła K. i in. (2002) Grupowe zatrucie 2-etoksyetanolem jako zamiennikiem etanolu. *Arch. Med. Sąd. Kryminal.* 52(4), 365–370.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 z późn. zm.; zm. DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769; zm. DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142; zm. DzU 2009 r., nr 105, poz. 873; zm. DzU 2010 r., nr 141, poz. 950.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., ze zm.)
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2006) Ethanol, 2-ethoxy-, acetate.
- SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/116 (for public consultation).
- Shih T.S. i in. (2004) Field evaluation of a passive sampler for assessing 2-ethoxyethyl acetate exposure. *J. Occup. Health* 46, 479–485.
- Slesinski R.S. i in. (1988) Cytotoxicity and genotoxic potential of ethylene glycol monoethyl ether acetate in a battery of short term test systems. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 97 [cyt. za Final Report... 2002; IUCLID 2000].
- Smyth H.F. i in. (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23, 259–268 [cyt. za Final Report... 2002].
- Sohnlein B. i in. (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.

- Starek A. i in. (2008) Hematological effects of four ethylene glycol monoalkyl ethers in short-term repeated exposure in rats. *Arch. Toxicol.* 82, 125–136.
- Stott W.T., McKenna M.J. (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 399–404.
- Swan S.H., Forrest W. (1996) Reproductive risk of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occup. Hyg.* 2, 373–385.
- Sweeney L.M. i in. (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol. Sci.* 62, 124–139.
- Truchon G. i in. (2006) Biological exposure indicators: quantification of biological variability using toxicokinetic modelling. *J. Occup. Environ. Hyg.* 3, 137–143.
- Truhaut R.H. i in. (1979) Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51, 117–128 [cyt. za Final Report... 2002].
- Tyl R.W. i in. (1988) Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 10, 20–39.
- Veulemans H. i in. (1987) Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand. J. Work Environ Health* 13, 239–242.
- Veulemans H. i in. (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 71–78.
- Vincent R. i in. (1994) Occupational exposure to organic solvents during stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 377–380.
- Wang R.S. i in. (2006) Inhibitory effect of ethylene glycol monoethyl ether on rat sperm motion. *Ind. Health* 44, 665–668.
- Zissu D. (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact Dermatitis* 32, 74–77.

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

2-Ethoxyethyl acetate

A b s t r a c t

2-Ethoxyethyl acetate (2-EEA), a colorless liquid with boiling temperature of 156.4°C, is used in various branches of industry (chemical, electronic and furniture). 2-EEA is also used as a component of products for general use, such as ink, cosmetics or detergents.

Based on the results of acute toxicity studies and in accordance with classification criteria, it has been evidenced that 2-EEA belongs to the group of hazardous compounds.

In occupational exposure 2-EEA is absorbed into the respiratory tract in the form of its vapors and into the skin in its liquid or vapor forms.

Experimental studies on animals (rats, mice, rabbits and dogs) and epidemiological studies of people exposed to 2-EEA showed the hematotoxic effect of this compound, as well as its toxic effect upon reproduction. In experimental animals, these effects have been observed only after exposure to high concentrations (doses). 2-EEA also manifests embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects in experimental animals, however, neither mutagenic nor carcinogenic effects have been detected.

The epidemiological studies of people occupationally exposed to 2-EEA showed its hematotoxicity and toxic effect upon male reproduction. Its statistically significant ($p < 0.05$), hematotoxic effect was observed after exposure to a concentration of 16 mg/m³, but the study population was also exposed to other chemicals.

In the body 2-EEA undergoes fast and total hydrolysis to 2-ethoxyethanol (2-EE) that shows effects similar to those manifested by the compound under study.

The maximum admissible concentration (MAC) value for 2-EE has been set at a level of 8 mg/m³ (2 ppm). The analogous MAC value, namely 2 ppm, corresponding to 11 mg/m³, has been suggested for 2-EEA.

The value of 11 mg/m³ for 2-EEA should ensure the protection of workers against the development of hematotoxicity and potential effects on human reproduction. There is no ground for setting the value of short-term exposure limit (STEL) for 2-EEA. In view of the fact that this compound is absorbed through the skin, it is suggested to denote it with "Sk" and because of its embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects observed in animals, to denote it with "Ft".

Bearing in mind that 2-EEA hydrolyzes to 2-EE, the determined urine metabolite is common for both compounds and the combined exposure to 2-EEA and 2-EE is observed in practice, it has been suggested to adopt the biological exposure index (BEI) at same level for both of them, i.e. 60 mg of 2-ethoxyacetic acid/g of creatinine in urine collected by the end of working week.