

prof. dr hab. JADWIGA A.
SZYMAŃSKA
dr BARBARA FRYDRYCH
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Octan 2-metoksyetylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego MAA/g
kreatyniny w moczu zebranym pod koniec
drugiego tygodnia pracy
Sk – substancja wchłania się przez skórę
Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.03.2009

Słowa kluczowe: octan 2-metoksyetylu, efekt hematologiczny, narażenie zawodowe, NDS, DSB.

Keywords: 2-methoxyethyl acetate, haematologic effects, occupational exposure, MAC-TWA (OEL), BEI.

Octan 2-metoksyetylu jest bezbarwną cieczą o przyjemnym eterycznym zapachu i gorzkim smaku. Związek ten nie występuje naturalnie, lecz jest otrzymywany w reakcji estryfikacji 2-metoksyetanolu. Na świecie octan 2-metoksyetylu jest stosowany głównie do produkcji: farb, barwników, lakierów, tuszy oraz jako rozpuszczalnik: wosków, olejów, gumy, żywicy, octanu celulozy oraz nitrocelulozy.

W Polsce (wg danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi) w 2000 r. na stężenia ponadnormatywne octanu 2-metoksyetylu (NDS – 25 mg/m³; NDSCh – 100 mg/m³) było narażonych 12 osób, natomiast wg danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2007 r. takich przekroczeń nie stwierdzono.

Chemiczna budowa i właściwości fizykochemiczne związku sugerują, że substancja ta jest wchłaniana do organizmu różnymi drogami i szybko rozmieszczana w tkankach. Octan 2-metoksyetylu jest szybko hydrolizowany do 2-metoksyetanolu przez esterazę karboksylową obecną w: nabłonku nosa, wątrobie, nerkach, płucach i we krwi. Główną drogą metabolizmu 2-metoksyetanolu jest oksydacja przez metoksyacetaldehyd do kwasu metoksyoctowego (MAA) wydalanego z moczem.

* Wartości normatywne octanu 2-metoksyetylu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia octanu 2-metoksyetylu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku "Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy" 2010, nr 1(63).

Dożołądkowe, inhalacyjne i naskórne narażenie zwierząt laboratoryjnych na działanie octanu 2-metoksyetanolu powodowało: zmniejszenie masy grasicy, śledziony i jąder, zmniejszenie liczby czerwonych i białych ciałek krwi oraz liczby płytek, a także zmniejszenie hematokrytu, hemoglobiny, liczby komórek w szpiku kostnym oraz zwiększenie liczby niedojrzałych granulocytów.

Octan 2-metoksyetylu nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego, wpływa natomiast na układ rozrodczy, czego skutkiem jest zaburzenie procesu spermatogenezy manifestujące się jako oligospermia lub azoospermia.

Mechanizm działania toksycznego octanu 2-metoksymetylu jest związany z metabolitem powstałym na drodze przemian 2-metoksyetanolu – kwasem 2-metoksyoctowym (MAA), dlatego zaproponowano przyjęcie dla octanu 2-metoksyetylu takiej samej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) równej 1 ppm, co odpowiada stężeniu octanu na poziomie 5 mg/m³.

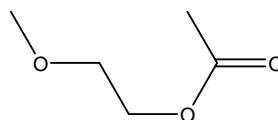
Za wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) przyjęto stężenie 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebrany pod koniec drugiego tygodnia pracy. Normatyw oznakowano literami „Sk” (wchłania się przez skórę) i „Ft” (substancja działająca toksycznie na płód). Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) octanu 2-metoksymetylu, gdyż związek nie wykazywał działania drażniącego w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka octanu 2-metoksyetylu (ACGIH 2006; IPCS 2006; Patty's... 2001; HSDB 2008; EHC 115, 1990; *Johanson* 2000; *Lewis* 2004):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna CAS
- numer CAS
- numer indeksowy
- numer RTECS
- numer EU EINECS/ELINCS
- synonimy:

octan 2-metoksyetylu

110-49-6

607-036-00-1

KL5950000

203-772-9

octan 2-metoksyglikolu, ester metoksyetylowy kwasu octowego, octan metylo cellosolwu, octan metyloglikolu.

Octan 2-metoksyetylu został sklasyfikowany, 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), jako stwarzający zagrożenie i oznakowany:

- Repr. Kat. 2 – substancja rozpatrywana jako działająca szkodliwie na funkcje rozrodcze człowieka
- R60 – może upośledzać płodność
- R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Xn – produkt szkodliwy z przypisanymi następującymi zwrotami zagrożenia: R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie
(DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008)

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		
607-036-00-1	2-methoxyethyl acetate; methylglycol acetate	203-772-9	110-49-6	Repr. 1B Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 *	H360FD H332 H312 H302	GHS08 GHS07 Dgr	H360FD H332 H312 H302		

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1B.
H360FD – może działać szkodliwie na płodność, może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.
Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), 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.

GHS08: symbol



GHS07: symbol



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

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne octanu 2-metoksyetylu (ACGIH 2006; IPCS 2006; Patty's ... 2001; HSDB 2008; EHC 115, 1990; *Johanson* 2000; Sax's... 2004):

– wygląd	ciecz bezbarwna, o przyjemnym eterycznym zapachu i gorzkim smaku
– masa cząsteczkowa	118,13
– temperatura wrzenia	144,5 °C
– temperatura krzepnięcia	-65,1 °C
– temperatura zapłonu	55,6 °C; 43 °C (metoda tygla otwartego) i 60 °C (metoda tygla zamkniętego)
– ciężar właściwy	1,007 (w temp. 25 °C)
– gęstość względna	4,07 (powietrze = 1)
– stężenie par nasyconych	3100 ÷ 6000 ppm (w temp. 25 °C)
– prężność par	0,27 ÷ 0,50 kPa w temp. 20 °C
– granice wybuchowości	dolna – 1,7% obj. powietrza górna – 8,2% obj. powietrza
– współczynnik podziału oktanol/woda	Log P = 0,121
– współczynnik parowania	0,3 (octan butylu = 1)
– współczynnik załamania	1,402 (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność	w wodzie, rozpuszczalnikach organicznych, olejach
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C i pod ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm ≈ 4,83 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,207 ppm (ACGIH 2006).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2006; Patty's... 2001; EHC 115, 1990; *Johanson* 2000)

Octan 2-metoksyetylu nie występuje w przyrodzie, otrzymuje się go natomiast w reakcji estryfikacji 2-metoksyetanolu.

Na świecie związek jest stosowany do produkcji: farb, barwników, lakierów, tuszy, w procesach fotograficznych i fotolitograficznych (włączając produkcję płyt offsetowych), w płynach hydraulicznych i dyszach paliwowych (składnik zapobiegający oblodzeniu), a także w przemyśle półprzewodników, tekstylnym i skórzanym oraz opakowań plastikowych do żywności. Octan 2-metoksyetylu jest stosowany również jako rozpuszczalnik: wosków, olejów, gumy, żywicy, octanu celulozy i nitrocelulozy.

Octan 2-metoksyetylu jest zaklasyfikowany jako związek działający szkodliwie na układ rozrodczy. Jego stosowanie w produktach konsumpcyjnych zostało zabronione. Spowodowało to znaczne zmniejszenie stosowania go, np. w Szwecji użycie octanu 2-metoksyetylu wynosiło mniej niż 0,1 t w 1997 r.

Narażenie na ten związek występuje obecnie głównie w przemyśle półprzewodników oraz podczas malowania/lakierowania mebli, samochodów oraz statków. Narażenie na ten związek mieści się w granicach $0,1 \div 143 \text{ mg/m}^3$ ($0,2 \div 29 \text{ ppm}$), (SCOEL 2006).

W Polsce (wg danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi) w 2000 r. na stężenia ponadnormatywne było narażonych 12 osób, natomiast wg danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2007 r. takich przekroczeń nie było.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat skutków narażenia ludzi na działanie octanu 2-metoksyetylu. We wszystkich źródłach sugeruje się, że toksyczność octanu 2-metoksyetylu jest analogiczna do toksyczności 2-metoksyetanolu. Teza ta wydaje się słuszna, biorąc pod uwagę toksykokinetykę obu związków. Octan 2-metoksyetylu w organizmie jest szybko metabolizowany do 2-metoksyetanolu, któremu przypisuje się działanie toksyczne.

Jedyny, opisany w piśmiennictwie przez *Bolt* i *Golka* (1990) kliniczny przypadek skutków narażenia na octan 2-metoksyetylu dotyczył potomstwa kobiety, która pracowała w narażeniu na octan 2-metoksyetylu, będąc dwukrotnie w ciąży. Czas trwania narażenia (przez skórę i drogą inhalacyjną) oszacowano na $1 \div 4 \text{ h/dzień}$ (brak danych o wielkości stężenia). W 1981 r. kobieta urodziła syna z normalną wagą urodzeniową, u którego stwierdzono następujące zaburzenia rozwojowe: wrodzone spodziectwo, rozszczep moszny i małe prącie. Trzy lata później kobieta urodziła drugiego syna, u którego stwierdzono podobne wady rozwojowe: wnetrostwo, wrodzone spodziectwo i rozszczep moszny. Badania genetyczne wykazały u obu chłopców prawidłowy kariotyp. Ponieważ wady te występują rzadko, fakt iż wystąpiły one u obu dzieci kobiety narażonej podczas ciąży na działanie octanu 2-metoksyetylu wskazuje według autorów, że przyczyną ich był omawiany związek.

Pojedynczy przypadek alergicznego zapalenia skóry opisali *Jordan* i *Dahl* (1971). Autorzy ci opisali przypadek 58-letniej kobiety, u której stwierdzono alergiczne zapalenie skóry na nosie. Zmiana ta była prawdopodobnie skutkiem kontaktu z octanem 2-metoksyetylu obecnym w oprawie okularów. Jest to jednak jedyny przypadek alergicznego zapalenia skóry wywołany narażeniem na działanie octanu 2-metoksyetylu opisany w piśmiennictwie.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie dane na temat zdrowotnych skutków narażenia na octan 2-metoksyetylu są ograniczone do informacji, iż u kobiet pracujących w narażeniu na mieszaninę różnych eterów glikolowych (w tym również octanu 2-metoksyetylu) odnotowano wzrost częstości występowania poronień oraz wad wrodzonych u ich potomstwa (ACGIH 2006; Patty's... 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Octan 2-metoksyetylu jest związkiem o małej toksyczności ostrej. Według dostępnych danych (tab. 2.) medialna dawka śmiertelna (DL_{50}) octanu 2-metoksyetylu po podaniu dożołądkowym zwierzętom laboratoryjnym waha się od 1250 do 3930 mg/kg m.c.

Na podstawie wyników badań na królikach wykazano, że octan 2-metoksyetylu nie ma działania drażniącego na skórę (Jacobs i in. 1987).

Skutkiem jednogodzinnego inhalacyjnego narażenia myszy, świnek morskich i królików na działanie octanu 2-metoksyetylu o stężeniu $21\ 735\ \text{mg/m}^3$ (4500 ppm) było podrażnienie błon śluzowych. Natomiast wydłużenie czasu narażenia do 3 h spowodowało padnięcie świnek morskich i kotów w ciągu od 36 h do 21 dni. Padnięcia zwierząt były wynikiem wtórnego odoskrzelowego zapalenia płuc (ACGIH 2006), (tab. 2).

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych octanu 2-metoksyetylu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL_{50} , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczer	dożołądkowo	2900	RTECS 2008
		1250; 3930	ChemIDplus Lite 2008
		3390	HSDB 2008
		3400	Sax's... 2004 Merck Index 2001
Mysz	dożołądkowo	3100	RTECS 2008 ChemIDplus Lite 2008
Świnka morska	dożołądkowo	1250	RTECS 2008, HSDB 2008 ChemIDplus Lite 2008 Sax's... 2004
Królik	na skórę	5250	RTECS 2008, ChemIDplus Lite 2008 Sax's... 2004
		5290	Patty's...
		5600	ACGIH 2006

Gross (1943) badał skutki wielokrotnego narażenia inhalacyjnego kotów, królików, świnek morskich i myszy na działanie octanu 2-metoksyetylu o stężeniach 2415 lub $4830\ \text{mg/m}^3$ (500 lub 1000 ppm) przez 8 h. W wyniku tego narażenia wykazano nefrotoksyczne działanie octanu 2-metoksyetylu, a ponadto stężenie $2415\ \text{mg/m}^3$ (500 ppm) okazało się stężeniem śmiertelnym dla kotów, natomiast świnki morskie, króliki i myszy padły w wyniku narażenia na związek o stężeniu $4830\ \text{mg/m}^3$ (1000 ppm). U wszystkich zwierząt przed padnięciem obserwowano lekką narkozę (ACGIH 2006).

Skutkiem powtarzanego 4- lub 6-godzinnego narażenia kotów na działanie octanu 2-metoksyetylu o stężeniu $966\ \text{mg/m}^3$ (200 ppm) było zmniejszenie liczby erytrocytów oraz stężenia hemoglobiny we krwi (tab. 3.).

Nagano i in. (1984) badali toksyczne skutki działania octanu 2-metoksyetylu na myszy. Badany związek podawano zwierzętom 5 dni w tygodniu dożołądkowo w dawkach: 0; 62,5; 125;

250; 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień (około 302; 604; 1208; 2415; 4830; 9662 ppm) przez 5 tygodni. We wszystkich narażanych grupach zanotowano zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi, natomiast począwszy od grupy narażanej na dawkę 250 mg/kg/dzień (1208 ppm) stwierdzono atrofię jąder (tab. 3.).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że octan 2-metoksyetylu ulega szybkiej przemianie do 2-metoksyetanolu dzięki karboksyesterazie obecnej w błonie śluzowej nosa myszy i królików. Aktywność tego enzymu w błonie śluzowej nosa jest podobna do aktywności karboksyesterazy obecnej w wątrobie, natomiast w nerkach i płucach jest znacznie mniejsza (Stott, McKenna 1985).

Tabela 3.

Skutki działania toksycznego octanu 2-metoksyetylu na zwierzęta

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz, szczur, świnka, morska	inhalacyjna	21735 mg/m ³ (4500 ppm)	1 h	podrażnienie błon śluzowych	ACGIH 2006
Świnka morska, kot			3 h	padnięcia zwierzęcia w ciągu 1,5 ÷ 21 dni	
Kot, królik, świnka morska, mysz	inhalacyjna	2415 mg/m ³ (500 ppm) 4830 mg/m ³ (1000 ppm)	8 h, wielokrotnie	działanie neurotoksyczne; padnięcia kotów (500 ppm); padnięcia królików, świnek morskich, myszy (1000 ppm)	Gross 1943
Kot		966 mg/m ³ (200 ppm)	4 h 6 h wielokrotnie	zmniejszenie liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny	
Mysz	dożołądkowo	0 mg/kg/dzień 62,5 125 250 1000 2000	5 dni/ tydzień 5 tygodni	zmniejszenie liczby białych krwinek we wszystkich narażanych grupach atrofia jąder w grupach narażanych na dawki od 250 do 2000 mg/kg/dzień	Nagano i in. 1984

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Aktywność mutagenną octanu 2-metoksyetylu badano na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA97, TA98, TA100, TA1535 i TA1537. Badania te prowadzono w dwóch wariantach: z dodatkiem lub bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura. Po narażeniu na działanie związku o stężeniach wynoszących 100 ÷ 10 000 µg/płytkę nie stwierdzono mutagennego działania octanu 2-metoksyetylu (Zaiger i in. 1992), (tab. 4.).

Zdolność octanu 2-metoksyetylu do wywołania wzrostu częstości występowania aberracji chromosomowych badano w warunkach in vitro na liniach komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). W doświadczeniu tym zaobserwowano działanie klastogenne octanu 2-metoksyetylu o stężeniach 501 ÷ 5010 µg/ml po zastosowaniu aktywacji (dodanie frakcji S9 wątroby szczura) (Loveday i in. 1990), (tab. 4.).

Według NTP (2008) octan 2-metoksyetylu powoduje również wymianę chromatyd siostrzanych.

Tabela 4.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności octanu 2-metoksyetylu

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenia	Aktywacja/ bez aktywacji	Wynik	Piśmiennictwo
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537	100 ÷ 10 000 µg/płytkę	- (-S9)	ujemny	<i>Zeiger</i> i in.
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537		+ (+S9)	ujemny	
Aberracje Chromosomowe	chomik chiński	CHO-LB	988 µg/ml	+ (+S9)	dodatni	<i>Loveday</i> i in. 1990
			1500 µg/ml			
			2990 µg/ml			
			501 µg/ml	+ (+S9)	dodatni	
			1500 µg/ml	- (-S9)	ujemny	
			5010 µg/ml			

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat działania rakotwórczego octanu 2-metoksyetylu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wszystkie informacje na temat działania embriotoksycznego, teratogenne i wpływu na rozrodczość dotyczą 2-metoksyetanolu. Ponieważ octan 2-metoksyetylu po wchłonięciu do organizmu ulega szybko hydrolizie do 2-metoksyetanolu powszechne jest stanowisko, iż podobnie jak przy toksyczności ogólnej, skutki działania obu związków są takie same.

Narażenie ciężarnych samic królików na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 31 mg/m³ (10 ppm) spowodowało u potomstwa opóźnienie kostnienia, a po narażeniu na związek o stężeniu 155 mg/m³ (50 ppm) wystąpienie wrodzonych wad rozwojowych. U szczurów zmiany szkieletowe wystąpiły po narażeniu ciężarnych samic na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 78 mg/m³ (25 ppm). Skutkiem jednorazowego narażenia ciężarnych samic myszy (8. dzień trwania ciąży) był wrodzony częściowy brak czaszki u potomstwa. Inhalacyjne narażenie (samców albo ciężarnych samic szczurów) na 2-metoksyetanol o stężeniu 78 mg/m³ (25 ppm) wywołało zmiany u

potomstwa określane jako nieprawidłowości neurobehawioralne lub neurochemiczne (ACGIH 2006; Hanley i in. 1984a; 1984b; Nelson i in. 1984).

TOKSYKOKINETYKA

W organizmie octan 2-metoksyetylu szybko ulega hydrolizie do 2-metoksyetanolu. Czas połowicznego zaniku określony w badaniach w warunkach *in vitro* (surowica szczurza) wynosił około 12 min (Bolt, Golka 1990). Dostępne w piśmiennictwie informacje na temat przemian związku w organizmie dotyczą 2-metoksyetanolu.

Wchłanianie

Chemiczna budowa i właściwości fizykochemiczne octanu 2-metoksyetylu pozwalają przypuszczać, że substancja ta jest wchłaniana różnymi drogami i szybko rozmieszczana w tkankach.

U ochotników narażanych na działanie octanu 2-metoksyetylu o stężeniu 16 mg/m³ przez 4 h retencja par wynosiła 76% (Groeseneken i in. 1989). W przeciwieństwie do wielu innych rozpuszczalników, bardziej lotnych i mniej polarnych, po zakończonym narażeniu jest wydychana tylko niewielka jego ilość. Fakt ten tłumaczy wysoki współczynnik podziału woda/powietrze i krew/powietrze 2-metoksyetanolu. Średnia szybkość wchłaniania przez ludzką skórę 2-metoksyetanolu (badania w warunkach *in vitro*) wynosi 2,8 mg/cm²/h (czas narażenia 1 ÷ 3 h), (Johnson 1996).

W doświadczeniu przeprowadzonym przez Nakaaki i in. (1981) ochotnikom na skórę ramienia ręki zaaplikowano 2-metoksyetanól w ilości 15 ml (obszar 12,5 cm²). Po 2 h od aplikacji stężenie związku we krwi wynosiło 200 ÷ 300 µg/ml.

Kezic i in. (1997) narażali 5 ochotników przez 15 min na działanie 2-metoksyetanolu podanego na skórę przedramienia (obszar 27 cm²). Na podstawie wydalania metabolitu kwasu metoksyoctowego (MAA) z moczem wyliczono szybkość wchłaniania związku przez skórę wynoszącą 2,9 mg/cm²/h. Wartość ta była zbliżona do uzyskanej w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* prowadzonych przez Dugard i in. (1984). W kolejnym doświadczeniu Kozic i in. (1997) narażali dłoń i przedramię (obszar skóry wynosił średnio 1000 cm²) na 2-metoksyetanól o stężeniu 4000 mg/m³ (19 324 ppm) przez 45 min. Na podstawie wyników uzyskanych w obu przeprowadzonych eksperymentach autorzy ocenili, że w przypadku narażenia całego ciała na działanie 2-metoksyetanolu obecnego w powietrzu absorpcja związku przez skórę będzie wynosiła 55%, natomiast wchłanianie przez układ oddechowy będzie stanowiło 45% całkowitego wchłaniania. Wchłanianie 2-metoksyetanolu (ciecz) przez skórę przedramienia i ramienia (obszar 2000 cm² lub 10% całkowitej powierzchni ciała) przez 60 min przewyższało 100 razy wchłanianie go drogą inhalacyjną – 8-godzinne narażenie na działanie 2-metoksyetanolu w postaci pary o stężeniu 16 mg/m³ (5 ppm), (Kezic i in. 1997).

Rozmieszczanie

2-Metoksyetanol jest szybko i równomiernie rozmieszczany we wszystkich tkankach z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Współczynnik podziału tkanki/krew wyznaczony w badaniach w warunkach *in vitro* (materiał pochodził od myszy i szczurów) oscylował między 0,9 (skóra) i 1,9 (płyn embrionalny). 2-Metoksyetanol słabo rozpuszcza się w tłuszczach, a współczynnik podziału olej/krew wynosi 0,02. Nieco większy współczynnik podziału tkanka tłuszczowa/krew (0,04 lub 0,1) może być związany z obecnością wody i innych nietłuszczowych komponentów obecnych w tkance tłuszczowej (*Johanson 1996*).

Ahmed i in. (1994) w badaniach przeprowadzonych na myszach narażanych na działanie 2-metoksyetanolu znakowanego węglem C-14 największe stężenie znacznika początkowo obserwowali w: wątrobie, pęcherzu moczowym, nerkach, szpiku kostnym oraz najądrzach, a następnie związek ten był szybko rozmieszczany do innych tkanek.

Metabolizm

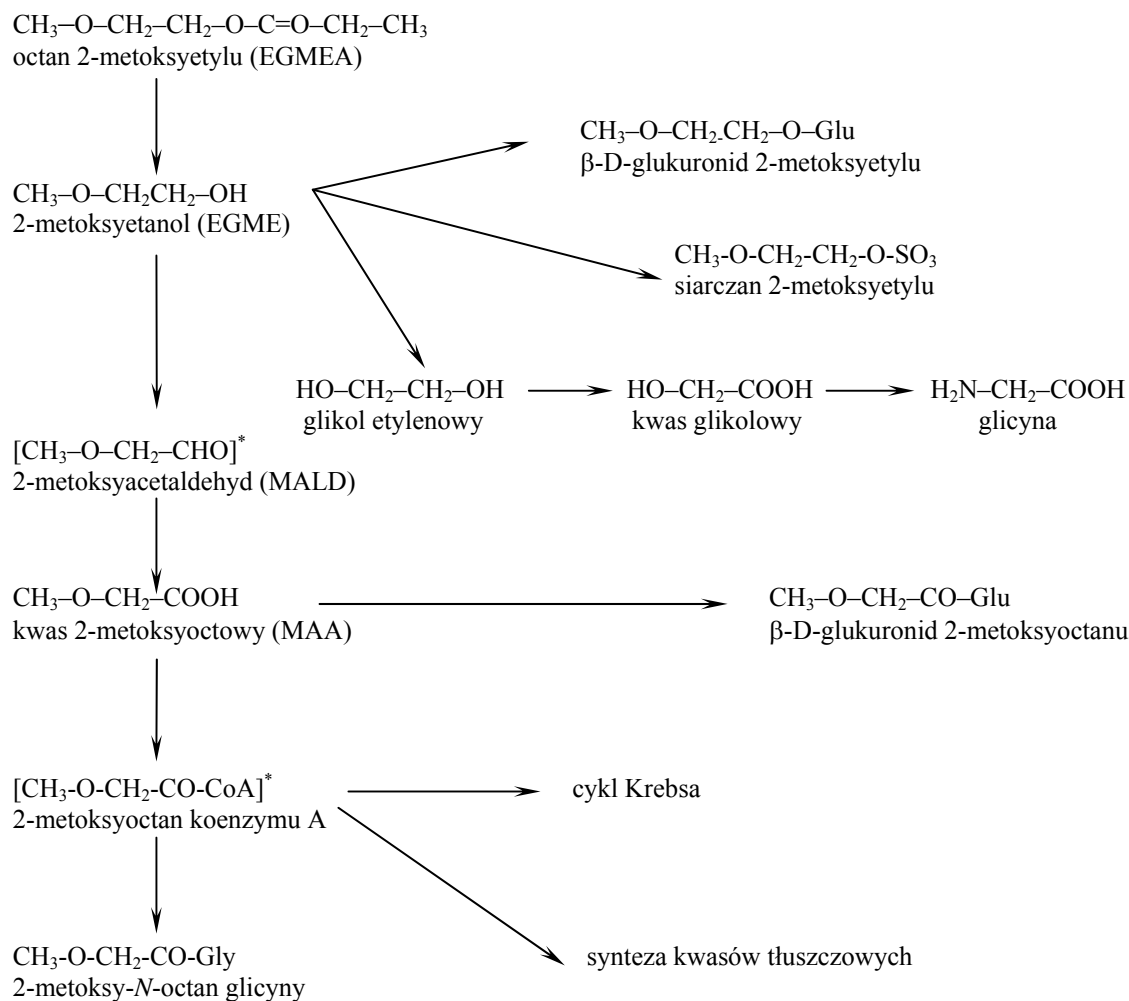
W badaniach przeprowadzonych na ludziach narażanych na działanie octanu 2-metoksyetylu wykazano, że związek ten szybko zanika z krwi, natomiast w powietrzu wydychanym osób narażanych pojawia się 2-metoksyetanol (*Groeseneken* i in. 1987).

Główną drogą metabolizmu 2-metoksyetanolu jest oksydacja, przez metoksyacetaldehyd do kwasu metoksyoctowego (MAA). Czas połowicznego zaniku w surowicy lub w osoczu wynosi około 6 h u myszy oraz 20 h u małp. Natomiast u ludzi półokres wydalania z moczem kwasu metoksyoctowego wynosi 77 h (*Johanson 1996*).

Metabolizm 2-metoksyetanolu do kwasu metoksyoctowego zachodzi przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (co potwierdzają jedynie wyniki badań na myszach i szczurach) i dehydrogenazy aldehydowej (co potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych na: myszach, szczurach, chomikach, świnkach morskich, królikach, psach, kotach i ludziach), (*Mori* i in. 1989).

W moczu myszy i szczurów narażanych na działanie 2-metoksyetanolu zidentyfikowano, oprócz kwasu metoksyoctowego (MAA), jeszcze 9 innych metabolitów. Pełniejsze badania przeprowadzone zostały przez *Jenkins-Sumner* i in. (1996), którzy analizowali próbki moczu pochodzące od zwierząt (myszy i szczurów) narażanych na 2-metoksyetanol znakowany izotopem węgla C-13. Zidentyfikowali oni w moczu następujące związki: glikol etylowy, kwas glikolowy, glicynę, β -D-glukuronid metoksyacetylu, metoksyetylosiarczan, kwas metoksyoctowy, β -D-glukuronid metoksyetylu, metoksy-N-acetyloglicynę, metoksytrynian oraz kwas metoksymasłowy. Na podstawie tych wyników można przypuszczać, iż 2-metoksyetanol może być włączony do cyklu Krebsa na drodze tworzenia metoksyacetylo-CoA. Według niektórych autorów ten „fałszywy” substrat cyklu Krebsa może być odpowiedzialny za szkodliwe skutki obserwowane w układzie rozrodczym po narażeniu na działanie 2-metoksyetanolu (*Mebus* i in. 1992).

Na rysunku 2. przedstawiono zaproponowany przez *Jenkins-Sumner* i in. (1996) schemat metabolizmu octanu 2-metoksyetanolu w modyfikacji *Johnson* (2000).



Rys. 2. Schemat metabolizmu octanu 2-metoksyetylu wg Johnson (2000); * – postulowane metabolity

Wydalanie

Metabolity 2-metoksyetanolu oraz octanu 2-metoksyetylu są wydalane z moczem. W eksperymencie, w którym siedmiu ochotników narażano przez 4 h na 2-metoksyetanol o stężeniu 16 mg/m^3 (5 ppm) drogą inhalacyjną (podawany przez maskę, aby wyeliminować wchłanianie przez skórę) wykazano, że całkowita ilość wydalonego z moczem kwasu 2-metoksyoctowego wynosiła 86% dawki (Groeseneken i in. 1989).

Główny metabolit, kwas metoksyoctowy (MAA) może służyć do oceny narażenia na działanie 2-metoksyetanolu i octanu 2-metoksyetylu (Shih i in. 2003). Możliwe jest wyznaczenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla kwasu metoksyoctowego w moczu (SCOEL 2006).

Duży współczynnik podziału woda/powietrze (36 000) i krew/powietrze (33 000) może być przyczyną niewielkiej eliminacji 2-metoksyetanolu z powietrzem wydychanym (Johanson 1996).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Za toksyczne działanie 2-metoksyetanolu i octanu 2-metoksyetylu, którego skutki obserwuje się w doświadczeniach oceniających rozwój i wpływ związków na rozrodczość, jest odpowiedzialny metabolit powstały na drodze przemian 2-metoksyetanolu – kwas 2-metoksyoctowy (MAA). Uważa się, że skutki obserwowane po narażeniu na 2-metoksyetanol są związane z wprowadzeniem kwasu metoksyoctowego do cyklu Krebsa przez wytworzenie metoksyacetyloCoA i metoksytrynianu przy udziale enzymów mitochondrialnych (Patty's... 2001).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania octanu 2-metoksyetylu z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Informacje na temat skutków toksycznego działania octanu 2-metoksyetylu opierają się głównie na analogii do 2-metoksyetanolu, dlatego nie można wyznaczyć zależności między wielkością narażenia na octan 2-metoksyetylu (brak danych) a skutkiem toksycznym.

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

Istniejące wartości NDS, DSB i ich podstawy

W Polsce od 2002 r. obowiązuje dla octanu 2-metoksyetylu wartość NDS równa 25 mg/m³ i wartość NDSCh równa 100 mg/m³ (DzU nr 217, poz. 1833).

Zestawienie wartości normatywów higienicznych obowiązujących w innych państwach przedstawiono w tabeli 5. Wartości NDS w poszczególnych państwach różnią się od siebie nawet 240-krotnie. Większość państw przyjęła wartość dopuszczalnego stężenia na poziomie 24 mg/m³ (5 ppm).

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych octanu 2-metoksyetylu w poszczególnych państwach (RTECS 2008; ACGIH 2008; MAK 2008)

Państwo/instytucja organizacja	Stężenie NDS		Stężenie NDSCh		
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	Uwagi
Austria (2006)	25s	5	100	20	
Belgia (2005)	24 s	5			
Dania (2002)	24s	5	–	–	

cd. tab. 5

Państwo/instytucja organizacja	Stężenie NDS		Stężenie NDSCh			
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	Uwagi	
Czechy (2001)	25s	–	50	–	grupa B ryzyka wpływu na rozrodność – zgodnie z dostępnymi danymi uszkodzenie zarodków i płodów może wystąpić nawet przy przestrzeganiu wartości MAK i BAT BAT: 15 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebrany pod koniec dnia pracy lub pod koniec tygodnia pracy	
Finlandia (2005)	2,5	0,5	–	–		
Francja (2006)	24	5	–	–		
Irlandia	24s	5	–	–		
Niemcy (2008)	4,9s	1	grupa II (8)			
Nowa Zelandia (2001)	24	5	–	–		
Polska (2002)	25	–	100	–		Ft, Sk; DSB: nie ustalono
Słowacja (2002)	25s	5	–	–		
Słowenia (2001)	25s	5	–	–		
Szwecja (2005)	działający szkodliwie na rozrodność, grupa B – zakaz stosowania w produktach dla konsumentów bez zgody Swedish Work Environment Authority					
Wielka Brytania	25s	5	–	–	BLV 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebrany pod koniec tygodnia pracy	
UE (dyrektywa 2009/161/WE)	5, skin	1	–	–		
USA:	ACGIH zaleca prowadzenie monitoringu biologicznego poprzez oznaczanie MAA w moczu zebrany pod koniec tygodnia pracy, ale ze względu na niewystarczające dane nie ustalono wartości liczbowej BEI					
– ACGIH (2005)	0,5s	0,1	–	–		
– NIOSH	0,5s	0,1	–	–		
– OSHA	120s	25	–	–		

S, skin – substancja wchłania się przez skórę.

II(8) – substancja o działaniu układowym, dopuszczalna 8-krotna wartość MAK przez 15 min 4 razy w ciągu dnia pracy przy 1-godzinnych odstępach czasowych.

W 2006 r. zmniejszono w ACGIH wartość TLV-TWA octanu 2-metoksyetylu do 0,5 mg/m³ (0,1 ppm). Podstawą tej zmiany było szkodliwe działanie octanu 2-metoksyetylu na układ krwiotwórczy i rozrodczy.

Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-metoksyetanolu ustalono na podstawie wydalania kwasu metoksyoctowego (MAA) u ludzi po narażeniu na działanie 2-metoksyetanolu w czasie od tygodnia do kilku tygodni.

Po 8 h narażenia przez 5 dni w tygodniu na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 1,6 mg/m³ (0,5 ppm) z moczem wydalano się 3 mmol kwasu metoksyoctowego na mol kreatyniny (około 2 mg/g kreatyniny). Próbkę moczu pobrano były 14 ÷ 16 h po ostatnim dniu pracy (Johanson 2000). Natomiast po narażeniu na 2-metoksyetanol o stężeniu 3,11 mg/m³ (1 ppm) z moczem wy-

dało się $6 \div 9$ mg MAA/g kreatyniny (SCOEL 2006). Na podstawie powyższych danych Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynn timerów Chemicznych w Pracy (SCOEL), (SCOEL/SUM/120/2006) proponuje przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) równej 8 mg MAA/g kreatyniny.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Dane w piśmiennictwie na temat skutków działania toksycznego octanu 2-metoksyetylu są nieliczne i nie można na ich podstawie wyznaczyć wartości LOAEL (NOAEL). Wszyscy autorzy zgodnie przyznają, że toksyczność octanu 2-metoksyetylu jest „identyczna” jak 2-metoksyetanolu i dotyczy dwóch układów: krwiotwórczego i rozrodczego (ACGIH 2006; EHC 115, 1990; Patty's... 2001; *Paustenbach* 1988). Głównym metabolitem wydalonym po narażeniu zarówno na 2-metoksyetanól, jak i jego octan jest kwas 2-metoksyoctowy (MAA).

Po analizie danych piśmiennictwa dotyczących skutków hematologicznych (u ludzi i zwierząt) oraz wpływu zarówno 2-metoksyetanolu, jaki i jego octanu na układ rozrodczy (u zwierząt) proponujemy zmniejszenie istniejącej wartości NDS dla octanu 2-metoksyetylu (ACGIH 2006; Patty's... 2001; EHC 115, 1990; *Johanson* 2000; *Paustenbach* 1988).

Na podstawie obserwowanych skutków narażenia na oba związki oraz na podstawie faktu, iż octan 2-metoksyetylu w organizmie ulega hydrolizie do 2-metoksyetanolu, proponujemy przyjęcie wartości NDS dla octanu 2-metoksyetylu na tym samym poziomie co dla 2-metoksyetanolu, czyli 1 ppm (3 mg/m^3), co odpowiada dla octanu wartości 5 mg/m^3 .

Proponujemy także przyjęcie za wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) stężenia 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebranego pod koniec drugiego tygodnia pracy, a także oznakowanie normatywu literami „Sk” (substancja wchłania się przez skórę) oraz „Ft” (substancja działająca toksycznie na płód). Nie ma podstaw do ustalenia dla octanu 2-metoksyetylu wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), gdyż związek nie wykazywał działania drażniącego w badaniach na zwierzętach.

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 hematopoezy (niedokrwistości, leukopenie), ciąża oraz zaburzenia reprodukcji u mężczyzn (oligospermia i azoospermia).

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 działanie octanu 2-metoksyetylu.

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

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) 2-Metoxyethyl acetate.
- Ahmed A.C., Jacob S., Au W.W.* (1994) Quantitative whole body autoradiographic disposition of glycol ether in mice: effect of route of administration. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22, 266–276.
- Bolt H.M., Golka K.* (1990) Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: a case report. *Br. J. Ind. Med.* 47, 352–353.
- Dugard P.H.* i in. (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ. Health Perspect.* 57, 193–197.
- Edens A.* (1996) Proposed regulation for occupational exposure to select glycol ethers in the United States. *Occupational Hygiene* 2, 445–449.
- EHC (1990) Environmental Health Criteria 115: 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. Geneva, WHO.
- Groeseneken D.* i in. (1987) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br. J. Ind. Med.* 44, 309–316.
- Groeseneken D.* i in. (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61, 243–247.
- Hanley Jr. T.R.* i in. (1984b) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ. Health Perspect.* 57, 7–12.
- Hanley Jr. T.R.* i in. (1984a) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 409–422.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2008) Bethesda, National Library of Medicine.
- IPCS International Programme on Chemical Safety (2006) 2-Metoxyethyl acetate.
- 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 labeling of preparations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 7, 370–378.
- Jenkins-Summer S.* i in. (1996). Characterization of urinary metabolites produced following administration of [1,2-methoxy-¹³C]-2-methoxyethanol to male F-344 rats and pregnant CD-1 mice. *Occup. Hyg.* 2, 25–31.
- Johanson G.* (1996) An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occup. Hyg.* 2, 5–24.
- Johanson G.* (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and acetate ester. *Critical Reviews in Toxicology* 30, 307–345.
- Jordan W.P., Dahl M.V.* (1971) Contact dermatitis to a plastic solvent in eyeglasses. Cross-sensitivity to ethyl acetate. *Arch. Dermatol.* 104, 524–528.
- Kezic S.* i in. (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup. Environ. Med.* 54, 38–43.
- Loveday K.S.* i in. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary cells in vitro.V: results with 46 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16, 272–303 [cyt. za: CCRIS 2008].
- MAK 2008. List of MAK and BAT Values.
- Mebus C.A.* i in. (1992) 2-Methoxyethanol metabolism in pregnant CD-1 mice and embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112, 87–94.
- Mori K.* i in. (1989). Testicular toxicity and alterations of glutathione metabolism resulting from chronic inhalation of ethylene oxide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101, 299–309.
- Nagano K.* i in. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.* 57, 75–84.

Nakaaki K., Fukabori S., Tada O. (1980) An experimental study on percutaneous absorption of some organic solvents. *J. Sci. Labour* 12, 1–9.

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.

NTP, National Toxicology Program (2008) 2-Metoxyethyl acetate.

Patty's toxicology (2001) [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. Appendix: United States and international standards. Vol. 7. New York, Wiley-Interscience Publication.

Paustenbach D.J. (1988) Assessment of the developmental risks resulting from occupational exposure to select glycol ethers within the semiconductor industry. *J. Toxicol. Environ. Health* 23, 29–75.

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.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005r w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

Rozporządzenie 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. DzUrz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.; Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009 DzUrz. UE L 235 z dnia 5.9.2009 r.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2008) Cincinnati, International Institutes for Occupational Safety and Health.

Sax's dangerous properties of industrial materials. Ethylene glycol monomethyl esthete acetate. [Red.] R.J. Lewis 1667, 11. New York, Wiley-Interscience Publication. Wiley & Sons, Inc.

SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate.

Shih T.S. i in. (2003) Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup. Environ. Med.* 60, 130–135.

Stott W.T., McKenna M.J. (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 399–404.

Zaiger E. (1992) *Salmonella mutagenicity tests*. V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 19, 2–141 [cyt. za: CCRIS 2008].

JADWIGA A. SZYMAŃSKA, BARBARA FRYDRYCH

2-Methoxyethyl acetate

Abstract

2-Methoxyethyl acetate (2-MEA) is a colorless liquid with a pleasant odor. 2-MEA does not occur naturally, it is produced from 2-methoxyethanol by esterification. 2-Methoxyethyl acetate is used in photographic films, lacquers, and textile printing and as a solvent for waxes, oils, various gums and resins, cellulose acetate, and nitrocellulose.

The chemical structure and solubility properties of 2-MEA suggest that this substance is efficiently absorbed by all routes and rapidly distributed to the different tissues. Next it is rapidly and extensively hydrolysed to 2-methoxyethanol by carboxyl esterases in the nasal epithelium, liver,

kidneys, lungs, and blood. The dominating metabolic pathway of 2-methoxyethanol is oxidation via methoxyacetaldehyde to methoxyacetic (MAA), which is eliminated in urine.

Repeated short-term exposures to 2-MEA via gavage, skin application, or inhalation have similar effects in several animal species including reduced thymus, spleen and testes weight, lower counts of white and red blood cells and platelets, lower hematocrit, haemoglobin levels and bone marrow cellularity, higher numbers of immature granulocytes.

2-MEA has been negative in all genotoxicity and carcinogenicity studies but it has shown reproductive toxicity in laboratory animals.

The proposed MAC-TWA (OEL) value was calculated at 5 mg/m³. No MAC-STEL has been recommended. The value of BEI is proposed (8 mg of 2-methoxyacetic acid per gram of urinary creatinine). Notation "Sk" (substance absorbed through the skin) and "Ft" (fetotoxicity) are recommended.