

mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

2-(Dietyloamino)etanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 13 mg/m³

NDSch: 26 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

C - substancja o działaniu żrącym

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.09.2009

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.11.2009

Słowa kluczowe: 2-(dietyloamino)etanol, *N,N*-dietyloetanolamina, NDS.

Keywords: 2-(diethylamino)ethanol, *N,N*-diethylethanolamine, MAC.

2-(Dietyloamino)etanol (DEAE) to palna, ciekła substancja organiczna, bezbarwna lub jasnożółta o zapachu aminy. Jest stosowana w syntezie leków jako katalizator w produkcji polimerów, stabilizator pH, składnik inhibitorów korozji, farb, pigmentów, środków polerujących oraz chemikaliów przemysłu papierniczego.

Według danych Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy w 2007 r. nie zanotowano przekroczeń wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-(dietylamino)etanolu wynoszącego 50 mg/m³ na stanowiskach pracy w przedsiębiorstwach objętych nadzorem w zakresie higieny pracy w 2007 r.

Pary 2-(dietyloamino)etanolu wykazują działanie drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia u ludzi. Powtarzane narażenie zwierząt na pary 2-dietyloaminoetanolu o stężeniu powyżej 365 mg/m³ przez 14 tygodni powoduje miejscowe działanie drażniące, głównie na górne drogi oddechowe oraz na oczy. Po narażeniu na związek o tym stężeniu nie obserwowano działania układowego 2-(dietyloamino)etanolu i dlatego przyjęto stężenie 365 mg/m³ za wartość NOAEC działania układowego. Wartość NOAEC działania miejscowego wynosi 53 mg/m³ (11 ppm). Obserwowane przemijające objawy działania drażniącego związku o tym stężeniu uznano za zmiany adaptacyjne. Za wartość LOAEC przyjęto najmniejsze stężenie, po

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

którym obserwowano zmiany w śluzówce nosa, tj. 120 mg/m³ (25 ppm). Zmiany histologiczne obejmowały rozrost i płaskonabłonkową metaplastję nabłonka w błonie śluzowej nosa.

2-(Dietyloamino)etanol wykazuje działanie żrące na skórę królika oraz działa drażniąco lub powoduje nieodwracalne poważne uszkodzenie oka królika.

Nie ma dowodów działania mutagennego w warunkach in vitro lub in vivo 2-dietyloaminoetanolu. Nie stwierdzono zależności dawka-skutek między występowaniem różnych rodzajów nowotworów a dożołądkową dawką DEAE-HCl. Nie stwierdzono także działania 2-(dietyloamino)etanolu na rozrodczość. W dobrze udokumentowanym badaniu na działanie teratogenne wyznaczono wartość NOAEC dla toksyczności rozwojowej równą 486 mg/m³ (100 ppm). W badaniu embriotoksyczności wartość NOEL wyznaczono na poziomie 100 mg/kg m.c. dla toksyczności matczynej i działania embriotoksycznego.

W Polsce obowiązująca wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-(dietyloamino)etanolu wynosi 50 mg/m³, dla związku nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). W Niemczech wartość MAK ustalono na poziomie 24 mg/m³, natomiast w USA wartość TLV wynosi 9,6 mg/m³.

Za skutek krytyczny dla 2-(dietyloamino)etanolu przyjęto działanie drażniące związku na drogi oddechowe. Do wyznaczenia wartości NDS zastosowano wartość NOAEC dla działania miejscowego wyznaczoną w badaniu 14-tygodniowym na szczurach i wynoszącą 53 mg/m³. Po wprowadzeniu dwóch współczynników niepewności oszacowano, że wartość NDS powinna wynosić 13 mg/m³.

Proponuje się przyjęcie stężenia 13 mg/m³ 2-(dietyloamino)etanolu za wartość NDS, a ze względu na działanie drażniące związku stężenia 26 mg/m³ za wartość NDSCh oraz oznakowanie substancji literami „C” (substancja o działaniu żrącym) oraz „Sk” (substancja wchłania się przez skórę). Współczynnik przenikania związku przez skórę człowieka oszacowano na poziomie 3,44 mg/cm²/h; wartość LD₅₀ dla świnek morskich po podaniu na skórę 2-(dietyloamino)etanolu wynosi 885 mg/kg m.c., natomiast na skórę królików – około 1100 mg/kg m.c.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

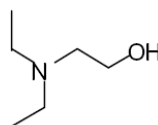
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-(dietyloamino)etanolu (SIDS 2002; HSDB 2009):

– wzór sumaryczny

C₆H₁₅NO

– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna

2-(dietyloamino)etanol

– numer CAS

100-37-8

– nazwa CAS

ethanol, 2-(diethylamino)etanol

– numer WE

202-845-2

– numer indeksowy

603-048-00-6

- synonimy: DEAE, *N,N*-dietyloetanolamina, 2-(hydroksyetylo)dietyloamina, 2-hydroksytrietyloamina
- nazwy handlowe: 8CI, 9CI, PENNAD 150, NSC 8759 i UN2686.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-(dietyloamino)etanolu (SIDS 2002; HSDB 2009):

- postać ciecierz palna o zapachu amin, bezbarwna lub jasnożółta
- masa cząsteczkowa 117,19
- temperatura topnienia -68 °C (BASF AG 1985)
- temperatura wrzenia 162 ÷ 163 °C (1013 hPa; Beilstein 2001)
- prężność pary 1,8 hPa w temp. 20 °C (BASF AG 1984)
- gęstość 0,885 g/cm³ (BASF AG 1985)
- gęstość par 4,03 (powietrze = 1)
- lepkość 5 mPa s w temp. 20 °C
- współczynnik podziału oktanol-woda log pow: 0,21 (BASF AG 1987)
- temperatura zapłonu 140 F = 60 °C (metoda tygła zamkniętego)
125 F = 51,7 °C (metoda tygła otwartego)
- temperatura samozapłonu 608 F = 320 °C
- granice stężeń wybuchowych z powietrzem:
 - dolna 6,7% v/v
 - górna 11,7% v/v
- stabilność i reaktywność: substancja gwałtownie reaguje z silnymi utleniaczami i mocnymi kwasami; podczas pożaru rozkłada się z wydzieleniem toksycznych dymów tlenków azotu; koroduje miedź, mosiądz i brąz
- rozpuszczalność: higroskopijna ciecz, miesza się z wodą w każdej proporcji; rozpuszcza się w alkoholu, eterze etylowym, acetonie, benzenie, eterze naftowym
- stała Henry'ego 3,16 · 10⁻⁴ Pa·m³/mol w temp. 25 °C
- pKa 9,87 w temp. 20 °C
- współczynniki przeliczeniowe 1 ppm ≈ 4,8 mg/m³ i 1 mg/m³ ≈ 0,2 ppm.

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, zwane rozporządzeniem CLP (DzUrz UE z dnia 31.12.2008 r. L 353) 2-(die-tyloamino)etanol sklasyfikowano jako:

- R10
- Xn; R20/21/22
- C; R34.

Oznakowanie 2-(dietyloamino)etanolu w zależności od wielkości stężenia w produkcie:

$C \geq 25\%$ – C; R20/21/22-34

$10\% \leq C < 25\%$ – C; R34

$5\% \leq C < 10\%$ – Xi; R36/37/38,

gdzie:

C – produkt żrący,

Xn – produkt szkodliwy,

Xi – produkt drażniący,

R10 – produkt łatwopalny,

R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu,

R34 – powoduje oparzenia,

R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę.

Zharmonizowaną klasyfikacją oraz oznakowaniem 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 oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.) – przedstawiono w tabeli 1. i 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		
603-048-00-6	2-dietylaminoethanol; <i>N,N</i> -diethylethanolamine	202-845-2	100-37-8	Flam. Liq. 3	H226	GHS02	H226	STOT SE 3; H335: C ≥ 5 %	
				Acute Tox. 4 (*)	H332	GHS05	H332		
				Acute Tox. 4 (*)	H312	GHS07	H312		
				Acute Tox. 4 (*)	H302	Dgr	H302		
				Skin Corr. 1B	H314		H314		

Flam. Liq. 3 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

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.

Skin Corr. 1B – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożeń 1B.

H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

GHS02: symbol



GHS05: symbol



GHS07: symbol



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

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (SIDS 2002)

2-(Dietyloamino)etanol (DEAE) jest produkowany w reakcji dietyloaminy z tlenkiem etylenu w podwyższonej temperaturze. W 2000 r. jego produkcja w Niemczech (BASF) przewyższała 1000 t.

Substancja jest stosowana w syntezie leków jako katalizator w produkcji polimerów i stabilizator pH. 2-(Dietyloamino)etanol znajduje się na liście monomerów i dodatków notyfikowanych w UE jako substancje, które mogą być używane do produkcji tworzyw sztucznych do kontaktu z żywnością (Ref.-No 48370; European Commission, Directorate D, D3; Introduction of „Synoptic Document“; 2002). Na podstawie wyników badania rynku skandynawskiego wykazano, że 119 produktów na rynku szwedzkim zawierało 2-(dietyloamino)etanol w całkowitej ilości 216 t rocznie, głównie jako składnik inhibitorów korozji, farb, pigmentów, środków polerujących i chemikaliów przemysłu papierniczego. W Danii ponad 392 produkty zawierały 2-(dimetyloamino)etanol w ilości około 15 t rocznie, głównie były to regulatory, barwniki, inhibitory korozji, detergenty, farby, lakiery, kleje i mydła. Największe stężenie 2-(dietyloamino)etanolu stwierdzono w środkach czyszczących i wynosiło ono około 10%.

Na podstawie danych uzyskanych ze Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy, która prowadzi Centralną Bazę Danych o Narażeniu, można sądzić, że w Polsce w 2007 r. nie było osób narażonych zawodowo na 2-(dietyloamino)etanol o stężeniach ponadnormatywnych, tj. 50 mg/m^3 (dotychczas obowiązująca wartość największego dopuszczalnego stężenia, NDS).

W National Occupational Exposure Survey oszacowano, że w USA liczba pracowników narażonych na 2-(dietyloamino)etanol wynosi 33,474, w tym 5,559 stanowią kobiety.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Próg zapachu 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$ (0,011 ppm). Zapach związku o stężeniu $0,19 \text{ mg/m}^3$ (0,04 ppm) rozpoznawało 100% badanych (HSDB 2009; Amoore, Hautala 1983).

Pary 2-(dietyloamino)etanolu wykazują działanie drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe dróg oddechowych (HSDB 2009). U pracownika narażonego przez około 30 s na pary 2-(dietyloamino)etanolu o stężeniu około 480 mg/m³ (100 ppm) wystąpiły nudności i wymioty. Nie opisywano innych skutków działania drażniącego związku (Cornish 1965). Ludzie narażeni na pary 2-(dietyloamino)etanolu o nieznanym stężeniu w pomieszczeniach biurowych uskarżali się na: podrażnienie oczu, nosa i gardła, zawroty głowy, nudności i wymioty (Hills 1989). Masowe zatrucie nastąpiło po włączeniu systemu nawilżania powietrza w hali produkcyjnej (Hills 1989), gdzie jako inhibitorów korozji w systemie nawilżania użyto 2-(dietyloamino)etanolu i cykloheksyloaminy. U 74 pracowników (z 80 narażonych) wystąpiły nudności, wymioty i zawroty głowy oraz podrażnienie błon śluzowych gardła i oczu.

Opisano również występowanie przypadków astmy, które łączono z zawodowym narażeniem na pary 2-(dietyloamino)etanolu, jednak oznaczone stężenia 2-(dietyloamino)etanolu w powietrzu były bardzo małe i wynosiły 0,04 ÷ 0,05 mg/m³, a działanie uczulające związku nie zostało potwierdzone danymi z innych testów (HSDB 2009).

U narażonych zawodowo na pary 2-(dietyloamino)etanolu substancja ta była też wykrywana w miejscach kontaktu, na odkrytych powierzchniach skóry, dlatego uważa się, że skóra jest istotną drogą narażenia (Fannick i in. 1983).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności przewlekłej 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych dotyczących 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

2-(Dietyloamino)etanol (DEAE) działa szkodliwie przez drogi oddechowe, po połknięciu oraz w kontakcie ze skórą.

U szczurów narażonych przez 1, 3 i 8 h na pary nasycone 2-(dietyloamino)etanolu generowane w temperaturze 20 °C (BASF 1969) obserwowano objawy ostrego podrażnienia błon śluzowych, duszności, sapanie oraz próby ucieczki. Nie obserwowano padnięć zwierząt narażonych przez 1 h (0/12) w ciągu 7-dniowego okresu obserwacji. W teście 3-godzinnym jedno zwierzę padło po 3 dniach, a pięcioro zwierząt (na pięcioro narażonych) w ciągu kolejnych 9 dni. W teście 8-godzinnym padło dwoje zwierząt w trakcie trwania narażenia, a w ciągu kolejnych 7 dni tylko

jedno zwierzę przeżyło. Autopsja wykazała u zwierząt oparzenia: pyska, oczu, uszu oraz przednich łap. Wartość LC_{50} 2-(dietyloamino)etanolu oszacowano na około $4600 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$.

Wartość LD_{50} dla świnek morskich (sześćcioro zwierząt/dawkę) po podaniu na skórę 2-(dietyloamino)etanolu wynosi 885 mg/kg m.c. (Smyth, Carpenter 1944), natomiast w przypadku królików około 1100 mg/kg m.c. (Smyth 1964).

Wartość LD_{50} dla szczura po podaniu dożołądkowym wynosi 1320 mg/kg m.c. (BASF 1969). Objawy kliniczne narażenia obejmowały apatię i duszności. Samicom szczura podawano z wodą do picia 2-(dietyloamino)etanol w dawkach: 177; 708; 1106 lub 1416 mg/kg . Nie obserwowano padnięć zwierząt po mniejszej dawce, natomiast po większych dawkach padło odpowiednio: 1/20; 0/20 i 14/20 zwierząt. W pierwszej godzinie po podaniu związku nie padło żadne zwierzę, natomiast większość zwierząt padła podczas pierwszej doby. Badaniem histopatologicznym stwierdzono krwotoki w żołądku i jelicie (BASF 1969). W tabeli 2. przedstawiono medialne dawki i stężenia śmiertelne 2-(dietyloamino)etanolu dla zwierząt.

Tabela 2.

Medialne dawki (LD_{50}) i stężenia śmiertelne (LC_{50}) 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) dla zwierząt

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Droga podania	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	$4600 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$	inhl.	LC_{50}	BASF 1969
Mysz	5000 mg/m^3	inhl.	LC_{50}	RTECS 2009
Mysz	160 mg/kg	i.p.	LD_{50}	BASF 1969
Szczur	177 mg/kg	z wodą do picia	nie padło żadne zwierzę	BASF 1969
Mysz	188 mg/kg	i.v.	LD_{50}	RTECS 2009
Mysz	192 mg/kg	i.p.	LD_{50}	RTECS 2009
Mysz	308 mg/kg	i.p.	LD_{50}	RTECS 2009
Mysz	416 mg/kg	i.m.	LD_{50}	RTECS 2009
Mysz	650 mg/kg	s.c.	LD_{50}	RTECS 2009
Szczur	708 mg/kg	z wodą do picia	padło 1 zwierzę na 20	BASF 1969
Świnka morska	885 mg/kg	na skórę	LD_{50}	Smyth, Carpenter 1944
Królik	1100 mg/kg	na skórę	LD_{50}	Smyth 1964
Szczur	1106 mg/kg	z wodą do picia	nie padło żadne zwierzę	BASF AG 1969
Szczur	1220 mg/kg	i.p.	LD_{50}	Hartung, Cornish 1968
Szczur	1300 mg/kg	doż.	LD_{50}	TSCATS 1984
Szczur	1320 mg/kg	z wodą do picia	LD_{50}	BASF 1969
Szczur	1416 mg/kg	z wodą do picia	padło 14 zwierząt na 20 badaniem histopatologicznym stwierdzono krwotoki w żołądku i jelicie	BASF 1969
Mysz	1560 mg/kg	s.c.	LD_{50}	Koch 1996
Szczur	5600 mg/kg	z paszą	LD_{50}	Hartung, Cornish 1968

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Droga podania	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	8000 mg/kg	doż.	LD ₅₀ 3-dniowy okres obserwacji padło 9 zwierząt na 20	<i>Cornish 1967</i>

inhl. – inhalacyjnie; i.p. – dootrzewnowo; i.v. - dożylnie; i.m. – domięśniowo; s.c. – podskórnice; doż. – dożylnie.

Dorosłe szczury samce szczepu Sprague-Dawley (20 szczurów w grupie) narażano 6 h dziennie przez 5 kolejnych dni na działanie 2-(dietyloamino)etanolu o stężeniach 0; 956 lub 2390 mg/m³. Po narażeniu zwierząt na działanie 2-(dietyloamino)etanolu o większym stężeniu obserwowano drżenie głowy i kończyn przednich oraz zmniejszenie masy ciała. U części szczurów stwierdzono zmętnienie rogówki po 3 dniach narażenia. Spośród dwudziestu szczurów padły cztery (jedno w 4. dniu narażenia, a trzy w ciągu trzech dni po zakończeniu narażenia). Badaniem sekcyjnym u 11 szczurów stwierdzono ostre ropne zapalenie oskrzelików oraz odoskrzelowe zapalenie płuc charakteryzujące się nacieczeniem limfocytów i komórek jednojądrzastych wokół światła oskrzelików (*Cornish 1965*).

Dorosłe szczury samce i samice szczepu Fischer 344 (po 10 samców i samic w grupie) narażano 6 h dziennie przez 9 dni (5 dni narażenia i 2 dni przerwy, a następnie 4 dni narażenia) na 2-(dietyloamino)etanol o stężeniach: 0; 48; 268 lub 1493 mg/m³ (*Hinz 1992*). W czasie trwania eksperymentu prowadzono codzienną obserwację zwierząt, a po jego zakończeniu przeprowadzono badanie moczu i krwi oraz badanie histopatologiczne. U zwierząt narażonych na działanie związku o najmniejszym stężeniu nie obserwowano żadnych zmian związanych z narażeniem. Badaniem histopatologicznym stwierdzono nacieki komórek jednojądrowych w przedniej części małżowiny nosa u sześciu samców i czterech samic narażonych na działanie 2-(dietyloamino)etanolu o stężeniu 268 mg/m³. Spośród 20 szczurów narażonych na związek o stężeniu 1493 mg/m³ czternaścioro zwierząt padło w 2. tygodniu eksperymentu. U zwierząt, które przeżyły, stwierdzono zmniejszenie: masy ciała, śledziony, grasicy i gonad, a także powiększenie nadnerczy oraz znaczną ilość wydzieliny z nosa.

2-(Dimetyloamino)etanol wykazuje działanie żrące na skórę królika w przypadku stosowania roztworów o pH > 11,5 (100 g/l) w temperaturze 20 °C. 2-(Dietyloamino)etanol działał żrąco na królika New Zealand po okluzyjnej lub semiokluzyjnej aplikacji 0,5 ml roztworu na skórę w czasie 1 lub 4 h (OECD 404), (BASF 1982; *Potokar* i in. 1985; IUCLID 2000). Obserwacje prowadzono po 24, 48 i 72 h od rozpoczęcia testu. Po narażeniu w czasie 1 lub 4 h obserwowano silne zaczerwienienie, obrzęk i martwicę. Obserwowane skutki nie były odwracalne w ciągu 7 dni.

Badanie działania drażniącego na oczy wykazało, że 2-(dietyloamino)etanol wykazuje działanie drażniące lub powoduje nieodwracalne poważne uszkodzenie oka u królika. Aplikacja 50 µl nierozcieńczonego 2-(dietyloamino)etanolu do worka spojówkowego spowodowała uszkodzenie rogówki, oparzenie spojówek i powiek, które nie cofnęły się po 8 dniach (BASF 1969).

2-(Dietyloamino)etanol był badany także pod kątem właściwości uczulających. Badano metodą Draize'a (TSCATS, 2/13/84) oraz Magnussona i Kligmana (*Leung, Blaszcak 1998; Nakamura* i

in. 1994) reakcje narażanych na jego działanie świnek morskich. We wszystkich tych trzech badaniach uzyskano wyniki negatywne.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Cztery grupy szczurów (20 szczurów/dawka/płeć) narażano inhalacyjnie 14 tygodni (narażenie całego ciała) na działanie 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) o stężeniach: 0; 53; 120 lub 365 mg/m³ (0; 11; 25; 76 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu (Hinz i in. 1992; Exxon 1990). Narażenie na związek o tych stężeniach odpowiada dawkom około: 13; 29 i 88 mg/kg m.c./dzień przy założeniu 100-procentowego wchłaniania 2-(dietyloamino)etanolu z płuc. Połowę zwierząt zabito pod koniec 14. tygodnia narażenia. Pozostałe zwierzęta obserwowano jeszcze przez 4 tygodnie po zakończeniu narażenia. Nie obserwowano padnięć zwierząt podczas trwania eksperymentu. Podczas narażenia wystąpiły takie przemijające (utrzymujące się do 1 h po zakończeniu narażenia) objawy podrażnienia dróg oddechowych, jak: fuczzenia w nosie i szmery oddechowe, łagodne lub umiarkowane w zależności od wielkości stężenia związku. Obserwowane objawy utrzymywały się przez całą noc u niektórych zwierząt w grupie narażonej na związek o największym stężeniu. Na początku narażenia u zwierząt obserwowano wydzielinę z nosa, ale objaw ten ustępował w trakcie trwania doświadczenia. Zmętnienie rogówki wystąpiło zarówno u zwierząt w grupie kontrolnej, jak i u zwierząt narażonych. Zgodnie z sugestią autorów szczury F344 są genetycznie predysponowane do występowania tego typu zmian w rogówce. Nie stwierdzono zmian morfologicznych i biochemicznych krwi ani zmian w moczu oraz parametrów neurobehawioralnych. Przez pierwsze 7 tygodni narażenia na 2-(dietyloamino)etanol o największym stężeniu stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (nie więcej niż 7%). W 14. tygodniu narażenia obserwowano niewielki, ale statystycznie znamienny wzrost masy wątroby i nerek u samców w grupie narażonej na związek o największym stężeniu (odpowiednio 8 i 7,1%), natomiast nie stwierdzono zmian histopatologicznych w tych narządach ani w tkance nerwowej.

Zmiany histologiczne w jamie nosowej i małżowinie nosowej stwierdzono w grupach zwierząt zabijanych w 14. tygodniu narażenia, które narażano na 2-(dietyloamino)etanol o średnim i dużym stężeniu: 45% w grupie narażonej na związek o średnim stężeniu (50% M, 40% F) i 95% w grupie narażonej na związek o największym stężeniu (90% M, 100% F), ale również po zakończeniu eksperymentu u zwierząt narażanych na związek o najmniejszym stężeniu 2-(dietyloamino)etanolu. Zmiany te obejmowały ogniskową hyperplazję lub metaplazję łuskowatą nabłonka oddechowego oraz wielogniskową infiltrację komórek zapalnych w błonie śluzowej nosa. Po narażeniu na związek o największym stężeniu obserwowano hipertrofię komórek kubkowych w przegrodzie nosowej oraz ogniska martwicy i wysięk zapalny w świetle jamy nosowej (tab. 3.).

Za wartość NOAEC dla działania układowego 2-(dietyloamino)etanolu przyjęto stężenie 365 mg/m³, (76 ppm), a za wartość NOAEC dla działania miejscowego – stężenie 53 mg/m³ (11 ppm). Przemijające objawy obserwowane po narażeniu na związek o najmniejszym stężeniu uznano za zmiany adaptacyjne. Za wartość LOAEC 2-(dietyloamino)etanolu przyjęto najmniejsze stężenie związku, po którym obserwowano zmiany w śluzówce nosa, tj. 120 mg/m³ (25 ppm).

Szczury narażane na 2-(dietyloamino)etanol o stężeniu 610 mg/m³, 4 h dziennie, przez 5 miesięcy wykazywały objawy działania neurotoksycznego: nadpobudliwości ze strony OUN i drgawki kloniczno-toniczne oraz podrażnienie dróg oddechowych i zmniejszenie masy ciała (Lomonova 1970).

Tabela 3.

Wyniki badań histopatologicznych szczurów narażonych na działanie 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) przez 18 tygodni (Hinz i in. 1992; Exxon 1990)

Narażenie, mg/m ³	Samce				Samice			
	0	53	120	365	0	53	120	365
Badanie histopatologiczne (14 tydzień)								
Liczba zwierząt	10	9	10	10	10	10	1	10
Brak skutków	10	9	5	1	7	6	6	0
Wyciek z nosa	0	0	0	1	0	0	0	1
Rozrost	0	0	3	4	0	0	2	5
Rozrost i płaskona- błonkowa metaplazja	0	0	3	5	0	0	2	4
Rozrost komórek kubkowych	0	0	0	6	0	0	0	0
Naciekanie komórek zapalnych	0	0	4	5	3	4	3	10
Naciekanie komórek jednojądrzastych	0	0	0	0	1	0	0	0
Martwica ogniskowa	0	0	0	1	0	0	0	2
Badanie histopatologiczne (18 tydzień)								
Liczba zwierząt	10	10	10	10	10	10	10	10
Brak skutków	8	8	5	4	4	2	2	2
Rozrost	0	0	3	1	0	1	5	5
Rozrost i płaskona- błonkowa metaplazja	0	0	1	4	0	0	2	2
Rozrost komórek kubkowych	0	0	0	4	0	0	0	7
Infiltracja komórek zapalnych	2	2	5	6	6	8	7	7
Ogniska martwicy	0	0	0	0	0	0	0	1

Szczurom szczepu Charles River (35 szczurów/płeć/grupę) podawano z paszą chlorowoderek 2-(dietyloamino)etanolu w dawkach: 0; 11; 25 lub 50 mg/kg m.c. dziennie przez 2 lata. W grupie zwierząt narażanych na największą dawkę 2-(dietyloamino)etanolu, tj. 50 mg/kg m.c. dziennie zwiększano progresywnie tę dawkę do 400 mg/kg/dzień. Grupa kontrolna liczyła 60 szczurów/płeć. U narażanych zwierząt stwierdzono jadłowstręt, jednak dane dotyczące indywidualnych pomiarów masy ciała na koniec eksperymentu nie były dostępne. W 12. tygodniu badania masa ciała samców narażonych na największą dawkę 2-(dietyloamino)etanolu była statystycznie znacznie mniejsza niż u zwierząt z grupy kontrolnej (11%, $p < 0,05$). U samców obserwowano

przypadki zaniku jąder (czasem obustronne), odpowiednio, licząc od najmniejszej dawki: 0/34 (0%), 3/18 (17%), 2/17 (12%) oraz 4/15 (27%) w grupie kontrolnej. Objawy nie były znaczące i nie ustalono zależności dawka-skutek. Anoreksja była rozważana jako czynnik powodujący zanik jąder (TSCATS 8/02/90).

W innym badaniu na psach rasy Beagle (3M i 3F), którym podawano z paszą przez 365 dni chlorowoderek 2-(dietyloamino)etanolu w dawkach 20 lub 40 mg/kg/dzień oraz 200 mg/kg/dzień przez pierwsze 39 dni, a następnie 80 mg przez 134 dni oraz 400 mg/kg/dzień do czasu padnięcia zwierzęcia (TSCATS 8/02/90) obserwowano takie objawy, jak: osłabienie, drżenie, drgawki, ataksję i padnięcie zwierzęcia po największej dawce. Po wszystkich dawkach obserwowano u zwierząt drżenie i potrząsanie głową, a nasilenie występowania tych objawów zależało od wielkości narażenia.

U szczurów, którym podawano przez 6 miesięcy z wodą do picia chlorowoderek 2-(dietyloamino)etanolu w dawkach 150 lub 300 mg/kg m.c. dziennie, obserwowano wzrost masy nerek w obu grupach oraz zmniejszenie masy ciała w grupie otrzymującej większą dawkę związku (Cornish 1965).

Działanie mutagenne

Brak jest dowodów działania mutagennego 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) w warunkach in vitro lub in vivo. W badaniach in vitro 2-dietyloaminoetanol nie wykazywał działania genotoksycznego w testach mutacji genowych na bakteriach *Salmonella Typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 oraz TA 100 o stężeniach > 5000 µg/płytkę w obecności egzogenego układu aktywującego (S9) uzyskanego z wątroby szczura lub chomika oraz w przypadku braku układu aktywującego (BASF 1989; Life ... 1991a; Zeiger i in. 1987). W krótkoterminowym teście genotoksyczności na komórkach ssaków w warunkach in vitro nie wykazano mutacji genu fosforybzylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej HPRT w komórkach chomika chińskiego (V79) po narażeniu na związek o stężeniu 3500 µg/ml (Life... 1991b). Wynik negatywny uzyskano w teście uszkodzenia DNA z *E.coli* w dawkach powyżej 3500 µg DEAE/ml (Life... 1991c).

W teście mikrojądrowym na erytrocytach szpiku kostnego myszy w warunkach in vivo, którym podawano 2-(dietyloamino)etanol w dawkach > 500 mg/kg m.c. uzyskano wyniki negatywne (Life... 1991d).

Działanie rakotwórcze

Chlorowoderek 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) w dawkach: 200; 500 lub 1000 (10 000) ppm w przeliczeniu na czystą zasadę (około 11; 25; 50 ÷ 400 mg/kg m.c./dzień) podawano z paszą szczurom (35 szczurów/płeć/grupę i 60 szczurów/płeć w grupie kontrolnej) przez 2 lata. Największa dawka 2-(dietyloamino)etanolu progresywnie wzrastała do 10 000 ppm (około 400 mg/kg/dzień). U zwierząt w grupie kontrolnej oraz u zwierząt narażonych na największą dawkę związku przeprowadzono badania histologiczne pod koniec drugiego roku eksperymentu. U 40 szczurów zidentyfikowano następujące nowotwory: gruczolaki przysadki u dziewięciu szczurów zarówno w grupie kontro-

lnej, jak i w grupie, która otrzymała największą dawkę związku, włókniaki gruczołu sutkowego, gruczolaki i gruczolakowłókniaki u 8 szczurów w grupie kontrolnej i u 4, które otrzymały największą dawkę związku; różne nowotwory obejmujące: nerwiaka zwojowego, guza Wilmsa w nerkach (dwa przypadki), gruczolaka kory nadnerczy u jednego zwierzęcia w grupie kontrolnej i u trojga po największej dawce oraz gruczolaka przewodu trzustkowego, jednego wątrobiaka i trzy guzy z komórek warstwy ziarnistej jajnika po największej dawce. Nie stwierdzono zależności między występowaniem nowotworów a wielkością dawki DEAE-HCl (TSCATS 8/02/90).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie stwierdzono szkodliwego działania 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) na rozrodczość. Cztery grupy szczurów (20 szczurów/dawka/płeć) narażano inhalacyjnie (narażenie całego ciała) przez 14 tygodni na 2-(dietyloamino)etanol o stężeniach: 0; 53; 120 lub 365 mg/m³ (0; 11; 25; 76 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Jądra i jajniki poddano badaniu histopatologicznemu (Hinz i in. 1992). Związek o największym stężeniu zastosowanym w eksperymencie, tj. 365 mg/m³ przyjęto za wartość NOAEC 2-(dietyloamino)etanolu dla działania gonadotoksycznego.

U szczurów narażonych przez 2 lata na 2-(dietyloamino)etanol podawany z paszą w dawkach: 0; 200; 500 lub 1000 ppm (dawka wzrastała progresywnie do 1000) obserwowano nieliczne przypadki zaniku jąder u samców: odpowiednio: 0/34 (0%); 3/18 (17%); 2/17 (12%) i 4/15 (27%), (TSCATS, 8/02/90). Nie stwierdzono zależności dawka-skutek.

Ciężarne szczury narażano na pary 2-(dietyloamino)etanolu o stężeniach: 0; 160; 320 lub 486 mg/m³ 6 h dziennie między 6. ÷ 15. dniem ciąży, a następnie zabijano 21. dnia (Exxon 1991; Leung, Murphy 1998). Nie obserwowano padnięć zwierząt podczas trwania eksperymentu. Toksyczność związku u matek narażonych na 2-(dietyloamino)etanol o największym stężeniu przejawiała się zmniejszeniem masy ciała (6%) w 15. dniu ciąży i 52-procentowym zmniejszeniem dynamiki wzrostu między 6. ÷ 15. dniem. Suche rzężenia wystąpiły u 1/3 szcztów narażonych na związek o największym stężeniu między 11. a 21. dniem ciąży. Zmniejszenie masy ciała zwierząt wystąpiło także po narażeniu na 2-(dietyloamino)etanol o średnim stężeniu między 12. a 15. dniem ciąży. Statystycznie znamienne zmniejszenie ($p < 0,01$) spożycia paszy przez matki obserwowano po narażeniu na związek o średnim i największym stężeniu. Nie stwierdzono zmian w: parametrach ciąży, zmniejszeniu liczby żywych płodów, zmniejszeniu masy ciała płodów oraz zwiększeniu liczby resorpcji zarodków. W badaniu narządów wewnętrznych i szkieletu płodów nie stwierdzono zniekształceń. Znamienny wzrost przypadków niedorozwoju kości łapy przedniej wystąpił po narażeniu na związek o największym stężeniu. Statystycznie znamienny ($p < 0,05$) wzrost występowania przypadków opóźnionego kostnienia tylnej łapy wynosił odpowiednio: 9,7; 9,8; 12,6 i 16,9%. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wyznaczono wartość NOAEC dla matek równą 160 mg/m³ (33 ppm) oraz wartość NOAEC dla toksyczności rozwojowej równą 486 mg/m³ (100 ppm).

W badaniu embriotoksyczności 2-(dietyloamino)etanol podawano dożołądkowo pięciu ciężarnym samicom szczura CrI:CD(SD)Br w dawkach: 0; 10; 30; 100 lub 250 mg/kg m.c. między zerowym a 11. dniem ciąży (TSCATS, 11/12/97). Samice zabijano 12. dnia ciąży. U 2/5 ciężarnych samic otrzymujących dawkę 250 mg/kg związku stwierdzono objawy działania drażniącego

przejawiające się zaostrzeniem szmeru pęcherzykowego i występowaniem trzeszczeń drobnobańkowych, ale makroskopowo nie stwierdzono zmian. Masa ciała, masa ciała płodów, spożycie paszy, masa nerek i wątroby nie były zależne od wielkości dawki podawanego związku. Nie stwierdzono zmian mikroskopowych w wątrobie i nerkach po dawce 250 mg/kg. W tej grupie obserwowano zwiększenie liczby resorpcji zarodków 16,6% (S.D.20.90). Wyznaczono wartość NOEL 2-(dietyloamino)etanolu na poziomie 100 mg/kg m.c. dla matek i działania embriotoksycznego, a wartość LOEL na poziomie 250 mg/kg.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

2-(Dietyloamino)etanol (DEAE) łatwo wchłania się z układu pokarmowego ludzi i szczurów (*Rosenberg* i in. 1949; *Schulte* i in. 1972). Po podaniu dożołądkowym 5,6 g chlorowodoru 2-(dietyloamino)etanolu maksymalne stężenie substancji w osoczu u ludzi obserwowano po 3 h od podania. Substancja była praktycznie niewykrywalna w organizmie po 8 h (*Rosenberg* i in. 1949).

U szczurów, którym podawano z paszą znakowany ^{14}C chlorowodorek 2-(dietyloamino)etanolu, stwierdzono szybkie wchłanianie związku do krwi. Po podaniu dawki 68 mg/kg związku maksymalne stężenie we krwi stwierdzono po 30 min, a po dawce 679 mg/kg – po 1 h (*Schulte* i in. 1972), natomiast najwyższy poziom 2-(dietyloamino)etanolu zidentyfikowany w wątrobie stwierdzono po 7 h.

Podobne wyniki obserwowano u psów po podaniu dożylnym chlorowodoru 2-(dietyloamino)etanolu w dawce 71 mg/kg m.c. Substancja ulegała szybkiej dystrybucji – 3 h po infuzji poziom 2-(dietyloamino)etanolu był wyższy w badanych tkankach (mięśniach, sercu, mózgu, płucach, wątrobie, śledzionie) niż w osoczu (*Rosenberg* i in. 1949).

Na podstawie właściwości fizykochemicznych nasyconego wodnego roztworu 2-(dietyloamino)etanolu współczynnik przenikania przez skórę człowieka oszacowano na poziomie 3,44 mg/cm²/h, dlatego uważa się, że wchłanianie związku przez skórę znacznie zwiększa ryzyko narażenia w środowisku pracy.

Metabolizm i wydalanie

Trzeciorzędowe aminy mogą być metabolizowane przez monoooksygenazę P450 lub przez mikrosomalne flawoproteiny (*Cavender* 2001). Stwierdzano przyłączanie 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) do fosfolipidów. Nitrozowanie amin trzeciorzędowych przebiega znacznie wolniej w porównaniu z aminami drugorzędowymi, dlatego nie oczekuje się powstawania nitrozoamin (*Mirvish* 1975).

Wydalanie 2-(dietyloamino)etanolu następuje głównie przez nerki, natomiast wydalanie z powietrzem wydychanym i z kałem odgrywa rolę drugorzędą.

Po podaniu dożołądkowym ludziom 5,6 g chlorowodoru 2-(dietyloamino)etanolu około 25% 2-(dietyloamino)etanolu było wydalone z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 48 h (*Rosenberg* i in. 1949).

U szczurów, którym podawano z paszą (*Schulte* i in. 1972) znakowany ^{14}C chlorowodorek 2-(dietyloamino)etanolu, kinetyka wydalania z moczem zależała od wielkości podanej dawki. Po podaniu dawki 679 mg/kg m.c. 2-(dietyloamino)etanolu 40% dawki zostało wydalone z moczem po 6 h, a po 24 h – 58,5%, natomiast 90% badanej substancji po 10 dniach. Nieznaczną ilość znacznika stwierdzano jeszcze po 40 dniach. Po podaniu dawki 68 mg/kg m.c. 2-(dietyloamino)etanolu z moczem zostało wydalone 17,5 i 37,4% podanej dawki odpowiednio po 6 i 24 h. Powyżej 60% dawki było wydalone w postaci niezmienionej (około 96 h). W tym samym czasie zidentyfikowano następujące metabolity: 2-(etyloamino)etanol (około 1%), ester 2-dietyloaminowy kwasu fosforowego ($2 \div 8\%$), kwas dietyloaminooctowy (około 10%) i *N*-tlenek 2-(dietyloamino)etanolu (około $15 \div 19\%$). Czas półtrwania wynosił 19 h po dawce 679 mg/kg oraz 36 h po dawce 67,9 mg/kg.

W innym badaniu znakowany ^{14}C chlorowodorek 2-(dietyloamino)etanolu podawano szczurom dożylnie w dawce około 1,94 mg/kg m.c. i wówczas 19,9 i 42,2% całkowitej radioaktywności w moczu obserwowano po 24 i 48 h od podania. Dodatkowo 8,5 i 29,5% radioaktywności obserwowano w tym samym czasie w kale. Wydalanie z żółcią ^{14}C chlorowodoru 2-(dietyloamino)etanolu badano przez pierwsze 6 h i wynosiło ono 5% (*Michelot* i in. 1981).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Z powodu silnie zasadowego odczynu wodnych roztworów 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) jego pary powodują działanie drażniące lub żrące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych. Zasadowość wodnych roztworów 2-(dietyloamino)etanolu jest również przyczyną jego silnego działania drażniącego lub żrącego na skórę w postaci roztworów.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi na 2-(dietyloamino)etanol (DEAE).

U zwierząt powtarzane przez 14 tygodni narażenie na pary 2-(dietyloamino)etanolu o stężeniu powyżej 365 mg/m^3 (76 ppm) powodowało miejscowe działanie drażniące na oczy oraz górne drogi oddechowe. Ponieważ po narażeniu na 2-(dietyloamino)etanol o tym stężeniu nie obserwowano działania układowego, dlatego przyjęto stężenie 365 mg/m^3 (76 ppm) za wartość NOAEC dla działania układowego.

Wartość NOAEC dla działania miejscowego 2-(dietyloamino)etanolu wynosi 53 mg/m^3 (11 ppm), a przemijające objawy działania drażniącego obserwowane po narażeniu na 2-(dietyloamino)etanol o tym stężeniu uznano za zmiany adaptacyjne. Za wartość LOAEC związku

przyjęto najmniejsze stężenie 2-(dietyloamino)etanolu, po którym obserwowano zmiany w śluzówce nosa, tj. 120 mg/m³ (25 ppm).

Nie stwierdzono szkodliwego działania 2-(dietyloamino)etanolu na rozrodczość. W dobrze udokumentowanym badaniu działania teratogennego wyznaczono wartość NOAEC dla matek na poziomie 160 mg/m³ (33 ppm) oraz wartość NOAEC dla toksyczności rozwojowej na poziomie 486 mg/m³ (100 ppm). W badaniu embriotoksyczności 2-(dietyloamino)etanolu wartość NOEL wyznaczono na poziomie 100 mg/kg m.c. dla matek i działania embriotoksycznego.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) wynosi 50 mg/m³, nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). W Niemczech wartość MAK wynosi 24 mg/m³ na podstawie raportów BASF (DFG 2008). W ACGIH ustalono wartość TLV na poziomie 9,6 mg/m³ (2008), a za skutek krytyczny przyjęto działanie drażniące DEAE na górne drogi oddechowe oraz działanie na ośrodkowy układ nerwowy (drgawki). Podstawą do ustalenia wartości TLV 2-(dietyloamino)etanolu był 14-tygodniowy eksperyment na szczurach, w którym wyznaczono wartość NOAEL równą 50 mg/m³ i wartość LOAEL równą 120 mg/m³ (działanie drażniące na błony śluzowe nosa). Normatywy higieniczne 2-(dietyloamino)etanolu ustalone w różnych państwach przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Normatywy higieniczne 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) w różnych państwach (ACGIH 2008; DzU 2002 r. nr 217, poz. 1833; DzU 2005 r. nr 212, poz. 1769; DzU 2007 r. nr 161, poz. 1142; RTECS 2008; DFG 2008)

Państwo/organizacja/institucja	Normatyw higieniczny		Uwagi
	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	
Belgia (1993)	48	–	Sk
Dania (2002)	9,6	–	–
Finlandia (1999)	–	50	Sk
Francja (2006)	50	–	Sk
Szwecja (2005)	10	50	Sk
Niemcy (2005)	24	Grupa I(1)	Sk, grupa C
Holandia (2003)	9,6	–	Sk
Polska (1995)	50	–	Sk

cd. tab. 4.

Państwo/organizacja/institucja	Normatyw higieniczny		Uwagi
	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	
USA:			
– ACGIH (1994)	9,6	–	Sk
– NIOSH	50	–	Sk
– OSHA	50		Sk

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

I(1) – substancje, dla których działanie drażniące determinuje wartość MAK. Wartość MAK nie może być przekroczona.

C – substancje, w przypadku których nie oczekuje się uszkodzenia zarodków i płodów o wartości MAK lub DSB.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny działania 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE) przyjęto działanie drażniące związku na drogi oddechowe. Do wyznaczenia wartości NDS 2-(dietyloamino)etanolu przyjęto wartość NOAEC dla działania miejscowego na poziomie 53 mg/m³, którą wyznaczono podczas 14-tygodniowego badania przeprowadzonego na szczurach (*Hinz* 1992).

Do wyznaczenia wartości NDS 2-(dietyloamino)etanolu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacyjna (szczur jest bardziej wrażliwy niż człowiek)
- $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie 14-tygodniowe, działanie miejscowe)
- $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny (z uwagi na potencjalne działanie neurotoksyczne).

Obliczamy zatem wartość NDS, podstawiając do wzoru wartości przyjętych wcześniej współczynników niepewności:

$$\text{NDS} = 53 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2) \approx 13 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy przyjęcie stężenia 13 mg/m³ 2-(dietyloamino)etanolu za wartość NDS związku oraz stężenia 26 mg/m³ za wartość NDSCh ze względu na działanie drażniące związku. Normatyw substancji oznakowano literami „C” (substancja o działaniu żrącym) oraz „Sk” (substancja wchłania się przez skórę).

Podstawą do oznakowania literami „Sk” 2-(dietyloamino)etanolu było ustalenie wartości:

- współczynnika przenikania przez skórę człowieka na poziomie 3,44 mg/cm²/h
- LD₅₀ dla świnek morskich po podaniu na skórę na poziomie 885 mg/kg m.c.
- LD₅₀ dla królików na poziomie około 1100 mg/kg m.c.

Zaproponowane wartości dopuszczalnych stężeń 2-(dietyloamino)etanolu zabezpieczą także pracowników przed potencjalnym działaniem związku na układ nerwowy.

Podstawy proponowanej wartości DSB

Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-(dietyloamino)etanolu (DEAE).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA 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, ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

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, ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, aparat ochronny oczu oraz skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

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 działanie drażniące 2-(dietyloamino)etanolu na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2007) Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. 2-Diethylaminoethanol [komputerowa baza danych].

Amoore J.E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3, 272–290.

BASF AG (1969) Department of Toxicology [unpublished studies (XVIII/320)], [cyt. za: SIDS 2002].

BASF AG (1982) Department of Toxicology [unpublished studies (82/18)], [cyt. za: SIDS 2002].

BASF AG (1984) ZET/FC [unpublished data, report 184.0448.1], [cyt. za: SIDS 2002].

BASF AG (1985) Physikalisch-chemische Konstanten [unpublished study, report BRU 85.219], [cyt. za: SIDS 2002].

BASF AG (1987) Analytisches Labor [unpublished report, report BRU 87.262], [cyt. za: SIDS 2002].

BASF AG (1989) Department of Toxicology [unpublished studies (88/956)], [cyt. za: SIDS 2002].

Beilstein (2001) Handbook of organic chemistry. Beilstein-Institut fuer Literatur der Organischen Chemie. Frankfurt am Main.

Cavender F.L. (2001) *Patty's Toxicology* [Red.:] E. Bingham, B. Cahrssen, C.H. Powell. 5th ed. Vol. 4. New York, Aliphatic and Alicyclic Amines (chapter 56), 683–815.

Cornish H.H. (1965) Oral and inhalation toxicity of 2-diethylaminoethanol. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 26, 479–484.

Cornish H.H., Adefuin J. (1967) Effect of 2-*N*-mono and 2-*N*-diethylaminoethanol on normal and cholinecific rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 5, 327–332.

DFG (2008) List of MAK and BAT values 2008. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Weinheim, Wiley-VCH.

Exxon biomedical sciences (1990) Project Number 208618, Sponsored research by Synthetic Organic Chemicals Manufacturing Association, 3 May 1990 [cyt. za: SIDS 2002].

Exxon biomedical sciences (1991) Project No. 108634, Sponsored research by Synthetic Organic Chemicals Manufacturing Association, 11 Sept 1991 Exxon, 1990 [cyt. za: SIDS 2002].

- Fannick N., Lipscomb J., McManus K.* (1983) Health hazard evaluation report no. HETA-83-020-1351, Cincinnati, NIOSH [cyt. za: SIDS 2002].
- Fiserova-Bergerova V., Thomas P. J., Droz P. O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.
- Gadon M.E.* i in. (1994) New-onset asthma after exposure to the stream system additive 2-diethylaminoethanol. *J. Occup. Med.* 36, 623–626.
- Hartung R., Cornish H.H.* (1968) Cholinesterase inhibition in the acute toxicity of alkyl-substituted 2-aminoethanols. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 12, 486–494.
- Hills B., Lushniak B.* (1989) Health hazard evaluation report no. Cincinnati, NIOSH, HETA-89-057-2003 [cyt. za: SIDS 2002].
- Hinz J.P., Thomas J.A., Ben-Dyke R.* (1992) Evaluation of the inhalation toxicity of diethylethanolamine (DEEA) in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18, 418–424.
- HSDB (2009) [komputerowa baza danych].
- IUCLID (2009) [komputerowa baza danych dostępna w internecie: <http://ecb.jrc.it>].
- Koch R.* (1954) The toxicology of various theophylline compounds. Their derivatives and some solvents. [W:] TLV documentation "2-diethylaminoethanol". *Arzneim. Forsch.* 4, 649–654.
- Leung H.W., Blaszcak D.L.* (1998) The skin sensitization potential of four alkylalkanolamines. *Vet. Hum. Toxicol.* 40, 65–67.
- Leung H.W., Murphy S.R.* (1998) Developmental toxicity study in Sprague-Dawley rats by whole-body exposure to *N,N*-diethylethanolamine vapor. *J. Appl. Toxicol.* 18, 191–196.
- Life Science Research (1991a) Diethylaminoethanol. Assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of *Salmonella typhimurium* (the Ames test). Sponsored research by Synthetic Organic Chemicals Manufacturing Association. Report no. 91/SHG001/0251 [cyt. za: SIDS 2002].
- Life Science Research (1991b) Diethylaminoethanol. Investigation of mutagenic activity at the HPGRT locus in a Chinese hamster V79 cell mutation system. Sponsored research by Synthetic Organic Chemicals Manufacturing Association. Report No. 91/SHG002/0302 [cyt. za: SIDS 2002].
- Life Science Research (1991c) Diethylaminoethanol. Assessment of its ability to cause lethal DNA damage to strains of *Escherichia coli*. Sponsored research by Synthetic Organic Chemicals Manufacturing Association. Report No. 91/SHG004/0263 [cyt. za: SIDS 2002].
- Life Science Research (1991d) Diethylaminoethanol. Assessment of clastogenic action on bone marrow erythrocytes in the micronucleus test. Sponsored research by Synthetic Organic Chemicals Manufacturing Association. Report No. 91/SHG003/0321 [cyt. za: SIDS 2002].
- Lomonova G.V.* (1970) Toxicological data on dimethylaminoethanol and diethylaminoethanol. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 14(11), 52–53.
- Mirvish S.S.* (1975) Formation of *N*-nitroso compounds. Chemistry, kinetics and in vivo occurrence. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31, 325–351.
- Nakamura A.* i in. (1994) A new protocol and criteria for quantitative determination of sensitization potencies of chemicals by guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis* 31, 72–85.
- Potokar M.* i in. (1985) Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. *Food. Chem. Toxicol.* 23, 615–617.
- Rosenberg B.* i in. (1949) Studies on diethylaminoethanol. *J. Pharm. Exp. Ther.* 95, 18–27.
- RTECS (2009) [komputerowa baza danych, licencja IMP].
- Schulte K.E., Dreyman H., Möllmann H.* (1972) Resorption, Verteilung in den Organen und Metabolisierung von Diethylaminoethanol nach oraler Applikation an Ratten. *Arzneim-Forsch* 22, 1381–1390.
- SIDS (2002) Initial assessment report for SIAM. 15 Boston, USA, 22–25 October.
- Smyth H.F. Jr.* (1964) Unpublished study, from personal communication with TLV committee member, as cited in ACGIH's Documentation of TLV, 1986. 5th ed., Cincinnati, 2-diethylaminoethanol, Nov. 1964, 198.

Smyth H.F. Jr., Carpenter C.P. (1944) The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol. 26, 269–273.

Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Bydgoszczy (2007) Główny Inspektor Sanitarny [dane niepublikowane].

TSCATS (1990) OTS 0530455, New Doc. I. D. 88-900000214, containing a report dated December 30, 1966 (1 year dog study) and July 31, 1967 (2 year rat study) for Pennsalt Chem. Corp., Date Produced 8/02/90, Atochem N. America, Inc.

TSCATS (1997) OTS0559210, New Doc. ID 89980000077, Date Produced 11/12/97. Elf Atochem North America.

TSCATS (1984) OTS 0000996, Doc. ID. FYI-OTS-0794-0996, Mellon Institute of Industrial Research for Union Carbide Corp.3-02-84.

Zeiger E. i in. (1987) *Salmonella mutagenicity* tests: III. Results from the testing of 255 Chemicals. Environ. Mutagen. 9, Suppl. 9, 1–110.

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 ze zm.: DzU 2005 r. nr 212, poz. 1769; DzU 2007 r. nr 161, poz. 1142; zm. DzU 2009 r. nr 105, poz. 873.

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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006, zwane rozporządzeniem CLP. DzU UE L 353.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

2-Diethylaminoethanol

A b s t r a c t

2-Diethylaminoethanol is a colorless, light yellowish organic flammable liquid with an amine-like odor. The hygroscopic substance is miscible with water in all proportions. The vapor pressure is about 1.8 hPa at 20 °C.

2-Diethylaminoethanol is rapidly absorbed via the oral route. It is presumably absorbed by dermal and inhalation routes of administration. The LD50 for the rat after oral administration was 1320 mg/kg bw. The main clinical signs described were apathy and dyspnea. After inhalation of vapors of 2-diethylaminoethanol an LC50 of 4600 mg/m³/4 h was estimated in rats. Severe signs of irritation were observed, e.g. mucous membrane irritation and dyspnea. A dermal LD50 in guinea pigs was reported to be 885 mg/kg bw.

2-Diethylaminoethanol was corrosive to the skin of rabbits; since the pH was measured to be 11.5 (100 g/l) at 20 °C. The potential for severe damage to the eyes can be expected. 2-Diethylaminoethanol was not sensitizing to the skin in studies with guinea pigs.

Repeated exposure of rats to 2-diethylaminoethanol vapors (up to 365 mg/m³) for 14 weeks caused local toxicity (irritation) at the site of contact, namely, the upper respiratory tract and the eyes; however, systemic toxicity was not observed (NOAEC, systemic toxicity, 365 mg/m³ or 76 ppm). After inhalation exposure, the main symptom described was respiratory irritation which led to noises called rales and irritation of the eyes. The LOAEC for local toxicity (irritation) to the respiratory tract was 120 mg/m³ (25 ppm) and the NOAEC for local toxicity was 53 mg/m³ (10 ppm) based on histopathological effects in the nasal cavity. 2-Diethylaminoethanol

gave no evidence of *in vitro* mutagenic activity nor *in vivo* clastogenic potential. Repeated exposure of rats to 2-diethylaminoethanol vapors (365 mg/m³) for 14 weeks did not cause any adverse effects to the reproductive organs when administered by inhalation. In pregnant rats even the highest concentration tested of 486 mg/m³, which already produced maternally toxic effects, did not lead to adverse developmental effects. In a limited study, 2-diethylaminoethanol was not carcinogenic in rats when given by feed (tested up to approximately 11-400 mg/kg/day).

In setting exposure limits, the results of a subchronic inhalation exposure in rats were considered. Based on the NOAEC value for histopathological effects in the nasal cavity (53 mg/m³) and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value was calculated at 13 mg/m³. The MAC (TWA) and MAC (STEL) values of 13 mg/m³ and 26 mg/m³, respectively were suggested. Because 2-diethylaminoethanol has been shown to penetrate the skin in amounts sufficient to induce systemic toxicity and exerts reproductive toxicity, a skin (Sk) and corrosive (C) notations are considered appropriate.