

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

Eter bis(2-metoksyetylowy)

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 10 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

Ft – substancja o działaniu toksycznym na płód

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 22. 06.2010

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.10.2010

Słowa kluczowe: eter bis(2-metoksyetylowy), glikol dietylenowy eteru dimetylowego, diglym, NDS.

Keywords: bis(2-methoxyethyl) ether, diethylene glykol dimethyl ether, diglyme, MAC, OEL.

Eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) jest bezbarwną, przezroczystą cieczą o słabym aromatycznym zapachu, produkowaną w Europie w ilości ponad 1000 t rocznie. Substancja jest stosowana jako rozpuszczalnik w: przemyśle półprzewodników, farb i lakierów samochodowych, barwników do tekstyliów oraz w produkcji tworzyw sztucznych. Eter bis(2-metoksyetylowy) znajduje się w Europejskim Rejestrze Składników Kosmetyków w kategorii rozpuszczalników.

Zgodnie z danymi European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) stężenie eteru bis(2-metoksyetylowego) w powietrzu środowiska pracy podczas produkcji wynosiło $0,06 \div 0,36$ mg/m³, w przemyśle półprzewodników $0,06 \div 3,1$ mg/m³, a podczas profesjonalnego malowania – $9,5 \div 31$ mg/m³, natomiast stężenia maksymalne osiągały wartości około 210 mg/m³.

Na podstawie analizy wyników doświadczeń zamieszczonych w piśmiennictwie można stwierdzić, że zarówno w badaniach wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych (szczurach, myszach i królikach), jak i obserwacjach ludzi narażanych zawodowo na eter bis(2-metoksyetylowy), związek działa toksycznie na płodność (jest przyczyną toksyczności rozwojowej) oraz jest hematotoksyczny. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od

¹ Propozycja wartości NDS eteru bis(2-metoksyetylowego) została w 2010 r. przedłożona ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 79) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania stężenia eteru bis(2-metoksyetylowego) w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011, nr 1(67).

wielkości narażenia ludzi na eter bis(2-metoksyetylowy). W badaniach epidemiologicznych zwykle brakuje informacji o wielkościach stężeń, na jakie ludzie byli narażeni w środowisku pracy, a dostępne informacje odnoszą się najczęściej do narażenia łącznego z innymi eterami glikolowymi.

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) eteru bis(2-metoksyetylowego). W 2005 r. ustalono w Niemczech wartość MAK wynoszącą 28 mg/m³ (5 ppm). Za skutek krytyczny przyjęto embriotoksyczne działanie eteru bis(2-metoksyetylowego) oraz zaburzenia płodności.

Do wyliczenia wartości NDS eteru bis(2-metoksyetylowego) przyjęto wartość NOAEL wyznaczoną na grupie 20 samców szczura CD, które narażano przez 2 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) na związek o stężeniach: 0; 17,3; 55,2 lub 167 mg/m³ (0, 3,1; 9,9; 30 lub 98 ppm). U zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu 547 mg/m³ (98 ppm) obserwowano: nieznaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała, zanik jąder oraz uszkodzenia plemników i komórek najądrza. Nie obserwowano zmian związanych z narażeniem na związek o stężeniu ≤ 167 mg/m³ (30 ppm). Po przyjęciu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano przyjęcie stężenia 10 mg/m³ za wartość NDS eteru bis(2-metoksyetylowego) bez ustalania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), gdyż substancja nie działa drażniąco. Normatyw oznakowano literami „Ft” – substancja fetotoksyczna oraz „Sk” – substancja wchłania się przez skórę. Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie umożliwiających ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) eteru bis(2-metoksyetylowego).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME), (DFG 1994):

- | | |
|-----------------------|---|
| – wzór sumaryczny | C ₆ H ₁₄ O ₃ |
| – wzór strukturalny | H ₃ C – O – CH ₂ – CH ₂ – O – CH ₂ – CH ₂ – O – CH ₃ |
| – nazwa chemiczna | eter bis(2-metoksyetylowy) |
| – numer CAS | 111-96-6 |
| – nazwa chemiczna CAS | 1,1'-oxybis(2-methoxyethane) |
| – numer WE | 203-924-4 |
| – numer indeksowy | 603-139-00-0 |
| – synonimy: | DEGDME; glikol dietylenowy eteru dimetylowego; eter bis(2-metoksyetylowy); 2,2'-oksybisetanol; (2-metoksyetyl) eter; 2,5,8-trioksanonan; 2-(2-metoksyetoksy)-1-metoksyetan; di(2-metoksyetyl) eter; diglycol methyl ether |
| – nazwy handlowe: | diglyme; dimethyl carbitol, dimethyl digol; glyme 2; glyme 3; methyl diglyme; poly solv; diglym. |

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME), (ChemIDPlus 2009; DFG 1994; HSDB 2009):

- | | |
|-------------------------|--|
| – postać | bezbarwna, przezroczysta ciecz o słabym aromatycznym zapachu |
| – masa cząsteczkowa | 134,18 |
| – temperatura topnienia | -64 °C |

– temperatura wrzenia	155 ÷ 165 °C
– prężność pary	2,96 mmHg, tj. około 3,94 hPa (w temp. 25 °C) 2,3 hPa (w temp. 20 °C)
– gęstość	0,94 g/cm ³
– gęstość par	5,6 (powietrze = 1)
– lepkość	1,089 cP (w temp. 20 °C)
– współczynnik podziału oktanol/woda	logPow: -0,36
– temperatura zapłonu	70 °C (metoda tygła zamkniętego)
– temperatura samozapłonu	205 °C
– granice stężeń wybuchowych z powietrzem:	dolna 1,5% v/v, górna 17,4% v/v
– stabilność i reaktywność	wybuchowa ciecz; podczas długotrwałego przechowywania może tworzyć wybuchowe nadtlenki; rozpuszcza kopolimery chlorku winylu, polimetakrylany, polistyren, polichloropren, octan celulozy, borowodorki, nie rozpuszcza gumy i polietenu
– rozpuszczalność	miesza się z wodą, tworząc mieszaninę azeotropową o stężeniu 23% wag. eteru bis(2-metoksyetylowego) i 77% wody; miesza się z alkoholem, eterem, węglowodorami, rozpuszcza się w benzenie
– stała Henry'ego	5,23*10 ⁻⁷ atm·m ³ /mol w temp. 25 °C; 0,041 Pa·m ³ /mol
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 5,6 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,18 ppm.

Eter bis(2-metoksyetylowy) – zgodnie z tabelą 3.2. zał. VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r. (L 353) – zaklasyfikowano jako: R10; R19; Repro. Kat. 2; R60-61.

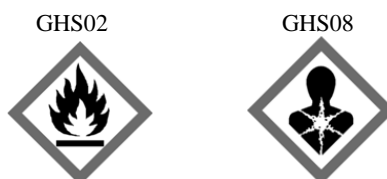
Symbole te oznaczają:

- R10 – produkt łatwopalny
- R19 – może tworzyć wybuchowe nadtlenki
- R60 – może upośledzać płodność
- R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Repro. Kat. 2 – substancje, które rozpatruje się jako działające szkodliwie na funkcje rozrodcze człowieka.

Eter bis(2-metoksyetylowy) – zgodnie z wykazem zharmonizowanej klasyfikacji oraz oznakowania substancji stwarzających zagrożenie (tabela 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008) – zaklasyfikowano jako:

- Flam. Liq. 3 – substancja ciekła łatwopalna kat. 3.
- H226 – łatwopalna ciecz i pary
- Repr. 1.B – działanie szkodliwe na rozrodczość kat. 1.B
- H360FD – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki (podać szczególny skutek, jeżeli jest znany, podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia)
- EUH019 – może tworzyć wybuchowe nadtlenki.

Eter bis(2-metoksyetylowy) został także oznakowany piktogramami (rys. 1.).



Rys. 1. Kody 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

Eter bis(2-metoksyetylowy) jest produkowany w reakcji syntezy eteru Williamsona, w systemie zamkniętym podczas katalitycznej konwersji eteru dimetylowego i tlenku etylenu pod ciśnieniem $1000 \div 1500$ Pa, w temperaturze $50 \div 60$ °C. W 1982 r. około 47 200 t diglymu wyprodukowano w USA oraz około 400 t w Niemczech. Obecnie w Europie produkcja przewyższa 1000 t rocznie (substancja HPV, *high-production-volume*), (CICAD 2002; HSDB 2009). Wykaz producentów eteru bis(2-metoksyetylowego) zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wykaz producentów eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME), (ESIS 2009)

Zakład	Miasto	Państwo
CHEMIMPO BV	5222 BP 'S-HERTOGENBOSCH	Holandia
CLARIANT GMBH	65926 FRANKFURT AM MAIN	Niemcy
EIGENMANN & VERONELLI S.P.A.	20017 RHO (MI)	Włochy
HOECHST AG	65903 FRANKFURT/MAIN	Niemcy
ICI CHEMICALS & POLYMERS LIMITED	WA7 4QF RUNCORN, CHESHIRE	Wielka Brytania
SYLACHIM DIVISION SOCHIBO	92357 LE PLESSIS ROBINSON	Francja

Eter bis(2-metoksyetylowy) jest stosowany jako: rozpuszczalnik, głównie w przemyśle półprzewodników, farb i lakierów samochodowych, barwników do tekstyliów, odczynnik Grignarda, w reakcjach chemicznych ze związkami metali i związkami organometalicznymi, w produkcji tworzyw sztucznych oraz w reakcjach polimeryzacji izoprenu i styrenu. Eter bis(2-metoksyetylowy) znajduje się w Europejskim Rejestrze Składników Kosmetyków w kategorii rozpuszczalników.

Zgodnie z danymi European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) stężenie eteru bis(2-metoksyetylowego) w powietrzu środowiska pracy podczas produkcji wynosiło $0,06 \div 0,36$ mg/m³, w przemyśle półprzewodników $0,06 \div 3,1$ mg/m³, natomiast podczas profesjonalnego malowania $9,5 \div 31$ mg/m³, a stężenia maksymalne osiągały wartości około 210 mg/m³ (CICAD 2002).

Narażenie przez skórę oszacowano za pomocą modelu EASE (*estimation and assessment of substance exposure*) na 0,1 mg/cm²/dzień, przy założeniu, że pracownicy mają incydentalny kontakt z substancją podczas operacji czyszczenia i obsługi wyposażenia.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności ostrej eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) u ludzi.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności przewlekłej eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się informacje dotyczące narażenia przemysłowego na eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) wyłącznie z innymi rozpuszczalnikami, dlatego zostały opisane w rozdziale „Działanie łączne”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) nie został zaklasyfikowany jako działający szkodliwie przez drogi oddechowe, po połknięciu oraz w kontakcie ze skórą.

U szczurów narażonych na pary eteru bis(2-metoksyetylowego) o stężeniu 741,6 mg/m³ przez 4 h obserwowano zmiany w wątrobie, nerkach i pęcherzu moczowym (RTECS 2009). Wszystkie szczury przeżyły narażenie na pary nasycone DEGDME generowane w pokojowej temperaturze (22 °C około 10 mg/l), (Hoechst 1979c). Wartość LC₅₀ dla związku wyznaczono na poziomie > 10 mg/l/7 h.

Wartość LD₅₀ dla szczura po podaniu dożołądkowym wynosi 4760 mg/kg m.c. (Hoechst 1979a) oraz dla myszy 2978 mg/kg (*Plasterer* i in. 1985). Objawy kliniczne narażenia obejmowały zmiany w zachowaniu (ogólne zmniejszenie aktywności, nerwowość, niepokój, niezborność ruchową i senność) oraz zaburzenia oddychania i zmniejszenie masy ciała. U zwierząt, które padły, stwierdzono zmiany w wątrobie i nerkach.

Wartość LD₁₆ (oznacza dawkę substancji, która po wchłonięciu powoduje padnięcie 16% określonego gatunku zwierząt) dla szczura po podaniu dożołądkowym wyznaczono na poziomie 4800 mg/kg, a dla myszy 5300 mg/kg.

Eter bis(2-metoksyetylowy) wykazywał słabe działanie drażniące na skórę królika po aplikacji 0,5 ml nierozcieńczonego roztworu na skórę (pod opatrunek lub częściowo pod opatrunek) i obserwacji po: 1, 4 lub 24 h po nanoszeniu. Zakroplenie 0,1 ml czystej substancji do worka spojówkowego królika spowodowało słabe podrażnienie spojówek (Hoechst 1979b; RTECS 2009).

Pięć grup szczurów CD, 20 samców (186 ÷ 273 g) i 10 samic (169 ÷ 209 g) w grupie, narażano inhalacyjnie tylko przez nos na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach: 0; 614; 2065 lub 6138 mg/m³ (0; 110; 370 lub 1100 ppm) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 2 tygodnie. Okres obserwacji

wynosił maksymalnie 84 dni (samce). Niektóre zwierzęta były zabijane w 14. lub 42. dniu od zakończenia narażenia. W celu porównania jedna grupa szczurów stanowiła grupę kontrolną pozytywną i była narażana na 2-metoksyetanol o stężeniu około 930 mg/m³ (300 ppm). Przeprowadzono badania: moczu, krwi oraz badanie histopatologiczne narządów wewnętrznych. U zwierząt narażonych na związek o największym stężeniu (6138 mg/m³) obserwowano niekorzystne działanie związku na: morfologię krwi, szpik kostny (zanik komórek) oraz zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy. W tabeli 2. zamieszczono dane dotyczące m.in.: obniżenia hematokrytu, poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów, limfocytów i płytek krwi z zaznaczeniem, które wartości są znamienne w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej. U siedmiu samców narażonych na związek o największym stężeniu obserwowano wyciek z oczu, a u 17 samców i 1 samicy wystąpiła biegunka. Zmiany te miały charakter przejściowy. Dwa szczury z tej grupy padły podczas narażenia. Przyrost masy ciała u samców był znamienne mniejszy we wszystkich badanych grupach podczas trwania narażenia. Masa szczurów narażanych na 2-metoksyetanol (2-ME) była większa niż szczurów narażanych na związek o stężeniu 2065 mg/m³, tj. 370 ppm, ale mniejsza niż w grupie narażonej na związek o stężeniu 6138 mg/m³, tj. 1100 ppm. Średnia masa ciała zwierząt była porównywalna ze zwierzętami z grupy kontrolnej, od 14. dnia narażenia w grupie narażonej na związek o najmniejszym stężeniu, od 28. dnia w grupie narażonej na związek o stężeniu 2065 mg/m³ (370 ppm) i od 42. dnia w grupie narażonej na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniu 6138 mg/m³ (1100 ppm) oraz w grupie dodatniej kontroli. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przyroście masy ciała u samic podczas trwania eksperymentu. U samców nawet najmniejsze stężenie powodowało zmiany w jądrach oraz zaburzenia spermatogenezy. Po narażeniu na związek o stężeniach 614 oraz 2065 mg/m³, tj. 110 i 370 ppm skutki były odwracalne w ciągu 84 dni, podczas gdy narażenie na związek o największym stężeniu powodowało istotnie statystycznie zmniejszenie masy jąder i najądrzy wykrywane nawet pod koniec okresu narażenia. W kilku przypadkach u samców w układzie rozrodczym obserwowano: zanik jąder, uszkodzenia plemników ze zmniejszeniem liczby plemników, zanik napletka, prostaty oraz pęcherzyków nasiennych. Zmiany w jądrach były słabiej zaznaczone niż w przypadku narażenia zwierząt na 2-metoksyetanol (kontrola dodatnia). W przypadku samic stężenie 2065 mg/m³ (370 ppm) przyjęto za wartość NOEL dla działania układowego eteru bis(2-metoksyetylowego), natomiast dla samców nie wyznaczono wartości NOEL (< 614 mg/m³, tj. 110 ppm), (Valentine 1999; DuPont 1988b; Lee i in. 1989).

Tabela 2.

Wyniki badania krwi po narażeniu powtarzanym szczurów na eter bis(2-metoksyetylowy), (wartości średnie)^a, (DEGDME), (Valentine 1999; DuPont 1988b; Lee i in. 1989)

Substancja badana/ parametr	Płeć	Grupa kontrola		Eter bis(2-metoksyetylowy)						2-Metoksyetanol	
		0 ppm		614 mg/m ³ (110 ppm)		2065 mg/m ³ (370 ppm)		6138 mg/m ³ (1100 ppm)		933 mg/m ³ (300 ppm)	
		d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c
Erytrocyty (· 10 ⁶ µl)	M	7,32 (0,23)	7,28 (0,31)	7,22 (0,25)	7,13 (0,33)	7,37 (0,54)	7,29 (0,29)	6,33 ^d (0,46)	7,12 (0,17)	6,99 (0,38)	7,40 (0,42)
	F	7,71 (0,31)	7,42 (0,32)	7,52 (0,43)	7,38 (0,28)	7,28 (0,34)	7,34 (0,31)	6,39 (0,61)	7,31 (0,38)	7,00 ^d (0,15)	7,00 (0,39)
Hemoglobina (g/dl)	M	14,5 (0,4)	13,9 (0,5)	14,6 (0,5)	13,6 (0,7)	14,1 (0,7)	13,9 (0,5)	12,3 ^d (0,7)	13,7 (0,1)	13,4 (0,9)	14,1 (0,6)
	F	14,9 (0,5)	14,4 (0,4)	14,5 (0,8)	14,1 (0,6)	14,0 (0,5)	14,1 (0,4)	12,3 ^d (0,9)	13,6 (0,8)	13,4 ^d (0,2)	13,4 (0,5)

cd. tab. 2.

Substancja badana/ parametr	Płeć	Grupa kontrola		Eter bis(2-metoksyetylowy)						2-Metoksyetanol	
		0 ppm		614 mg/m ³ (110 ppm)		2065 mg/m ³ (370 ppm)		6138 mg/m ³ (1100 ppm)		933 mg/m ³ (300 ppm)	
		d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c	d10 ^b	R14 ^c
Leukocyty (· 10 ³ μl)	M	14,9 (0,9)	16,3 (1,1)	11,1 ^d (2,8)	14,6 (2,3)	10,5 ^d (3,4)	15,8 (5,4)	4,7 ^d (1,0)	12,0 (2,4)	7,8 ^d (1,4)	13,9 (3,6)
	F	14,8 (3,7)	16,6 (4,7)	12,9 (2,5)	12,0 (3,1)	15,8 (5,4)	14,1 (2,3)	4,8 (1,7)	9,5 ^d (1,1)	8,0 ^d (1,6)	15,5 (2,9)
Płytki (· 10 ³ μl)	M	1280 (250)	1053 (140)	1158 (279)	1060 (100)	1323 (249)	781 ^d (55)	961 (261)	486 ^d (77)	1196 (296)	853 (236)
	F	1179 (246)	1063 (134)	1099 (50)	1058 (194)	1555 ^d (159)	1024 (283)	1147 (240)	520 ^d (100)	1184 (256)	828 (106)
Neutrofile (WBC · %)	M	2252 (1235)	2806 (580)	1530 (472)	3381 (137)	2057 (1125)	3681 (2220)	1183 (657)	3495 (861)	1013 (668)	3064 (920)
	F	3567 (1947)	3034 (1349)	1631 ^d (711)	1864 (333)	2186 (909)	2569 (1056)	428 ^d (153)	2493 (1036)	697 ^d (307)	3895 (1989)
Limfocyty (WBL · %)	M	11534 (1163)	11566 (840)	8864 (2162)	10638 (1775)	7822 ^d (2922)	10923 (2952)	3299 ^d (668)	7552 (2377)	6145 ^d (927)	9012 (3277)
	F	10315 (2635)	11492 (3657)	10803 (2298)	8936 (2725)	12360 (3859)	10518 (2566)	4232 ^d (1782)	6214 ^d (495)	6832 (1290)	10418 (1345)
Monocyty (WBC · %)	M	836 (371)	1600 (710)	456 (318)	469 ^d (463)	427 (242)	1081 (599)	119 ^d (146)	845 (310)	487 (274)	1658 (863)
	F	716 (20)	1201 (633)	358 (265)	905 (409)	869 (677)	670 (334)	70 ^d (26)	651 (343)	271 ^d (186)	777 (327)

Objaśnienia:

^a Wartości w nawiasach określają odchylenie standardowe.

^b Narażenie 10-dniowe.

^c 14. dzień rekonwalescencji.

^d Statystycznie istotne w porównaniu do wyników z grupy kontrolnej.

Grupę dwudziestu samców szczura CD narażano przez 2 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach: 0; 16; 7; 55,8; 167 lub 558 mg/m³ (0; 3,1; 9,9; 30; 98 ppm). Po narażeniu na związek o największym stężeniu obserwowano: nieznaczną redukcję przyrostu masy ciała, jąder oraz uszkodzenia plemników i komórek najądrza. Nie obserwowano zmian związanych z narażeniem na związek o stężeniu ≤ 167 mg/m³ (30 ppm), (DuPont 1989). Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL eteru bis(2-metoksyetylowego).

Na eter bis(2-metoksyetylowy) narażano 4 samce i 4 samice szczurów Alderley-Park o stężeniach 1116 lub 3348 mg/m³ (200 lub 600 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 3 tygodnie. U zwierząt przeprowadzono badania: moczu, krwi oraz badanie histopatologiczne narządów wewnętrznych. Po narażeniu na związek o stężeniu 3348 mg/m³ stwierdzono nierównomierny przyrost masy ciała, krwotoki do nadnerczy oraz zanik grasicy. W przeciwieństwie do badań DuPonta nie stwierdzono niekorzystnego działania związku na morfologię krwi. Stężenie 1116 mg/m³ było tolerowane bez objawów narażenia (Gage 1970). W tabeli 3. przedstawiono toksyczność ostrą i przedłużoną eteru bis(2-metoksyetylowego) po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych.

Tabela 3.

Toksyczność ostra i przedłużona eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) u szczurów po inhalacyjnym narażeniu

Stężenie DEGDME		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
mg/m ³	ppm			
1116	200	6 h/dzień,	tolerowane narażenie bez symptomów narażenia	<i>Gage</i> 1970
3348	600	5 dni/tydzień przez 3 tygodnie	nierównomierny przyrost masy ciała, krwotoki do nadnerczy, zanik grasicy; nie stwierdzono niekorzystnego działania na morfologię krwi	
614;	110	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu,	statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała; u samców odwracalne w ciągu 84 dni zmiany w jądrach oraz zaburzenia spermatogenezy	<i>Valentine</i> i in. 1999; DuPont 1988b; <i>Lee</i> i in. 1989
2065	370	przez 2 tygodnie	u samic stężenie 2065 mg/m ³ (370 ppm) przyjęto za NOEL dla działania układowego DEGDME	
6138	1100		statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała; niekorzystne działanie na morfologię krwi (m.in. obniżenie hematokrytu, poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów, limfocytów i płytek krwi), szpik kostny (zanik komórek) oraz zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy. Przejściowy wyciek z oczu u 7 samców, przemijająca biegunka u 17 samców i 1 samicy. Padnięcia 2 szczurów. U samców stwierdzono znamienne zmiany w jądrach oraz zaburzenia spermatogenezy, znamienne zmniejszenie masy jąder i najądrza nadal wykrywane pod koniec 84. dnia obserwacji; w kilku przypadkach miały miejsce zaawansowane zmiany w układzie rozrodczym samców: zanik jąder, uszkodzenia plemników i zmniejszenie liczby plemników, zanik napletka, prostaty, pęcherzyków nasiennych	
16,7	3.1	6 h/dzień,	nie obserwowano zmian związanych z narażeniem,	DuPont 1989
55,8	9,9	5 dni w tygodniu,	wartość NOAEL ≤ 167 mg/m ³ , tj. 30 ppm	
167	30	przez 2 tygodnie		
558	98		nieznaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała, zanik jąder, uszkodzenia plemników i komórek najądrza	

Po podaniu dożołądkowym eteru bis(2-metoksyetylowego) w dawkach: 335; 670; 1340; 2680 lub 5360 mg/kg m.c./dzień grupie 10 myszy samic CD-1 przez 8 dni, maksymalna dawka tolerowana wynosiła (MTD) 3000 mg/kg m.c./dzień (NIOSH 1983; *Plasterer* i in. 1985).

Nie stwierdzono zmian w: masie ciała, badanych parametrach morfologii krwi, masie jąder i masie pęcherzyków nasiennych u czterech samców myszy JCL-ICR, którym podawano 2% (około 7000 mg/kg) eteru bis(2-metoksyetylowego) z wodą do picia codziennie przez 25 dni (*Nagano* i in. 1984).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Rezultaty badań (DEGDME) w warunkach *in vitro* przedstawiono w tabeli 4. W badaniach tych eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) nie wykazywał działania genotoksycznego w kilku testach mutacji genowych w obecności egzogenego układu aktywującego (S9) uzyskanego z wątroby szczura lub chomika oraz w przypadku braku układu aktywującego (Hoechst 1979d; 1979e; *McGregor* i in. 1983; *Mortelmans* i in. 1986).

Wynik negatywny uzyskano w teście nieplanowej syntezy DNA z użyciem fibroblastów ludzkich embrionów (*McGregor* i in. 1983).

Tabela 4.

Genotoksyczność eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) w testach w warunkach *in vitro*

Test	Szczep/typ komórek	Badane stężenie	Rezultat		Uwagi	Piśmiennictwo
			-S9	+S9		
<i>Salmonella</i> test mutacji genowych	szczep TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0,3 ÷ 100 µl na płytkę	-	+/-	cytotoksyczny w 100 µl na płytkę	<i>McGregor</i> i in. 1983
<i>Salmonella</i> test mutacji genowych	szczep TA1538, TA98, TA100	20 ÷ 70 µl na płytkę	nie badano	-	nie wykazano cytotoksyczności	<i>McGregor</i> i in. 1983
<i>Salmonella</i> test mutacji genowych	szczep TA1535, TA1538, TA98, TA100	0,01 ÷ 10 mg na płytkę	-	-	nie wykazano cytotoksyczności	<i>Mortelmans</i> i in. 1986
<i>Salmonella</i> test mutacji genowych	szczep TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0,005 ÷ 50 µl na płytkę	-	+/-	cytotoksyczny w 25 i 50 µl na płytkę	Hoechst 1979d,e
Nieplanowa synteza DNA	fibroblasty embrionów ludzkich	0,148 ÷ 19 mg/ml	-	+/-	nie wykazano cytotoksyczności	<i>McGregor</i> i in. 1983

W badaniach wykonanych w warunkach *in vivo* eter bis(2-metoksyetylowy) nie indukował aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego w grupie 10 samic i 10 samców szczurów CD narażanych na związek o stężeniu 1395 lub 5580 mg/m³ (250 lub 1000 ppm) 7 h/dzień przez 1 lub 5 dni (*McGregor* i in. 1983).

W badaniach po 4-dniowym narażeniu myszy na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach: 0; 1395 lub 5580 mg/m³ (0, 250 lub 1000 ppm) zaobserwowano wzrost przypadków dominujących mutacji letalnych (*McGregor* i in. 1983). Niejednoznaczne były także wyniki badania recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią wykonane po narażeniu *Drosophila melanogaster* na związek o stężeniu 1395 mg/m³ (250 ppm) przez 2,75 h z powodu dużej śmiertelności w grupie kontrolnej (*McGregor* 1983).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Narażenie inhalacyjne

Najwięcej informacji o wpływie eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) na rozrodczość pochodzi z doświadczeń wykonanych na samcach szczurów po inhalacyjnym narażeniu.

Grupy 20 szczurów samców Crl:CD narażano na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach: 0; 614; 2065 lub 6138 mg/m³ (0; 110; 370 lub 1100 ppm) 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 2 tygodnie. Szczury zabijano po 10 dniach narażenia i w 14., 42. lub 84. dniu po zakończeniu narażenia. Przyrost masy ciała zwierząt zależał od wielkości stężenia związku i zmniejszał się wraz ze zwiększeniem stężenia. Po narażeniu na związek o stężeniach 2065 i 6138 mg/m³ (370 i 1100 ppm) była zmniejszona bezwzględna masa: jąder, najądrzy, pęcherzyka nasiennego, gruczołu krokowego, a po narażeniu na związek o stężeniu 6138 mg/m³ (1100 ppm) była zmniejszona względna masa jąder. Uszkodzenia gamety specyficzne dla fazy spermatogenezy zależały od wielkości dawki i czasu narażenia: związek o stężeniu 614 mg/m³ (110 ppm) powodował zaburzenia dotyczące spermatocytów pachytenowych i podziału mejotycznego w fazie spermatogenezy XII i XIV; związek o stężeniu 2065 mg/m³ (370 ppm) powodował uszkodzenia podobne jak o stężeniu 614 mg/m³ (110 ppm), ale spermatydy w fazie spermatogenezy I–VIII były uszkodzone; związek o stężeniu 6138 mg/m³ (1100 ppm) powodował zanik jąder we wszystkich fazach spermatogenezy. Skutki narażenia były odwracalne w ciągu 84 dni po narażeniu zwierząt na związek o stężeniach 614 lub 2065 mg/m³ (110 lub 370 ppm), a nieodwracalne, gdy stężenie związku wynosiło 6138 mg/m³ (1100 ppm), (DuPont 1988b; Lee i in. 1989; Valentine i in. 1999).

W celu wyznaczenia wartości NOAEL dla działania związku na jądra szczurów przeprowadzono drugie badanie wg tego samego schematu, lecz z narażeniem na związek o mniejszych stężeniach eteru bis(2-metoksyetylowego): 0; 16,7; 55,8; 167 lub 558 mg/m³ (0; 3; 10; 30 lub 100 ppm), (mierzone stężenia: 0, 3,1; 9,9; 30 i 98 ppm, co odpowiada: 0, 17,3; 55,2; 167 i 547 mg/m³). Okres obserwacji wynosił 14 dni po zakończeniu narażenia. Średnia masa ciała szczurów narażonych na związek o stężeniu 558 mg/m³ (100 ppm) była znamiennej mniejsza niż w grupie kontrolnej pod koniec okresu narażenia. Masa jąder, pęcherzyków nasiennych, gruczołu krokowego i najądrzy była podobna odpowiednio do masy tych narządów w grupie kontrolnej. W badaniu mikroskopowym jąder stwierdzono minimalny lub łagodny zanik jąder w grupie narażonej na związek o stężeniu 558 mg/m³ (100 ppm). W tabeli 5. pokazano, że niektóre skutki narażenia, jak: obecność nieprawidłowych plemników w najądrzu, występowanie ziarniniaka nasiennego (*spermatie granulom*) w najądrzu czy zapalenie gruczołu krokowego, obserwowano także po narażeniu na związek o mniejszych stężeniach powyżej 55,8 mg/m³ (10 ppm) pod koniec narażenia i również po 14 dniach rekonwalescencji. Większość zmian była łagodna i występowała u 1/10 zwierząt. Jakkolwiek nie jest jasne czy obserwowane zmiany występowały u różnych zwierząt, czy u tych samych. Odnosząc uzyskane wyniki do kontroli historycznej badań prowadzonych w laboratorium, autorzy tego badania przyjmują stężenie 167 mg/m³ (30 ppm) eteru bis(2-metoksyetylowego) za wartość NOAEL (DuPont 1989).

Tabela 5.

Skutki działania eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) na układ rozrodczy samców szczura (DuPont 1989)

Skutki	Dzień ^a	0 mg/m ³ ppm	16,7 mg/m ³ 3 ppm	55,8 mg/m ³ 10 ppm	167 mg/m ³ 30 ppm	558 mg/m ³ 100 ppm
Przyrost masy ciała (g)						
	1. ÷ 12.	63,4	58,1	57,4	57,1	51,2 statystycznie znamienne

cd. tab. 5.

Skutki	Dzień ^a	0 mg/m ³ ppm	16,7 mg/m ³ 3 ppm	55,8 mg/m ³ 10 ppm	167 mg/m ³ 30 ppm	558 mg/m ³ 100 ppm
	15. ÷ 26.	68,8	70,0	68,2	64,5	62,8
Liczba zwierząt, u których obserwowano zmiany, ciężkość zmian						
Zanik jąder wył. komórki Sertoli'ego	12. 26.					1, minimalna
- obustronny	12. 26.					1, minimalna
- jednostronny	12. 26.	1, minimalna		1, minimalna		1, minimalna 1, łagodna
Najądrze:						
- nieprawidłowe plemniki	12.			1, minimalna		1, minimalna
- ziarniniak nasienny	12. 26.			1, umiarkowana	1, minimalna	
Prostata:						
- zapalenie gruczołu krokowego	12. 26.		1, łagodna	1, umiarkowana 1, łagodna	2, minimalna 1, łagodna	1, minimalna
Pęcherzyk nasienny:						
- zanik	12. 26.		1, minimalna			

^a Dzień 12. koniec narażenia; dzień 26. po 14 dniach okresu zdrowienia.

Grupy 10 dorosłych samców szczura CD narażano na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach: 0; 1395 lub 5580 mg/m³ (0; 250 lub 1000 ppm) 7 h/dzień przez 5 kolejnych dni, następnie zwierzęta łączono w pary w odstępach tygodniowych przez 10 tygodni z nienarażonymi samicami w stosunku: 1 samiec – 2 samice. U samców narażanych na związek o stężeniu 5580 mg/m³ (1000 ppm) stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała. Samice zabijano i badano 17. dnia po połączeniu z samcami. Nie stwierdzono wpływu eteru bis(2-metoksyetylowego) na częstość zachodzenia w ciążę u samic narażanych na związek o stężeniu 1395 mg/m³ (250 ppm). Znaczne zmniejszenie częstości zajścia w ciążę (do 10%) występowało w grupie samców narażonych na związek o stężeniu 5580 mg/m³ (1000 ppm) i kojarzonych od 4. do 9. tygodnia, ale szczególnie między 5. a 7. tygodniem po zakończeniu narażenia. W tych tygodniach u samic stwierdzono duży ubytek preimplantacji, ponadto nie dochodziło do zagnieżdżenia zarodka w macicy, ale były też dowody, że następowała znaczna utrata już zagnieżdżonych zarodków (McGregor i in. 1981; 1983; Hardin 1983).

Przeprowadzono badania spermy wyizolowanej od myszy B6C3F1 (grupy po 10 myszy), w 35. dniu po zakończeniu narażenia na eter o stężeniach: 0; 1395 lub 5580 mg/m³ (0; 250 lub 1000 ppm) 7 h/dzień przez 4 dni. Cztery myszy padły 4. dnia narażenia na związek o stężeniu 5580 mg/m³ (1000 ppm). W obu grupach stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała. Nie obserwowano zmian morfologicznych w spermie w grupie narażanej na związek o stężeniu 1395 mg/m³ (250 ppm) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, natomiast stwierdzono znamienne wzrost zmian morfologicznych w spermie (32%; grupa kontrolna 5%) w grupie

narażonej na związek o stężeniu 5580 mg/m³ (1000 ppm). Najczęściej obserwowana zmiana polegała na odkształceniu główki plemnika (20,87%) w grupie narażonej na związek o stężeniu 5580 mg/m³ w porównaniu z 2,18% w grupie kontrolnej. Opiszano także uszkodzenia spermatocytów (McGregor i in. 1981; 1983).

Konkludując, przyjęto, na podstawie wyników przedstawionych badań, wartość NOAEL dla skutków działania eteru na jądra i spermatocyty równą 167 mg/m³ (30 ppm).

Podanie drogą pokarmową

Szczury Sprague-Dawley (po 5 zwierząt w grupie) otrzymywały do 20 razy dziennie dawkę 684 mg/kg m.c. eteru bis(2-metoksyetylowego) z wodą do picia. Badano zmiany w jądrach w okresie 8-tygodniowego powrotu do zdrowia. Uszkodzenia spermatocytów i spermatyd występowały w przypadku zastępowania wody do picia eterem bis(2-metoksyetylowym) 6 ÷ 8 razy dziennie. Od 12. dnia do 8. tygodnia po zakończeniu narażenia względna masa jąder była znamienne zmniejszona (Cheever i in. 1985; 1986; 1988). Aktywność dehydrogenazy mleczanowej LDH-X w jądrach, która jest markerem spermatocytów pachytenowych, była znamienne zmniejszona u zwierząt w 18. dniu badania (Cheever i in. 1985; 1989b).

Nie stwierdzono zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej w masie jąder i łącznej masie pęcherzyków nasiennych u 4 samców myszy JCL-ICR, które otrzymywały eter bis(2-metoksyetylowy) w wodzie do picia przez 25 dni w dawce 2% (około 7000 mg/kg m.c.), przy założeniu, że dziennie myszy o masie ciała 20 g wypijały 7 ml związku (Nagano i in. 1984).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Toksyczność rozwojowa

Wyniki badania wpływu eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) na rozwój zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 6. Eter bis(2-metoksyetylowy) wykazywał działanie toksyczne na rozwój płodów po narażeniu szczurów, królików i myszy drogą inhalacyjną i po podaniu drogą pokarmową. Związek powodował zaburzenia rozwoju morfotycznego tkanek i narządów oraz niedorozwój płodu (Nagano i in. 1984; Price i in. 1987; Schwetz i in. 1992).

Tabela 6.

Toksyczność rozwojowa eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME)

Gatunek/ szczep (liczba w grupie)	Warunki narażenia ^a	Stężenie/ dawka	Skutki	Wartość NOAEL/ LOAEL, matczyny	Wartość NOAEL/ LOAEL, płód	Piśmiennictwo
Szczury CD (25 ÷ 26)	inhalacja, 6 h/dzień, 7. ÷ 16. dniami	0; 140; 558; 2232 mg/m ³ (0; 25; 100; 400 ppm)	≥ 140 mg/m ³ (25 ppm) płody: zmniejszenie masy ciała opóźnione kostnienie, szczątkowe żebra; średni procent płodów/ miot z zaburzeniami: 44,5% vs. grupa kontrolna 32,1% 558 mg/m ³ (100 ppm) matki: wzrost względnej masy wątroby płody: zwiększona częstotliwość występowania wad rozwojowych,	NOAEL 140 mg/m ³ 25 ppm	LOAEL 140 mg/m ³ 25 ppm	DuPont 1988a; Driscoll i in. 1998

cd. tab. 6.

Gatunek/ szczep (liczba w grupie)	Warunki narażenia ^a	Stężenie/ dawka	Skutki	Wartość NOAEL/ LOAEL, matczyny	Wartość NOAEL/ LOAEL, płód	Piśmiennictwo
Króliki New Zealand 15 ÷ 25	podawanie z wodą do picia, 6. ÷ 19. dniem	0; 25; 50; 100; 175 mg/kg m.c.	<p>zniekształcenia strukturalne, głównie szkieletowe, krótszy ogon, zniekształcenia bocznej komory mózgu, zmniejszenie masy ciała płodu w porównaniu z grupą kontrolną, średni procent płodów/miot z zaburzeniami): 74,5% vs. grupa kontrolna 32,1% 2232 mg/m³ (400 ppm) matki: zmniejszenie spożycia paszy, zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała; resorpcje 100%</p> <p>≥ 50 mg/kg m.c. matki: zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała, wzrost liczby martwych implantacji w miocie (21,4% vs. 7,9% grupa kontrolna) ≥ 100 mg/kg m.c. całkowita resorpcja płodów, zwiększona częstotliwość występowania wad rozwojowych szkieletu, układu moczowego (głównie nerki, kończyny, szkielet osiowy) 175 mg/kg m.c. matki: wzrost liczby zwierząt, które padły (15%, grupa kontrolna 4%)</p>	NOAEL 100 mg/kg m.c.	NOAEL 25 mg/kg m.c.	NTP 1987
Myszy CD-1 20 ÷ 24	podawanie z wodą do picia, 6. ÷ 15. dniem	0; 62,5; 125; 250; 500 mg/kg m.c.	<p>≥ 125 mg/kg m.c. zmniejszenie masy ciała płodów</p> <p>≥ 250 mg/kg m.c. matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała, płody: zwiększona częstotliwość występowania wad rozwojowych, głównie w tkance ektodermalnej, z której rozwija się: mózg, kończyny, palce, struktury czaszkowo-twarzowe, układ sercowo-naczyniowy, układ moczowo-płciowy, szkielet</p> <p>500 mg/kg m.c.: zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała u matek; wzrost resorpcji płodów</p>	NOAEL 500 mg/kg <i>body weight</i>	NOAEL 62.5 mg/kg <i>body weight</i>	NTP 1985; <i>Price</i> i in. 1987
				NOAEL 25 mg/kg m.c.	NOAEL 50 mg/kg m.c.	<i>Schwet</i> z i in. 1992

cd. tab. 6.

Gatunek/ szczep (liczba w grupie)	Warunki narażenia ^a	Stężenie/ dawka	Skutki	Wartość NOAEL/ LOAEL, matczyny	Wartość NOAEL/ LOAEL, płód	Piśmiennictwo
Myszy CD-1 <i>not given</i>	podawanie z wodą do picia, 11. dnia	0,537 mg/kg m.c.	537 mg/kg m.c.: płody: zwiększona częstotliwość występowania wad rozwojowych, głównie łapy, palce			<i>Hardin, Eisenmann 1986; 1987</i>
Myszy CD-1 49	podawanie z wodą do picia, 6. ÷ 13. dniami	0,3000 mg/kg m.c.	3000 mg/kg m.c.: matki: wzrost liczby zwierząt, które padły+ (20/49)			<i>Schuler i in. 1984; Plasterer i in. 1985; Hardin, Eisenmann 1987</i>

^a dzień ciąży.

Narażenie inhalacyjne

W badaniu działania teratogennego eteru bis(2-metoksyetylowego) narażano inhalacyjnie szczury na związek o stężeniach: 140; 558 lub 2232 mg/m³ (25; 100 lub 400 ppm) między 7. ÷ 16. dniem ciąży. Po narażeniu na związek o największym stężeniu stwierdzono całkowitą resorpcję płodów (DuPont 1988a; Driscoll i in. 1998). Związek o pozostałych stężeniach zwiększał częstotliwość występowania wad rozwojowych. Po narażeniu na związek o najmniejszym stężeniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w porównaniu z grupą kontrolną z wyjątkiem wad rozwojowych szkieletu, dlatego nie określono wielkości stężenia związku niepowodującego zmian rozwojowych u płodów (NOAEL).

Podanie drogą pokarmową

Po podaniu dożołądkowym eteru bis(2-metoksyetylowego) królikom obserwowano podobne skutki narażenia, jak po podaniu inhalacyjnym (NTP 1987; Schwetz i in. 1992). Liczba resorpcji wraz z częstotliwością występowania wad rozwojowych wzrastała wraz z wielkością dawki. W badaniu NTP (1987) dawka 50 mg/kg m.c. związku jest uważana za wartość LOAEL, a dawka 25 mg/kg m.c. za wartość NOAEL występowania zmian rozwojowych u płodów. W publikacji Schwetz i in. (1992), autorzy uznali dawkę 50 mg/kg m.c. za wartość NOAEL występowania zmian rozwojowych u płodów.

U myszy przyjęto dawkę 500 mg/kg m.c. za wartość NOAEL na podstawie toksyczności dla matek oraz dawkę 62,5 mg/kg m.c. dla toksyczności rozwojowej. Po dawce 125 mg/kg m.c. jedynym obserwowanym skutkiem było zmniejszenie masy ciała płodów. Po dawce 250 mg/kg m.c. i większej charakterystyczne zmiany rozwojowe obejmowały tkankę ektodermalną (NTP 1985; Price i in. 1987).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

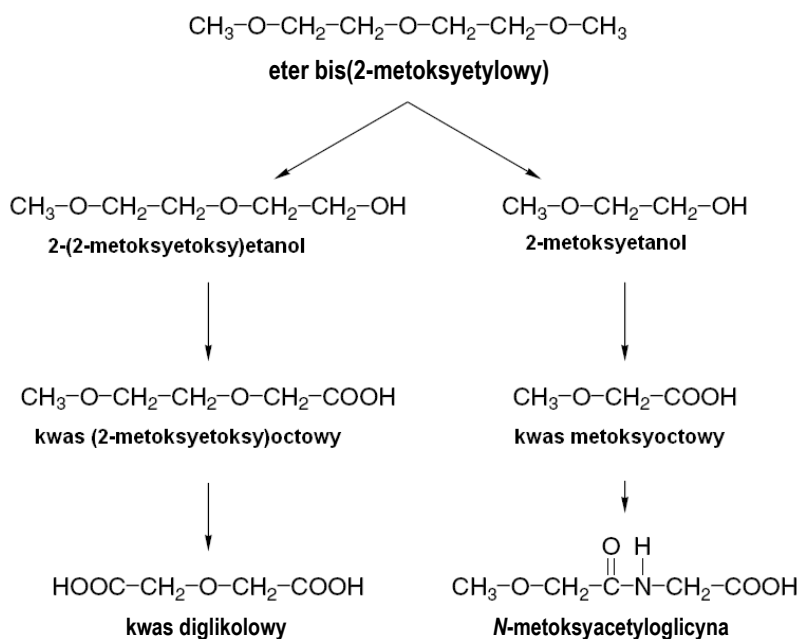
Eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) łatwo wchłania się z układu pokarmowego. Jest metabolizowany i wydalany głównie z moczem.

Substancja wchłania się przez skórę, w stopniu podobnym do innych eterów glikolu etylenowego, w tym 2-metoksyetanolu, którego ilość wchłonięta przez powierzchnię rąk ochotników (2000 cm²) przez godzinę, wynosiła 5800 mg związku, co odpowiadało 8-godzinnemu narażeniu inhalacyjnemu na związek o stężeniu 580 mg/m³ (186 ppm). W badaniu w warunkach *in vitro* na ludzkiej skórze wyznaczono współczynnik przenikania eteru $1 \cdot 10^{-3}$ cm/h (Johanson 1996; CICAD 2002).

Metabolizm i wydalanie

Badania metabolizmu eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) przeprowadzono u zwierząt po podaniu substancji *per os*. Po podaniu dożołądkowym znakowanego ¹⁴C-DEGDME szczurom samcom Sprague-Dawley w dawce 6,84 lub 684 mg/kg/m.c. około 77 do 83% znacznika było wydalone z moczem w ciągu 24 h, natomiast 86 do 90% po 96 h, a 3,6% podanej dawki zostało wydalone jako ditlenek węgla z powietrzem wydychanym, natomiast 2,9% z kałem po 96 h (Cheever 1988).

Na podstawie wyników badań wykazano, że eter bis(2-metoksyetylowy) po jednorazowym podaniu jest metabolizowany głównie przez *O*-demetylację, w wyniku czego powstaje kwas 2-metoksyetoksyoctowy. W przypadku jednorazowego dożołądkowego narażenia najważniejsze zidentyfikowane metabolity u ciężarnych samic myszy to: kwas 2-metoksyetoksyoctowy (około 68%), 2-metoksyetanol (około 2%) i kwas 2-metoksyoctowy (6% u szczura i 28% u myszy), (Cheever i in. 1988; Daniel i in. 1986; Richards i in. 1993; Daniel i in. 1991). Schemat metabolizmu eteru bis(2-metoksyetylowego) u szczurów samców Sprague-Dawley po jednorazowym podaniu przedstawiono na rysunku 2. i w tabeli 7. (Cheever 1988).



Rys. 2. Metabolizm eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) u szczurów samców Sprague-Dawley po jednorazowym podaniu (Cheever 1988)

Po wielokrotnym narażeniu w wyniku indukcji enzymatycznej w wątrobie następował wzrost stężenia wydalanego kwasu 2-metoksyoctowego z moczem. Szczurom samcom Sprague-Dawley podawano z paszą dawkę 684 mg/kg/m.c. eteru bis(2-metoksyetylowego) przez 22 dni, a następnie

¹⁴C-DEGDME jednorazowo w tej samej dawce. Ilość kwasu 2-metoksyoctowego wydalanego z moczem przez zwierzęta narażane wielokrotnie była znacznie większa niż wydalona z moczem przez zwierzęta narażone jednorazowo na związek (10 mg/kg m.c. vs. 5,8 mg/kg m.c.), (Cheever i in. 1989a).

Zgodnie z danymi ECETOC (1995) czas połowicznego zaniku eteru bis(2-metoksyetylowego) w organizmie człowieka wynosi 77,1 h.

Tabela 7.

Metabolity w moczu po jednorazowym podaniu zwierzętom doświadczalnym eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME)

Metabolity DEGDME zidentyfikowane w moczu	Szczury samce Sprague-Dawley					Ciężarne myszy CD-1	
	Cheever i in. 1988		Cheever i in. 1989a		Richards i in. 1993	Daniel i in. 1986	Daniel i in. 1991
Dawka (mg/kg m.c.)	6,84	684	684	684	684	300	500
Dzień ciąży, w którym podano DEGDME	–	–	–	–	–	12	11
Czas zbierania moczu (h)	96	96	96	96	48	48	48
Aplikacja wstępna	–	–	22 dz. diglym	22 dz. fenobar bital	–	–	–
Procent dawki, %							
Metabolit I (nie zidentyfikowany)	< 0,1	0,3	0,4	0,7	n.g. ^a	n.g.	n.g.
N(Metoksyacetylo)-glicyna	0,1	0,3	0,7	0,9	n.g.	n.g.	n.g.
Kwas diglikolowy	6,7	3,9	2,2	4,6	n.g.	n.g.	n.g.
Metabolit IV (nie zidentyfikowany)	2,5	1,0	1,1	1,6	n.g.	n.g.	n.g.
Kwas 2-metoksy-octowy ^b	5,8	6,2	10,0	13,4	n.g.	26,1 ÷ 27,0	28,0
2-Metoksyetanol	2,2	0,8	2,1	1,5	n.g.	n.g.	n.g.
Kwas 2-metoksyetoksy-octowy ^b	70,3	67,9	68,5	64,2	67,0	64,5 ÷ 67,1	63,0
Metabolit VIII (nie zidentyfikowany)	0,4	1,2	2,3	1,0	n.g.	n.g.	n.g.
2-(2-Metoksyetoksy) etanol	0,3	< 0,1	1,2	0,7	n.g.	n.g.	n.g.
DEGDME	0,4	1,8	1,3	0,3	n.g.	n.g.	n.g.
Całkowita ilość	88,7	83,4	88,8	88,9	81,0	n.g.	n.g.

Objaśnienia:

^a n.g. = nie podano; ^b główne metabolity.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) na płodność i rozwój płodu jest podobny do działania innych eterów glikolowych. Główny metabolit eteru bis(2-metoksyetylowego), kwas 2-metoksyetoksyoctowy, nie wykazuje skutków działania na jądra (Cheever i in. 1986; 1988). Za toksyczność eteru bis(2-metoksyetylowego) jest odpowiedzialny kwas 2-metoksyoctowy, który powstaje na szlaku metabolicznym z 2-metoksyetanolu wskutek działania

dehydrogenazy alkoholowej i może ulegać aktywacji do koenzymu metoksyacetylowego A i wchodzić w cykl Krebsa lub biosyntezę kwasów tłuszczowych. Uważa się, że kwas 2-metoksyoctowy jest odpowiedzialny za toksyczne działanie na jądra, ale również może działać embrio- i fetotoksycznie (Foster i in. 1984; Gray i in. 1985). Kwas 2-metoksyoctowy podany szczurom jednorazowo, dożołądkowo (w dawkach równoważnych: 100; 250 lub 500 mg 2-metoksyetanolu/kg masy ciała) po 1 dobie spowodował uszkodzenie spermatocytów (Foster i in. 1987). Podawanie inhibitorów dehydrogenazy alkoholowej, np. 4-metylopirazolu, disulfiramu, seryny, mrówczanów, octanów, glicyny czy glukozy, hamujących powstawanie toksycznych metabolitów zapobiega skutkom embriotoksycznym i teratogennym działania eteru bis(2-metoksyetylowego), (Johanson 2000).

Skutki uszkodzenia jąder wskutek działania eteru bis(2-metoksyetylowego) są podobne do skutków działania 2-metoksyetanolu (McGregor i in. 1981; 1983; Cheever i in. 1985; 1986; 1988; Lee i in. 1989). Uważa się, że 2-metoksyetanol jest bardziej toksyczny od eteru bis(2-metoksyetylowego), (NTP 1993). Przyjmuje się, że toksyczność tych związków jest związana z niekorzystnym działaniem na szybko dzielące się komórki występujące w: zarodkach, układzie krwiotwórczym oraz spermatocytach dorosłych osobników (NTP 1993), ale dokładny mechanizm biochemiczny tego działania nie został jeszcze poznany. W badaniach nad rozrodnością i toksycznością rozwojową uzyskano podobne rezultaty w przypadku narażenia na eter bis(2-metoksyetylowy), 2-metoksyetanol (DuPont 1988a; Driscoll i in. 1998) i inne etery dimetylowe glikolu etylenowego (Plasterer i in. 1985; Hardin, Eisenmann 1986; 1987; Hardin i in. 1987).

W badaniach DuPont (DuPont 1988a; Driscoll i in. 1998), zarówno 2-metoksyetanol o stężeniu 78 mg/m³ (25 ppm), jak i eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniu 140 mg/m³ (25 ppm) powodowały znamienne skutki w rozwoju płodów – średnia liczba płodów z wadami rozwojowymi wynosiła odpowiednio 46% dla 2-metoksyetanolu i 45% dla eteru bis(2-metoksyetylowego) w porównaniu z 32% w grupie kontrolnej. Podobnie w badaniu Hardin i in. (Hardin, Eisenmann 1986; 1987; Hardin i in. 1987) potencjał teratogenny 2-metoksyetanolu był wyższy niż eteru bis(2-metoksyetylowego) o stężeniach ekwimolowych. U 60,1% płodów stwierdzono wady rozwojowe tylnych łap po narażeniu na dawkę 304 mg/kg m.c. 2-metoksyetanolu w porównaniu z 38% po narażeniu na dawkę 537 mg eteru bis(2-metoksyetylowego)/kg m.c. i 0,6 lub 0% w grupie kontrolnej. Eter dimetylowy glikolu monoetylenowego wykazywał podobną toksyczność w tym badaniu (30,4%), podczas gdy eter dimetylowy glikolu trietylenowego nie wykazywał takiego działania. W badaniu na myszach wykazano, że duże dawki: eteru dimetylowego glikolu monoetylenowego, eteru bis(2-metoksyetylowego) i eteru dimetylowego glikolu trietylenowego, powodują całkowitą resorpcję płodów (Plasterer i in. 1985).

Zanik grasicy stwierdzono w badaniach inhalacyjnych na szczurach (Gage 1970; DuPont 1988b; Lee i in. 1989; Valentine i in. 1999) w następstwie narażenia na eter bis(2-metoksyetylowy) o dużym stężeniu. Ponadto liczba leukocytów ulegała zmniejszeniu. Jest to zgodne z innymi wynikami badań przeprowadzonymi z udziałem innych EGEs, gdzie obserwowano u szczurów wyraźny skutek immunotoksyczny, a powstający w wyniku metabolizmu eteru kwas metoksyoctowy był głównym immunotoksyzantem (ECETOC 1995).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się informacje o narażeniu przemysłowym na eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) z innymi rozpuszczalnikami. Są nimi przeważnie inne etery glikolowe (EGEs), alkohole (głównie etylowy i glikolowy) oraz toluen i ksyleny. Większość tych danych pochodzi sprzed wielu lat i dlatego brak jest dokładnych analiz składu tych mieszanin.

Wiadomo jednak, że eter bis(2-metoksyetylowy) i inne etery glikolowe mają podobny mechanizm działania i powodują zbliżone skutki toksyczne.

W badaniach epidemiologicznych zwykle brakuje informacji o wielkości stężeń, na jakie byli narażeni ludzie w środowisku pracy. Należy jednak oczekiwać, że stężenia te nie przekraczały obowiązujących w danym czasie normatywów higienicznych, które jednak na przestrzeni lat znacznie się różniły. Na podstawie wyników wieloletnich badań epidemiologicznych można zauważyć, że obserwowane po narażeniu na EGEs skutki dotyczyły niekorzystnego wpływu na: parametry hematologiczne krwi, płodność oraz rozwój płodów.

Najwięcej informacji na temat narażenia na etery glikolu etylenowego pochodzi z obserwacji ciężarnych kobiet pracujących w przemyśle elektronicznym, gdzie są one stosowane w produkcji półprzewodników (Semi-conductor... 1992; 1993). W każdym badaniu pracownice były narażane na mieszaninę EGEs zawierającą eter bis(2-metoksyetylowy), chociaż 2-metoksyetanol był także używany jako rozpuszczalnik i występował w powietrzu środowiska pracy.

Liczbę spontanicznych poronień (SAB, *spontaneous abortion*) oceniano w populacji obejmującej pracowników z 14 różnych spółek przemysłu półprzewodników (Beaumont i in. 1995). Badanie obejmowało zarówno badanie retrospektywne, jak i prospektywne. Wytypowano kobiety w wieku 18 ÷ 44 lat zatrudnione przynajmniej przez 6 miesięcy, w latach 1986-1989. Wywiadem telefonicznym objęto 6088 kobiet. Zidentyfikowano 904 prawidłowe ciąże i 113 SAB. Klasyfikacja i ocena narażenia została przeprowadzona na podstawie badania kwestionariuszowego (Hammond i in. 1995). Narażenie na EGEs oszacowano, ponieważ nie przeprowadzono pomiarów. W badaniu retrospektywnym, z wywiadu zatrudnionych kobiet uzyskiwano informację o rezultacie ciąży i potencjalnych czynnikach zakłócających (wiek, palenie papierosów, pochodzenie etniczne, edukacja, dochód, wiek ciężarnych, stres). Na wydziałach produkcji fotorezystorów i prac badawczo-rozwojowych kobiety były narażone głównie na: 2-metoksyetanol, etery glikolowe na bazie glikolu propylenowego oraz eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach 0,22 ÷ 1,11 mg/m³ przez 8 h dziennie, w okresie od 2 do 10 lat. Spośród 891 medycznie zweryfikowanych przypadków ciąż w badaniu retrospektywnym, 774 (86,9%) to były żywe urodzenia, 113 (12,7%) spontaniczne poronienia i 4 (0,4%) porody martwego dziecka. Stwierdzono wzrost ryzyka SAB u zatrudnionych kobiet (15%; *RR* = 1,43; 95% *CI* = 0,95 ÷ 2,09). Ryzyko zmieniało się nieznacznie po uwzględnieniu czynników zakłócających (*RR* = 1,43; 95% *CI* = 0,95 ÷ 2,09). Ryzyko było statystycznie znacznie większe w grupie kobiet zatrudnionych na wydziale litografii (*RR* = 1,67; 95% *CI* = 1,04 ÷ 2,55) i w grupie kobiet zatrudnionych w gawerni grawerów wytrawiających metal (*RR* = 2,08; 95% *CI* = 1,27–3,19). U kobiet zatrudnionych w narażeniu na EGEs o większym stężeniu (nie podano informacji o wielkości narażenia), ryzyko spontanicznych poronień było 3-krotnie większe i wynosiło *RR* = 3,38; 95% *CI* = 1,61 ÷ 5,73 (Swan, Forest 1996). Badanie prospektywne oceniające liczbę spontanicznych poronień SAB i płodność (prawdopodobieństwo zapłodnienia w cyklu menstruacyjnym) przeprowadzono w podzespołach pochodzących z pięciu spółek. Wykonywano codziennie pomiary poziomu kosmówkowej gonadotropiny (hCG) w moczu przez 6 miesięcy (Eskanazi i in. 1995a; 1995b). W badaniu prospektywnym nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w obserwowanej liczbie spontanicznych poronień między pracownicami produkcyjnymi i nieprodukcyjnymi (Eskanazi i in. 1995a), jakkolwiek zdolność do zajścia w ciążę była mniejsza u kobiet zatrudnionych w narażeniu na EGEs (współczynnik płodności – *fertility rate FR* = 0,37; 95% *CI* = 0,11 ÷ 1,19), (Eskanazi i in. 1995b).

Correa i in. (1996) przeprowadzili badanie retrospektywne oceny rozrodczości w zakładach przemysłu półprzewodników we wschodnich stanach USA, u kobiet lub żonatych mężczyzn w wieku 20-44 lat, zatrudnionych bez przerwy, przynajmniej przez 6 miesięcy od 1980 r. do czasu przeprowadzania badania. Gray także przedstawił doniesienie na temat rezultatów prospektywnego badania rozrodczości w tej samej fabryce (Gray i in. 1996). Badani byli zatrudnieni w narażeniu na EGEs i ich octany głównie eter bis(2-metoksyetylowy) i jego octan. Największe stężenia występowały

w procesie fotolitografii, np. nakładania emulsji światłoczułej (*highest potential for exposure* – stanowisko o potencjalnie największym narażeniu), średnie stężenie podczas łączonego procesu i małe w procesie czyszczenia oraz usuwania emulsji. Narażenie na EGEs w badaniu retrospektywnym oceniano za pomocą kwestionariusza w połączeniu z rejestrami wyników pomiarów dostępnymi w zakładzie. Zanotowano 1150 przypadków ciąży, 561 u kobiet zatrudnionych w zakładzie półprzewodników oraz 589 u żon zatrudnionych mężczyzn. Zanotowano znamienne wzrost ryzyka spontanicznych poronień (*odds ratio* OR = 2,8; 95% CI = 1,4 ÷ 5,6) i niepłodności (OR = 4,6; 95% CI = 1,6 ÷ 13,3) wśród kobiet pracujących w narażeniu na EGEs o największym stężeniu (nie podano wielkości). Znamienne zależności (trend $P = 0,02$) dawka–odpowiedź między małą, średnią i dużą kategorią narażenia znaleziono dla obu skutków krytycznych. Wśród żon zatrudnionych pracowników nie stwierdzono podwyższonego ryzyka spontanicznych poronień, chociaż stwierdzono nieznamiennie podwyższone ryzyko niepłodności ([OR] w „najwyższej grupie” = 1,7; 95% CI 0,7 ÷ 4,3). W badaniu prospektywnym przeprowadzono analizę próbek moczu na hCG i hormony sterydowe jajników w celu wykrycia wczesnych ciąż i wczesnych poronień. W badaniu nie znaleziono dowodów na obniżoną zdolność do zajścia w ciążę, ale oszacowano nieznamienny wzrost ryzyka poronienia (Gray i in. 1996).

Pastides i in. (1988) oszacowali podwyższone ryzyko spontanicznego poronienia wśród 67 kobiet zatrudnionych w fabryce półprzewodników na stanowisku „dyfuzji” (38,9% (7/18); RR = 2,2; $n = 18$ ciąż; 95% CI = 1,1 ÷ 3,6) i 67 w procesie fotolitografii (31,1% (5/16); RR = 1,8; $n = 16$ ciąż; 95% CI = 0,8 ÷ 3,3) w porównaniu z kobietami w grupie nienarażonej (17,8%; 71/398; $n = 398$ ciąż). Średni wiek kobiet wynosił 25,7 w grupie „fotolitografii”, 25,7 w grupie „dyfuzji” i 25,1 w grupie „nienarażonej”. Brak jest danych dotyczących pomiarów wielkości stężeń w miejscu pracy. W powietrzu występowały oprócz różnych eterów, także takie substancje chemiczne, jak: arsenowodór, fosforowodór, diboran, ksylen, toluen oraz heksametylodisilan.

Zależność między narażeniem na EGEs a skutkami działania na morfologię krwi oceniano w trzech populacjach. W żadnym badaniu nie występowało czyste narażenie na eter bis(2-metoksyetylowy). W badaniu przeprowadzonym w stoczni na 94 malarzach (55 osób nienarażonych stanowiło grupę kontrolną), u 10% badanych poziom hemoglobiny wskazywał na niedokrwistość ($P = 0,02$), a u 3,4% malarzy wystąpiła mała liczba leukocytów z różnokształtnością jąder komórkowych ($P = 0,07$), (Welch, Cullen 1988). W drugim badaniu u 53 pracowników zatrudnionych przy produkcji monoeteru glikolu etylenowego nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach badań krwi (w zawartości hemoglobiny i leukocytów) oraz płodności, w porównaniu z grupą kontrolną ($n = 44$), (Cook i in. 1982). Chociaż zaobserwowano statystycznie znamienne ($p = 0,08$) zmniejszenie rozmiarów jąder u badanych. Średni wiek narażonych był nieco większy niż w grupie kontrolnej (43 v. 39,4). Przeprowadzono badania limfocytów we krwi obwodowej (PBL) u 9 malarzy parkietu w wieku 25 ÷ 58 lat, narażonych na EGEs przez 8 ÷ 35 lat. Stwierdzono większą częstość występowania komórek NK (anti-Leu7) i limfocytów B (Denkhaus i in. 1986). Pracownicy byli narażeni również na: 2-butoksyetanol, 2-etoksyetanol, 2-metoksyetanol, toluen, ksylen oraz 2-butanon. U osób narażonych nie wykazano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny i liczbie erytrocytów.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi na eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME).

Podstawowym skutkiem działania toksycznego eteru bis(2-metoksyetylowego) na szczury jest działanie związku na rozrodczość u samców. Samce szczura CD narażano na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniach: 0; 16,7; 55,8; 167 lub 558 mg/m³ (0; 3,1; 9,9; 30 lub 98 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie. U szczurów narażonych na związek o największym stężeniu stosowanym w eksperymencie, tj. 558 mg/m³ (98 ppm) obserwowano: nieznaczną

redukcję przyrostu masy ciała, zanik jąder, uszkodzenia plemników oraz komórek najądrza. U zwierząt nie obserwowano zmian związanych z narażeniem na związek o stężeniu $\leq 167 \text{ mg/m}^3$ (30 ppm), (DuPont 1989) i dlatego stężenie to przyjęto za wartość NOAEL.

Narażenie zwierząt na eter bis(2-metoksyetylowy) o stężeniu $613,8 \text{ mg/m}^3$ (110 ppm) lub większym powodowało uszkodzenie jąder, pęcherzyków nasiennych, najądrza oraz prostaty. Częstotliwość występowania skutków i ich ciężkość była zależna od wielkości stężenia. Narażenie na eter o stężeniu 6138 lub 2065 mg/m^3 (1100 lub 370 ppm) powodowało uszkodzenia spermatocytów i spermatyd od słabych do umiarkowanych oraz zwyrodnienie nabłonka kanalików nasiennych (Valentine 1999; DuPont 1988b; Lee i in. 1989).

Narażenie inhalacyjne szczurów obu płci na eter bis(2-metoksyetylowy) powodowało także zmiany w układzie krwiotwórczym manifestujące się: anemią, leukopenią (limfopenią, monocytopenią i neutropenią), hypoplazją szpiku kostnego poprzedzoną trombocytopenią i pozaszpikową hematopoezą, zanikiem śledziony oraz grasicy. Hematotoksyczne działanie eteru bis(2-metoksyetylowego) u zwierząt laboratoryjnych uwidaczniało się po narażeniu na związek o większych stężeniach niż zaburzenia związane z płodnością. Stężenie 6138 mg/m^3 (1100 ppm) eteru bis(2-metoksyetylowego) było stężeniem powodującym niekorzystne działanie na: morfologię krwi (m.in. obniżenie hematokrytu, poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów, limfocytów i płytek krwi), szpik kostny (zanik komórek) oraz zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy (Valentine 1999; DuPont 1988b; Lee i in. 1989).

W badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów wartość LOAEL wyznaczono na poziomie 140 mg/m^3 (25 ppm), natomiast nie udało się wyznaczyć stężenia niewywołującego zmian w rozwoju zwierząt (DuPont 1988a; Driscoll i in. 1998). Autorzy tego eksperymentu przyjmują faktor 2 za wystarczający do ekstrapolacji tej wartości do NOAEL i sugerują, że stężenie niedziałające dla tego skutku wynosi 70 mg/m^3 .

W przypadku narażenia dożołądkowego toksyczność rozwojowa wydaje się najbardziej czułym skutkiem krytycznym działania eteru. Wartość NOAEL uzyskana w badaniu na królikach wynosiła 25 mg/kg m.c.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

Istniejące wartości normatywne

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME). W Niemczech wartość MAK ustalono na poziomie 28 mg/m^3 (5 ppm). Deutsche Forschungsgemeinschaft za skutek krytyczny uznała działanie embriotoksyczne eteru oraz zaburzenia płodności. Uwzględniając zaburzenia spermatogenezy i zanik jąder u szczurów, przyjęto stężenie 167 mg/m^3 (30 ppm) eteru bis(2-metoksyetylowego) za wartość NOAEL wyznaczoną w 14-dniowym badaniu. Dla działania fetotoksycznego wartości NOAEL nie udało się wyznaczyć. Jednocześnie uwzględniono analogię w działaniu toksycznym eteru do 2-metoksyetanolu, dla którego wartość MAK wynosi 16 mg/m^3 (5 ppm), (DFG 1994). Normatywy higieniczne eteru w środowisku pracy w różnych państwach przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.

Normatywy higieniczne eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) w środowisku pracy ustalone w różnych państwach (ACGIH 2008; RTECS 2009; DFG 2010; GESTIS... 2009)

Państwo/ rok	Normatywy higieniczne		Uwagi
	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	
Austria	27	108	–
Dania (2002)	27	54	–
Niemcy (2010)	28	Grupa II(8)	H; grupa B
Holandia (2003)	27	–	–
Szwajcaria (2006)	27	216	–

Objaśnienia:

H – substancja wchłania się przez skórę; II(8) – substancje o działaniu układowym. Wartość MAK może być przekroczona 8 razy; B – substancje, w których przypadku oczekuje się uszkodzenia zarodków i płodów, nawet wówczas, jeśli stężenie MAK lub DSB nie będzie przekroczone.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie analizy wyników doświadczeń przeprowadzonych przez różnych badaczy stwierdzono, że zarówno w badaniach wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych (szczurach, myszach, królikach), jak i podczas obserwacji ludzi narażonych zawodowo na eter bis(2-metoksyetylowy), (DEGDME) związek wykazuje dwa podstawowe kierunki działania toksycznego: działa toksycznie na płodność, co jest przyczyną toksyczności rozwojowej oraz działa hematotoksycznie. W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi. W badaniach epidemiologicznych zwykle brakuje informacji o wielkości stężeń, na jakie ludzie byli narażeni w środowisku pracy, a dostępne informacje odnoszą się najczęściej do narażenia łącznego z innymi eterami glikolowymi.

Do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEL wyznaczoną na grupie 20 samców szczura CD, które narażano na eter bis(2-metoksyetylowy) przez 2 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) o stężeniach: 0; 17,3; 55,2; 167 lub 547 mg/m³ (0; 3,1; 9,9; 30 lub 98 ppm). Po narażeniu na związek o największym stężeniu u zwierząt obserwowano: nieznaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała, zanik jąder, uszkodzenia plemników oraz komórek najądrza. Nie obserwowano zmian związanych z narażeniem zwierząt na związek o stężeniu ≤ 167 mg/m³ (30 ppm) – wartość NOAEL (DuPont 1989).

Do wyznaczenia wartości NDS eteru bis(2-metoksyetylowego) zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- B = 2 – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- C = 2 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie 14-dniowe)
- D = 1 – zastosowanie wartości NOAEL
- E = 2 – współczynnik modyfikacyjny (LOAEL dla toksyczności rozwojowej u szczurów wynosi 140 mg/m³ (25 ppm), natomiast nie udało się wyznaczyć stężenia niepowodującego toksyczności rozwojowej).

Podstawiając wartości przyjętych współczynników do wzoru, obliczamy wartość NDS eteru bis(2-metoksyetylowego):

$$NDS = NOAEL / A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E$$

$$\text{NDS} = 167 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2) \approx 10 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie stężenia 10 mg/m^3 eteru bis(2-metoksyetylowego) za wartość NDS związku oraz nieustalanie wartości jego najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Proponuje się także oznakowanie związku literami „Ft” – substancja fetotoksyczna oraz „Sk” – substancja wchłania się przez skórę.

Podstawy wartości DSB

Z powodu wchłaniania się substancji przez skórę, same pomiary stężenia eteru bis(2-metoksyetylowego), (DEGDME) w powietrzu środowiska pracy nie zabezpieczają pracowników przed skutkami narażenia, dlatego są prowadzone badania nad zależnością stężenia metabolitu eteru bis(2-metoksyetylowego), tj. kwasu 2-metoksyoctowego (2-MAA) w moczu, odpowiedzialnego za szkodliwe działanie związku na rozrodczość, od wielkości jego stężenia w powietrzu środowiska pracy. Obecnie w dostępnym piśmiennictwie nie ma zaleceń dotyczących wielkości stężeń kwasu 2-metoksyoctowego w materiale biologicznym (DSB).

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.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: morfologia krwi.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: morfologia krwi.

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.

Narządy (układy) krytyczne

Układ rozrodczy mężczyźni, układ krwiotwórczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Zaburzenia płodności mężczyźni oraz choroby układu krwiotwórczego.

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 niekorzystny wpływ eteru bis(2-metoksyetylowego) na płodność mężczyźni, a także przebieg i wynik ciąży kobiet wskazany wywiad położniczy oraz informowanie o takim zagrożeniu pracowników planujących posiadanie potomstwa oraz mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym podejmujących pracę w narażeniu.

PIŚMIENNICTWO

Beaumont J.J., Swan S.H., Hammond S.K., Samuels S.J., Green R.S., Hallock M.F., Dominguez C., Boyd P., Schenker M.B. (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study. Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *American Journal of Industrial Medicine* 28, 735–750.

Cheever K.L., Weigel W.W., Richards D.E., Lal J.B., Plotnick H.B. (1985) Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. Equimolar dose comparison with 2-methoxyethanol and 2-ethoxy-ethanol. *Toxicologist* 5, 140.

Cheever K.L., Richards D.E., Weigel W.W., Lal J.B., Dinsmore A.M., Daniel F.B. (1986) Metabolism of a testicular toxin, bis(2-methoxyethyl) ether, in the rat. *Toxicologist* 6, 32.

Cheever K.L., Richards D.E., Weigel W.W., Lal J.B., Dinsmore A.M., Daniel F.B. (1988) Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. Evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicology and applied pharmacology* 94, 150–159.

Cheever K.L., Richards D.E., Weigel W.W., Begley K.B. (1989a) The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicology and industrial health* 5, 601–607.

Cheever K.L., Weigel W.W., Richards D.E., Lal J.B., Plotnick H.B. (1989b) Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. *Toxicology and industrial health* 5, 1099–1109.

CICAD (2002) Concise International Chemical Assessment Document 41. Diethylene glycol dimethyl ether, Geneva.

Cook R.R., Bodner K.M., Kolesar R.C., Uhlmann C.S., VanPeenen P.F.D., Dickson G.S., Flanagan K. (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Archives of Environmental Health* 37(6), 346–351.

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

- Daniel F.B., Eisenmann C.J., Cheever K.L., Richards D.E., Weigel W.W. (1986) Metabolism of a reproductive toxin, bis(2-methoxyethyl)ether, in the pregnant mouse. *Teratology* 33, 75C.
- Daniel F.B., Cheever K.L., Begley K.B., Richards D.E., Weigel W.W., Eisenmann C.J. (1991) Bis(2-methoxyethyl)ether. Metabolism and embryonic disposition of a developmental toxicant in the pregnant CD-1 mouse. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16, 567–575
- Denkhaus W., Steldern D.V., Botzenhardt U., Konietzko H. (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *International archives of occupational and environmental health* 57, 109–115.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1994) Diethylene glycol dimethyl ether [W:] Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 9th issue, Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim and in English translation 41–50.
- Driscoll C.D., Valentine R., Staples R.E., Chromey N.C., Kennedy G.L. Jr (1998) Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug and Chemical Toxicology* 21(2), 119–136.
- DuPont (1989) Subchronic inhalation toxicity study with diglyme. Haskell Lab. Report 562–88. Du Pont de Nemours and Company [unpublished].
- DuPont (1988a) Teratogenicity study of diglyme in the rat. Newark, NJ, E.I. Du Pont de Nemours & Co., 289 [unpublished].
- DuPont (1988b) Subchronic inhalation toxicity study with diglyme. Newark, NJ, E.I. Du Pont de Nemours & Co. 445.
- ECETOC (1995) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals 1–350 [Technical Report No. 64].
- ESIS, European chemical Substances Information System [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis-pgm/esis_response.php].
- Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL, Samuels SJ, Hammond SK, Wight S, O'Neill Rasor M, Hines CJ, Schenker MB (1995a) Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *American journal of industrial medicine*, 28(6):833–846.
- Eskenazi B., Gold E.B., Samuels S.J., Wight S., Lasley B.L., Hammond S.K., O'Neill Rasor M., Schenker M.B. (1995b) Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *American Journal of Industrial Medicine* 28(6), 817–831.
- Foster P.M.D., Creasy D.M., Foster J.R., Gray T.J.B. (1984) Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ. Health Persp.* 57, 207–217.
- Foster P.M.D., Lloyd S.C., Blackburn D.M. (1987) Comparison of the *in vivo* and *in vitro* testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and n-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 43, 17–30 [cyt. za: EHC 1990].
- Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br. J. Ind. Med.* 27, 1–18.
- GESTIS, International limit values 2009. [http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_ueliste.aspx].
- Gray R.H., Correa A., Hakim R., Cohen R., Corn M., Shah F., Rothman N., Hou W., Secat H. (1996) Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occupational Hygiene* 2 (1–6), 331–338.
- Gray T.J.B., Moss E.J., Creasy D.M., Gangolli S.D. (1985) Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acids in primary testicular cell cultures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79, 490–501 [cyt. za: EHC 1990].
- JT Baker Material Safety Data Sheet. Mallinckrodt Baker Inc. 222 Red School Lane. Phillipsburg NJ 08965 Kanada.
- Hammond S.K., Hines C.J., Hallock M.F., Woskie S.R., Abdollahzadeh S., Iden C.R., Anson E., Ramsey F., Schenker M.B. (1995) Tiered exposure-assessment strategy in the semiconductor health study. *American Journal of Industrial Medicine* 28(6), 661–680.
- Hardin B.D. (1983) Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology* 27, 91–102.
- Hardin B.D., Eisenmann C.J. (1986) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the mouse. *Teratology* 33, 85C.

- Hardin B.D., Eisenmann C.J. (1987) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* 35, 321–328.
- Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R., Booth G.M., Hazelden K.P., MacKenzie K.M., Piccirillo V.J., Smith K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis* 7, 29–48.
- Hoechst (1979a) Akute orale Toxizität von Diethylenglykoldimethylether (Diglyme) an weiblichen Ratten. Hoechst AG Report 79.0376 [unpublished].
- Hoechst (1979b) Haut- und Schleimhautverträglichkeit von Diethylenglykoldimethylether an Kaninchen. Hoechst AG Report 79.0447 [unpublished].
- Hoechst (1979c) Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest von Diethylenglykoldimethylether an männlichen und weiblichen SPF-Wistar- Ratten. Hoechst AG Report 79.0488 [unpublished].
- Hoechst (1979d) Test for mutagenicity in bacteria strains in the absence and presence of a liver preparation. Frankfurt am Main, Hoechst AG 7 Report 53/79 [unpublished].
- Hoechst (1979e) Mutagenicity evaluation of diethyleneglykoldimethylether in the Ames Salmonella/microsome plate test. Frankfurt am Main, Hoechst AG 15 Report 743/79 [unpublished].
- HSDB (2009) [komputerowa baza danych].
- IUCLID (2009) [komputerowa baza danych], dostępna w internecie [<http://ecb.jrc.it>].
- Johanson G. (1996) An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occupational Hygiene* 2, 5–24.
- Johanson G. (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. *Critical reviews in toxicology* 30, 307–345.
- Lee K.P., Kinney L.A., Valentine R. (1989) Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl)ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology* 59, 239–258.
- McGregor D.B., Willins M.J., McDonald P., Holmstrom M., McDonald D., Neimeier R. (1981) Bis-2-methoxyethyl ether and 2-methoxy ethanol results from multiple assay for genotoxic potential. *Environmental Mutagenesis* 3, 381–382.
- McGregor D.B., Willins M.J., McDonald D., Holmstrom M., McDonald D., Neimeier R.W. (1983) Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicology and Applied Pharmacology* 70, 303–316.
- Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B., Zeiger E. (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental Mutagenesis* 8(S7), 1–119.
- Nagano K.E., Nakayama E., Oobayashi H., Nishizawa T., Okuda H., Yamazaki K. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect* 57, 75–84.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1983) Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard. MESA Corp., Orem, Report PB 83–213017.
- NTP (1985) Teratologic evaluation of diethylene glycol dimethyl ether (CAS No. 111-96-6) administered to CD-1 mice on gestational day 6 through 15. Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (NTP-85-255; PB86-135233).
- NTP (1987) Teratologic evaluation of diethylene glycol dimethyl ether (CAS No. 111-96-6) administered to New Zealand White rabbits on gestation days 6 through 19. Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (NTP-87-108; PB 87-209532).
- NTP (1993) Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers: 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice.
- Pastides H., Calabrese E.J., Hosmer D.W., Harris D.R. Jr (1988) Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *Journal of Occupational Medicine* 30, 543–551.
- Plasterer M.R., Bradshaw W.S., Booth G.M., Carter M.W., Schuler R.L., Hardin B.D. (1985) Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: Naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J. Toxicol Environ Health* 15, 25–38.
- Price C.J., Kimmel C.A., George J.D., Marr M.C. (1987) The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundamental and applied toxicology* 8, 115–126.

Richards D.E., Begley K.B., DeBord D.G., Cheever K.L., Weigel W.W., Tirmenstein M.A., Savage R.E. Jr (1993) Comparative metabolism of bis(2-methoxyethyl)ether in isolated rat hepatocytes and in the intact rat: effects of ethanol on in vitro metabolism. *Arch. Toxicol.* 67, 531–537.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 roku w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm. DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769 oraz ze zm. 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r. (L 353).

RTECS (2009).

Schuler R.L., Hardin B.D., Niemeier R.W., Booth G., Hazelden K., Piccirillo V., Smith K. (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term *in vivo* reproductive toxicity assay. *Environmental Health Perspectives* 57, 141–146.

Schwetz B.A., Price C.J., George J.D., Kimmel C.A., Morrissey R.E., Marr M.C. (1992) The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology* 19(2), 238–245.

SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/120.

Semiconductor Industry Association (1992) Epidemiologic study of reproductive and other health effects among workers employed in the manufacture of semiconductors. Final Report to the Semiconductor Industry Association, University of California, Davis [unpublished].

Semiconductor Industry Association (1993) Retrospective and prospective studies of reproductive health among IBM employees in semiconductor manufacturing. Final Report to the Semiconductor Industry Association. Baltimore, The Johns Hopkins University, MD [unpublished].

Swan S.H., Forest W. (1996) Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occupational Hygiene* 2(1–6), 373–385.

Valentine R., O'Neil A.J., Lee K.P., Kennedy G.I. (1999) Subchronic inhalation toxicity of diglyme. *Food Chem. Toxicol.* 37, 75–86.

Welch L.S., Cullen M.R. (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *American Journal of Industrial Medicine* 14, 527–536.

Welch L.S., Schrader S.M., Turner T.W., Cullen M.R. (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *American Journal of Industrial Medicine* 14, 509–526.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA–DOBECKA

Bis(2-methoxyethyl) ether

A b s t r a c t

Bis(2-methoxyethyl) ether is a colourless liquid with a slight, pleasant odour.

Diglyme is used mainly as a solvent in water-based paints that are used in the industry (e.g., in spraying cars, metal furniture, household appliances, and machines), as an inert reaction medium in chemical synthesis, in manufacturing integrated circuit boards, primarily as a solvent for photoresists. This substance is included in the European Inventory of Cosmetics Ingredients in the solvent category.

The acute toxicity of diglyme is low after oral exposure or inhalation. Diglyme is slightly irritating to the skin and eyes. No investigations are available on the sensitizing effects of diglyme. The main targets in male animals after repeated intake of diglyme are the reproductive organs. Bis(2-methoxyethyl) ether is a strong teratogen.

Diglyme liquid or vapour is readily absorbed by any route of exposure, metabolized, and excreted mainly in the urine. The main metabolite is 2-methoxyethoxyacetic acid.

Several Ames tests as well as an unscheduled DNA synthesis test did not reveal a genotoxic potential of bis(2-methoxyethyl) ether *in vitro*. Further, the number of chromosomal aberrations was not increased in bone marrow cells *in vivo*. The positive results of a dominant lethal test may be due to the effects of diglyme on fertility.

In 2-week inhalation studies in male rats, dose-dependent decreases in weight of testes, epididymides, prostate, and seminal vesicles were observed. The testes were atrophic, and damage of the spermatocytes was observed. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in these studies was 30 ppm (167 mg/m³); the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) was 100 ppm (558 mg/m³). On the basis of this experiment MAC value of 10 mg/m³ was proposed. STEL was not established. Notations "Ft" - fetotoxic substance and "Sk" - substance absorbed through the skin were proposed.