

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

2-(2-Metoksyetoksy)etanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 50 mg/m³
NDSCh: –
DSB: –
Ft – substancja fetotoksyczna
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2005

Słowa kluczowe: 2-(2-metoksyetoksy)etanol, embriotoksyczność, fetotoksyczność, teratogeneza, NDS.

Key words: 2-(2methoxyethoxy)ethanol, embryotoxicity, fetotoxicity, teratogenicity, MAC value.

2-(2-Metoksyetoksy)etanol (MEE) jest rozpuszczalnikiem organicznym bejc m.in. do: drewna, lakierów, tuszów czy farb tekstylnych. Jest stosowany w: fotografice, przemyśle tworzyw sztucznych i farbiarstwie.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat toksyczności tego związku dla ludzi. Medialna dawka śmiertelna 2-(2-metoksyetoksy)etanolu u szczurów po podaniu dożołądkowym jest bardzo duża (9210 mg/kg m.c.). Po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu tego związku dożołądkowo szczurom obserwowano: wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy krwi, spadek masy ciała i zmianę względnej masy narządów. Podobne objawy, łącznie z hemolizą krwinek, obserwowano w warunkach narażenia powtarzanego na ten związek. Dotychczas nie przeprowadzono badań nad genotoksycznym i rakotwórczym działaniem 2-(2-metoksyetoksy)etanolu. U myszy i szczurów związek ten działał embriotoksycznie, fetotoksycznie i teratogenicie.

Do obliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-(2-metoksyetoksy)etanolu wykorzystano wyniki doświadczenia przeprowadzonego na zwierzętach, w którym szczury narażano na pary 2-(2-metoksyetoksy)etanolu w zakresie stężeń 0 ÷ 1060 mg/m³ przez 13 tygodni. Stężenie 1060 mg/m³ 2-(2-metoksyetoksy)etanolu przyjęto za wartość NOAEL w tym doświadczeniu. Stosując odpowiednie współczynniki niepewności, obliczono wartość NDS wynoszącą 133 mg/m³. Zaproponowano przyjęcie stężenia 50 mg/m³ 2-(2-metoksyetoksy)etanolu za wartość NDS, zgodnie z projektem dyrektywy Unii Europejskiej. Dodatkowo zalecono oznakowanie substancji literami „Ft” i „Sk” symbolizującymi substancję fetotoksyczną i substancję wchłaniającą się przez skórę.

* Wartość NDS 2-(2-metoksyetoksy)etanolu została przyjęta przez Komisję, która wnioskuje o jej wprowadzenie do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na dzień 10.11.2005 r.).

Metodę oznaczania stężenia 2-(2-metoksyetoksy)etanolu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2005, nr 1(43).

Obecnie nie ma merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-(2-metoksyetoksy)etanolu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (CHEMINFO 2003):

– wzór sumaryczny	C ₅ H ₁₂ O ₃
– wzór strukturalny	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -OH
– nazwa chemiczna	2-(2-metoksyetoksy)etanol
– nazwa w rejestrze CAS	eter monometylowy glikolu dietylenowego
– numer w rejestrze CAS	111-77-3
– numer indeksowy	603-107-00-6
– numer WE	203-906-6
– numer RTECS	KL6125000
– synonimy i nazwy handlowe:	eter monometylowy diglikolu, DEGME, eter monometylowy diglikolu etylenowego, metoksydiglikol, Dowanol DM i methyl carbital.

Klasyfikacja substancji wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – aktu wykonawczego do ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU nr 11 z 2001 r., poz. 84, z późniejszymi zmianami): Repro. Kat. 3; R63. Objasnienia symboli i zwrotów rodzaju zagrożenia: Repro. Kat. 3 – produkt działający szkodliwie na rozrodczość kategorii 3. oraz R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki.

Właściwości fizykochemiczne (CHEMINFO 2003):

– postać	bezbarwna, higroskopijna ciecz
– zapach	przyjemny, łagodny
– masa cząsteczkowa	128,15
– temperatura topnienia	-70 °C
– temperatura wrzenia	194 °C
– gęstość względna (woda = 1)	1,035 (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	4,14
– prężność par	0,24 hPa (w temp. 25 °C)
– temperatura zapłonu:	83 °C (metoda tygła zamkniętego); 90 °C (metoda tygła otwartego)
– temperatura samozapłonu	215 °C
– granice stężeń wybuchowych:	górną – 9,5% obj. w powietrzu; dolną – 1,38% obj. w powietrzu
– Log K _{ow}	-0,68
– rozpuszczalność:	bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, etanolu glicerolu, eterze dietylowym, acetonie i dimetyloformamidzie
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 4,90 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,204 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-(2-Metoksyetoksy)etanol (MEE) można otrzymać, przez analogię do glikolu dietylenowego, w reakcji tlenku etylenu z glikolem etylenowym, a następnie przez bezpośrednią alkilację powstającego glikolu dietylenowego siarczanem dimetylu w odpowiednich warunkach (Merck 2001).

MEE jest stosowany jako rozpuszczalnik bejcy do drewna, lakierów zwykłych i szybko schnących lakierów bezbarwnych, tuszów, farb tekstylnych oraz jako dodatek do farb lateksowych, składnik płynów hamulcowych, a także środek do otrzymywania roztworów wodnoorganicznych (CHEMINFO 2003). Związek ten znalazł zastosowanie w fotografii, w przemyśle tworzyw sztucznych i farbiarstwie oraz jako dodatek odladzający w wojskowych samolotach odrzutowych (Kawamoto i in. 1992).

W 1993 r. w Szwecji zużycie MEE wynosiło około 500 t, w tym 80% substancji używano jako rozpuszczalnika organicznego (Johanson, Rick 1996).

Narażenie zawodowe na MEE może występować podczas jego produkcji, konfekcjonowania, magazynowania, transportu i stosowania. W dostępnych danych nie ma informacji na temat wielkości narażenia i liczby osób narażonych na ten związek.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat zatruc ostrych 2-(2-metoksyetoksy)etanolem.

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat przewlekłych zatruc 2-(2-metoksyetoksy)etanolem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat epidemiologicznych badań nad zdrowotnymi skutkami narażenia na 2-(2-metoksyetoksy)etanol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartość medialnej dawki śmiertelnej (LD_{50}) 2-(2-metoksyetoksy)etanolu (MEE) u szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi 9210 mg/kg m.c. (Budavari 2001).

U samców szczurów Wistar, którym podawano MEE dożołądkowo w dawkach: 0; 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień przez 1, 2 lub 5 kolejnych dni, nie obserwowano podwyższonej aktywności γ -glutamylotranspeptydazy (γ -GT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i alaninowej (AlAT) oraz fosfatazy alkalicznej (AP), co może świadczyć o braku hepatotoksycznego działania tego związku (Kawamoto i in. 1992).

Samcom szczurów Wistar podawano MEE dożołądkowo w dawkach: 0; 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień przez 1 dzień, 2 i 5 dni, a także przez 20 kolejnych dni. W grupie otrzymującej największą dawkę tego związku (2000 mg/kg/dzień) stwierdzono wzrost względnej masy wątroby (po 5 i 20 dniach) i nerek (po 2 dniach) oraz spadek względnej masy śledziony (po 5 dniach), grasicy (po jednym dniu oraz po 5 i 20 dniach) oraz jąder (po 5 i 20 dniach). Spadek względnej masy grasicy dodatkowo korelował z dawką MEE. W badaniu histologicznym obserwowano spadek liczby komórek kory grasicy u szczurów otrzymujących ten związek w dawce 2000 mg/kg/dzień przez 5 i 20 dni. Według autorów wartość NOEL dla tego związku wynosi 500 mg/kg/dzień (*Kawamoto i in.* 1990).

Samice szczurów Wistar otrzymywały dożołądkowo MEE w dawkach: 0; 125; 250; 500; 1000; 2000; 3000 lub 4000 mg/kg/dzień przez 11 kolejnych dni. U samic otrzymujących ten związek w dawkach 3000 lub 4000 mg/kg/dzień obserwowano spadek spożycia paszy i zahamowanie przyrostu masy ciała. W grupie otrzymującej największą dawkę tego związku wystąpiły zmiany hematologiczne we krwi obwodowej w postaci redukcji liczby erytrocytów i leukocytów, spadku hematokrytu i stężenia hemoglobiny oraz wzrostu względnej masy nerek, a także spadku względnej masy grasicy i przysadki mózgowej (*Yamano i in.* 1993).

U samców szczurów Fischer 344 otrzymujących MEE dożołądkowo w dawkach 50 ÷ 400 mg/kg/dzień, jednorazowo lub przez 2 kolejne dni po wcześniejszej immunizacji za pomocą trinitrofenylu-lipopolisacharydu, nie obserwowano zmian w odpowiedzi immunologicznej wyrażonej liczbą komórek wytwarzających łyśinki (PFC), (*Smiałowicz i in.* 1992).

Powyższe dane wskazują, że ostre toksyczne działanie MEE prowadzi do zmian hematologicznych we krwi obwodowej o charakterze niedokrwistości hemolitycznej oraz na ogół do spadku względnej masy narządów, zwłaszcza grasicy i śledziony.

Toksyczność przewlekła

Samcom świnek morskich nakładano na skórę w układzie zamkniętym 2-(2-metoksyetoksy)etanol w dawkach: 0; 40; 200 lub 1000 mg/kg/dzień, na 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 13 tygodni. Dawki te są ilościami badanego związku naniesionymi na skórę zwierząt. Ze względu na brak danych co do szybkości wchłaniania MEE przez skórę świnek morskich nie można oszacować wchłoniętej dawki tego związku w warunkach przeprowadzonego doświadczenia. U zwierząt otrzymujących dwie największe dawki MEE (200 i 1000 mg/kg/dzień) obserwowano spadek względnej masy śledziony, wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy (tylko po największej dawce), natomiast spadek średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach (MCHC) oraz wzrost wydalania wapnia z moczem obserwowano po każdej dawce tego związku. W badaniach histopatologicznych stwierdzono umiarkowane stłuszczenie hepatocytów w strefach okołowrotnych oraz ogniskową martwicę skrzepową wątroby. Zmiany te występowały po każdej dawce MEE (*Hobson i in.* 1986).

Samcom szczurów Wistar podawano dożołądkowo MEE w dawkach: 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie. W grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę badanego związku obserwowano wzrost aktywności γ -GT w mózgu i wątrobie przy niezmienionej aktywności tego enzymu oraz AspAT, AlAT i AP w surowicy krwi. Również w badaniu histoenzymatycznym obserwowano wzrost aktywności γ -GT w hepatocytach stref okołowrotnych (*Kawamoto i in.* 1992). Za wartość NOAEL MEE przyjęto dawkę 1000 mg/kg/dzień.

Szczury Fischer 344 obojga płci narażano 6 h dziennie na pary MEE o stężeniach: 0; 150; 490 lub 1060 mg/m³ (maksymalne stężenie w temperaturze 25 °C i przy ciśnieniu 1013 ha), 5 dni w tygodniu, przez 13 tygodni. Zakres badań obejmował: masę ciała i względną masę narządów, badania hematologiczne i chemiczne krwi obwodowej, skład chemiczny moczu oraz

makroskopowe i mikroskopowe badania morfologiczne narządów wewnętrznych. W żadnej grupie zwierząt nie stwierdzono widocznych zmian patologicznych (Miller i in. 1985). Na podstawie wyników badania za wartość NOAEL MEE przyjęto stężenie 1060 mg/m³.

W innym badaniu, w którym szczury pocono 2-procentowym wodnym roztworem MEE przez 25 dni, nie obserwowano żadnych zmian patologicznych (Nagano i in. 1984).

Podane wyżej dane wskazują, że MEE w warunkach narażenia powtarzanego wywiera słabe działanie hepatotoksyczne i hemolityczne.

ODLEGŁE DZIAŁANIE TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat mutagennego działania 2-(2-metoksyetoksy)etanolu.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących rakotwórczego działania 2-(2-metoksyetoksy)etanolu.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Toksyczność rozrodu i toksyczność rozwojowa 2-(2-metoksyetoksy)etanolu była przedmiotem wielu badań (tab. 1).

U myszy CD-1, którym MEE podawano dożołądkowo w dawkach 0 lub 4000 mg/kg/dzień między 7. i 14. dniem ciąży, obserwowano redukcję liczby żywych noworodków do 16% (5/32). Po urodzeniu przeżywalność noworodków była zmniejszona i wynosiła 31% (Schuler i in. 1984).

U szczurów Wistar, otrzymujących MEE podskórnice w dawkach: 0; 241,5; 483 i 966 mg/kg/dzień w okresie od 6. do 20. dnia ciąży, wykazano rosnący trend śmiertelności noworodków, wraz z wielkością dawki badanego związku, między 1. i 5. dniem po urodzeniu, (Doe 1984).

Szczury Sprague-Dawley otrzymywały dożołądkowo MEE w dawkach: 0; 720 i 2165 mg/kg/dzień między 7. i 16. dniem ciąży. W grupie samic otrzymujących największą dawkę tego związku wystąpił wzrost liczby martwych płodów oraz spadek masy ciała żywych płodów (Hardin i in. 1986).

U szczurów Wistar, które otrzymywały dożołądkowo MEE w dawkach: 0; 200; 600 i 1800 mg/kg/dzień w okresie od 7. do 17. dnia ciąży, stwierdzono po największej dawce tego związku spadek odsetka żywych płodów, wzrost odsetka wczesnych i późnych resorpcji i spadek masy ciała płodów (samców i samic). W pierwszych 4 dniach po urodzeniu obserwowano zwiększoną śmiertelność noworodków (przeżyło tylko 6,3% noworodków), (Yamano i in. 1993).

U potomstwa szczurów Sprague-Dawley, które otrzymywało dożołądkowo MEE w dawkach: 0; 720 lub 2165 mg/kg/dzień od 7. do 16. dnia ciąży, obserwowano deformacje żeber (pofałdowania i połączenia dwustronne), szczątkowe żebra szyjne, opóźnienie kostnienia czaszki, mostka, żeber piersiowo-lędźwiowych i kośćca kończyn oraz wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego (podwójny łuk aorty, prawy łuk aorty i ubytki przegrody mię-

dzykomorowej serca) oraz układu moczowego (rozszerzenie miedniczek nerkowych). Wady wrodzone układu kostnego obserwowano odpowiednio u 9,1% (grupa kontrolna) oraz u 42,9 i 80,0% miotów, podczas gdy wady narządów wewnętrznych u 0% (grupa kontrolna) oraz u 4,8 i 74,4% miotów. Tak więc, częstość występowania tych zmian zmieniała się z wielkością dawki MEE (*Hardin i in.* 1986).

Tabela 1.

Ocena toksyczności rozrodu 2-(2-metoksyetoksy)etanolu u zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień, droga podania	Okres narażenia (dzień ciąży)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy CD-1	0; 4000, dożołądkowo	7. ÷ 14.	znamienny spadek liczby żywych płodów; przeżywalność po urodzeniu 31%	<i>Schuler i in.</i> 1984
Szczury Wistar (Alpk/Ap)	0; 241,5; 483; 966, podskórnie	6. ÷ 20.	śmiertelność noworodków do 5. dnia po urodzeniu wykazywała rosnący trend z wielkością dawki	<i>Doe</i> 1984
Szczury Sprague-Dawley	0; 720; 2165, dożołądkowo	7. ÷ 16.	po największej dawce spadek liczby żywych płodów i masy ciała płodów	<i>Hardin i in.</i> 1986
Szczury Wistar	0; 200; 600; 1800, dożołądkowo	7. ÷ 17.	po największej dawce spadek odsetka żywych płodów i wzrost odsetka wczesnych i późnych resorpcji, spadek masy ciała płodów; wzrost odsetka płodów z wadami wrodzonymi; zwiększona śmiertelność pourodzeniowa	<i>Yamano i in.</i> 1993
Króliki nowozelandzkie	0; 50; 250; 750, naskórnie	6. ÷ 18.	wzrost liczby resorpcji; spadek liczby żywych płodów w miocie po dawkach 250 i 750 mg/kg/dzień	<i>Scortichini i in.</i> 1986

Króliki nowozelandzkie otrzymywały naskórnie MEE w dawkach: 0; 50; 250 lub 750 mg/kg/dzień między 6. i 18. dniem ciąży. U samic obserwowano toksyczne działanie badanego związku wyrażone spadkiem przyrostu masy ciała, redukcją liczby erytrocytów i spadkiem hematokrytu we krwi obwodowej oraz śmiercią 2/25 samic w grupie otrzymującej MEE w największej dawce. Określono, że wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wynosi 250 mg/kg/dzień. U płodów stwierdzono rozszerzenie miedniczek nerkowych od nieznacznego do umiarkowanego, wadę położenia moczowodu względem żyły głównej dolnej (*retrocaval ureter*), ostrogi szyjne oraz opóźnienie kostnienia czaszki i mostka. Według autorów dla tych zaburzeń wartość NOAEL MEE wynosi 50 mg/kg/dzień (*Scortichini i in.* 1986).

U ciężarnych samic szczurów Wistar, które otrzymywały dożołądkowo MEE w dawkach: 0; 200; 600 lub 1800 mg/kg/dzień między 7. i 17. dniem ciąży, w grupie otrzymującej największą dawkę tego związku obserwowano spadek spożycia paszy i redukcję przyrostu masy ciała. Odsetek płodów od samic z wadami wrodzonymi był znamienne podwyższony. Wady te obejmowały obrzęk podskórny, bezmocz, podskórne krwiaki grzbietowe, wady roz-

wojowe w postaci prawostronnego łuku aorty, ubytków przegrody międzykomorowej serca oraz jedno- i dwustronnego rozszerzenia miedniczek nerkowych (Yamano i in. 1993). Ponadto u 5-letniego chłopca, którego matka pracowała przez 5 lat w farbiarni zakładu tkackiego stosującego MEE, stwierdzono wodonercze prawej nerki związane z wadą wrodzoną położenia moczowodu względem żyły głównej dolnej (Karaman i in. 2002).

Przytoczone dane z piśmiennictwa wskazują, że MEE wywiera działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne oraz zmniejsza przeżywalność potomstwa w okresie postnatalnym. Związek ten działa również toksycznie na organizm matki.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

2-(2-Metoksyetoksy)etanol wchłania się do organizmu przez skórę, w drogach oddechowych i z przewodu pokarmowego. Szybkość wchłaniania tego związku przez skórę ludzką w warunkach in vitro wynosiła 0,206 mg/cm²/h. Wchłanianie to było 14 razy wolniejsze od wchłaniania 2-metoksyetanolu oraz porównywalne z wchłanianiem 2-butoksyetanolu (Dugard i in. 1984).

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia 2-(2-metoksyetoksy)etanolu w organizmie. Można przypuszczać, że związek ten, mając charakter hydrofilowy (Log K_{OW} = -0,68), będzie ulegał równomiernemu rozmieszczeniu we krwi i tkankach bogatych w wodę. Nie należy oczekiwać kumulacji tego związku w organizmie.

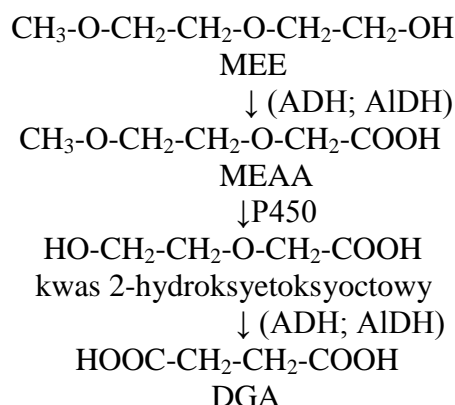
Metabolizm

2-(2-Metoksyetoksy)etanol wywiera stymulujące działanie na wątrobowe enzymy metabolizujące ksenobiotyki. U samców szczurów Wistar MEE podawany w dawkach: 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień przez 1 dzień, 2, 5 lub 20 dni zwiększał poziomy białka mikrosomalnego oraz cytochromu P450 i cytochromu b₅ w wątrobie w 5. i 20. dniu doświadczenia. Natomiast nie wpływał na aktywność reduktazy cytochromu c zależnej od NADPH oraz dehydrogenazy alkoholowej (ADH), (Kawamoto i in. 1990).

Chociaż nie ma danych na temat metabolizmu MEE, to jednak z dużym prawdopodobieństwem można przewidzieć jego przemiany na podstawie szlaków metabolicznych eteru bis(2-metoksyetylowego). Eter ten, będąc symetrycznym analogiem strukturalnym MEE, ulega rozszczepieniu na centralnym wiązaniu eterowym do 2-metoksyetanolu. Reakcja ta zachodzi w obecności mikrosomalnej monoooksygenazy NADPH-zależnej. Wykazano, że kluczową rolę w tym procesie odgrywa CYP2E1 z wątroby ludzkiej i szczurzej (Tirmenstein 1993).

Dominującą przemianą metaboliczną eteru bis(2-metoksyetylowego) jest jednak O-demetylacja na obwodowym wiązaniu eterowym, której produktem jest metoksyetoksyetanol. Zarówno 2-metoksyetanol, jak i 2-metoksyetoksyetanol ulegają dalszemu utlenieniu do odpowiednich aldehydów, a następnie kwasów karboksylowych przy udziale cytozolowej ADH i mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydowej (AIDH). Produktami przemian eteru bis(2-metoksyetylowego) są m.in. kwas 2-metoksyetoksyoctowy (MEAA) około 68% dawki, kwas 2-metoksyoctowy około 6,2% dawki i kwas diglikolowy (DGA) 3,9% dawki (Cheever i in. 1988; Richards i in. 1993).

Przyjmując MEE za jeden z metabolitów eteru bis(2-metoksyetylowego), można przedstawić jego szlak metaboliczny, który prowadzi do MEAA, a następnie do DGA, w sposób następujący (rys. 1):



Rys. 1. Przewidywany przebieg szlaku metabolicznego 2-(2-metoksyetoksy)etanolu

Wydalanie

Wydaje się, że metabolity 2-(2-metoksyetoksy)etanolu, podobnie jak w przypadku eteru bis(2-metoksyetylowego), są wydalone przez nerki. U szczurów wydalanie MEAA z moczem osiągało maksymalne wartości wynoszące $65 \div 84\%$ dawki eteru po 24 h od podania jednorazowej dawki dożołądkowej 5,1 mmol/kg (*Cheever i in.* 1988; *Richards i in.* 1993).

Stwierdzono, po 96 h od podania eteru bis(2-metoksyetylowego) znakowanego węglem ^{12}C w dawce 0,051 mmol/kg taką samą drogą samcom szczurów Sprague-Dawley, że w moczu zwierząt znajduje się MEAA w ilości około 70% dawki oraz DGA odpowiadający 3,9% dawki (*Cheever i in.* 1988).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dane na temat toksyczności ostrej i toksyczności przewlekłej 2-(2-metoksyetoksy)etanolu u zwierząt laboratoryjnych wskazują na stosunkowo małą siłę toksycznego działania tego związku. Działanie to prowadzi do łagodnej niedokrwistości hemolitycznej, która manifestuje się wzrostem aktywności LDH w surowicy i spadkiem liczby erytrocytów, hematokrytu, stężenia hemoglobiny i MCHC we krwi obwodowej oraz zmianą masy narządów (śledziony, grasicy, wątroby, nerek i jąder), (*Hobson i in.* 1986; *Yamano i in.* 1993). Przyczyną tych zmian jest najprawdopodobniej aktywacja metaboliczna MEE do odpowiednich kwasów alkoksyoctowych, a w szczególności do kwasu metoksyetoksyoctowego, kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego, kwasu diglikolowego lub kwasu metoksyoctowego. Kwasy alkoksyoctowe helatują jony wapnia (*Hobson i in.* 1986), co prowadzi do upośledzenia funkcji kanałów jonowych błony erytrocytarnej (*Udden* 1998) i w konsekwencji do zaburzenia homeostazy jonowej (napływ sodu i utrata potasu przez komórkę), co może być jedną z przyczyn hemolizy (*Udden* 2002).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania 2-(2-metoksyetoksy)etanolu z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zarówno w doświadczeniu ostrym, jak i podprzewlekłym obserwowano na ogół zależność skutków działania 2-(2-metoksyetoksy)etanolu od wielkości narażenia (tab. 2).

Tabela 2.

Zależność działania toksycznego 2-(2-metoksyetoksy)etanolu od wielkości narażenia

Gatunek/płeć liczba zwierząt	Dawka/stężenie, mg/kg/dz.; mg/m ³ droga narażenia	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344, samce i samice po 10 sztuk w grupie	0; 150; 490; 1060 inhalacja	6 h/dzien. 5 dni w tygodniu 13 tygodni	nie obserwowano żadnych zmian patologicznych	<i>Miller i in.</i> 1985
Szczury Wistar, samce 5 sztuk w grupie	0; 500; 1000; 2000 <i>per os</i>	codziennie 4 tygodnie	po dawce 2000 mg/kg dziennie wzrost aktywności γ -GT w mózgu i osoczu krwi o około 60%	<i>Kawamoto i in.</i> 1992
Świnki morskie, samce	0; 40 200; 1000 naskórnice	6 h/dz. 5 dni/tydz. 13 tygodni	po dawkach 200 i 1000 mg/kg dziennie spadek względnej masy śledziony, wzrost aktywności LDH w surowicy, spadek MCHC, utrata wapnia przez nerki, stłuszczenie wątroby, ogniska martwicy skrzepowej w wątrobie	<i>Hobson i in.</i> 1986

U samców szczurów Wistar, które otrzymywały dożołądkowo MEE w dawkach: 0; 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień, stwierdzono spadek względnej masy grasicy korelujący z dawką tego związku. Ponadto, u zwierząt otrzymujących największą dawkę tego związku (2000 mg/kg/dzień) obserwowano: częściowy zanik kory grasicy, spadek względnej masy śledziony i jąder oraz wzrost względnej masy wątroby (*Kawamoto i in.* 1990). W innym doświadczeniu, w którym szczurom podawano MEE również dożołądkowo w dawkach zróżnicowanych 0 ÷ 4000 mg/kg/dzień, przez 5 lub 20 dni, obserwowano spadek spożycia paszy i zahamowanie przyrostu masy ciała oraz zmiany hematologiczne we krwi obwodowej w postaci redukcji liczby erytrocytów i leukocytów, spadku hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny. Ponadto odnotowano: wzrost względnej masy nerek oraz spadek względnej masy grasicy i przysadki mózgowej. Zmiany te występowały po dwóch największych dawkach MEE, które wynosiły 3000 i 4000 mg/kg/dzień (*Yamano i in.* 1993). Wartość NOAEL dla tego związku można określić na poziomie 2000 mg/kg/dzień.

Również w doświadczeniu podprzewlekłym u świnek morskich otrzymujących MEE drogą naskórną w dawkach zróżnicowanych w zakresie 0 ÷ 1000 mg/kg/dzień przez 13 tygodni obserwowano: spadek względnej masy śledziony, objawy hemolizy, wzrost wydalania wapnia z moczem oraz zwyrodnienie lipidowe i ogniskową martwicę wątroby. Zmiany te występowały po największych dawkach tego związku, które wynosiły 200 i 1000 mg/kg/dzień (*Hobson i in.* 1986). Za wartość LOAEL w tym doświadczeniu można przyjąć dawkę 200 mg/kg/dzień MEE.

U samców szczurów Wistar, którym MEE podawano dożołądkowo w dawkach: 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień przez 4 tygodnie, obserwowano wzrost aktywności γ -GT w surowicy krwi oraz w mózgu i wątrobie, wyłącznie w grupie otrzymującej największą (2000 mg/kg/dzień) dawkę tego związku (Kawamoto i in. 1992). Za wartość NOAEL w tym doświadczeniu można przyjąć dawkę 1000 mg/kg/dzień MEE.

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

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ma określonej wartości NDS 2-(2-metoksyetoksy)etanolu. Indykatywna dopuszczalna wartość narażenia zawodowego (IOELV) w ciągu 8 h ustalona w Unii Europejskiej wynosi 50,1 mg/m³ (w projekcie dyrektywy UE). Nie ma w dostępnym piśmiennictwie uzasadnienia dla tej wartości. W innych państwach nie ustalono również wartości normatywnych dla tego związku.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę wartości NDS 2-(2-metoksyetoksy)etanolu przyjęto wyniki badań doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach, które narażano na 2-(2-metoksyetoksy)etanol o stężeniach: 0; 150; 490 lub 1060 mg/m³ (stężenie pary nasyconej w temp. 25 °C) przez 13 tygodni. Nie obserwowano żadnych zmian patologicznych u zwierząt po narażeniu na MEE o różnych stężeniach (Miller i in. 1985).

Przyjmując za wartość NOAEL stężenie 1060 mg/m³ oraz trzy współczynniki niepewności: $A = 2$, współczynnik dla różnic wrażliwości osobniczej, $B = 2$, współczynnik dla różnic wrażliwości gatunkowej oraz $C = 2$, współczynnik dla doświadczenia krótkoterminowego, obliczono wartość NDS:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{NOAEL}/A \cdot B \cdot C \\ \text{NDS} &= 1060 \text{ mg/m}^3/8 = 133 \text{ ng/m}^3. \end{aligned}$$

Proponuje się, podobnie jak w projekcie dyrektywy Unii Europejskiej – przyjęcie za wartość NDS 2-(2-metoksyetoksy)etanolu stężenia 50 mg/m³. Jednocześnie proponuje się także oznakowanie 2-(2-metoksyetoksy)etanolu literami „Ft” i „Sk” symbolizującymi działanie fetotoksyczne substancji oraz wchłanianie się jej przez skórę.

Obecnie nie ma merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości NDSCh i DSB dla 2-(2-metoksyetoksy)etanolu.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, wątrobę i nerki. Morfologia krwi z oceną mikroskopową obrazu krwinek czerwonych, badania czynności wątroby (γ -GT, bilirubina) oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, wątrobę i nerki. Morfologia krwi z oceną obrazu krwinek czerwonych, badania czynności wątroby (γ -GT, bilirubina) oraz badanie ogólne moczu.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, wątrobę i nerki. Morfologia krwi z oceną obrazu krwinek czerwonych, badania czynności wątroby (γ -GT, bilirubina) oraz badanie ogólne moczu.

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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Krwinki czerwone, wątroba, nerki i układ odpornościowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające ze zwiększoną hemolizą, choroby wątroby z zaburzeniami funkcji, choroby nerek z zaburzeniami funkcji oraz ciąża.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

PIŚMIENICTWO

- CHEMINFO, Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Issue: 2003-3 (August, 2003).
- Cheever K.L.* i in. (1988) Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 150-159.
- Doe J.E.* (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ. Health Perspect.* 57, 199-206.
- Dugard P.H.* i in. (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ. Health Perspect.* 57, 193-197.
- Hardin B.D., Goad P.T., Burg J.R.* (1986) Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 430-439.
- Hobson D.W.* i in. (1986) A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 339-348.
- Johanson G., Rick U.* (1996) Use and use patterns of glycol ethers in Sweden. *Occup. Hyg.* 2, 105-110.
- Karaman M.I.* i in. (2002) Maternal exposure to diethylene glycol monomethyl ether: a possible role in the etiology of retrocaval ureter. *J. Pediatr. Surg.* 37, 1-2.
- Kawamoto T.* i in. (1992) The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic γ -glutamyl transpeptidase. *Toxicology* 76, 49-57.
- Kawamoto T.* i in. (1990) Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology* 62, 265-274.
- Kawamoto T.* i in. (1990) Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1990, 44, 602-608.
- Kimmel C.A.* (1996) Reproductive and developmental effects of diethylene and triethylene glycol (methyl-, ethyl-) ethers. *Occup. Hyg.* 2, 131-151.
- Miller R.R.* i in. (1985) Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 1174-1179.
- Nagano K.* i in. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.* 57, 75-84.
- Richards D.E.* i in. (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.
- Schuler R.L.* i in. (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environ. Health Perspect.* 57, 141-146.
- Scortichini B.H.* i in. (1984) Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1986, 7, 68-75.
- Smialowicz R.J.* i in. (1992) Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18, 621-627.
- The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (2001) Ed. *S. Budavari* Merck & CO., INC, NJ 6072.
- Tirmenstein M.A.* (1993) Comparative metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether by rat and human hepatic microsomes: formation of 2-methoxyethanol. *Toxic. in Vitro* 7, 645-652.
- Udden M.M.* (1998) Effect of calcium and quinine on butoxyacetic acid (BAAA)-induced hemolysis of rat red blood cells (RBCs). *Toxicol. Lett.* 95, Suppl. 1, 227.

Udden M.M. (2002) In vitro sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. *Toxicol. Sci.* 69, 258-264.

Yamano T. i in. (1993) Effects of diethylene glycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 24, 228-235.

ANDRZEJ STAREK

2-(2-Methoxyethoxy)ethanol. Documentation

A b s t r a c t

2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (DEGME) is a colorless liquid with pleasant odour. It is used in variety of industrial applications including the manufacture of plastics, as bases for inks, dyes and cleaners and as deicing agent, and also as diluent for hydraulic brake fluid, and in water-base paints.

There are no data available on toxicity of DEGME in humans.

In rats treated with this chemical the decrease of body weight and relative organ weights, and also elevated indicator enzyme activities in serum and intravascular hemolysis were observed. There are no available literature data on DEGME genotoxic and carcinogenic activities. This compound exerts embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects.

Based on the LOAEL value (1050 mg/m^3) obtained in a subchronic experiment in rats and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value was calculated at 133 mg/m^3 . In accordance with project of European Commission Directions the MAC (TWA) value at 50 mg/m^3 was suggested. Because DEGME has been shown to penetrate the skin in amounts sufficient to induce systemic toxicity and exerts reproductive toxicity, a skin ("Sk") and fetotoxic ("Ft") notations are considered appropriate. No MAC (STEL) value has been established.