

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA  
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-  
GAWRYSIAK

Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-151 Łódź  
ul. J. Muszyńskiego 1

# 2-Etoksyetanol

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

NDS: 8 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: -

NDSP: -

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

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Ft - substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.11.2008

---

**Słowa kluczowe:** 2-etoksyetanol, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

**Keywords:** 2-ethoxyethanol, toxicity, occupational exposure, MAC.

2-Etoksyetanol (2-EE) jest bezbarwną cieczą o temperaturze wrzenia 135 °C stosowaną w wielu gałęziach przemysłu (chemicznego, metalurgicznego, mechanicznego, elektronicznego i meblowego) oraz w takich produktach powszechnego użytku, jak: atrament, kosmetyki, a także środki czyszczące.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej na zwierzętach wykazano, że według kryteriów klasyfikacji 2-etoksyetanol należy do związków szkodliwych. W warunkach narażenia zawodowego wchłania się do organizmu w drogach oddechowych oraz przez skórę (w postaci par i ciekłej).

Na podstawie wyników zarówno badań na zwierzętach doświadczalnych (szczurach, myszach, królikach i psach), jak i badań epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na działanie tego związku stwierdzono, że wykazuje on działanie hematotoksyczne oraz wpływa na rozrodczość. Skutki te u zwierząt doświadczalnych obserwowano jedynie po narażeniu na działanie związku o dużych stężeniach lub po podaniu zwierzętom dużych jego dawek. U zwierząt doświadczalnych 2-etoksyetanol wykazywał także działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne. 2-Etoksyetanol nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego.

---

<sup>1</sup> Wartość NDS 2-etoksyetanolu zmieniono na 59. posiedzeniu Komisji w 2008 r. na taką, jaką umieszczono w dyrektywie 2009/161/WE na podstawie propozycji SCOEL.

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

W badaniach epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo obserwowano działanie hematotoksyczne 2-etoksyetanolu i jego wpływ na rozrodczość u mężczyzn. Skutki te występowały po narażeniu na działanie związku o stężeniu rzędu 10 mg/m<sup>3</sup> i były na granicy istotności statystycznej, a dodatkowo badani byli narażeni także na działanie innych czynników chemicznych.

Za podstawę wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-etoksyetanolu przyjęto wyniki badań epidemiologicznych. Stężenie 2-etoksyetanolu wynoszące 10 mg/m<sup>3</sup> przyjęto za wartość NOAEL związku.

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności obliczona wartość NDS 2-etoksyetanolu wyniosła 5 mg/m<sup>3</sup>.

Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN na 59. posiedzeniu w listopadzie 2008 r. przyjęła wartość NDS 2-etoksyetanolu zaproponowaną przez SCOEL i ujętą w dyrektywie 2009/161/WE, tj. 8 mg/m<sup>3</sup>.

Wartość ta powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym wystąpieniem skutków hematologicznych i spermatotoksycznych związku. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 2-etoksyetanolu. Ze względu na duże wchłanianie 2-etoksyetanolu przez skórę proponuje się oznakowanie związku literami „Sk”, a ze względu na obserwowane u zwierząt skutki embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne – dodatkowe oznaczenie związku literami „Ft”.

Na podstawie modelu toksykokinetycznego zaproponowano wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) wynoszącą 60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec tygodnia pracy.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-etoksyetanolu (2-EE):

- |                     |  |
|---------------------|--|
| – wzór sumaryczny   | C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O   |
| – wzór strukturalny | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH   |
| – numer CAS         | 110-80-5   |
| – synonimy:         | 2-ethoxyethanol, ethylene glycol ethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, etoksyetylowy alcohol, Cellosolve, ethyl cellosolve, Dowanol. |

2-Etoksyetanol został zaklasyfikowany, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1– 1355 ze zm.), jako:

- R10 – substancja łatwo palna
- Repro. Kat. 2; R60-61 – może upośledzać płodność, może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Xn; R20/21/22 – substancja szkodliwa, działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą oraz po połknięciu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i

mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
603-012-00-X	2-ethoxyethanol; ethylene glycol monoethyl ether	203-804-1	110-80-5	Flam. Liq. 3 Repr. 1B Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*)	H226 H360-FD H332 H312 H302	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H226 H360FD H332 H312 H302		

Objaśnienia:

- Flam. Liq. 3 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 3.
- H226 – łatwopalna ciecz i pary
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1.B
- H360FD – może działać szkodliwie na płodność, może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu.



**Rys. 1.** Kody haseł 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

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-etoksyetanolu (2-EE), (IUCRID 2000; HSDB 2005; Final Report... 2002):

- |                           |                                     |
|---------------------------|-------------------------------------|
| – wygląd                  | bezbarwna ciecz                     |
| – zapach                  | słodki, przyjemny, podobny do eteru |
| – masa cząsteczkowa       | 90,1                                |
| – temperatura krzepnięcia | -100 °C                             |

- temperatura wrzenia	135 °C
- gęstość właściwa	0,93
- prężność par	5,75 mmHg w temp. 25 °C
- względna gęstość par	3,1 (powietrze = 1)
- stężenie par nasyconych	7600 ppm w temp. 25 °C
- temperatura zapłonu	40 ÷ 43 °C
- temperatura samozapłonu	235 °C
- log Pow	- 0,32
- rozpuszczalność w wodzie	miesza się w każdym stosunku
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i pod ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm odpowiada 3,69 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> odpowiada 0,27 ppm.

## Zastosowanie, narażenie zawodowe

2-Etoksyetanol (2-EE) jest otrzymywany najczęściej w reakcji tlenku etylenu z alkoholem etylowym. Może być także otrzymywany przez bezpośrednie alkilowanie glikolu etylenowego związkami alkilującymi, np. siarczanem dietylowym (Final Report... 2002; HSDB 2005).

Produkcja 2-etoksyetanolu jest wielkotonażowa (ESIS, *on line*). W 1981 r. szacowana wielkość produkcji wynosiła około 116 000 t w Europie Zachodniej, 9800 t w Japonii i około 79 000 t w USA (IPCS 1990). Obecnie w Europie 2-etoksyetanol jest produkowany w: Wielkiej Brytanii, Niemczech, Włoszech, Szwajcarii, Holandii i Belgii (ESIS *on Line*; IUCLID 2000).

2-Etoksyetanol jest stosowany w wielu gałęziach przemysłu: chemicznego, metalurgicznego, maszynowego, elektronicznego, meblowego oraz w takich produktach powszechnego użytku, jak: atrament, kosmetyki oraz środki czyszczące. Oprócz używania 2-etoksyetanolu jako rozpuszczalnika dla różnego typu farb, lakierów, politur i wosków jest on także wykorzystywany w przemyśle półprzewodników jako czynnik pokrywający płytki krzemowe w procesie fotolitograficznego otrzymywania obwodów drukowanych (*Figa-Talamanca* i in. 1997).

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

- w strefie oddychania malarzy okrętowych średnio 9,9 mg/m<sup>3</sup> (0 ÷ 80 mg/m<sup>3</sup>), (*Sparer* i in. 1988)
- w strefie oddychania pracowników przemysłu metalurgicznego średnio 24,4 mg/m<sup>3</sup> (0 ÷ 88,6 mg/m<sup>3</sup>), (*Ratcliffe* i in. 1989)
- w powietrzu zakładów meblarskich średnio 10,7 mg/m<sup>3</sup> (< 2,2 ÷ 56 mg/m<sup>3</sup>), (*Sohnlein* i in. 1993).

Według danych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy w Polsce nie stwierdzono w 2007 r. przekroczeń obowiązującej wartości NDS 2-etoksyetanolu – 20 mg/m<sup>3</sup> oraz wartości NDSCh – 80 mg/m<sup>3</sup> (Dane... 2007).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W NIOSH przyjęto dla 2-etoksyetanolu (2-EE) stężenie 1845 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) za wartość IDLH, czyli stężenie powodujące bezpośrednie zagrożenie dla życia (NIOSH 1996).

W piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat ostrych zatruc 2-etoksyetanolem u ludzi. Zatrucia takie występują zwykle na skutek przypadkowego lub nieumyślnego spożycia związku, często zamiast alkoholu etylowego.

U kobiety, która przypadkowo wypija około 40 ml 2-etoksyetanolu, szybko wystąpiły: zawroty głowy, utrata przytomności, sinica, przyspieszenie oddechu, obrzęk płuc, drgawki, zapach acetonu w powietrzu wydychanym, kwasica metaboliczna, niewydolność nerek i objawy uszkodzenia wątroby. Po 44 dniach intensywnej terapii kobieta wyzdrowiała (*Fucik 1969*).

W innym przypadku, dwóch mężczyzn wypilo około 100 ml 2-etoksyetanolu. Po okresie utajenia (8 ÷ 18 h) wystąpiły u nich zaburzenia świadomości, ogólne osłabienie i nudności, a ponadto obserwowano u nich przyspieszenie oddechu i znaczną kwasicę metaboliczną. Obaj mężczyźni powrócili do zdrowia (*Patty`s ... 2001*).

Opisano także przypadek ostrego zatrucia u trzech mężczyzn, którzy wypili około 50 ÷ 200 ml 2-etoksyetanolu. Jeden z mężczyzn zmarł. Po około 3 ÷ 18 h od wypicia u poszkodowanych wystąpiło zamroczenie, nudności i wymioty. W dalszym okresie zatrucia (18 ÷ 48 h) obserwowano: bóle brzucha, zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w postaci osłabienia, zawrotów głowy, zaburzeń psychomotorycznych, odrętwienia i śpiączki. Wystąpiła także kwasica metaboliczna oraz zaburzenia funkcji nerek (*Bonitenko i in. 1990*).

Również w polskim piśmiennictwie (*Reguła i in. 2002*) znaleziono opis grupowego zatrucia 2-etoksyetanolem, do którego doszło w 1998 r. na terenie jednostki wojskowej u ośmiu młodych mężczyzn (20 ÷ 22 lat). Wypili oni po 50 ÷ 100 ml czystego związku rozcieńczonego wodą z kranu. Zabezpieczone na miejscu zdarzenia próby wykazały, że jest to Bikanol E-1 (czysty 2-etoksyetanol) stosowany jako dodatek do paliwa, który zapewniał jego niezamarzanie. U zatrutych stwierdzono:

- po upływie 2 ÷ 12 h: bóle mięśniowe, bóle brzucha, nudności i wymioty, duszności i zawroty głowy
- po upływie 12 ÷ 48 h: zaburzenia OUN i zaburzenia widzenia, utratę przytomności i śpiączkę, szybki, spłycony oddech (20 ÷ 30 oddechów/min), ciśnienie krwi 90/80 mmHg, miarową akcję serca, kwasicę metaboliczną (pH = 6,9).

W próbach krwi pobranych 12 ÷ 14 h po zatruciu nie wykazano obecności 2-etoksyetanolu (*Reguła i in. 2002*).

Kliniczny obraz ostrego zatrucia 2-etoksyetanolem jest podobny do zatrucia glikolem etylenowym, w którym można wyróżnić trzy fazy kliniczne (*Jodynys-Liebert 2005*):

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

U dwudziestu pacjentów z alergią lub z podejrzeniem o alergię kontaktową na produkty kosmetyczne wykonano testy płatkowe z 2-procentowym 2-etoksyetanolem w wazelinie. Nie obserwowano żadnych objawów podrażnienia skóry (*Final Report...2002*).

## **Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu objawów klinicznych przewlekłego zatrucia ludzi 2-etoksyetanolem (2-EE). Zmiany, które występują u ludzi po długotrwałym narażeniu na 2-etoksyetanol w warunkach przemysłowych, opisano w rozdziale: Badania epidemiologiczne.

## Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie istnieje wiele danych dotyczących badań epidemiologicznych nad szkodliwymi skutkami działania 2-etoksyetanolu (2-EE) na układ krwiotwórczy, rozrodczość czy rozwój potomstwa w populacjach narażonych na ten związek (i/lub octan 2-etoksyetanolu) w różnych warunkach narażenia zawodowego.

W badaniach przekrojowych przeprowadzonych przez *Kim* i in. (1999) stwierdzono wpływ narażenia na octan 2-etoksyetanolu na białe krwinki. Może to sugerować zahamowanie czynności szpiku kostnego wywołane działaniem związku. W grupie pięćdziesięciu siedmiu malarzy obserwowano zależne od wielkości narażenia zmniejszenie liczby białych krwinek i liczby granulocytów (istotne statystycznie w grupie narażonej na octan 2-etoksyetanolu o stężeniu odpowiadającym 11 mg 2-EE/m<sup>3</sup>). U trzech pracowników z leukopenią obserwowano ponadto hipoplazję szpiku kostnego. Podobne wyniki (wzrost przypadków anemii) obserwowano w grupie dziewięćdziesięciu czterech malarzy okrętowych narażonych na działanie 2-etoksyetanolu o podobnym średnim stężeniu wynoszącym około 10 mg/m<sup>3</sup> i jednocześnie wiele innych substancji chemicznych (*Welch, Cullen* 1988). U pracowników tych poziom hemoglobiny spadł w trakcie trwania zatrudnienia, jednak nie był zależny od czasu trwania narażenia. U narażonych pracowników obserwowano dodatkowo spadek liczby wielojądrzastych leukocytów. W innym badaniu u siedmiu malarzy narażonych na działanie 2-etoksyetanolu i inne substancje obserwowano hipoplazję szpiku kostnego (*Cullen* i in. 1983)

W trzech różnych badaniach epidemiologicznych wykazano zmniejszoną liczbę plemników u mężczyzn narażonych na działanie 2-etoksyetanolu o średnich stężeniach wynoszących 9,9 lub 24 mg/m<sup>3</sup> (z maksymalnym stężeniem wynoszącym 88 mg/m<sup>3</sup>) i jednocześnie inne związki chemiczne (*Welch* i in. 1988; *Ratcliffe* i in. 1989; *Schrader* i in. 1996). W badaniach kliniczno-kontrolnych, którymi objęto tysiąc dziewiętnastu mężczyzn ze zdiagnozowaną bezpłodnością lub ograniczoną płodnością wykazano, że występuje ścisły związek ( $OR = 3,11$ ) między kliniczną diagnozą a obecnością kwasu 2-etoksyoctowego w moczu (metabolit 2-EE), zabrakło natomiast danych dotyczących wielkości stężeń 2-etoksyetanolu, na jakie mężczyźni byli narażeni (*Veulemans* i in. 1993).

W ramach europejskiego programu EUROCAT przeprowadzono badania epidemiologiczne, które dotyczyły powstawania wad rozwojowych u potomstwa matek, które były zawodowo narażone na działanie eterów glikolu etylenowego (w tym 2-EE). Badaniami objęto dziewięćset dziewięćdziesiąt jeden przypadków noworodków z wadami wrodzonymi. Grupę kontrolną (1144 noworodków) stanowiły noworodki urodzone w tym samym czasie i w tych samych szpitalach. Analiza przypadków wykazała istotnie większą częstość występowania u potomstwa matek narażonych na etery glikolowe w pierwszym trymestrze ciąży takich zmian, jak: rozszczep podniebienia, wady układu nerwowego oraz wady mnogie. Na podstawie wyników tych badań nie można wprawdzie określić, który z eterów glikolu etylenowego był odpowiedzialny za powstawanie wad w trakcie narażenia prenatalnego, lecz potwierdzają one fakt, że u ludzi, podobnie jak i u zwierząt, związki z tej grupy wykazują działanie teratogenne (*Ha* i in. 1996; *Cordier* i in. 1997).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartości dawek letalnych 2-etoksyetanolu (2-EE) dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.****Medialne dawki śmiertelne 2-etoksyetanolu (2-EE) dla zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL <sub>50</sub> , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczer	dożoładkowo	2125	ChemIDplus...
		2125 ÷ 3527	RTECS 2008
		1746 ÷ 5487	IUCLID 2000
	dootrzewnowo	2800	ChemIDplus...; RTECS 2008
		2000 ÷ 2600	IUCLID 2000
	dożylnie	2400	ChemIDplus...; RTECS 2008
podskórnice	2200 ÷ 3300	3400	ChemIDplus...; RTECS 2008
		3100 ÷ 5000	IUCLID 2000
	dermalnie	3900	ChemIDplus...; RTECS 2008
Mysz	dożoładkowo	2451	ChemIDplus...;
		2451 ÷ 4000	RTECS 2008
		1519 ÷ 4831	IUCLID 2000
	dootrzewnowo	1707	ChemIDplus...; RTECS 2008
		1700 ÷ 2589	IUCLID 2000
	dożylnie	3900	ChemIDplus...; RTECS 2008
podskórnice	3600	IUCLID 2000	
	5000	ChemIDplus...;	
Królik	dożoładkowo	1275	ChemIDplus...; RTECS 2008
		1275 ÷ 3100	IUCLID 2000
	dożylnie	900	RTECS 2008
		890	IUCLID 2000
	podskórnice	2000	ChemIDplus...; RTECS 2008
		1990	IUCLID 2000
dermalnie	3300	ChemIDplus...;	
Świnka morska	dożoładkowo	3300 ÷ 3900	IUCLID 2000
		1400	ChemIDplus...;
		950 ÷ 1400	RTECS 2008
		1400 ÷ 2595	IUCLID 2000

Wartości stężeń letalnych 2-etoksyetanolu dla zwierząt doświadczalnych zebrano w tabeli 3.

**Tabela 3.****Stężenia śmiertelne 2-etoksyetanolu (2-EE) dla zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość LC <sub>50</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Szczer	7 h	LC <sub>50</sub> 7380 (2000 ppm)	ChemIDplus...;
			RTECS 2008;
			IUCLID 2000
	4 h	LC <sub>50</sub> >14760 (> 4000 ppm)	RTECS 2008
			IUCLID 2000
	3 h	LC <sub>50</sub> 16600 (4500 ppm)	IUCLID 2000
Mysz	7 h	LC <sub>50</sub> 6716 (1820 ppm)	ChemIDplus...;
			RTECS 2008
		LCLo 6500	IUCLID 2000
			RTECS 2008

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość LC <sub>50</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Świnka morska	24 h	LCLo 11070 (3000 ppm)	ChemIDplus...; RTECS 2008; IUCLID 2000

LCLo – najmniejsze stężenie związku, przy którym obserwowano padnięcia zwierząt.

Narażenie na duże dawki 2-etoksyetanolu (letalne lub subletalne) niezależnie od drogi podania i gatunku zwierząt wywoływało podobne skutki toksyczne, które obejmowały:

- spadek aktywności ruchowej zwierząt
- osłabienie do skrajnego wyczerpania
- zaburzenia oddychania (objawy duszności, przyspieszony oddech)
- drżenia lub drgawki
- krwawienia z przewodu pokarmowego
- krwimocz i uszkodzenie nerek o różnym nasileniu (do ostrej martwicy kanalików nerkowych włącznie)
- objawy uszkodzenia wątroby (ChemIDplus...; IUCLID 2000; Final Report...2002; RTECS 2008).

2-Etoksyetanol wykazywał od niewielkiego do umiarkowanego stopnia podrażnienie oka u królika i świnki morskiej (IUCLID 2000; RTECS 2008). W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* 2-etoksyetanol o stężeniach 40- ÷ 100-procentowych naniesiony na rogówkę wołową powodował jedynie łagodne/umiarkowane zmętnienie rogówki (Final Report...2002).

W badaniach działania drażniącego na skórę prowadzonych na królikach 2-etoksyetanol nie wykazywał właściwości drażniących. W teście maksymalizacji Magnussona i Klingmana na świnkach morskich związek ten nie wykazywał działania uczulającego (Zissu 1995).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki z doświadczeń po podaniu podprzewlekłym lub przewlekłym 2-etoksyetanolu (2-EE) zwierzętom doświadczalnym różnymi drogami zebrano w tabeli 4.

**Tabela 4.**

**Skutki toksyczne obserwowane u zwierząt doświadczalnych po podprzewlekłym i przewlekłym podawaniu 2-etoksyetanolu (2-EE) różnymi drogami**

Gatunek, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna lub stężenie 2-EE	Procedura badania	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Droga pokarmowa				
Szczury F344, samce i samice, 5/grupę	samce: 200 mg/kg 357 mg/kg 572 mg/kg 919 mg/kg 1582 mg/kg	14 dni z wodą do picia	końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej po wszystkich dawkach; zależnie od dawki zmniejszona masa grasicy; spadek masy jąder zależny od dawki	NTP 1993



cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna lub stężenie 2-EE	Procedura badania	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Myszy BC3F1, samce i samice, 5/grupę	<p>samice: 192 mg/kg 360 mg/kg 526 mg/kg 824 mg/kg 1281 mg/kg</p>	14 dni z wodą do picia	końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej po dwóch największych dawkach; zależnie od dawki zmniejszona masa grasicy	NTP 1993
	<p>samce: 415 mg/kg 850 mg/kg 1140 mg/kg 1633 mg/kg 2583 mg/kg</p>	14 dni z wodą do picia	1 padł po dawce 1140 mg/kg; po największej dawce względna masa jąder istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej	
	<p>samice: 403 mg/kg 793 mg/kg 1069 mg/kg 1966 mg/kg 2815 mg/kg</p>	14 dni z wodą do picia	brak istotnych zmian w porównaniu z grupą kontrolną	
Szczury, samce, 30/grupę	450 mg/kg 900 mg/kg 1800 mg/kg	6 tygodni, 5 dni/tydzień; sondą dożołądkowo	po największej dawce – krwiomocz, drżenia, piloerekcja, zaburzenia oddychania; po dawce 900 mg/kg – brak objawów klinicznych; po dwóch największych dawkach – istotny spadek hemoglobiny, liczby erytrocytów i MCV; zależna od wielkości dawki leukopenia; zanik grasicy po dwóch największych dawkach; zanik jąder we wszystkich grupach badanych	Eastman... 1982
Szczury F344, samce, 30/grupę	407 mg/kg 792 mg/kg 2390 mg/kg	60 dni z wodą do picia	zmniejszenie masy ciała zależne od wielkości dawki; nienormalna postawa, biegunka, poliuria; po dwóch największych dawkach degeneracja jąder	NTP 1993
Szczury Sprague-Dawley, samce	52 mg/kg 213 mg/kg 735 mg/kg 1888 mg/kg	60 dni z wodą do picia	dawki 52 i 213 mg/kg – brak mikroskopowych oznak uszkodzenia nerek; 735 mg/kg – istotny wzrost masy wątroby i nerek; 1888 mg/kg – przyćmienie mięszone kanalików nerkowych i komórek wątroby, hemosyderoza śledziony, brak plemników w jądrach	Union... 1947
Szczury, samce	46 mg/kg 93 mg/kg 186 mg/kg 372 mg/kg 744 mg/kg	13 tygodni – trzy mniejsze dawki; dodatkowo dwie grupy: 93 mg/kg przez 59 dni, następnie 372 mg/kg do 13 tyg. 186 mg/kg przez 59 dni, następnie 744 mg/kg do 13 tyg.	brak zmian mikroskopowych w narządach do dawki 372 mg/kg; po dwóch największych dawkach spadek hemoglobiny i hematokrytu; po dawce 744 mg/kg – hemosyderoza śledziony i ogniska hemopoetyczne w śledzionie; po dawkach 186 i 744 mg/kg zmiany w jądrach	Stenger i in. 1971

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna lub stężenie 2-EE	Procedura badania	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Psy, samce	46 mg/kg 93 mg/kg 186 mg/kg	13 tygodni, w żelatynowych kapsułkach	po wszystkich dawkach spadek hemoglobiny i hematokrytu; po największej dawce zmiany w kanalikach nerkowych, zmiany w jądrach	<i>Stenger i in.</i> 1971
Myszy B6C3F1, samce i samice; 10/grupę	samce: 587 mg/kg 971 mg/kg 2003 mg/kg 5123 mg/kg 7284 mg/kg  samice: 722 mg/kg 1304 mg/kg 2725 mg/kg 7255 mg/kg 11172 mg/kg	13 tygodni z wodą do picia	brak zmian masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; zmiany w narządach jedynie po największej dawce: aspermie w najądrzach; zanik kanalików nasiennych w jądrach; pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie	NTP 1993
Szczury F344; samce i samice, 10/grupę	samce: 109 mg/kg 205 mg/kg 400 mg/kg 792 mg/kg 2240 mg/kg	13 tygodni z wodą do picia	obniżona końcowa masa ciała w porównaniu z grupą kontrolną po wszystkich dawkach; drżenia, biegunka, nienaturalna postawa, przyspieszony oddech, zmniejszona aktywność; po 109 mg/kg – brak zmian w narządach; po 205 mg/kg – zanik prostaty; po 400 mg/kg – zanik prostaty i jąder, pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie; po dawce 792 mg/kg – pozaszpikowa hematopoeza w wątrobie i śledzionie, pigmentacja komórek Kupfera w wątrobie, proliferacja szpiku kostnego, zanik grasicy, zanik prostaty i jąder, aspermia w najądrzach; po dawce 2240 mg/kg – degeneracja hepatocytów i pigmentacja komórek Kupfera, mineralizacja kory nerek, zanik grasicy, zanik szpiku kostnego i węzłów chłonnych, hemosyderoza śledziony, zanik prostaty i jąder, aspermia w najądrzach; po dawkach 400 mg/kg i większych – zmiany parametrów hematologicznych (spadek Hb, hematokrytu i liczby erytrocytów, wzrost retikulocytów, MCV, leukocytów i limfocytów)	NTP 1993

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna lub stężenie 2-EE	Procedura badania	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
	<p>samice: 122 mg/kg 247 mg/kg 466 mg/kg 804 mg/kg 2061 mg/kg</p>	13 tygodni z wodą do picia	<p>obniżona końcowa masa ciała w porównaniu z grupą kontrolną po trzech największych dawkach; drżenia, biegunka, nienaturalna postawa, przyspieszony oddech, obniżona aktywność; po dawkach 122 ÷ 466 mg/kg – brak zmian w narządach wewnętrznych; po 804 mg/kg – pozaszpikowa hematopoeza w wątrobie i śledzionie, pigmentacja komórek Kupfera w wątrobie, proliferacja szpiku kostnego, zanik grasicy, zanik macicy i nabłonka pochwy; po dawce 2061 mg/kg – degeneracja hepatocytów, pigmentacja komórek Kupfera, zanik szpiku kostnego, zanik węzłów chłonnych, hemosyderoza śledziony, atrofia grasicy, zanik łechtaczki, jajników, macicy i nabłonka pochwy; zmiany hematologiczne – jak u samców</p>	
Szczury F344, samce i samice, 50/grupę	500 mg/kg 1000 mg/kg 2000 mg/kg	103 tygodnie, 5 dni/tydzień (sondą dożołądkowo); podawanie najwyższej dawki przerwano po 17 ÷ 18 tyg. (duża liczba padnięć)	<p>samce: zależne od dawki zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; wzrost przypadków powiększenia nadnerczy; zanik jąder po większych dawkach; owrzodzenie żołądka</p> <p>samice: zależne od dawki zmniejszenie masy ciała; owrzodzenie żołądka</p>	<i>Melnick 1984</i>
Myszy B6C3F1, samce i samice, 50/grupę	500 mg/kg 1000 mg/kg 2000 mg/kg	103 tygodnie, 5 dni/tydzień (sondą dożołądkowo); podawanie największej dawki przerwano po 17 ÷ 18 tyg. (duża liczba padnięć)	<p>samce: brak różnic w masie ciała w porównaniu z grupą kontrolną; zanik jąder; owrzodzenie żołądka</p> <p>samice: brak zmian w porównaniu z grupą kontrolną</p>	<i>Melnick 1984</i>
Droga inhalacyjna				
Szczury Sprague-Dawley, samce i samice, 15/grupę	92 mg/m <sup>3</sup> 390 mg/m <sup>3</sup> 1480 mg/m <sup>3</sup>	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	<p>samce: brak zmian w końcowej masie ciała w porównaniu z grupą kontrolną; spadek masy przysadki po narażeniu na związek o największym stężeniu; brak związanych z narażeniem zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych</p>	<i>Barbee i in. 1984</i>

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna lub stężenie 2-EE	Procedura badania	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Króliki New Zealand, samce i samice, 10/grupę	92 mg/m <sup>3</sup> 390 mg/m <sup>3</sup> 1480 mg/m <sup>3</sup>	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	<p>samice: brak zmian w końcowej masie ciała w porównaniu z grupą kontrolną; obniżenie bezwzględnej masy śledziona po wszystkich dawkach; spadek liczby leukocytów po narażeniu na związek o największym stężeniu; brak związanych z narażeniem zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych</p> <p>samce: zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; spadek masy jąder, istotny po narażeniu na związek o największym stężeniu; zmiany w jądrach – minimalna do niewielkiej degeneracja kanalików nasiennych, aktywność plemnikotwórcza w normie; istotny spadek Hb, hematokrytu i liczby erytrocytów po narażeniu na związek o największym stężeniu</p> <p>samice: zmniejszenie przyrostu masy ciała; brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych; istotny spadek Hb, hematokrytu i liczby erytrocytów po narażeniu na związek o największym stężeniu</p>	<i>Barbee i in.</i> 1984
Psy, 2/grupę	3100 mg/m <sup>3</sup>	12 tygodni, 5 dni/tydzień	<p>sekcja po 5 tygodniach od zakończenia narażenia spadek liczby erytrocytów i Hb, niedokrwistość mikrocytarna; brak zmian mikroskopowych w narządach wewnętrznych</p>	<i>Werner i in.</i> 1943
Droga podskórna				
Szczury, samce, 9/grupę	93 mg/kg 186 mg/kg 372 mg/kg 744 mg/kg	4 tygodnie	po dwóch największych dawkach: duszność, ospałość, ataksja, spadek Hb i hematokrytu, zmiany w wątrobie i nerkach o nasileniu zależnym od wielkości dawki; po dwóch największych dawkach – uszkodzenie jąder	<i>Stenger i in.</i> 1971
Szczury, samce	113 mg/kg 225 mg/kg 450 mg/kg	4 tygodnie, 5 dni/tydzień	zależny od dawki i czasu wzrost MCV; spadek Hb, MCHC i liczby erytrocytów	<i>Starek i in.</i> 2008
Droga dożylna				
Psy, 4/grupę	93 mg/kg 465 mg/kg	22 dni	brak mikroskopowych zmian w narządach wewnętrznych	<i>Stenger i in.</i> 1971

Skutkiem, który obserwowano praktycznie we wszystkich badaniach po podaniu drogą pokarmową 2-etoksyetanolu różnym gatunkom zwierząt (szczurom, myszom i psom), było uszko-

dzenie jąder (degeneracja lub ich zanik). Skutek ten występował u szczurów po minimalnych dawkach 919 mg/kg m.c. podawanych przez 14 dni (NTP 1993) oraz 450 mg/kg m.c. przez 6 tygodni (Eastman... 1982) i 186 mg/kg m.c. przez 13 tygodni (Stenger i in. 1971). U myszy skutek ten pojawiał się po większych dawkach 2-etoksyetanolu – 2583 mg/kg m.c. podawanych przez 14 dni (NTP 1993) i 500 mg/kg m.c. podawanych przez 2 lata (Melnick 1984).

Innym, często obserwowanym skutkiem, były zmiany hematologiczne we krwi obwodowej (spadek hemoglobiny i hematokrytu, leukopenia) obserwowane już po dawkach rzędu 400 mg/kg m.c. 2-etoksyetanolu u szczurów (Stenger i in. 1971; Eastman... 1982; NTP 1993), a u psów już po dawce 46 mg/kg m.c. podawanej przez 13 tygodni (Stenger i in. 1971). Po podaniu większych dawek związku obserwowano zaburzenia procesu hematopoezy (NTP 1993).

Oprócz wcześniej wymienionych skutków narażenia zwierząt na działanie 2-etoksyetanolu po podaniu go drogą pokarmową obserwowano także zanik grasicy oraz zmiany w wątrobie i nerkach (NTP 1993).

Podobne skutki (zmiany w jądrach i zmiany hematologiczne) stwierdzano także po podaniu 2-etoksyetanolu szczurom, królikom i psom innymi drogami (inhalacyjnie lub podskórnice).

W wyniku podprzewlekłego lub przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na działanie 2-etoksyetanolu wykazano, że związek ten działa szkodliwie na: szpik, krew obwodową i nabłonek plemnikotwórczy.

## ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne

Wyniki badań nad działaniem mutagennym i genotoksycznym 2-etoksyetanolu (2-EE) zamieszczono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Wyniki badań nad działaniem mutagennym i genotoksycznym 2-etoksyetanolu (2-EE)**

Organizm testowany	Procedura testu	Wynik testu	Piśmiennictwo
<i>Salmonella</i> Typhimurium (szczep nie podany)	test Ames bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny po dawkach do 93,3mg/płytkę	Guzzie i in. 1986
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537, TA1535, TA100, TA98	test Ames bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny po dawkach do 23 mg/płytkę	EPA 1985
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537, TA1535, TA100, TA98	zmodyfikowany test Ames bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny po dawkach do 10 mg/płytkę	Zeigler i in. 1985
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538	–	ujemny	McGregor 1984
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97a, TA98, TA100, TA102	test Ames bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny	Hoflack i in. 1995
<i>E. Coli</i> scl-4-73	–	ujemny	McGregor 1984
<i>Drosophila melanogaster</i> (samce)	recesywne mutacje letalne związane z płcią	ujemny dla 2-EE w 5-procentowym roztworze sacharozy; niejednoznaczny dla 2-EE w 0,7-procentowym roztworze soli fizjologicznej	Valencia i in. 1985

cd. tab. 5.

Organizm testowany	Procedura testu	Wynik testu	Piśmiennictwo
<i>Drosophila melanogaster</i> (samce)	recesywne mutacje letalne związane z płcią	niejednoznaczny	Mason i in. 1992
Sklonowane komórki jajnika chomika (CHO-W-B1)	aberracje chromosomowe bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	pozytywny tylko bez aktywacji po stężeniu 3170 µg/ml	Galloway i in. 1987
Komórki jajnika chomika	aberracje chromosomowe bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	pozytywny tylko bez aktywacji, zależny od stężenia	Guzzie i in. 1986
Limfocyty ludzkie	aberracje chromosomowe	ujemny po stężeniach do 3000 ppm	Villalobos-Pietrini i in. 1989
Sklonowane komórki jajnika chomika (CHO-W-B1)	wymiana chromatyd siostrzanych bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	pozytywny (bez aktywacji i z aktywacją) po stężeniu 3170 µg/ml	Galloway i in. 1987
Komórki jajnika chomika	wymiana chromatyd siostrzanych bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	pozytywny (bez aktywacji i z aktywacją), zależny od dawki	Guzzie i in. 1986
Limfocyty ludzkie	wymiana chromatyd siostrzanych	pozytywny, zależny od dawki	Villalobos-Pietrini i in. 1989
Komórki jajnika chomika	mutacje CHO/HGPRT	ujemny po stężeniach do 42 mg/ml	Guzzie i in. 1986
Myszy Swiss-Webster	test mikrojądrowy erytrocytów obwodowych	ujemny po jednorazowym podaniu i.p. dawek do 80% DL <sub>50</sub>	Guzzie i in. 1986
Komórki chłoniaka myszy L5178Y TK+/-	test mutagenyzy komórek L5178Y TK+/-	ujemny	Myrh i in. 1986
Komórki chłoniaka myszy L5178Y	test mutagenyzy komórek L5178Y bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną	ujemny bez aktywacji metabolicznej; słabo pozytywny z aktywacją metaboliczną	NTP 1993

2-Etoksyetanol nie wykazywał działania mutagennego w testach bakteryjnych. Nie powodował także recesywnych mutacji związanych z płcią u *Drosophila melanogaster*. W niektórych badaniach prowadzonych na komórkach ssaków 2-etoksyetanol indukował jednak aberracje chromosomowe i wymianę chromatyd siostrzanych.

## Działanie rakotwórcze

Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania zmian nowotworowych w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych, zarówno na podstawie wyników badań podprzewlekłych, jak i badań przewlekłych na zwierzętach doświadczalnych narażanych na działanie 2-etoksyetanolu (2-EE) różnych drogami.

## Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ 2-etoksyetanolu (2-EE) na rozrodczość ludzi obserwowano w badaniach epidemiologicznych opisanych w rozdziale „Badania epidemiologiczne”. Na podstawie wyników badań wykazano, że narażenie zawodowe na działanie eterów glikolu etylowego (w tym także 2-EE) może powodować oligo- lub azoospermię (Welch i in. 1988; Ratcliffe i in. 1989; Schrader i in. 1996;

Veulemans i in. 1993). U kobiet narażonych zawodowo stwierdzono zależność powstawania wad rozwojowych potomstwa (np. rozszczep podniebienia, wady układu nerwowego) od narażenia na działanie eterów glikolu etylowego, w tym 2-etoksyetanolu i innych związków chemicznych (Ha i in. 1996; Cordier i in. 1997).

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

Wpływ 2-etoksyetanolu na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych obserwowano po narażeniu zwierząt różnymi drogami, tj. inhalacyjnie, pokarmowo i dermalnie. Uzyskane wyniki badań nad wpływem działania 2-etoksyetanolu o różnych stężeniach na rozrodczość i toksyczność rozwojową potomstwa po narażeniu inhalacyjnym zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Wyniki badań nad toksycznością rozrodu i toksycznością rozwojową 2-etoksyetanolu (2-EE) po narażeniu inhalacyjnym**

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Stężenie 2-EE i procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samice Wistar, 29 ÷ 38/grupę	3 tyg. (7 h/dzień) narażenie na 2-EE o stężeniu 554 i 2395 mg/m <sup>3</sup> , kojarzenie i dalsze narażenie o stężeniu 745 lub 2830 mg/m <sup>3</sup> , między 1. ÷ 19. dniem ciąży	istotny wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej (25 razy większy niż w grupie kontrolnej) po narażeniu na związek o największym stężeniu; po stężeniu 745 mg/m <sup>3</sup> – częstość resorpcji 2 razy większa niż w grupie kontrolnej; istotny wzrost przypadków wad układu krążenia i niewielkie wady układu kostnego	Andrew, Hardin 1984
Szczury, samice Sprague-Dawley	738 i 2823 mg/m <sup>3</sup> , 6 ÷ 7 h/dzień, między 1. ÷ 19. dniem ciąży	2823 mg/m <sup>3</sup> – objawy toksyczności dla matek; całkowita resorpcja wszystkich miotów; 738 mg/m <sup>3</sup> – liczba resorpcji jak w grupie kontrolnej; wzrost przypadków wad sercowo-naczyniowych i kośćca (teratogenność); zmniejszenie masy i długości płodów (fetotoksyczność)	Hardin i in. 1981
Króliki, samice New Zeland, 29 ÷ 38/grupę	590 i 2277 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/dzień, między 1. ÷ 18. dniem ciąży	2277 mg/m <sup>3</sup> – 100-procentowa śmiertelność zarodków; 590 mg/m <sup>3</sup> – liczba resorpcji na miot 6 razy większa niż w grupie kontrolnej; istotny wzrost poważnych wad sercowo-naczyniowych, wad nerek i kośćca	Andrew, Hardin 1984
Króliki, samice New Zeland	590 i 2270 mg/m <sup>3</sup> , 6 ÷ 7 h/dzień; między 1. ÷ 18. dniem ciąży	2270 mg/m <sup>3</sup> – całkowita resorpcja wszystkich miotów; 590 mg/m <sup>3</sup> – istotny wzrost liczby resorpcji; wzrost przypadków wad sercowo-naczyniowych, nerek i powłok ciała	Hardin i in. 1981
Króliki, samice Dutch; 24/grupę	185; 554 i 1476 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 18. dniem ciąży	1476 mg/m <sup>3</sup> – embrio/fetotoksyczność (wzrost przypadków śmierci wewnątrzmacicznej, zmniejszona masa płodów; brak makroskopowych wad wewnętrznych i zewnętrznych związanych z narażeniem)	Imperial ... 1983a

cd. tab. 6

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Stężenie 2-EE i procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samice Alderly Park, wolne od patogenów	37; 185 i 923 mg/m <sup>3</sup> ; między 6. ÷ 15. dniem ciąży	923 mg/m <sup>3</sup> – fetotoksyczność (nie teratogenność) – wzrost przypadków śmierci wewnątrzmacicznej, opóźnienie kostnienia u płodów; 185 mg/m <sup>3</sup> – niewielkie objawy fetotoksyczności; 37 mg/m <sup>3</sup> – brak istotnych toksykologicznie skutków	Imperial ... 1983b
Szczury, samice Alpk/AP, wolne od patogenów; 24/grupę	37; 185 i 923 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/dzień między 6. ÷ 15. dniem ciąży	brak skutków teratogennych po narażeniu na 2-EE o wszystkich stężeniach	Doe 1984a
Szczury, samice Sprague-Dawley, 16/grupę	738 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/dzień; między 7. ÷ 13. dniem ciąży	objawy toksyczności dla matek (zmniejszenie przyrostu masy ciała, wydłużenie czasu trwania ciąży); testy neurobehawioralne u potomstwa – gorsze niż w grupie kontrolnej wyniki testu walca obrotowego (ocena funkcji neuromotorycznej) i w teście otwartego pola (ocena aktywności badawczej)	Nelson i in. 1982a
Szczury, samice Sprague-Dawley, 16/grupę	738 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/dzień; między 7. ÷ 13. dniem ciąży	zmiany neurochemiczne w mózgach potomstwa (we wszystkich regionach z wyjątkiem pnia mózgu)	Nelson i in. 1982b
Króliki, samice Dutch; 24/grupę	37; 185 i 645 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/dzień między 6. ÷ 18. dniem ciąży	645 mg/m <sup>3</sup> – niewielkie wady kośćca; brak działania teratogennego po narażeniu na 2-EE o mniejszych stężeniach	Doe 1984a
Króliki, samice Dutch; 24/grupę	185 i 645 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/dzień; między 6. ÷ 18. dniem ciąży	645 mg/m <sup>3</sup> – istotny wzrost przypadków odchylenia od prawidłowej budowy kośćca; 185 mg/m <sup>3</sup> – brak działania embrio/fetotoksycznego	Imperial... 1983c
Szczury, samice Sprague-Dawley; 15 ÷ 20/grupę	370 mg/m <sup>3</sup> ; między 7. ÷ 13. dniem ciąży lub 14. ÷ 20. dniem ciąży	21-dniowe potomstwo – pogorszenie wyników testu walca obrotowego i wydłużenie czasu opuszczenia centralnego pola w teście otwartego pola w porównaniu z grupą kontrolną; zaburzenia neurochemiczne w mózgach potomstwa	Nelson i in. 1984
Szczury, samice Sprague-Dawley; 14 ÷ 15/grupę	370 mg/m <sup>3</sup> ; 7 h/dzień; między 7. ÷ 13. dniem ciąży lub 14. ÷ 20. dniem ciąży	narażenie 7. ÷ 13. dnia ciąży 21-dniowe potomstwo – pogorszenie wyników testu walca obrotowego i wydłużenie czasu opuszczenia centralnego pola w teście otwartego pola w porównaniu z grupą kontrolną; narażenie 14. ÷ 20. dnia ciąży – zmiany behawioralne u potomstwa rzadsze niż po narażeniu 7. ÷ 13. dnia; w obu grupach zaburzenia neurochemiczne w mózgach potomstwa	Nelson i in. 1981
Szczury, samice Sprague-Dawley; 15 ÷ 20/grupę	370 mg/m <sup>3</sup> ; 7 h/dzień; między 7. ÷ 13. dniem ciąży lub 14. ÷ 20. dniem ciąży	zaburzenia neurobehawioralne u potomstwa jak wyżej; ponadto zaburzona aktywność okołodobowa (po narażeniu 14. ÷ 20. dnia) i zdolność unikania	Nelson, Brightwell 1984



cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Stężenie 2-EE i procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samce, Alpk/Ap	pary nasycone; 3 lub 4 h narażenia; 14 dni obserwacji po narażeniu	20-procentowe zmniejszenie masy jąder; krwimocz u wszystkich zwierząt	<i>Doe</i> 1984b

Po narażeniu zwierząt na działanie 2-etoksyetanolu drogą inhalacyjną prowadzono badania nad toksycznością rozwojową. Ciężarne szczury i króliki w różnych okresach ciąży narażano na działanie 2-etoksyetanolu o stężeniach 370 ÷ 2840 mg/m<sup>3</sup>. Po narażeniu na działanie związku o najwyższych stężeniach obserwowano toksyczność związku dla matek i 100-procentową śmiertelność zarodków. 2-Etoksyetanol o mniejszych stężeniach działał embrio- i fetotoksycznie (wzrost resorpcji i opóźnienie rozwoju płodów) oraz teratogennie (wady układu sercowo-naczyniowego, wady nerek i kośćca). Stwierdzano także zaburzenia neurologiczne u potomstwa narażanego prenatalnie. Zaburzenia te obejmowały zmiany neurochemiczne (zaburzenia prekursorów) w mózgach oraz pogorszenie wyników testów neurobehawioralnych.

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

**Tabela 7.**

**Wpływ na rozrodczość zwierząt po podaniu 2-etoksyetanolu (2-EE) drogą pokarmową**

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Dawka 2-EE, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Myszy CD-1, samice, 20/grupę; samce, 20/grupę	0,5; 1 i 2% w wodzie do picia przez 7 dni przed kojarzeniem, następnie przez 14 tyg. kojarzenia	2% – brak miotów; 1% – embrio- i fetotoksyczność, istotne zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie; 0,5% – brak skutków; u samców wzrost przypadków występowania nieprawidłowych plemników, zależne od dawki uszkodzenie jąder	NTP 1984
Myszy, Crl: CD-1, samice, 20/grupę, samce, 20/grupę	0,5; 1 i 2% w wodzie do picia przez 7 dni przed kojarzeniem; następnie przez 98 dni kojarzenia	2% – brak miotów; 1% – istotne zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie	<i>Morrissey</i> i in. 1989
Myszy, Crl: CD-1, samice, 20/grupę, samce, 20/grupę	0,5; 1 i 2% w wodzie do picia przez 14 tyg. kojarzenia	szkodliwy wpływ na płodność po dawkach 1 i 2%; dawka 0,5% – brak skutków; kojarzenie zwierząt narażanych ze zwierzętami z grup kontrolnych wykazało zaburzenia płodności u samic i samców po dawkach 1 i 2%; u narażanych samców – zanik jąder	<i>Lamb</i> i in. 1984
Szczury, samce, 20/grupę	1,45% w paszy przez 2 lata	powiększone, obrzmiałe jądra u 2/3 zwierząt; obrzęk śródmiąższowy i zanik kanalików nasieniowych	<i>Morris</i> i in. 1942
Myszy CD-1, samice	1000; 1800; 2600; 3400 i 4200 mg/kg między 8. ÷ 14. dniem ciąży	istotny, zależny od dawki spadek masy ciała płodów; wzrost przypadków resorpcji; istotny wzrost wad wrodzonych u płodów po dawkach 1800 i 2600 mg/kg	<i>Wier</i> i in. 1987

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Dawka 2-EE, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Myszy JCL-ICR, samce	500; 1000; 2000 i 4000 mg/kg, 5 dni/tydz., 5 tygodni	zanik jąder we wszystkich grupach; zależny od dawki zanik nabłonka plemnikotwórczego	<i>Nagano i in.</i> 1984
Myszy CD-1, 50/grupę	3605 mg/kg/dzień; między 7. ÷ 14. dniem ciąży	brak żywych miotów	<i>Schuler i in.</i> 1984
Szczury, samce Long-Evans	jednorazowo 936; 1872 i 2808 mg/kg sekcja po 16 tygodniach	oligospermia lub azospermia po większych dawkach w 4., 7. i 10. tygodniu obserwacji; w 16. tygodniu – brak widocznych zmian w jądrach	<i>Oudiz i in.</i> 1984
Szczury, samce Long-Evans	936; 1872 i 2808 mg/kg przez 5 dni; obserwacja do 14 tygodni; 936 mg/kg, 5 dni/tydz. przez 6 tygodni	istotnie zmniejszona liczba plemników we wszystkich grupach po narażeniu ostrym; istotnie zmniejszona liczba plemników i ich ruchliwość po narażeniu przez 6 tygodni	<i>Zenick i in.</i> 1984
Szczury F344; samce, 5/grupę	200; 357; 572; 919 i 1582 mg/kg/dzień w wodzie do picia, 14 dni	zależne od dawki zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy jąder; w grupach narażonych na 2-EE o stężeniach 919 i 1582 mg/kg – degeneracja kanalików nasiennych	NTP 1993
Myszy BC3F1, samce, 5/grupę	415; 850; 1140; 1633 i 2583 mg/kg/dzień w wodzie do picia, 14 dni	istotne zmniejszenie względnej masy jąder po dawce 2583 mg/kg	NTP 1993
Szczury Sprague-Dawley, samce, 6 ÷ 16/grupę	52; 213; 735 i 1890 mg/kg/dzień, 90 dni	całkowity brak plemników w jądrach po największej dawce	Union ... 1947
Szczury, samce, 30/grupę	450; 900 i 1800 mg/kg/dzień, 5 dni/tydz., 6 tygodni	istotne zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy jąder po dawkach 900 i 1800 mg/kg, po wszystkich dawkach – oznaki zaniku jąder	Eastman ... 1982
Szczury, samce Sprague-Dawley	250; 500 i 1000 mg/kg/dzień; do 11 dni; sekcje po 6 i 24 h oraz 2., 4., 7. i 11. dnia po podaniu dawki	dawki 500 i 1000 mg/kg powodowały degenerację dzielących się i wczesnych form spermatocytów; brak wpływu na środkowy i końcowy etap procesu spermatogenezy; brak zaburzeń spermatogenezy po dawce 250 mg/kg	<i>Creasy, Foster</i> 1984
Szczury, samce Sprague-Dawley, 36/grupę	250; 500 i 1000 mg/kg/dzień 11 dni	istotne różnice w masie jąder po dawkach 500 i 1000 mg/kg; degeneracja spermatocytów	<i>Foster i in.</i> 1983
Szczury, samce, 36/grupę	500 i 1000 mg/kg/dzień 11 dni	znaczna degeneracja spermatocytów	<i>Foster i in.</i> 1984
Szczury, samce Sprague-Dawley Szczury, samce Long-Evans, 10/grupę	jednorazowo p.o. 1000 mg/kg, 936 mg/kg, 5 dni/tydz., 6 tygodni	istotne zmniejszenie ruchliwości plemników po 12 ÷ 24 h od podania dawki w 5. i 6. tygodniu istotne zmniejszenie liczby plemników i odsetka plemników o prawidłowej morfologii; istotnie zmniejszona ruchliwość plemników w 6. tygodniu; istotny spadek masy jąder, ogona najądrzy i najądrzy	<i>Wang i in.</i> 2006 <i>Oudiz, Zenick</i> 1986

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Dawka 2-EE, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samce Sprague-Dawley	100; 300 i 600 mg/kg/dzień, 6 dni./tydz., 5 tygodni	po największej dawce istotne zmniejszenie ruchliwości plemników zarówno w ogonie najądrzy, jak i w nasieniowodach	Wang i in. 2006
Myszy, samce	100 i 600 mg/kg/dzień 1 tydzień	brak zmian masy jąder, najądrzy i prostaty po obu dawkach, zależne od dawki zmniejszenie ruchliwości plemników; ruchliwość plemników z ogona najądrzy nie zmieniona	Wang i in. 2007
Szczury, samice	od 210 do 550 mg/kg/dzień; między 7. ÷ 17. dniem ciąży	obserwowana śmiertelność zarodków: 210 ÷ 270 mg/kg – 31% (15 miotów) 270 ÷ 400 mg/kg – 69% (19 miotów) 400 ÷ 550 mg/kg – 100% (8 miotów)	Chester i in. 1986
Szczury Sprague-Dawley, samce i samice, 9 ÷ 10/grupę	250 i 500 mg/kg/dzień przez 2 tygodnie, 5 lub 7 tygodni; po 5 tyg. samce kojarzone z samicami nienarażanymi	po 7 tyg. dawki 500 mg/kg – brak ruchliwych plemników; po 5 i 7 tyg. dawki 250 mg/kg – istotnie zmniejszony, zależny od czasu narażenia odsetek ruchliwych plemników; po obu dawkach spadek liczby plemników po 5 i 7 tyg.; istotnie zmniejszona masa jąder po 2 tyg. po dawce 500 mg/kg; u samic istotnie zmniejszony odsetek samic ciążarnych, liczba implantacji i płodów w grupie po dawce 500 mg/kg; brak skutków u samic po dawce 250 mg/kg	Horimoto i in. 1996
Szczury; samce Sprague-Dawley	500 mg/kg/dzień, 7 dni	w 4. tyg. po narażeniu istotnie zmniejszona liczba plemników i procent ruchliwych plemników; zmniejszenie masy jąder w 1., 2. i 4. tyg. po narażeniu; znaczna redukcja lub zanik spermatyd w 4. tyg. po narażeniu	Ninomiya i in. 1995
Szczury; samce Long-Evans	150 i 300 mg/kg/dzień, 5 dni/tydz., 6 tygodni	300 mg/kg – istotne zmniejszenie masy jąder, ogona najądrzy i narządów towarzyszących tylko u samców aktywnych seksualnie (kojarzonych), istotne zmniejszenie liczby plemników, spadek liczby plemników w najądrzach i procent plemników o prawidłowej morfologii tylko u samców niekojarzonych; 150 mg/kg – wyniki jak wyżej jedynie u samców aktywnych seksualnie (kojarzonych)	Hurt, Zenick 1986
Szczury, samce	46; 93 i 186 mg/kg/dzień przez 13 tygodni; 2 grupy – 93 i 186 mg/kg/dzień przez 59 dni, a następnie do 13. tyg. – odpowiednio 384 i 768 mg/kg/dzień	186 mg/kg – zmiany w jądrach obejmujące rozmiękczenie śródbłonna i obrzęk, 768 mg/kg – poważne uszkodzenie jąder	Stenger i in. 1971

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Dawka 2-EE, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samice	12; 23; 46; 93; 186 i 384 mg/kg/dzień, w czasie ciąży	zależny od dawki wzrost wad szkieletu, począwszy od dawki 93 mg/kg	<i>Stenger i in.</i> 1971
Psy, samce	46; 93 i 186 mg/kg/dzień 13 tygodni	zmiany w jądrach u trzech psów po największej dawce; w wielu kanalikach brak ostatniego stadium dojrzewania nabłonka plemnikotwórczego	<i>Stenger i in.</i> 1971
Myszy B6C3F1 samce i samice 10/grupę	samce: 587; 971; 2003; 5123 i 7284 mg/kg/dzień; w wodzie do picia 13 tygodni samice: 722; 1304; 2725; 7255 i 11172 mg/kg/dzień; w wodzie do picia 13 tygodni	istotne zmniejszenie bezwzględnej masy jąder i znaczna degeneracja jąder w grupach otrzymujących dwie największe dawki; brak zmian histopatologicznych po mniejszych dawkach  istotne wydłużenie cyklu rujowego po wszystkich dawkach	NTP 1993
Szczury F344/N, samce, 30/grupę	407; 792 i 2390 mg/kg/dzień; w wodzie do picia 60 dni	istotne zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy jąder i najądrzy po dwóch najwyższych stężeniach; umiarkowana do znacznej degeneracja jąder w tych grupach	NTP 1993
Szczury F344/N, samce i samice, 10/grupę	samce: 109; 205; 400; 792 i 2240 mg/kg/dzień w wodzie do picia 13 tygodni samice: 122; 247; 466; 804 i 2061 mg/kg/dzień; w wodzie do picia 13 tygodni	degeneracja jąder u wszystkich szczurów otrzymujących dawki 400 mg/kg i większe  istotne wydłużenie cyklu rujowego po wszystkich dawkach	NTP 1993

Z analizy danych w tabeli 7. wynika, że po narażeniu na 2-etoksyetanol drogą pokarmową obserwowano u samców i samic szczurów, myszy i psów zaburzenia rozrodczości. U samców stwierdzano uszkodzenie jąder i zaburzenia spermatogenezy, a u samic – istotne wydłużenie cyklu rujowego. Kojarzenie zwierząt narażanych na działanie 2-etoksyetanolu ze zwierzętami z grup kontrolnych wykazało zaburzenia płodności u obu płci.

Należy zaznaczyć, że wpływ na rozrodczość wykazywał także kwas 2-etoksyoctowy, metabolit 2-etoksyetanolu. Po podaniu 1-procentowego kwasu 2-etoksyoctowego z wodą do picia myszom obu płci w okresie kojarzenia (7 dni) obserwowano istotne zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie (*Morrissey i in.* 1989). Ponadto, podawanie szczurom samcom kwasu 2-etoksyoctowego przez 11 dni w dawce 500 mg/kg/dzień powodowało degenerację spermatocytów, podobnie jak w przypadku 2-etoksyetanolu podawanego w tej samej dawce (*Foster i in.* 1983; 1984).

Wyniki badań dotyczących wpływu na rozrodczość 2-etoksyetanolu podanego zwierzętom doświadczalnym drogą dermalną lub podskórną przedstawiono w tabeli 8.

**Tabela 8.**Wpływ na **rozrodczość po podaniu zwierzętom 2-etoksyetanolu (2-EE) na skórę lub podskórze**

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grup	Dawka 2-EE, procedura badania	Wynik badania	Piśmiennictwo
Szczury, samice Sprague-Dawley 25 ÷ 26/grupę	930 i 1860 mg/dzień, na skórę 0,25 ml lub 0,5 ml, 4 razy dziennie; między 7. ÷ 16. dniem ciąży	1860 mg/dzień – 100-procentowa śmiertelność zarodków; 930 mg/dzień – istotny wzrost liczby resorpcji w porównaniu z grupą kontrolną; wzrost przypadków wad układu sercowo-naczyniowego i zaburzeń w rozwoju kośćca	<i>Hardin i in.</i> 1982
Szczury, samice Sprague-Dawley	930 mg/dzień, na skórę 0,25 ml 4 razy dziennie; między 7. ÷ 16. dniem ciąży	przypadki całkowitej resorpcji miotów; zmniejszenie liczby płodów w miocie; istotne zmniejszenie masy płodów w porównaniu z grupą kontrolną; u 3 płodów brak ogona i niedrożny odbył	<i>Hardin i in.</i> 1984
Szczury, samice Crl:CD BR 10 ÷ 13/grupę	93 mg/dzień, na skórę 0,1 ml; między 6. ÷ 15. dniem ciąży	zmniejszenie masy płodów; wady sercowo-naczyniowe; opóźnienie procesu kostnienia i wady kośćca	<i>Ryan i in.</i> 1988
Szczury, samice, 9/grupę	podskórze, 93; 186; 372 i 744 mg/kg/dzień, 4 tygodnie	372 mg/kg – uszkodzenie jąder u 5 szczurów; 744 mg/kg – znaczne uszkodzenie jąder u 4 szczurów	<i>Stenger i in.</i> 1971
Szczury, samice	podskórze, 26; 46 i 93 mg/kg/dzień w czasie ciąży	93 mg/kg – istotny wzrost wad kośćca	<i>Stenger i in.</i> 1971
Myszy, samice Króliki, samice	podskórze, myszy – 46 i 93 mg/kg/dzień, króliki – 26 mg/kg/dzień, w czasie ciąży	brak poważnych wad u obu gatunków	<i>Stenger i in.</i> 1971

Podawanie 2-etoksyetanolu na skórę samicom w czasie ciąży wykazywało embrio- i fetotoksyczność oraz działanie teratogenne. Podawanie podskórne również powodowało poważne skutki (np. teratogenne dla szczurów) już po dawce 93 mg/kg/dzień.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Na podstawie wyników badań na ochotnikach oraz na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że 2-etoksyetanol (2-EE) ulega szybkiemu wchłanianiu w drogach oddechowych, przez skórę i po podaniu drogą pokarmową.

Badanie na pięciu ochotnikach narażonych na działanie pary 2-etoksyetanolu o stężeniu 60 mg/m<sup>3</sup> przez 1 h wykazało, że retencja par w płucach wynosiła około 80% (*Kezic i in.* 1997). W innym badaniu, w którym pięciu ochotników narażano na pary 2-etoksyetanolu o stężeniach: 10; 20 lub

40 mg/m<sup>3</sup> przez 4 h, retencja par w płucach była niezależna od wielkości stężeń 2-etoksyetanolu w powietrzu i wynosiła około 64% (Groeseneken i in. 1986a).

Wchłanianie dermalne (badane na pięciu ochotnikach) oceniono za pomocą pomiaru stężenia głównego metabolitu związku wydalonego z moczem (kwasu 2-etoksyoctowego). Szybkość wchłaniania ciekłego 2-etoksyetanolu przez skórę wynosiła 0,7 mg/cm<sup>2</sup>/h (Kezic i in. 1997). W innych, wcześniejszych badaniach przeprowadzonych na ochotnikach, wyliczona szybkość wchłaniania ciekłego 2-etoksyetanolu przez skórę była zbliżona i wynosiła około 0,79 mg/cm<sup>2</sup>/h (Dugard i in. 1984). Udział wchłaniania 2-etoksyetanolu przez skórę jest bardzo duży i wynosi około 42% całkowitej dawki wchłoniętej do ustroju (Kezic i in. 1997).

Obliczono, że ilość ciekłego 2-etoksyetanolu wchłanianego przez skórę obu rąk (około 2000 cm<sup>2</sup>) w czasie 1 h narażenia będzie około 20-krotnie większa niż wchłanianie drogą inhalacyjną podczas narażenia na związek o stężeniu 20 mg/m<sup>3</sup> (Kezic i in. 1997).

Aplikacja 2-EE[<sup>14</sup>C] w acetonie na skórę szczurów w dawkach: 510; 1600 lub 3700 μmol/kg wykazała, że niezależnie od wielkości dawki 20 ÷ 25% ilości zaaplikowanego związku uległo wchłonięciu i metabolizmowi (Sabourin i in. 1992).

## Rozmieszczanie

2-Etoksyetanol (2-EE) miesza się w każdym stosunku z wodą. W organizmie 2-etoksyetanol rozmieszcza się proporcjonalnie do zawartości wody w tkankach. W piśmiennictwie brak jest danych doświadczalnych na ten temat.

## Metabolizm

Metabolizm 2-etoksyetanolu (2-EE) przebiega dwutorowo. Główny kierunek przemian to enzymatyczne utlenianie przy udziale dehydrogenazy alkoholowej do aldehydu 2-etoksyoctowego, który dalej przy udziale dehydrogenazy aldehydowej jest metabolizowany do kwasu etoksyoctowego (Hoflack i in. 1995). Ten ostatni metabolit może ulegać sprzężeniu z glicyną do *N*-etoksyacetyloglicyny.

Drugi tor przemiany przy udziale *O*-dealkilazy (*O*-deetylacja) prowadzi do glikolu etylenowego i odpowiedniego aldehydu (aldehyd octowy). Ten tor przemiany potwierdzają wyniki badań Greena i in. (1996), którzy w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na ludzkich hepatocytach wykazali tworzenie się glikolu etylenowego po dodaniu 2-etoksyetanolu. W moczu szczurów, którym podawano 2-etoksyetanol w wodzie do picia o stężeniach: 220; 650 lub 1940 ppm, wykazano obecność, oprócz kwasu 2-etoksyoctowego, także glikolu etylenowego, który stanowił około 18% podanej dawki 2-etoksyetanolu (Medinsky i in. 1990).

Kwas etoksyoctowy powstaje w wyniku utlenienia wolnej pierwszorzędowej grupy alkoholowej 2-etoksyetanolu i jest wydalany z moczem (Sohnlein in. 1993). W warunkach *in vivo* wykazano, że powyższa reakcja przemiany zachodzi w wątrobie oraz w jądrach szczura i złotego chomika syryjskiego (Moslen i in. 1995).

Metabolizm 2-etoksyetanolu badano na trzech szczurach, które otrzymały dożołądkowo odpowiednio 9,3 lub 93 mg 2-etoksyetanolu. Trzeci szczur był narażony na pary 2-etoksyetanolu o stężeniu 37 000 mg/m<sup>3</sup> przez 1 h. W dobowej i dwudobowej zbiorce moczu zidentyfikowano dwa metabolity: kwas etoksyoctowy i *N*-etoksyacetyloglicynę, które ilościowo stanowiły około 30% podanej dawki (Jonsson i in. 1982).

Metabolizm i wydalanie 2-etoksyetanolu badano także na szczurach po dożołądkowym podaniu związku w dawce 230 mg/kg (2-EE był znakowany <sup>14</sup>C na grupie etoksyowej lub etylowej).

Radioaktywność mierzono w powietrzu wydychanym i w moczu zbieranym przez 96 h po podaniu związku. Około 81% dawki wydalono się z moczem, gdy znacznik ( $^{14}\text{C}$ ) był na grupie etanolowej, a około 76% dawki, gdy znacznik był na grupie etoksylowej. Z powietrzem wydychanym większość radioaktywności wydalono się w ciągu doby jako  $^{14}\text{CO}_2$ , a około 12% podanej dawki, gdy znacznik był na grupie etoksylowej i tylko 5%, gdy znacznik był na grupie etanolowej. Po 96 h od podania związku w kale znajdowało się mniej niż 5% dawki i około 5% w całym ustroju. Całkowity odzysk radioaktywności wynosił około 94%, gdy znacznik był na grupie etoksylowej i około 99%, gdy znacznik był na grupie etanolowej. Identyfikacja metabolitów w moczu wykazała, że głównymi metabolitami były: kwas etoksyoctowy i *N*-etoksyacetyloglicyna. Obydwa metabolity łącznie stanowiły około 75% całkowitej dawki podanej. Kwas etoksyoctowy (powstały z grupy  $^{14}\text{C}$ -etanolowej) stanowił około 43% dawki, a kwas powstały z grupy etoksylowej stanowił około 45% dawki podanej. Kwas etoksyoctowy sprzężony z glicyną stanowił odpowiednio 32 i 28% (Cheever i in. 1984).

Opracowano model fizjologiczny (PBPK) dla 2-etoksyetanolu na podstawie danych dotyczących toksyczności rozwojowej u ciężarnych samic szczura (Doe 1984a) i wynikach badania dziesięciu ochotników (mężczyzn) narażonych przez 4 h na 2-etoksyetanol o stężeniach: 10; 20 lub 40  $\text{mg}/\text{m}^3$  przez 4 h (Groeseneken i in. 1986a). W celu ustalenia wartości odpowiadającej wartości NAEL dla człowieka w opracowanym modelu oparto się na wartościach stężeń 2-etoksyetanolu w ustroju szczurów narażonych na 2-etoksyetanol o stężeniu uznanym za wartość NOEL w badaniach toksyczności rozwojowej (184,5  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) i typowych parametrach fizjologicznych człowieka. Wyliczona wartość NAEL dla człowieka wyniosła 92,95  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Autorzy opracowanego modelu zaproponowali ustalenie nowej wartości normatywu higienicznego dla 2-etoksyetanolu wynoszącej 7,4  $\text{mg}/\text{m}^3$  (2 ppm), (Sweeney i in. 2001).

## Wydalanie

2-Etoksyetanol (2-EE) jest wydalany głównie z moczem (w postaci metabolitów) oraz w niewielkim procencie dawki jest wydychany przez płuca jako ditlenek węgla ( $\text{CO}_2$ ). W badaniach na ochotnikach 23 ÷ 35% wchłoniętej dawki 2-etoksyetanolu wydalono się z moczem w postaci kwasu 2-etoksyoctowego. Przez cały czas po zakończeniu narażenia wydalanie tego metabolitu z moczem było proporcjonalne do podanej dawki (stężenia w powietrzu). Okres połowicznego zaniku kwasu 2-etoksyoctowego z moczem u ludzi wynosił około 50 ÷ 60 h, natomiast u szczurów – około 7 h (SCOEL 2006).

W badaniu przeprowadzonym na ochotnikach (5 osób) wykazano, że głównym metabolitem 2-etoksyetanolu wydalonym z moczem jest kwas 2-etoksyoctowy, a okres jego połowicznego wydalania wynosi około 42 h (Kezic i in. 1997; Groeseneken i in. 1986b; 1988).

W ciągu doby podawano szczurom wodę do picia zawierającą znakowany 2-EE [ $^{14}\text{C}$ ] o stężeniach: 220; 650 lub 1940 ppm. W ciągu 72 h po zakończeniu podawania wydalono się z moczem 25 ÷ 40% podanej dawki jako kwas etoksyoctowy i około 18% jako glikol etylenowy. Z powietrzem wydychanym wydalono się około 20% jako ditlenek węgla i mniej niż 5% jako niezmieniony 2-etoksyetanol (Medinsky i in. 1990).

W innym doświadczeniu dwie grupy szczurów (po 8 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie na 2-EE [ $^{14}\text{C}$ ] o stężeniu 18,5  $\text{mg}/\text{m}^3$  przez 5 h i 40 min oraz o stężeniu 170  $\text{mg}/\text{m}^3$  przez 6 h. Niezależnie od wielkości stężenia 22% podanej dawki wydalono się z powietrzem wydychanym w czasie narażenia jako  $^{14}\text{CO}_2$  i 16% po zakończeniu narażenia. W ciągu 66 h po narażeniu wydalono się z moczem około 46% dawki podanej i około 10% dawki pozostało w organizmie szczura (Kennedy i in. 1993).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

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

Na podstawie wyników licznych badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że za działanie toksyczne 2-etoksyetanolu są odpowiedzialne dwa główne metabolity, to jest aldehyd i kwas 2-etoksyoctowy (IPCS 1990). Kwas etoksyoctowy jest głównym metabolitem 2-etoksyetanolu powstałym przy udziale dehydrogenazy aldehydowej i uważa się, że jest odpowiedzialny za wywoływanie działania toksycznego na jądra (*Foster* i in. 1984; *Cheever* i in. 1984; *Gray* i in. 1985). Również dane dotyczące embrio- i fetotoksyczności pozwalają przypuszczać, że za te skutki może być odpowiedzialny metabolit 2-etoksyetanolu – kwas etoksyoctowy (*Morrissey* i in. 1989).

W warunkach *in vivo* wykazano, że przemiana 2-etoksyetanolu do kwasu etoksyoctowego zachodzi w wątrobie i w jądrach szczura i chomika (*Moslen* i in. 1995). W badaniach na mieszanym kulturach komórek rozrodczych i komórek Sertoliego pobranych z jąder szczura nie wykazano zmian morfologicznych komórek po podaniu 2-etoksyetanolu, natomiast dodanie kwasu 2-etoksyoctowego do kultury komórek skutkowało ich zmianami degeneracyjnymi (*Gray* i in. 1985). W innych badaniach kwas 2-etoksyoctowy podany szczurom w dawkach: 100; 250 lub 500 mg/kg m.c. spowodował uszkodzenie spermatocytów w ciągu doby jedynie po podaniu dawki największej (*Foster* i in. 1987). Istnieją przesłanki, że 2-etoksyetanol może indukować apoptozę w spermatocytach, co prowadzi do zahamowania spermatogenezy, a w dalszej konsekwencji – do zmian degeneracyjnych i zaniku jąder (*Wang* i in. 2006).

Skutki hematotoksyczne obserwowane po narażeniu na działanie 2-etoksyetanolu są spowodowane hemolitycznym działaniem na erytrocyty metabolitu – kwasu 2-etoksyoctowego, co prowadzi do powstania anemii hemolitycznej (wzrost MCV, spadek liczby erytrocytów i hemoglobiny). Konsekwencją tego działania jest początkowo hyperplazja szpiku kostnego i pozaszpikowa erytropoeza. Dodatkowo 2-etoksyetanol działa supresyjnie na układ białokrwinkowy, czego wyrazem jest leukopenia (*Starek* i in. 2008).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Związki chemiczne, które wywołują zmiany w aktywności dehydrogenazy alkoholowej i/lub aldehydowej, mogą wpływać na toksyczność 2-etoksyetanolu (2-EE). Wykazano, że takie inhibitory dehydrogenazy alkoholowej, jak pirazol mogą wywierać efekt ochronny przed uszkodzeniem jąder u szczurów (*Foster* i in. 1983). Podobnie stwierdzono, że łączne podawanie szczurom (*per os*, 4 tyg.) mieszaniny 2-etoksyetanolu z toluenem i ksylenem powoduje mniejszego stopnia zanik jąder niż sam 2-etoksyetanol. W doświadczeniu tym obserwowano także zmianę parametrów toksykokinetycznych. Podanie mieszaniny wydłużało czas wystąpienia maksymalnego stężenia metabolitu 2-etoksyetanolu w osoczu, a maksimum to było mniejsze niż w przypadku podania samego 2-etoksyetanolu. Zjawisko to może być wyjaśnione wystąpieniem kompetycyjnej inhibicji utleniania 2-etoksyetanolu przez dehydrogenazę alkoholową spowodowaną alkoholami benzyłowymi, generowanymi podczas metabolizmu toluenu i ksylenu (*Chung* i in. 1999).

Stwierdzono także, że łączne podanie 2-etoksyetanolu (inhalacyjnie) i etanolu (w wodzie do picia) ciężarnym szczurom spowodowało interakcje, oceniane u potomstwa za pomocą testów behawioralnych. Kierunek tych interakcji zależał od okresu ciąży, w którym podawano 2-etoksyetanol i etanol.



Etanol podawany między 7. ÷ 13. dniem ciąży zmniejszał skutki wywołane przez 2-etoksyetanol w testach walca obrotowego i otwartego pola. Podanie etanolu między 14. ÷ 20. dniem ciąży potęgowało działanie 2-etoksyetanolu wyrażające się zmniejszeniem zdolności uczenia się i aktywności ruchowej (Nelson i in. 1984a).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie wyników zarówno badań na zwierzętach doświadczalnych (szczurach, myszach, królikach i psach), jak i badań epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na 2-etoksyetanol (2-EE) wykazano, że związek ten wykazuje głównie dwa kierunki działania – jest hematotoksyczny i wpływa na rozrodczość.

Najwcześniejszymi skutkami działania hematotoksycznego 2-etoksyetanolu u zwierząt było zmniejszenie stężenia hemoglobiny, spadek hematokrytu i leukopenia. Skutki te (istotnie statystycznie w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej) pojawiały się po narażeniu zwierząt na działanie 2-etoksyetanolu o następujących stężeniach/dawkach:

- inhalacyjnie 1480 mg/m<sup>3</sup> przez 13 tygodni – szczury i króliki
- podskórną 113 mg/kg przez 4 tygodnie – szczury
- *per os* 400 mg/kg przez 13 tygodni – szczury
- *per os* 46 mg/kg przez 13 tygodni – psy.

Po narażeniu zwierząt na większe dawki 2-etoksyetanolu obserwowano zaburzenia hematopoezy aż do zaniku szpiku kostnego włącznie, stwierdzanego u szczurów po dawce rzędu 2000 mg/kg przez 13 tygodni.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone wśród pracowników narażonych na działanie 2-etoksyetanolu o stężeniach 9,9 mg/m<sup>3</sup> (0 ÷ 80 mg/m<sup>3</sup>) oraz inne związki chemiczne (w tym 2-metoksyetanol) wykazały, że u istotnie większego odsetka osób narażonych występowała niedokrwistość (10%) i granulocytopenia (5%). W grupie kontrolnej skutków takich nie obserwowano. Można zatem przyjąć, że u ludzi skutki hematotoksyczne pojawiają się już po narażeniu na związek o stężeniach dwa rzędy wielkości mniejszych niż u zwierząt doświadczalnych.

Innym skutkiem, obserwowanym praktycznie we wszystkich badaniach, było uszkodzenie jąder (zwyrodnienie lub zanik). Skutek ten (istotny statystycznie) stwierdzano u samców zwierząt po narażeniu na działanie 2-etoksyetanolu o następujących stężeniach/dawkach:

- inhalacyjnie 1480 mg/m<sup>3</sup> przez 13 tygodni – szczury
- podskórną 372 mg/kg przez 4 tygodnie – szczury
- *per os* 919 mg/kg przez 14 dni – szczury
- *per os* 450 mg/kg przez 6 tygodni – szczury
- *per os* 186 mg/kg przez 13 tygodni – szczury
- *per os* 186 mg/kg przez 13 tygodni – psy.

Podobnie wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych wśród pracowników narażonych na działanie 2-etoksyetanolu o stężeniu 9,9 mg/m<sup>3</sup> (0 ÷ 80 mg/m<sup>3</sup>) oraz inne związki chemiczne (w tym 2-metoksyetanol) wykazały wzrost przypadków występowania oligospermii i azospermii w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Można na tej podstawie wnioskować, że ludzie są bardziej wrażliwi na zaburzenia spermatogenezy (wynikającej ze zmian w jądrach) niż zwierzęta doświadczalne.

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

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla 2-etoksyetanolu (2-EE) w powietrzu środowiska pracy w Polsce wynosi 20 mg/m<sup>3</sup>, a wartość najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh) – 80 mg/m<sup>3</sup> (DzU 2002 r. nr 217, poz. 1833 z późn. zm.). Związek ten jest oznaczony dodatkowo literami: „Ft” (substancja działająca toksycznie na płód), „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), (Czynniki... 2007).

Istniejące wartości normatywów higienicznych 2-etoksyetanolu w innych państwach zebrano w tabeli 9.

**Tabela 9.**

**Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh dla 2-etoksyetanolu (2-EE) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2007; RTECS 2008; ACGIH 2001a; 2001b)**

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi	Wartość DSB
Australia (1993)	19	–	Skin	
Belgia (2002)	18	–	Skin	
Dania (2002)	18,5	–	Skin	
Finlandia (2005)	7,5	–	Skin	
Francja (2006)	19	–	Skin	
Austria (2006)	19	76	Skin	
Niemcy (2007)	7,5	Grupa II(8)	Skin	BAT: 50 mg kwasu 2-etoksyoctowego/l moczu; pobór próby pod koniec narażenia lub pod koniec zmiany roboczej; narażenie długotrwale po kilku zmianach roboczych
Nowa Zelandia (2001)	18	–	Skin	
Norwegia (1999)	18	–	–	
Irlandia (2002)	18	–	Skin, Repro 2	
Polska (2002)	20	80	Ft, I, Sk	brak
Słowacja (2002)	19	–	Skin	
Szwajcaria (1999)	19	38	Skin	
Szwecja (2005)	19	40	Skin	
Wielka Brytania (2005)	37	–	Skin	wartość do weryfikacji
Węgry (2000)	19	76	Skin	
UE (dyrektywa 2009/161/WE)	8	–	Skin	60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu

cd. tab. 9.

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi	Wartość DSB
USA: – ACGIH (2007)	18	–	Skin	BEI: 100 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec zmiany roboczej ostatniego dnia tygodnia pracy
– OSHA	740	–	Skin	
– NIOSH	1,8	–	Skin	

W ACGIH (2001b) zarekomendowano stężenie 18 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) 2-etoksyetanolu jako wartość TLV-TWA związku. Normatyw ten powinien zminimalizować ryzyko wystąpienia upośledzenia funkcji rozrodczych u mężczyzn oraz zaburzeń rozwoju u potomstwa. Skutki takie obserwowano u myszy, szczurów oraz królików i obejmowały one: zmniejszenie masy jąder, obumieranie zarodków, działanie teratogenne i opóźnienie rozwojowe płodu. Rekomendowana wartość TLV-TWA jest częściowo oparta na analogii do wartości 2-metoksyetanolu (TLV-TWA – 0,3 mg/m<sup>3</sup>), a także przy jej ustalaniu uwzględniono, że 2-etoksyetanól wykazywał mniejszą toksyczność u zwierząt doświadczalnych niż 2-metoksyetanól. Ponieważ 2-etoksyetanól wchłaniał się przez skórę królika, dlatego w ACGIH zalecono także oznaczenie tego normatywu literami „Skin”. Brak jest podstaw do ustalenia wartości TLV-STEL dla 2-etoksyetanolu.

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

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

Skutki hematologiczne obserwowano u pracowników narażonych na 2-etoksyetanól o średnim stężeniu 9,6 mg/m<sup>3</sup> (2,6 ppm) z maksimum 79,3 mg/m<sup>3</sup> (21,5 ppm), (Welch, Cullen 1988) oraz u pracowników narażonych na mieszaninę rozpuszczalników, zawierającą 2-etoksyetanól o stężeniu 11 mg/m<sup>3</sup> (3 ppm), (maksymalne stężenie 2-etoksyetanolu wynosiło 67,5 mg/m<sup>3</sup>, 18,3 ppm). Pracownicy ci stanowili grupy o dużym narażeniu. Podobne skutki, jakkolwiek nieistotnie statystycznie, obserwowano u pracowników narażonych na działanie związku o mniejszym stężeniu (6,6 mg/m<sup>3</sup>; 1,8 ppm; maks. 30 mg/m<sup>3</sup>; 8,1 ppm). W grupie o dużym narażeniu stężenie kwasu 2-etoksyoctowego w moczu wynosiło 9,2 ± 5,6 mg/g kreatyniny, a maksymalna wartość wynosiła 227 mg/g kreatyniny (Kim i in. 1999). Na podstawie wyników tych badań nie można było

jednak wyznaczyć wartości progowej stężeń związku powodujących u osób narażonych wystąpienie skutków hematologicznych. W badaniach na zwierzętach skutki hematologiczne obserwowano po narażeniu na działanie związku o stężeniach, po których występowały także zmiany w jądrach, czyli 1476 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm). Wartość NOAEL dla tych skutków u zwierząt wynosiła 369 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

Badania kliniczno-kontrolne dotyczące oceny parametrów nasienia wskazują, że 2-etoksyetanol powoduje oligospermie i azospermie (Veulemans i in. 1993). Pewne przesłanki dotyczące skutków spermatotoksycznych otrzymano także na podstawie wyników badań pracowników narażonych na 2-etoksyetanol o stężeniu około 63 mg/m<sup>3</sup> (17 ppm). Stężenie to na 2 tygodnie przed wykonaniem badań zostało zmniejszone do około 24,5 mg/m<sup>3</sup> (6,6 ppm), a stężenie maksymalne wynosiło 88,5 mg/m<sup>3</sup> (24 ppm). Stwierdzane w tym badaniu stężenie kwasu 2-etoksyoctowego w moczu wynosiło 85 ± 31,3 mg/g kreatyniny (Ratcliffe i in. 1989). W 13-tygodniowych eksperymentach inhalacyjnych na szczurach i królikach skutki spermatotoksyczne obserwowano tylko u królików po narażeniu na działanie związku o stężeniu 1476 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm). Skutków spermatotoksycznych nie stwierdzono, gdy stężenie związku wynosiło 369 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), (Barbee i in. 1984).

Wyniki badań toksyczności rozwojowej po narażeniu inhalacyjnym szczurów i królików pozwoliły na określenie wartości NOAEL na poziomie 185 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) dla obu gatunków (Doe 1984a). Narażenie na działanie 2-etoksyetanolu o tym stężeniu nie powodowało toksyczności dla matek i toksyczności dla płodów (włączając w to działanie teratogenne). Narażenie na działanie 2-etoksyetanolu o stężeniu 645 mg/m<sup>3</sup> (175 ppm) powodowało wzrost przypadków wad kośćca u królików, a o stężeniu 923 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) – wady płodów u szczurów. Wieloośrodkowe badania kliniczno-kontrolne ujawniły działanie teratogenne eterów glikolu także u ludzi (Cordier i in. 1997; Ha i in. 1996), jednak nie można było wykazać, który eter glikolu i o jakim stężeniu jest odpowiedzialny za te skutki.

Dla ludzi działanie 2-etoksyetanolu na układ krwiotwórczy wykazano po narażeniu na związek o stężeniach 9,59 mg/m<sup>3</sup> (2,6 ppm), maksymalnie 79,3 mg/m<sup>3</sup> (21,5 ppm) oraz 11,07 mg/m<sup>3</sup> (3 ppm), maksymalnie 67,5 mg/m<sup>3</sup> (18,3 ppm). Nie stwierdzono takiego działania, gdy stężenie 2-etoksyetanolu wynosiło 6,6 mg/m<sup>3</sup> (1,8 ppm), a maksimum – 29,9 mg/m<sup>3</sup> (8,1 ppm). Skutki spermatotoksyczne, chociaż nieistotne statystycznie, obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 24,4 mg/m<sup>3</sup> (6,6 ppm). Z uwagi na stosunkowo dużą liczbę pracowników badanych w różnych warunkach oraz niejednoznaczne skutki obserwowane po narażeniu na związek o stężeniach 9,59 ÷ 24,4 mg/m<sup>3</sup> (2,6 ÷ 6,6 ppm), które mogą być spowodowane niekontrolowanym wchłanianiem 2-etoksyetanolu przez skórę i kumulacją kwasu 2-etoksyoctowego, rekomendowana jest wartość 8-godzinna TWA na poziomie 8 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm). Jednocześnie zakłada się, że wyeliminowane jest narażenie drogą dermalną i prowadzony jest monitoring biologiczny. Jest to zgodne z propozycją Sweeneya, który przy różnych założeniach uwzględniających toksyczność rozwojową z wykorzystaniem modelu PBPK, zaproponował taką samą wartość dla 2-etoksyetanolu (Sweeney i in. 2001). Wartość TWA powinna zapobiegać powstawaniu skutków dotyczących toksyczności rozwojowej.

Nie ma wystarczających danych, aby można było zaproponować wartość chwilową STEL 2-etoksyetanolu (ACGIH 2001ab).

Zalecane jest także wprowadzenie oznaczenia „skin”, gdyż wchłanianie 2-etoksyetanolu przez skórę może mieć istotny udział w całkowitym obciążeniu organizmu.

W modelu toksykokinetycznym Truchon i in. (2006) ustalono, że narażenie na działanie 2-etoksyetanolu o stężeniu 18,45 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) odpowiada wydaleniu około 100 mg kwasu 2-etoksyoctowego/1 moczu. Na podstawie ustalonej wartości IOELV 8 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm) proponuje się przyjęcie wartości DSB wynoszącej 50 mg kwasu 2-etoksyoctowego/1 moczu (60 mg/g kreatyniny) pobranego pod koniec tygodnia pracy.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie wyników zarówno badań na zwierzętach doświadczalnych (szczurach, myszach, królikach i psach), jak i badań epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na 2-etoksyetanol (2-EE) wykazano, że związek ten działa hematotoksycznie i ma wpływ na rozrodczość.

Powyższe skutki u zwierząt doświadczalnych występowały jedynie po narażeniu na działanie 2-etoksyetanolu o dużych stężeniach (dawkach).

W badaniach epidemiologicznych ludzi narażonych zawodowo na działanie 2-etoksyetanolu obserwowano zarówno efekty hematotoksyczne związku, jak i jego wpływ na rozrodczość u mężczyzn. Skutki te występowały, gdy stężenie 2-etoksyetanolu wynosiło około 10 mg/m<sup>3</sup> i były one na granicy istotności statystycznej. Badani byli dodatkowo narażeni także na inne czynniki chemiczne (*Welch, Cullen* 1988; *Welch* i in. 1988; *Ratcliffe* i in. 1989; *Schrader* i in. 1996). Obserwowano wzrost przypadków niedokrwistości (obniżenie poziomu hemoglobiny i zmniejszenie liczby wielojądrazastych leukocytów), (*Welch, Cullen* 1988). Natomiast wyniki trzech różnych badań epidemiologicznych wykazały zmniejszoną liczbę plemników u mężczyzn narażonych na działanie 2-etoksyetanolu o średnim stężeniu wynoszącym około 10 i 24 mg/m<sup>3</sup> (*Welch* i in. 1988; *Ratcliffe* i in. 1989; *Schrader* i in. 1996).

Za podstawę wyliczenia wartości NDS 2-etoksyetanolu przyjęto wyniki badań epidemiologicznych opublikowanych przez *Welch* i *Cullena* (1988), *Ratcliffa* i in. (1989) oraz *Schradera* i in. (1996). Stężenie 10 mg/m<sup>3</sup> 2-etoksyetanolu przyjęto za wartość NOAEL.

Wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

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

Do wyliczenia wartości NDS 2-etoksyetanolu zaproponowano przyjęcie następujących wartości współczynników niepewności:

- *A* = 2, współczynnik dotyczący różnic wrażliwości osobniczej u ludzi
- *B* = 1, współczynnik dotyczący różnic międzygatunkowych i drogi podania
- *C* = 1, wykorzystanie wyników badań długoterminowych
- *D* = 1, przyjęcie do wyliczenia wartości NOAEL
- *E* = 1, współczynnik modyfikujący.

Po podstawieniu do wzoru przyjętych wartości współczynników obliczono wartość NDS 2-etoksyetanolu:

$$NDS = 10 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1) = 5 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczona wartość NDS 2-etoksyetanolu wynosi 5 mg/m<sup>3</sup>. Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy na 59. posiedzeniu w listopadzie 2008 r. przyjęła wartość NDS 2-etoksyetanolu wprowadzoną do dyrektywy 2009/161/WE na podstawie propozycji SCDEL z 2006 r., tj. 8 mg/m<sup>3</sup>.

Wartość ta powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym wystąpieniem skutków hematologicznych i spermatotoksycznych. Brak jest podstaw do ustalenia wartości NDSCh 2-etoksyetanolu. Ponieważ 2-etoksyetanol wchłania się przez skórę, proponuje się oznakowanie związku literami „Sk” oraz „Ft”, ze względu na obserwowane u zwierząt skutki embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne.

Na podstawie modelu toksykokinetycznego opracowanego przez *Trouchona* i in. uwzględnionego w zaleceniach UE (SCOEL 2006) zaproponowano przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) wynoszącej 60 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny w moczu zbieranym pod koniec tygodnia pracy (*Trouchon* i in. 2006).

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

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### **U w a g a**

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

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ krwiotwórczy i układ rozrodczy.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

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

## U w a g a

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

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

W badaniu wstępnym należy poszerzyć badanie podmiotowe o wywiad ginekologiczno-położniczy ukierunkowany na występowanie wad rozwojowych u potomstwa i zaburzenia reprodukcji u mężczyzn.

## PIŚMIENNICTWO

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

ACGIH (2001b) 2-Ethoxyethanol.

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

*Andrew F.D., Hardin B.D.* (1984) Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environ. Health Perspect.* 57, 13–28.

*Barbee S.J.* i in. (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ. Health Perspect.* 57, 157–163.

*Beaumont J.J.* i in. (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: epidemiologic methods and analysis of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Amer J. Ind. Med.* 28, 735–750.

*Bonitenko Y.Y.* i in. (1990) Acute poisoning with ethylene glycol ethers. *Klin. Med. (Moscow)* 68(5), 126–130.

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

ChemIDplus Lite: 2-Ethoxyethanol. [<http://toxnet.nlm.nih.gov/>].

*Chester A.* i in. (1986) Lack of teratogenic effects after ethylene glycol monoethyl ether (EGEE) in rats via drinking water. *Teratology* 33, 57C [cyt. za Final Report... 2002].

*Chung W.G.* i in. (1999) Decreased formation of ethoxyacetic acid from ethylene glycol monoethyl ether and reduced atrophy of testes in male rats upon combined administration with toluene and xylene. *Toxicol. Lett.* 104, 143–150.

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

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

*Creasy D.M., Foster P.M.D.* (1984) The morphological development of glycol ether induced testicular atrophy in the rat. *Exp. Mol. Pathol.* 40, 169–176.

*Cullen M.R.* i in. (1983) Bone marrow injury In lithographers expose to glycol ethers and organic solvent used in multicolor offset and ultraviolet curing printing processes. *Arch. Environ. Health* 38, 347–354.

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

Dane Stacji Sanitarnej Epidemiologicznej w Bydgoszczy z 2007 r. (2007) Bydgoszcz, Główny Inspektor Sanitarny [dane nieopublikowane].

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

- Doe J.E.* (1984b) 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.
- Eastman Chemical Company (1982) Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six week repeated dose study. NTIS Report No OTS0570960 [cyt. za Final Report... 2002].
- EPA (1985) Health and environmental effects profile for 2-ethoxyethanol. NTIS Report No PBB-174586 [cyt. za Final Report... 2002].
- ESIS, European Chemical Substances Information System [<http://ecb.jrc.it/esis-pgm>].
- Figa-Talamanca I.* i in. (1997) Effects of glycol ethers on the reproductive health of occupationally exposed individuals: review of present day evidence. *J. Clean Technol. Environ. Toxicol. Occup. Med.* 6, 323–337.
- Final Report on the safety assessment of ethoxyethanol and ethoxyethanol (2002) Acetate. *Int. J. Toxicol.* 21 (suppl. 1), 9–62.
- Foster P.M.D.* i in. (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69, 385–399.
- Foster P.M.D.* i in. (1984) Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ. Health Perspect.* 57, 207–217.
- Foster P.M.D.* i in. (1987) Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and n-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 43, 17–30.
- Fucik J.* (1969) Poisoning by ethylene glycol monoethyl ether. *Prac. Lek.* 21, 116-118 [cyt. za Final Report... 2002].
- Galloway S.M.* i in. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10, 1-175 [cyt. za Final Report... 2002].
- Gray T.B.J.* i in. (1985) Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acid in primary testicular cell cultures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79, 490–501.
- Gray R.H.* i in. (1996) Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup. Hyg.* 2, 331–338.
- Green C.E.* i in. (1996) In vitro metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes. *Occup. Hyg.* 2, 67–75.
- Groeseneken D.* i in. (1986a) Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Brit. J. Ind. Med.* 43, 544–549.
- Groeseneken D.* i in. (1986b) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Brit. J. Ind. Med.* 43, 615–619.
- Groeseneken D.* i in. (1988) Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol. Lett.* 41, 57–68.
- Guzzie P.J.* i in. (1986) Assessment of 2-ethoxyethanol for genotoxicity using a battery of in vitro and in vivo test systems. *Environ. Mutagen.* 8, 33 [cyt. za Final Report... 2002].
- Ha M.C.* i in. (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup. Hyg.* 2, 417–421.
- Hardin B.D.* i in. (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health* 7, 66–75 [cyt. za Final Report... 2002].
- Hardin B.D.* i in. (1982) Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem. Toxicol.* 5, 277–94 [cyt. za Final Report... 2002].
- Hardin B.D.* i in. (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ. Health Perspect.* 57, 69–74.
- Hoflack J.C.* i in. (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and their metabolites in *Salmonella typhimurium* his-. *Mutat. Res.* 341, 281–287.



- Horimoto M.* i in. (1996) Effects of ethylene glycol monoethyl ether (EGME) on epididymal sperm and male fertility in Sprague-Dawley (SD) rats. *Teratology* 53, 97 [cyt. za Final Report... 2002].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Ethylene glycol monoethyl ether. Last revision date 24.06.2005.
- Hurt M.E., Zenick H.* (1986) Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol induced spermatotoxicity. *Fund. Appl. Toxicol.* 7, 348–353.
- Imperial Chemical Industries PLC (1983a) Ethylene glycol monoethyl ether (EE): Probe teratogenicity study in rabbits. NTIS Report No OTSO540061 [cyt. za Final Report... 2002].
- Imperial Chemical Industries PLC (1983b) Ethylene glycol monoethyl ether (EE): Teratogenicity study in rats. Report No CTL/P/761 [cyt. za Final Report... 2002].
- Imperial Chemical Industries PLC (1983c) Ethylene glycol monoethyl ether (EE): Inhalation teratogenicity study in rabbits. Report No CTL/P/776 [cyt. za Final Report... 2002].
- IPCS (1990) Environmental Health Criteria 115. 2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. Geneva, WHO.
- IUCLID (2000) Dataset 2-ethoxyethanol. European Commission, European Chemicals Bureau.
- Jodynis-Liebert J.* (2005) Toksyczność rozpuszczalników. [W:] Toksykologia współczesna. [Red.] W. Seńczuk. Warszawa, PZWL, 510.
- Jonsson A.K.* i in. (1982) Ethoxyacetic acid and *N*-ethoxyacetylglucine. Metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 50, 358–362.
- Kennedy C.H.* i in. (1993) Effect of dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 21, 486–491.
- Kezic S.* i in. (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup. Environ. Med.* 54, 38–43.
- Kim Y.* i in. (1999) Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup. Environ. Med.* 56, 378–382.
- Lamb J.C.* i in. (1984) Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. *Environ. Health Perspect.* 57, 85–90.
- Lamm S.H.* i in. (1996) Spontaneous abortions and glycol ethers used In the semiconductor industry: an epidemiologic review. *Occup. Hyg.* 2, 339–354.
- Mason J.M.* i in. (1992) Chemical mutagenesis in *Drosophila*. VIII. Reexamination of equivocal results. *Environ. Mol. Mutagen.* 19, 227–234.
- McGregor D.B.* (1984) Genotoxicity of glycol ethers. *Environ. Health Perspect.* 57, 97–103.
- Medinsky M.A.* i in. (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102, 443–455.
- Melnick R.L.* (1984) Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.* 57, 147–15.
- Morris H.J.* i in. (1942) Observations of the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol monoethyl ether and diethylene glycol monoethyl ether. *J. Pharmacol.* 74, 266–273 [cyt. za Final Report... 2002].
- Morrisey R.E.* i in. (1989) Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13, 747–777 [cyt. za Final Report... 2002].
- Moslen M.T.* i in. (1995) Species differences in testicular and hepatic biotransformation of 2-methoxyethanol. *Toxicology* 96, 217–224.
- Myhr B.C.* i in. (1986) Results from the testing of coded chemicals in the L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay. *Environ. Mutagen.* 8, 58 [cyt. za Final Report... 2002].
- Nagano K.* i in. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.* 57, 75–84.

- Nelson B.K.* i in. (1981) Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology* 2, 231–249 [cyt. za Final Report... 2002].
- Nelson B.K.* i in. (1982a) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats. Maternal and behavioral effects. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 387–394 [cyt. za Final Report... 2002].
- Nelson B.K.* i in. (1982b) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: Neurochemical effects in the offspring. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 395–401 [cyt. za Final Report... 2002].
- Nelson B.K.* i in. (1984) Reproductive toxicity of the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats and interactive effects of ethanol. *Environ. Health Perspect.* 57, 255–259.
- Nelson B.K., Brightwell W.S.* (1984) Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ. Health Perspect.* 57, 43–46.
- Ninomiya K.* i in. (1995) Analysis of rat epididymal sperm motility using the Hamilton-Thorne IVOS sperm analyzer. *Teratology* 52, 16B-17B [cyt. za Final Report... 2002]
- NIOSH (1996) 2-Ethoxyethanol. IDLH Documentation. Last updated 1996 [<http://www.cdc.gov/NIOSH/IDLH/>].
- NTP (1984) 2-Ethoxyethanol. Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. NTIS Report No PB85-118651 [cyt. za Final Report... 2002].
- NTP (1993) NTP Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NIH Publication 93–3349.
- Oudiz D., Zenick H.* [1986] In vivo and in vitro evaluations of spermatotoxicity induced by 2-ethoxyethanol treatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 576–58.
- Oudiz D.J.* i in. (1984) Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 13, 763–775.
- Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham. Vol. 1-9, 5<sup>th</sup> ed. New York, Wiley & Sons V7 121 [cyt. za HSDB 2005].
- Ratcliffe J.M.* i in. (1989) Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Brit. J. Ind. Med.* 46, 399–406.
- Reguła K.* i in. (2002) Grupowe zatrucie 2-etoksyetanolem jako zamiennikiem etanolu. *Arch. Med. Sąd. Kryminal.* 52(4), 365–370.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833; zm. DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769; zm. DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142; zm. DzU 2009 r., nr 105, poz. 873; zm. DzU 2010 r., nr 141, poz. 950.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.
- RTECS (2008) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Ethanol, 2-ethoxy-.
- Ryan B.M.* i in. (1988) Effects of collaring and wrapping on the outcome of dermal teratology studies in rats. *Teratology* 37, 488 [cyt. za Final Report... 2002].
- Sabourin P.J.* i in. (1992) Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 124–132.
- Schenker M.B.* (1996) Reproductive health effects of glycol ether exposure in the semiconductor industry. *Occup Hyg.* 2, 367–372.
- Schenker M.B.* i in. (1995) Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Amer. J. Ind. Med.* 28, 639–659.

- Schrader S.M.* i in. (1996) Combining reproductive studies of men exposed to 2-ethoxyethanol to increase statistical power. *Occup. Hyg.* 2, 411–415.
- 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.
- SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Ethoxyethanol and 2-Ethoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/116 (for public consultation).
- Sohnlein B.* i in. (1993) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 479–484.
- Sparer J.* i in. (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *Amer. J. Ind. Med.* 14, 497–507.
- Starek A.* i in. (2008) Hematological effects of four ethylene glycol monoalkyl ethers in short-term repeated exposure in rats. *Arch. Toxicol.* 82, 125–136.
- Stenger E.G.* i in. (1971) Toxicology of ethylene glycol monoethyl ether. *Arzneim. Forsch.* 21, 880–885 [cyt. za Final Report... 2002].
- Swan S.H., Forrest W.* (1996) Reproductive risk of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occup. Hyg.* 2, 373–385.
- Swan S.H.* i in. (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level analysis. *Amer. J. Ind. Med.* 28, 751–769.
- Sweeney L.M.* i in. (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol. Sci.* 62, 124–139.
- Truchon G.* i in. (2006) Biological exposure indicators: quantification of biological variability using toxicokinetic modelling. *J. Occup. Environ. Hyg* 3, 137–143.
- Union Carbide Corp. (1947) The subacute toxicity of cellosolve. NTIS Report No OTS0555761 [cyt. za Final Report... 2002].
- Valencia R.* i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7, 325–348 [cyt. za Final Report... 2002].
- Veulemans H.* i in. (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 71–78.
- Villalobos-Pietrini R.* i in. (1989) Cytogenetic effects of some cellosolves. *Rev. Int. Contam. Ambient* 5, 41–48 [cyt. za Final Report... 2002]
- Wang R.S.* i in. (2006) Inhibitory effect of ethylene glycol monoethyl ether on rat sperm motion. *Ind. Health* 44, 665–668.
- Wang R.S.* i in. (2007) Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether in Aldh2 knockout mice. *Ind. Health* 45, 574–578.
- Welch L.S.* i in. (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Amer. J. Ind. Med.* 14, 509–526.
- Welch L.S., Cullen M.R.* (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III Hematologic effects. *Amer. J. Ind. Med.* 14, 527–536.
- Werner H.W.* i in. (1943) Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 35, 409–414 [cyt. za Final Report... 2002].
- Wier P.J.* i in. (1987) A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7, 55–64.
- Zeiger E.* i in. (1985) Mutagenicity testing of (2-ethylhexyl)phtalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.* 7, 213–232 [cyt. za Final Report... 2002].

Zenick H. i in. (1984) Spermatotoxicity associated with acute and subchronic ethoxyethanol treatment. *Environ. Health Perspect.* 57, 225–231.

Zissu D. (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact Dermatitis* 32,74–77.

---

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

## 2-Etoxyethanol

### A b s t r a c t

2-Etoxyethanol (2-EE) is a colorless liquid with the boiling point of 135°C. It is used in numerous industries (chemical, metallurgic, mechanic, electronic and furniture), as well as in commonly used products, such as ink, cosmetics and detergents.

The results of animal studies on acute toxicity have provided evidence that, according to the criteria of categorization, 2-etoxyethanol is a hazardous compound. In occupational exposure, 2-EE is absorbed by the body via the respiratory tract and the skin (in vapor and liquid forms).

Both experimental studies on animals (rats, mice, rabbits and dogs) and epidemiological studies in human populations exposed to 2-EE have shown that this compound has a hematotoxic effect and affects reproduction. In laboratory animals these effects have been observed only after exposure to high concentrations or administration of high doses. It has also been observed that 2-EE has embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects, however, neither there has been neither mutagenic nor carcinogenic effects.

Epidemiological studies in persons occupationally exposed to this compound have demonstrated its hematotoxic effect and its impact on reproduction in men. The effects have been observed after exposure to  $\sim 10 \text{ mg/cm}^3$ , at the border of statistical significance; at the same time persons under study were additionally exposed to other chemical agents.

The results of epidemiological studies have been a basis for estimating the maximum admissible concentration (MAC) of 2-EE, and the concentration of  $10 \text{ mg/cm}^3$  is the value of no-observed adverse effect level (NOAEL).

After using relevant coefficients of uncertainty the calculated MAC value of 2-EE is for  $5 \text{ mg/cm}^3$ . This value should protect workers against potential hematological and spermatotoxic effects of this compound. There are no grounds for establishing its STEL value. In view of the extensive absorption of 2-EE by the skin, the compound should have the "Sk" symbol and because of its embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects, observed in animals, it is also suggested to use the "Ft" symbol as its additional denotation.

The Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment at its 59th meeting has adopted for a 2-year period a MAC value of 2-EE proposed by SCOEL of  $8 \text{ mg/m}^3$ .

On the basis of the toxicokinetic model the value of the maximum admissible limit in biological material (BLV) is 60 mg of 2-ethoxyacetic acid/g creatinine in urine collected at the end of a working week.