

1,2-Dimetoksyetan

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

1,2-Dimethoxyethane

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
e-mail: dobecka@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	10 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Ft	substancja działająca toksycznie na płód
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 28.06.2016 r.

Słowa kluczowe: 1,2-dimetoksyetan, monoglim, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: 1,2-dimethoxyethane, monoglim, MAC, occupational exposure.

¹ Wartość NDS 1,2-dimetoksyetanu została w dniu 28.06.2016 r. przyjęta na 83. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i została przedłożona ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 99) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

1,2-Dimetoksyetan (EGDME, eter dimetylowy glikolu etylenowego, monogli(y)m) należy do grupy rozpuszczalników alkiloeterowych. W warunkach normalnych jest bezbarwną, lotną cieczą, o słabym zapachu eteru, bardzo dobrze rozpuszczalną w wodzie.

Na wniosek Komisji Europejskiej Belgia wraz z: Polską, Holandią i Niemcami, przedłożyła Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów propozycję uznania 1,2-dimetoksyetanu za substancję stwarzającą szczególnie duże obawy ze względu na jej szkodliwe działanie na rozrodczość.

1,2-Dimetoksyetan jest produkowany w Europie w ilości > 1000 t/r. W Polsce etery etylowe glikoli etylenowych są produkowane okresowo. Należą do nowoczesnych rozpuszczalników tlenowych i są powszechnie stosowane jako składniki recepturalne: farb i lakierów, płynów silnikowych i hydraulicznych oraz preparatów do czyszczenia i odtłuszczenia.

1,2-Dimetoksyetan jest stosowany jako substancja pomocnicza w przetwórstwie przy wytwarzaniu i sporządzaniu chemikaliów przemysłowych, produkcji fluoropolimerów oraz jako rozpuszczalnik i środek czyszczący w przemyśle mikroelektronicznym i w poligrafii. Jest również stosowany jako rozpuszczalnik takich metali alkalicznych, jak: lit, sód, potas, pallad. 1,2-Dimetoksyetan wykorzystuje się również jako rozpuszczalnik elektrolitów baterii litowych i do recyklingu akumulatorów litowych. W 1997 r. rozpoczęto produkcję baterii litowo-jonowych. Baterie litowe (Li-FeS₂) zostały wprowadzone na rynek popularnej elektroniki konsumenckiej na początku 2007 r. przez firmę Energizer (baterie Energizer Ultimate Lithium). W 2008 r. firma Philips wprowadziła baterie Philips Lithium Ultra. Ogniwo litowo-żelazowe jest zbudowane z litowej (metalicznej) anody i katody w formie pasty ze sproszkowanego siarczku żelaza, zmieszanego z grafitem zanurzonej w ciełym roztworze elektrolitu. Jako elektrolity stosowane są związki organiczne, np.: węgiel propylenu, dioksoan, 1,2-dimetoksyetan (około 6%). Szacuje się, że rocznie sprzedaje się około 300 mln sztuk (7,5 tys. ton) baterii i akumulatorów małogabarytowych. Na podstawie tych danych można przypuszczać, że na 1,2-dimetoksyetan jest narażonych kilkadziesiąt tysięcy pracowników, zarówno przy produkcji baterii, jak i ich recyklingu.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności ostrej i przewlekłej 1,2-dimetoksyetanu u ludzi, z wyjątkiem jednego doniesienia, pochodzącego z Departamentu

Transportu USA, że wdychanie par 1,2-dimetoksyetanu może powodować zawroty głowy i trudności w oddychaniu, natomiast w przypadku połknięcia mogą wystąpić: nudności, wymioty i utrata przytomności (stężenia i dawki związku nie podano).

Biorąc pod uwagę strukturę chemiczną 1,2-dimetoksyetanu oraz jego metabolizm można sądzić, że związek może działać szkodliwie na układ krwiotwórczy (brak jest jednak danych o tym działaniu u ludzi). Na podstawie wieloletnich badań epidemiologicznych odnoszących się do narażenia łącznego na alkiloetery glikolowe można stwierdzić, że skutki obserwowane u ludzi po narażeniu na etery alkilowe glikolu etylenowego dotyczyły niekorzystnego wpływu na: parametry hematologiczne, płodność i rozwój płodów.

1,2-Dimetoksyetan jest metabolizowany głównie do 2-metoksyetanolu, a następnie przez enzymatyczne utlenianie do kwasu 2-metoksyoctowego (MAA). 2-Metoksyetanol powoduje niedokrwistość hemolityczną oraz działa szkodliwie na rozrodczość i rozwój płodów u ludzi.

Wartość LD₅₀ po podaniu dożołądkowym 1,2-dimetoksyetanu wynosi 2525 ÷ > 4000 mg/kg mc. i mieści się w przedziale 20 ÷ 63 mg/l, natomiast wartość LD₅₀ po podaniu na skórę wynosi 1000 ÷ 2000 mg/kg mc.

Dane dotyczące działania mutagennego eteru nie są jednoznaczne. Nie potwierdzono działania mutagennego 1,2-dimetoksyetanu w teście Amesa na *Salmonella Typhimurium*, zarówno z dodatkiem, jak i bez dodatku aktywatora, lecz w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach in vitro, 1,2-dimetoksyetan indukował wymianę chromatyd siostrzanych. Nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego eteru lub jego metabolitu 2-metoksyetanolu.

Na podstawie analizy wyników doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych można stwierdzić, że skutkiem krytycznym działania 1,2-dimetoksyetanu jest działanie na rozrodczość i rozwój potomstwa. U szczurów i królików narażonych inhalacyjnie na 1,2-dimetoksyetan w badaniu histopatologicznym stwierdzano: zmiany nabłonka kanalików nasiennych, zaburzenia spermatogenezy, aspermię i oligospermię. Narażenie samic (szczura, królika lub myszy) na 1,2-dimetoksyetan w okresie organogenezy spowodowało: działanie toksyczne na zarodek (śmiertelność) i zmniejszenie masy ciała u płodów, opóźnienie kostnienia i wzrostu, zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych, zmiany sercowo-naczyniowe oraz rozszerzenie moczowodu.

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,2-dimetoksyetanu. Spośród krajów Unii Europejskiej wartość OEL ustaliła Łotwa na poziomie 10 mg/m^3 , natomiast w Kanadzie wartość dopuszczalnego poziomu narażenia wynosi 18 mg/m^3 . Największy producent eterów glikoli na świecie Ferro Corporation zaleca wartość dopuszczalnego narażenia zawodowego dla eterów glikolowych (TWA) na poziomie $18,7 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm w przeliczeniu na EGDME) oraz wartość chwilową (STEL) – $93,5 \text{ mg/m}^3$ (25 ppm w przeliczeniu na EGDME). Producent Ferro Corporation rekomenduje dla kobiet w wieku rozrodczym wartość dla eterów glikoli (TWA) na poziomie $3,74 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm w przeliczeniu na EGDME) oraz wartość chwilową (STEL) – $18,7 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm w przeliczeniu na EGDME).

Do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjęto wartość NOAEC 187 mg/m^3 wyznaczoną dla królików na podstawie zmian w nabłonku kanalików nasienych (narażenie inhalacyjne dwutygodniowe,

metoda OECD 412). Po przyjęciu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano przyjęcie stężenia 10 mg/m^3 za wartość NDS 1,2-dimetoksyetanu bez ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch). Normatyw oznakowano literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „SK” – wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie umożliwiających ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,2-dimetoksyetanu.

Należy podkreślić, że kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być zatrudniane do prac w narażeniu na 1,2-dimetoksyetan. Przeciwwskazanie to powinno być ujęte w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w kodeksie pracy.

Summary

1,2-Dimethoxyethane (EGDMA, ethylene glycol dimethyl ether, monoglym) belongs to the group of alkyl ether solvents. Under normal conditions, it is a colorless, volatile liquid with a faint odor of ether and is very soluble in water.

Poland, Belgium, the Netherlands and Germany has submitted a proposal to the European Chemical Agency on recognizing 1,2-dimethoxyethane as a substance of very high concern because of its harmful effects on reproduction.

1,2-Dimethoxyethane is produced in Europe in the amount of $>1000 \text{ t/year}$. It is a modern and oxygenated solvent commonly used as an ingredient of paints and varnishes, motor fluids and products for cleaning and degreasing. It is also used as a solvent for alkali metals such as lithium, sodium, potassium, palladium and it is also used as a solvent for electrolyte lithium batteries and lithium battery recycling.

There are no data on the acute and chronic toxicity of 1,2-dimethoxyethane at humans in the available literature. A report from the US Department of Transportation describes that the inhalation of vapors of 1,2-dimethoxyethane may cause dizziness, breathing difficulties and in the case of ingestion may cause nausea, vomiting, loss of consciousness (concentrations and doses of a compound not specified).

On the basis of chemical structure of 1,2-dimethoxyethane and its metabolism it can be assumed that this substance can be harmful to hematopoietic system, but there are no data on the effect in humans. Based on epidemiological studies on overall exposure to glycol alkyl ethers it can be noted that the effects observed in humans after the exposure to ethylene glycol alkyl ethers were related to adverse effects on hematological parameters, fertility and fetal development. 1,2-Dimethoxyethane metabolizes mainly to 2-methoxyethanol, next by the enzymatic oxidation to 2-methoxyacetic acid (MAA). 2-Methoxyethanol is a substance which can cause hemolytic anemia and can be harmful to reproduction and development of human fetuses.

The LD_{50} value after oral administration of 1,2-dimethoxyethane is $2525\text{--}4000 \text{ mg/kg bw}$, LC_{50} value is between 20 mg/l and 63 mg/l , while the LD_{50} value after dermal administration is in the range of $1000\text{--}2000 \text{ mg/kg bw}$.

Data on mutagenicity of ether are inconclusive. In Chinese hamster ovary cells in vitro, 1,2-dimethoxyethane induced sister chromatid exchange. No data were found on the carcinogenicity of ether or its metabolite 2-methoxyethanol. On the basis of the analysis of experimental results on laboratory animals it can be concluded

that the critical effect of 1,2-dimethoxyethane influences reproduction and development of offsprings. Histopathological changes in seminiferous epithelium and spermatogenesis disorders, aspermia and oligospermia were observed in rats and rabbits exposed by inhalation to 1,2-dimethoxyethane. Exposing female rats, rabbits and mice to 1,2-dimethoxyethane during organogenesis caused a toxic effect on an embryo (mortality), a reduction in body weight in fetuses, a delay in ossification and growth, an increase of malformations and cardiovascular changes.

In Poland the MAC value of 1,2-dimethoxyethane is not established. From the European Union countries, Latvia established the OEL at 10 mg/m³. In Canada, the tolerable exposure level is 18 mg/m³. The Ferro Corporation is the largest producer of glycol ethers and it recommends the tolerable occupational exposure to glycol ethers at 18.7 mg/m³ (5 ppm calculated as EGDMA) (TWA) and the short-term value (STEL) of 93.5 mg/m³ (25 ppm as EGDMA). For women in the reproductive age, the Ferro Corporation

recommends values for the glycol ethers as TWA - 3.74 mg/m³ (1 ppm as EGDMA) and STEL - 18.7 mg/m³ (5 ppm calculated as EGDMA).

The NOAEC value of 187 mg/m³ determined for rabbits on the basis of changes in the epithelium of the seminiferous tubules (2-week inhalation exposure, OECD 412) was used To calculate MAC values. After applying uncertainty factors, the proposed limit value for 1,2-dimethoxyethane is 10 mg/m³. STEL value was not established. The substance was labeled with "Ft" (a substance toxic to a fetus) and "skin" (absorption of substances through the skin can be similarly important as inhalation).

It should be emphasized that women in the reproductive age should not be employed at workstations where 1,2-dimethoxyethane is used. This contraindication should be included in the regulation of the minister of health on conducting medical tests of employees, scope of preventive health care for employees and medical certificates issued for purposes provided in the Labour Code.

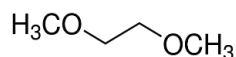
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1,2-Dimetoksyetan (monogli(y)m, EGDME) należy do grupy ponad 30 związków – rozpuszczalników alkiloeterowych. Tradycyjnie rozróżnia się dwa typy eterów glikoli: E – pochodne tlenku etylenu (EGAE – *ethylene glycol alkyl ether*) oraz P – pochodne tlenku propylenu (PGAE – *propylene glycol alkyl ether*). 1,2-Dimetoksyetan należy do grupy eterów glikolu etylenowego (seria E).

Ogólna charakterystyka 1,2-dimetoksyetanu (Annex... 2012; Richtwerte ... 2013):

- wzór sumaryczny C₄H₁₀O₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 1,2-dimetoksyetan
- numer CAS 110-71-4

- nazwa chemiczna 1,2-dimethoxyethane
- numer WE 203-794-9
- numer indeksowy 603-031-00-3
- synonimy: EGDME; eter dimetylowy glikolu etylenowego; 1,2-etanodiol, eter dimetylu; 2,5-dioksaheksan; eter dimetylowy etylenu; eter dimetylowy glikolu; eter dimetylowy glikolu monoetylenowego; α,β-dimetoksytan.
- nazwy handlowe: cellosolv dimetylu; glim (ym); hisolve MMM; monoglim (ym); NSC 60542.

Biorąc pod uwagę przepisy Unii Europejskiej, przy stosowaniu i ocenie eterów glikoli, należy uwzględnić dyrektywę Rady nr 76/769/EWG dotyczącą ograniczeń w obrocie i stosowaniu substancji i preparatów niebezpiecznych, z uwzględnieniem produktów sklasyfikowanych jako reprotoksyczne kategorii 1. i 2., do której to klasy należy większość rozpuszczalników alkiloeterowych. Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie 1,2-dimetoksyetanu zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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. UE z dnia 31.12.2008 r., L 353) przedstawiono na rysunku 1. i w tabeli 1.

Propozycja uznania substancji za stwarzającą szczególnie duże obawy (SVHC) została zgłoszona do ECHA. Na wniosek Komisji Europejskiej przedłożyła ją Belgia wraz z: Polską, Holandią i Niemcami.



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

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja 1,2-dimetoksyetanu (EGDME), (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008)

Klasa i kategoria zagrożenia	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Acute Tox. 4	H332
Flam. Liq. 2	H225
Repr. 1.B	H360FD

Objaśnienia:

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

Flam. Liq. 2 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria zagrożenia 2.

Repr. 1.B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożenia 1.B.

H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

H360FD – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki.

Dane dodatkowe:

EUH019 – może tworzyć wybuchowe nadtlenki (jako element oznakowania ostrzegawczego).

Wszyscy rejestrujący 1,2-dimetoksyetan w ECHA dodatkowo klasyfikują substancję jako drażniącą na skórę, kategoria zagrożenia 2. (Skin Irrit. kat. 2.; H315).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,2-dimetoksyetanu (Annex... 2012; ECETOC 2005;

EPA 2001; Screening... 2007; Supporting... 2008; Support... 2012):

– postać: w warunkach normalnych jest bezbarwną, przezroczystą cieczą,

	o słabym zapachu eteru, bardzo dobrze rozpuszczalną w wodzie, o dużej prężności pary
– masa cząsteczkowa	90,121
– temperatura topnienia	-58 °C (1013 hPa)
– temperatura wrzenia	82 ÷ 84,8 °C (1013 hPa)
– prężność pary	66 hPa w temp. 20 °C (48 mm Hg w temp. 20 °C)
– gęstość	0,87 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– współczynnik podziału oktanol-woda (logPow)	-0,21
– temperatura zapłonu	-0,3 °C (1013 hPa)
– temperatura samozapłonu	205 °C (1008 hPa)
– granice stężeń wybuchowych z powietrzem	dolna: 1,6% (v/v); górna: 10,4% (v/v)
– stabilność i reaktywność	nie jest piroforyczny
– rozpuszczalność	1000 g/l w temp. 25 °C
– fotodegradacja	$t_{1/2} = 25$ h
– biokumulacja	BCF = 3 (współczynnik biokoncentracji)
– współczynniki przeliczeniowe (ciśn. 1013,25 hPa; temp. 273,15 K):	1 mg/m ³ = 0,267 ppm; 1 ppm = 3,74 mg/m ³ .

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

Szczególny wzrost globalnego zapotrzebowania na etery glikoli nastąpił w ciągu ostatniej dekady XX wieku. W 1990 r. światowa produkcja eterów glikoli kształtowała się na poziomie 450 tys. t/r., natomiast 10 lat później jej wartość

osiągnęła ponad 1030 tys. t/r. W 2000 r. europejski rynek alkiloeterów był szacowany w przybliżeniu na 400 tys. ton. W 1990 r. około 85% produkowanych eterów glikoli stanowiły związki grupy E. W ciągu następnych 10 lat na znaczeniu zyskały mniej szkodliwe etery glikoli z grupy P (Annex... 2012).

1,2-Dimetoksyetan produkowany jest w Europie w ilości > 1000 t/r. przez: Bitolea (Włochy), WIL Research Europe (Holandia), Clariant Produkte i Harke Chemicals (Niemcy). W USA związek ten wytwarza producent Ferro Corporation. 1,2-Dimetoksyetan został uznany za substancję wysokotonażową (przez OECD) i substancję HPV (przez EPA), (Screening... 2007; Supporting... 2008; Support... 2012).

Etery etylowe glikoli etylenowych otrzymuje się w reakcji oksyetylenowania alkoholu etylowego tlenkiem etylenu w obecności katalizatora w podwyższonej temperaturze (70 ÷ 110 °C). Eter monoetylowy glikolu etylenowego poddaje się metylacji siarczanem metylu w obecności sodu metalicznego lub eterem chlorometylu metylu w obecności sodu w reakcji Wurtza (*Budavari* 1989).

W Polsce etery etylowe glikoli etylenowych są produkowane okresowo w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej "Blachownia", Kędzierzyn-Koźle (Patent 1993). Należą do nowoczesnych rozpuszczalników tlenowych stosowanych powszechnie jako składniki recepturalne: farb, lakierów, płynów silnikowych i hydraulicznych oraz preparatów do czyszczenia i odtłuszczenia.

1,2-Dimetoksyetan jest stosowany jako substancja pomocnicza w: wytwarzaniu, przetworstwie oraz sporządzaniu chemikaliów przemysłowych. Substancja jest głównie używana jako odczynnik w reakcjach Grignarda i reakcjach alkilowania. 1,2-Dimetoksyetan jest również stosowany jako rozpuszczalnik takich metali alkalicznych, jak: lit, sód, potas, pallad, katalizujących reakcje sprzęgania. Głównie jest wykorzystywany jako rozpuszczalnik palladu w reak-

cji sprzęgania Suzukiego, polegającej na tworzeniu wiązania węgiel-węgiel i zachodzącej między związkami metaloorganicznymi zawierającymi ligand, a halogenkami aryłowymi lub winylowymi, katalizowanej przez rozpuszczalne kompleksy palladu. 1,2-Dimetoksyetan ułatwia tworzenie adduktów metali alkalicznych i węglowodorów. Wykorzystywany jest w reakcji Reformatskiego, tj. reakcji związków karbonylowych z α -halogenoestrami kwasów karboksylowych, katalizowanej metalicznym cynkiem i prowadzonej w roztworze eterowym, w wyniku której otrzymuje się β -hydroksyestry kwasów karboksylowych (Support... 2012).

1,2-Dimetoksyetan znalazł również zastosowanie w produkcji fluoropolimerów – pośrednio do otrzymywania teflonu. Ponadto jest stosowany jako rozpuszczalnik elektrolitów baterii litowych i do recyklingu tych akumulatorów. Jest preferowanym rozpuszczalnikiem

do wytwarzania akumulatorów litowych z powodu jego niskiej lepkości i właściwości rozpuszczania kationów.

1,2-Dimetoksyetan jest używany w procesie obróbki powierzchni glinu, tak aby zapewnić mniej reaktywne powierzchnie. Wykorzystuje się go również jako rozpuszczalnik oraz środek czyszczący w przemyśle mikroelektronicznym i w poligrafii. 1,2-Dimetoksyetan jest także stosowany jako składnik fleksograficznych farb drukarskich do druku wklęsłego, na bazie rozpuszczalników wodnych. Jest składnikiem preparatów używanych w biernych zabezpieczeniach przeciwpożarowych w celu zapobiegania rozprzestrzenianiu się ognia i dymu (Annex... 2012; *Tic, Hreczuch* 2008).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyeczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności ostrej 1,2-dimetoksyetanemu u ludzi. Znane są takie przypadki, w których etery glikolu były przyczyną ostrych zatruc u ludzi – głównie drogą pokarmową (*Starek* i in. 2008). Objawami zatrucia 1,2-dimetoksyetanem była: ciężka kwasica metaboliczna, hemoglobinuria, hematuria i trombocytopenia. Stwierdzono także dodatnie próby wątrobowe oraz zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wyrażone upośledzoną koordynacją ruchową i utratą świadomości. O ile zmiany ze strony OUN były spowodowane działaniem związków macierzystych, o tyle zaburzenia w pozostałych układach i narządach były wynikiem toksycznego działania metabolitów tych związków.

Departament Transportu w USA podaje, że wdychanie par 1,2-dimetoksyetanu może powodować zawroty głowy oraz trudności w oddychaniu. W przypadku połknięcia 1,2-dimetoksyetanu mogą wystąpić takie objawy, jak: nudności, wymioty i utrata przytomności (stężenia i dawki związku nie podano), (*CHRIS* 1984-1985).

Obserwacje kliniczne. Toksyeczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności przewlekłej 1,2-dimetoksyetanu u ludzi. Informacje na temat szlaku metabolicznego 1,2-dimetoksyetanu uzasadniają stosowanie 2-metoksyetanolu (2-ME), głównego metabolitu eteru, jako substancji odniesienia w celu oceny szkodliwości (ECETOC 2005). 2-Metoksyetanol jest substancją (uznaną na podstawie

wyników badań epidemiologicznych) powodującą niedokrwistość i działającą szkodliwie na rozrodczość oraz rozwój płodów u ludzi. U osób narażonych na metoksyetanol obserwowano: leukopenię, pancytopenię, zmniejszenie liczby erytrocytów i płytek krwi oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej. W przypadku tego metabolitu stężenie NOAEL, niewywołujące żadnych zmian, wynosiło $7,15 \text{ mg/m}^3$ (2,3 ppm), (Shih i in. 1999; Shih i in. 2008).

W dostępnym piśmiennictwie informacje na temat zdrowotnych skutków powtarzanego narażenia pracowników na inne etery alkiłowe glikolu etylenowego są fragmentaryczne. Starek i Szabla (2008) opisali, że siła działania hemolitycznego EGAE i ich metabolitów ro-

śnie wraz z wydłużaniem się łańcucha alkiłowego. Jest to związane ze wzrostem lipofilności wyrażonej wartościami $\log P_{ow}$ oraz spadkiem kwasowości (wzrost pKa). Opisywane w piśmiennictwie różnice gatunkowe we wrażliwości erytrocytów na hemolityczne działanie EGAE nie są zbyt duże i wydają się nie odgrywać większej roli dla ryzyka rozwoju niedokrwistości hemolitycznej u ludzi (Starek, Szabla 2008).

Badania epidemiologiczne

Informacje dotyczące narażenia przemysłowego na etery glikolu etylenowego i dietylenowego zostały opisane w rozdziale: „Działanie łączne”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

1,2-Dimetoksyetan nie został zaklasyfikowany do klasy „Toksyczność ostra” po narażeniu drogą pokarmową oraz przez skórę. Został natomiast zaklasyfikowany jako związek działający szkodliwie w następstwie wdychania.

Wartość LD_{50} dla myszy CD-1 (ciężarne samice) po podaniu dożołądkowym 1,2-dimetoksyetanu wynosi 2525 mg/kg mc. (Plasterer i in. 1985). Objawy kliniczne narażenia obejmowały zmiany w zachowaniu (zmniejszenie aktywności, nerwowość, niepokój, niezborność ruchową i senność), zaburzenia oddychania oraz zmniejszenie masy ciała. U zwierząt, które padły, stwierdzono zmiany w wątrobie i nerkach.

W innym badaniu wyznaczono następujące wartości mediany dawki śmiertelnej: $> 4000 \text{ mg/kg mc.}$ dla szczura i $> 3200 \text{ mg/kg mc.}$ po podaniu dożołądkowym oraz $400 \div 800 \text{ mg/kg mc.}$ dla myszy po podaniu

dootrzewnowym (Dupont... 1992; Screening... 2007).

Szczury (liczebności grup i płci zwierząt nie podano) narażano inhalacyjnie przez całe ciało na pary 1,2-dimetoksyetanu o stężeniach $20 \div 63 \text{ mg/l}$ przez 6 h. Okres obserwacji wyniósł 14 dni po narażeniu (Screening... 2007). U zwierząt narażonych na 1,2-dimetoksyetan wystąpiły objawy działania drażniącego związku na drogi oddechowe oraz układ nerwowy (zaburzenia koordynacji ruchowej ciała). Nie stwierdzono padnięć zwierząt. Zwierzęta przybierały właściwie na wadze podczas trwania badania. Wszystkie zwierzęta przeżyły narażenie na 1,2-dimetoksyetan, natomiast szczury narażone na większe stężenia padły w ciągu 72 h od zakończenia narażenia. Wartość LC_{50} ustalono na poziomie $20 \div 63 \text{ mg/l}$.

Samicom królików nanoszono na skórę dawki 1000 lub 2000 mg/kg mc. (2/grupę) 1,2-dimetoksyetanu. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni. U zwierząt otrzymujących dawkę

1000 mg/kg mc. nie obserwowano skutków narażenia. Przyrost masy ciała w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 1000 mg/kg mc. nie różnił się istotnie w porównaniu do masy ciała zwierząt w grupie kontrolnej. W grupie zwierząt otrzymujących dawkę 2000 mg/kg mc. 1,2-dimetoksyetanu jedno zwierzę padło. Uznano, że wartość LD_{50} po podaniu 1,2-dimetoksyetanu na skórę mieści się w przedziale $1000 \div 2000$ mg/kg mc.

Szczury CFE (8 ÷ 10 samic/grupę) narażano na 1,2-dimetoksyetan o stężeniach: 0; 3750; 7500; 15000; 30000 mg/m³ (1000; 2000; 4000; 8000 ppm) 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 10 dni. Badania behawioralne poziomu lęku u szczurów wykazały zależne od wielkości stężenia skrócenie czasu reakcji i ucieczki. Po podaniu dwóch największych stężeń 1,2-dimetoksyetanu zaobserwowano przypadki padnięć zwierząt z powodu masywnego krwotoku w płucach i w przewodzie pokarmowym (Goldberg i in. 1964).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Myszom szczepu ICL-JCR podawano drogą pokarmową dawki: 250; 500 lub 1000 mg/kg mc. 1,2-dimetoksyetanu przez 5 tygodni (Nagano i in. 1984). Nie obserwowano istotnych zmian związanych z narażeniem na związek. Zanotowano znamienne statystycznie zmniejszenie względnej masy jąder oraz zmniejszenie liczby leukocytów we krwi. 1,2-Dimetoksyetan w dawce 500 mg/kg mc. i większej spowodował także zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi.

Skutki narażenia inhalacyjnego u zwierząt na 1,2-dimetoksyetan badano o różnych stężeniach 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie (tabela 2.), (Supporting... 2008). Metoda badawcza spełniała wymagania OECD 412. Zwierzęta

zostały poddane obserwacji klinicznej: przed narażeniem, w trakcie narażenia i po narażeniu. Połowa badanych zwierząt padła następnego dnia po zakończeniu narażenia. Pozostałe zwierzęta były poddawane 36-dniowej obserwacji. Obserwacja badanych zwierząt obejmowała:

- śmiertelność
- masę ciała
- spożycie pokarmu i wody
- objawy kliniczne
- zmiany skóry i sierści, oczu oraz błon śluzowych
- zmiany w układzie oddechowym i układzie krążenia
- zmiany w układzie nerwowym oraz zmiany w aktywności somatycznej i sposobie zachowania
- badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny, liczba retikulocytów, hematokryt, liczba erytrocytów, liczba leukocytów, liczba trombocytów, czas tromboplastynowy, liczba ciał Heinza, czas krzepnięcia)
- badania biochemiczne (sód, potas, stężenie bilirubiny, kreatyniny, glukoza, azot mocznikowy, chlorek wapnia, transaminaza: glutaminowa, pirogronowa, szcawiooctowa, cholesterol, białko całkowite w surowicy, methemoglobina, dehydrogenaza mleczanowa, fosfor, lipidy, elektroforeza)
- badanie makroskopowe narządów (serce, śledziona, płuca, wątroba, nerki, mózg, jądra, jajnik, pęcherzyk nasienny, nadnercza, przysadka mózgową, tarczyca)
- badanie oftalmoskopowe
- badania względnej masy narządów
- badanie histopatologiczne narządów i tkanek.

Tabela 2.
Skutki narażenia inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych na 1,2-dimetoksyetan (EGDME)
przez 2 tygodnie (ECHA 2012; Supporting... 2008)

Gatunek zwierząt	Stężenie	Skutki narażenia	Wartość NOAEC/NOEC
Szczur (Hoechst), 10 zwierząt/płeć/grupę OECD 412	37 mg/m ³ (10 ppm); 187 mg/m ³ (50 ppm); 935 mg/m ³ (250 ppm)	wszystkie zwierzęta przeżyły badanie; nie obserwowano klinicznych objawów narażenia o żadnym stężeniu; nie stwierdzono zmian: neurologicznych, oftalmologicznych i w błonie śluzowej nosa; narażenie nie miało wpływu na przyrost masy ciała u żadnego zwierzęcia oraz na średnie dzienne spożycie paszy na wszystkich poziomach narażenia; względne masy narządów były w normie; nie stwierdzono zmian hematologicznych, wszystkie wyznaczone parametry kliniczne były w normie; obserwowano zmniejszenie warstwy komórek nabłonka kanalików nasiennych u samców szczurów o stężeniu 935 mg/m ³ (250 ppm) – skutek był odwracalny	NOEC 187 mg/m ³ (50 ppm); skutek krytyczny: niewielkie zmiany nabłonka kanalików nasiennych u samców szczurów w grupie narażonej na związek o stężeniu 935 mg/m ³ (250 ppm)
Szczur (Hoechst), samce/ciężarne samice, 5 zwierząt/grupę OECD 412	0 (kontrola); 370 mg/m ³ (100 ppm); 1870 mg/m ³ (500 ppm)	wszystkie zwierzęta przeżyły badanie o stężeniu 370 mg/m ³ (100 ppm); nie obserwowano klinicznych objawów narażenia; narażenie nie miało wpływu na przyrost masy ciała u żadnego zwierzęcia oraz na średnie dzienne spożycie paszy na wszystkich poziomach narażenia; nie stwierdzono zmian hematologicznych; NOAEC < 370 mg/m ³ (100 ppm); skutek krytyczny: oligospermia u samców; nie obserwowano klinicznych objawów narażenia o stężeniu 1870 mg/m ³ (500 ppm); narażenie nie miało wpływu na przyrost masy ciała samców, natomiast u 3 samic dynamika była znacznie mniejsza; spożycie paszy istotnie zmniejszyło się u samic; stwierdzono zmniejszenie liczby leukocytów we krwi u wszystkich zwierząt; nie obserwowano zmian makroskopowych w narządach wewnętrznych u żadnego z narażonych zwierząt; stwierdzono poważne uszkodzenia z nabłonka kanalików nasiennych	NOAEC < 370 mg/m ³ (100 ppm); skutek krytyczny: oligospermia u samców
Królik (SPF Wiga), samce/samice, 6 zwierząt/grupę OECD 412	0 (kontrola); 37 mg/m ³ (10 ppm); 187 mg/m ³ (50 ppm); 935 mg/m ³ (250 ppm)	wszystkie zwierzęta przeżyły badanie; nie obserwowano klinicznych objawów narażenia o żadnym stężeniu; nie stwierdzono zmian neurologicznych oraz oftalmologicznych i zmian w błonie śluzowej nosa; narażenie nie miało wpływu na przyrost masy ciała zwierząt, z jednym wyjątkiem – narażenie nie wpłynęło na średnie dzienne spożycie paszy na wszystkich poziomach narażenia; 187 mg/m ³ (50 ppm): zmniejszenie liczby retikulocytów we krwi u samic; 935 mg/m ³ (250 ppm): w ciągu 36-dniowej obserwacji masa ciała u samców zmniejszyła się istotnie, natomiast u samic nieznacznie uległa zmniejszeniu; nie obserwowano makroskopowych i mikroskopowych zmian w narządach wewnętrznych o żadnym stężeniu, z wyjątkiem zmian w nabłonku kanalików nasiennych u samców królików w grupie narażonej na stężenie 935 mg/m ³ (250 ppm) – co spowodowało aspermię; skutek ten był nieodwracalny w okresie powrotu do zdrowia przez 36 dni	NOEC 37 mg/m ³ (10 ppm); skutek krytyczny: zmniejszenie liczby retikulocytów u samic narażonych na EGDME o stężeniu 50 ppm (187 mg/m ³); NOEC 187 mg/m ³ (50 ppm); skutek krytyczny: zmiany w nabłonku kanalików nasiennych u samców o stężeniu EGDME 935 mg/m ³ (250 ppm)

1,2-Dimetoksyetan został zaklasyfikowany do kategorii zagrożenia 2. jako drażniący na skórę, natomiast nie został zaklasyfikowany jako związek działający drażniąco na oczy.

Dane dotyczące badania działania drażniącego 1,2-dimetoksyetanu na skórę i oczy pochodzą z dokumentacji rejestracyjnej (tabela 3.), (ECHA 2012).

Tabela 3.
Działanie drażniące 1,2-dimetoksyetanu (EGDME) na skórę i oczy (ECHA 2012)

Gatunek zwierząt	Rodzaj badania	Opis badania	Wynik
Królik, Himalayan (n = 6)	badanie działania drażniącego/żrącego na skórę; metoda zgodna z OECD Guideline 404 (Acute Dermal Irritation Corrosion) in vivo	aplikacja – 0,5 ml czystej substancji pod opatrunkiem okluzyjnym na ogoloną skórę 2,5 · 2,5 cm ² /24 h; czas obserwacji: 24; 48 i 72 h	rumień – maks. wynik: 4 w skali 0 ÷ 4 u wszystkich zwierząt; obrząk – maks. wynik: 4 w skali 0 ÷ 4 u wszystkich zwierząt; objawy nie ustępowały w ciągu 72 h czasu obserwacji; wynik: drażniący na skórę
Królik, New Zealand (n = 6)	badanie działania drażniącego/żrącego na oczy; metoda zgodna z OECD Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	aplikacja – 0,1 ml czystej substancji do worka spojówkowego na 24 h; czas obserwacji: 1; 7; 24; 48 i 72 h	maksymalna średnia suma punktów (MMTS): 1 h – 29 7 h – 24 24 h – 26 48 h – 10 72 h – 3; skala oceny: 0 ÷ 10 – nie drażniący 11 ÷ 25 – słabo drażniący 26 ÷ 56 – umiarkowanie drażniący 57 ÷ 110 – silnie drażniący; ocena: nie działa drażniąco na oczy

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Mutagenną aktywność eteru badano z użyciem testów w warunkach in vitro na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 98 i TA 100, zarówno z dodatkiem, jak i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub chomika o stężeniach 333 ÷ 10 000 µg/płytkę (Screening... 2007). 1,2-Dimetoksyetan indukował mutacje genowe u bakterii bez użycia aktywacji metabolicznej. W innym badaniu nie potwierdzono działania mutagennego 1,2-dimetoksyetanu w teście Ames na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA 100 w dawkach: 0; 50; 100; 200 lub 500 µg/płytkę, zarówno z dodatkiem, jak i bez dodatku aktywatora (Arimoto i in 1982).

W komórkach ssaków w warunkach in vitro monoglim nie wywoływał mutacji genowych. 1,2-Dimetoksyetan o stężeniach: 0-; 0,03-; 0,1-; 0,3-; 1,0-; 3,0- lub 6-procentowych, nie wykazywał działania mutagennego w teście nieplanowej syntezy DNA na hepatocytach szczura. Stosowano ujemną i dodatnią kontrolę. Nie stwierdzono mutacji po dodaniu eteru o stężeniach: 4,0-; 4,5-; 5,0-; 5,5- lub 6-procentowych do hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (test HGPRT), zarówno z dodatkiem, jak i bez dodatku aktywatora (Screening... 2007).

1,2-Dimetoksyetan indukował wymianę chromatyd, zarówno w obecności, jak i bez

aktywacji metabolicznej w komórkach jajnika chomika chińskiego o stężeniach: 2,0-, 3,0- lub 4-procentowych. Cytotoksyczność monoglimu wzrastała wraz ze wzrostem stężenia (Screening... 2007).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego eteru lub jego metabolitu 2-metoksyetanolu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

Wpływ na rozrodczość

Skutki dwutygodniowego narażenia inhalacyjnego zwierząt na 1,2-dimetoksyetan o różnych

stężeniach badano 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu w celu przedłożenia dokumentacji rejestracyjnej do Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów (Supporting... 2008). Metoda badawcza spełniała wymagania zawarte w OECD 412. Wyniki badań nie zostały opublikowane (dane dostępne są wyłącznie na stronach ECHA).

Skutki działania 1,2-dimetoksyetanu na układ rozrodczy samców szczura i królika przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.
Skutki działania 1,2-dimetoksyetanu (EGDME) na układ rozrodczy samców szczura i królika
(Supporting... 2008)

Gatunek zwierząt	Wartość NO(A)EC	Wartość LOAEC	Skutek krytyczny
Szczur	187 mg/m ³ (50 ppm)	935 mg/m ³ (250 ppm)	niewielkie zmiany nabłonka kanalików nasiennych, odwracalne zmniejszenie warstwy komórek nabłonka kanalików nasiennych
Szczur	< 370 mg/m ³ (100 ppm)	370 mg/m ³ (100 ppm)	oligospermia
Szczur	–	1870 mg/m ³ (500 ppm)	poważne uszkodzenia nabłonka kanalików nasiennych
Królik	187 mg/m ³ (50 ppm)	nie ustalono	uszkodzenie pęcherzyków nasiennych stwierdzone badaniem histopatologicznym, zmiany w nabłonku kanalików nasiennych, zwyrodnienie nabłonka kanalików nasiennych, zaburzenia spermatogenezy
Królik	–	935 mg/m ³ (250 ppm)	nieodwracalne zmiany w nabłonku kanalików nasiennych, aspermia w najądrzach

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Narażenie samic (szczura, królika lub myszy) na 1,2-dimetoksyetan drogą inhalacyjną lub dożołądkowo (w okresie organogenezy) spowodowało toksyczne działanie związku na zarodki (zwiększenie śmiertelności) oraz:

zmniejszenie masy ciała u płodów, opóźnienie kostnienia i opóźnienie wzrostu, zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych, zmiany sercowo-naczyniowe, rozszerzenie moczowodu. Wyniki badań toksyczności rozwojowej 1,2-dimetoksyetanu przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.
Badanie toksyczności rozwojowej 1,2-dimetoksyetanu (EGDME)

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/dawka	Skutki działania	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla matek	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla płodów	Piśmiennictwo
Królik (SPF Wiga), ciężarne samice, 15 zwierząt/grupa OECD 414	inhalacja: pary (całe ciało), 6 h/dzień, 6. ÷ 18. dniem ciąży, okres obserwacji 10 dni	19 mg/m ³ (0,5 ppm); 60 mg/m ³ (16 ppm); 187 mg/m ³ (50 ppm)	obserwacja matek: wszystkie zwierzęta przeżyły, nie obserwowano poważnych objawów klinicznych narażenia o żadnym stężeniu; wystąpił jeden przypadek poronienia w grupie narażonej na 16 ppm; w pierwszym tygodniu narażenia obserwowano zmniejszenie masy ciała w grupie zwierząt narażonych na 50 ppm; w trakcie trwania całego narażenia stwierdzono zmniejszenie spożycia paszy w grupie narażonej na stężenie 50 ppm lub 16 ppm; badania płodów: nie zaobserwowano wpływu na rozwój płodu i masę ciała o żadnym stężeniu; witalność miotów w ciągu pierwszych 24 h po cesarskim cięciu u matek narażonych na 50 ppm była znacznie zmniejszona; w grupie otrzymującej EGDME o stężeniu 50 ppm u 10 płodów stwierdzono nieprawidłowe ustawienie jednej lub obu przednich łap; dwa płody z grupy narażonej na największe stężenie wykazały wady rozwojowe czaszki; u dwóch płodów z grupy dużego stężenia wystąpiły czerwone, ograniczone plamy na skórze (żuchwy, szyi i pod oczami)	NOAEC 60 mg/m ³ (16 ppm); zmniejszenie spożycia paszy	NOAEC 60 mg/m ³ (16 ppm); skutek krytyczny: zmniejszenie witalności w ciągu pierwszych 24 h o stężeniu 187 mg/m ³	Annex... 2012; Screening... 2007
Szczur (APF71), ciężarne samice, 20 zwierząt w grupie OECD 414	inhalacja: pary (całe ciało), 7. ÷ 16. dniem ciąży, czas obserwacji – 10 dni	37 mg/ m ³ (10 ppm); 120 mg/m ³ (32 ppm); 374 mg/m ³ (100 ppm)	obserwacja matek: nie obserwowano skutków narażenia; badania płodów: zmniejszenie masy ciała płodów w grupie narażonej na największe i średnie stężenie; w grupie narażonej	NOEC 374 mg/ m ³ (100 ppm), nie obserwowano żadnych skutków	NOEC 37 mg/ m ³ (10 ppm), skutek krytyczny: opóźniony rozwój oraz wzrost przypadków wad	Annex... 2012; Screening... 2007

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/dawka	Skutki działania	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla matek	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla płodów	Piśmiennictwo
Szczur (Harlan Sprague-Dawley), ciężarne samice 6 ÷ 28/ grupę	do żołądka zgłębnikiem, 8. ÷ 18. dniem ciąży, 19. dnia samice zabijano	0 mg/kg mc./dzień; 30 mg/kg mc./dzień; 60 mg/kg mc./dzień; 120 mg/kg mc./dzień; 250 mg/kg mc./dzień; 500 mg/kg mc./dzień; 1000 mg/kg mc./dzień	na największe stężenie występowały: wady rozwojowe u płodów, resorpcje i śmierć płodów; liczba resorpcji była znamienne większa niż w pozostałych grupach; u 11 płodów stwierdzono wady rozwojowe kończyn i łopatki, natomiast u jednego – skrócenie ogona, u 4 – obrzęki podskórne; opóźnione kostnienie odcinka piersiowego i lędźwiowego obserwowano u płodów narażanych na dwa największe stężenia; liczba płodów wykazująca wady żeber była istotnie zwiększona o stężeniu 32 ppm oraz 100 ppm, w tych grupach u płodów obserwowano krew w osierdziu oraz rozszerzenie moczowodu obserwacja matek: zmniejszenie masy ciała w czterech największych dawkach; okres ciąży istotnie wydłużył się w dawce 60 mg/kg mc./dzień; badania płodów: 100% resorpcji w dawkach: 120; 250; 500 i 1000 mg/kg mc./dzień; w trzech największych dawkach masy martwicze były małe, sugeruje to wczesną śmierć embrionu wkrótce po rozpoczęciu narażenia; w dawce 120 mg / kg mc./dzień płody były większe, co oznacza, że przetrwały przez dłuższy czas; obserwacje te są spójne ze zmniejszeniem masy ciała matek zależnym od dawki; w dawce 60 mg/kg mc. wystąpił 7-krotny wzrost resorpcji w porównaniu z grupą kontrolną oraz wzrost ratingu w teście płam szkieletowych;	NOAEL 60 mg/kg mc./dzień; LOAEL 120 mg/kg mc./dzień; skutek krytyczny: zmniejszenie masy ciała	u płodów w grupie narażanej na stężenie 120 mg/m ³ NOAEL nie wyznaczono; LOAEL 30 mg/kg mc./dzień; skutek krytyczny: resorpcje płodów, obrzęk płodu, zwiększona długość trwania ciąży	Leonhardt i in. 1991

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/dawka	Skutki działania	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla matek	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla płodów	Piśmiennictwo
Mysz (CRJ: CD-1), ciężarne samice 6 ÷ 28/ grupę	do żołądka zgłębnikiem, 7. ÷ 10. dniem ciąży, 10. dnia samice zabijano	0 mg/kg mc./dzień; 250 mg/kg mc./dzień; 350 mg/kg mc./dzień; 490 mg/kg mc./dzień	obserwowano: opóźnione kostnienie i opóźnienie wzrostu, wystąpił znaczny obrzęk płodów; w dawce 30 mg/kg mc. nie obserwowano resorpcji, lecz występował istotny obrzęk płodu w porównaniu z grupą kontrolną obserwacja matek: nie zaobserwowano skutków narażenia; badania płodów: płody były oceniane pod kątem: wielkości miotu, przedwczesnych zgonów, wad rozwojowych, okolo-porodowych, wielkości, masy ciała i kośćca; obserwowano zależny od dawki wzrost liczby wad rozwojowych i toksyczne działanie na zarodek (śmiertelność); wzrost zewnętrznych i szkieletowych wad wrodzonych (zrastanie się żeber i kręgów) stwierdzono w dawce 250 mg/kg mc./dzień	NOAEL 490 mg/kg mc./dzień	NOAEL nie wyznaczono; LOAEL 250 mg/kg mc./dzień; skutek krytyczny: zmniejszenie masy ciała oraz wady rozwojowe szkieletu	<i>Uemura</i> 1980; <i>Nagano</i> i in. 1984; <i>Hardin</i> 1983
Mysz (CD-1), ciężarne samice 50/grupę	do żołądka zgłębnikiem, 7. ÷ 14. dniem ciąży, 23. dnia samice zabijano	0 mg/kg mc./dzień; 200 mg/kg mc./dzień	obserwacja matek: między 8. a 18. dniem ciąży masa ciała zwierząt kontrolnych zwiększyła się o 13,3%, podczas gdy zwierzęta narażane wykazywały ubytek masy o 7%; badania płodów: nie uzyskano miotu od 49 myszy, którym podawano dawkę 2000 mg/ kg mc./dzień	–	LOAEL < 2000 mg/kg mc./dzień dla działania embriotoksycznego	Annex... 2012; Screening... 2007
Mysz (CRI: CD-1) ciężarne samice	do żołądka zgłębnikiem, 11. dnia ciąży	361 mg/kg mc./dzień	badania płodów: zwiększona częstotliwość wad rozwojowych, istotny wzrost wad wrodzonych kończyn	NOAEL 490 mg/kg mc./dzień	NOAEL nie wyznaczono; LOAEL 250 mg/kg mc./dzień; skutek krytyczny: zmniejszenie masy ciała oraz wady	<i>Hardin</i> i <i>Eisenmamm</i> 1987

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/dawka	Skutki działania	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla matek	Wartość NOAEC(L)/LOAEC(L) dla płodów	Piśmiennictwo
Mysz (CD-1), ciężarne samice 50/grupę	do żołądka zgłębnikiem, 6. ÷ 15. dniem ciąży; 17. dnia samice zabijano	0 mg/kg mc./dzień; 62,5 mg/kg mc./dzień; 125 mg/kg mc./dzień; 250 mg/kg mc./dzień; 500 mg/kg mc./dzień	obserwacja matek: nie zaobserwowano skutków narażenia, zmniejszenie masy ciała w dawce ≥ 250 mg/kg mc./dzień; badania płodów: istotne zmniejszenie średniej masy ciała u płodów w dawce ≥ 125 mg/kg mc./dzień, procent strat poimlantacyjnych/miot wynosił: 5; 8; 7; 12 i 50 odpowiednio w grupie kontrolnej aż do największej dawki; odsetek żywych płodów z wadami/miot wynosił: 0,4; 0,2; 2; 24 i 96% odpowiednio w grupie kontrolnej aż do największej dawki – był istotny w dawce 250 mg/kg mc./dzień; wady rozwojowe obejmowały: układ nerwowy, kończyny, twarzoczaszkę, brzuch, układ krążenia, układ moczowo-płciowy i szkieletowy	–	rozwojowe szkieletu LOAEL ≥ 125 mg/kg mc./dzień dla działania embriotoksycznego	Price i in. 1987

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

1,2-Dimetoksyetan (EGDME) łatwo wchłania się z układu pokarmowego i przez skórę w stopniu podobnym do innych eterów glikolu etylenowego, w tym 2-metoksyetanolu. Badania na ochotnikach oraz eksperymenty na zwierzętach wykazały, że ilość 2-metoksyetanolu wchłonięta przez godzinę (przez powierzchnię rąk – 2000 cm²) wynosiła 5800 mg związku, co odpowiadało 8-godzinnemu narażeniu inhalacyjnemu na związek o stężeniu 580 mg/m³ (186 ppm), (SCOEL 2006). W badaniu w warunkach *in vitro* na ludzkiej skórze wyzna-

czono współczynnik przenikania 2-metoksyetanolu wynoszący $1 \cdot 10^{-3}$ cm/h (CICAD 2002; Johanson 1996;).

Filon i in. (1999) potwierdzili wysoką absorpcję 1,2-dimetoksyetanu przez skórę ludzką, która wynosi $3,434 \pm 1,897$ mg/cm²/h w czystej postaci, przy czasie latencji 39 min, co odpowiada absorpcji – 6868 mg związku przez powierzchnie rąk. Współczynnik przenikania przez skórę wynosił $3,396 \cdot 10^{-3}$ cm/h. Jest to najszybciej wchłaniający się eter glikolu spośród eterów glikolu etylenowego lub propylenowego: DEGDME (eter dimetylowy glikolu dietylenowego),

EGMEE (eter metylowo etylowy glikolu etylenowego) i PGMME (eter metylowo metylowy glikolu propylenowego), dla których współczynniki wchłaniania przez skórę wynoszą $0,470 \div 0,952 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$.

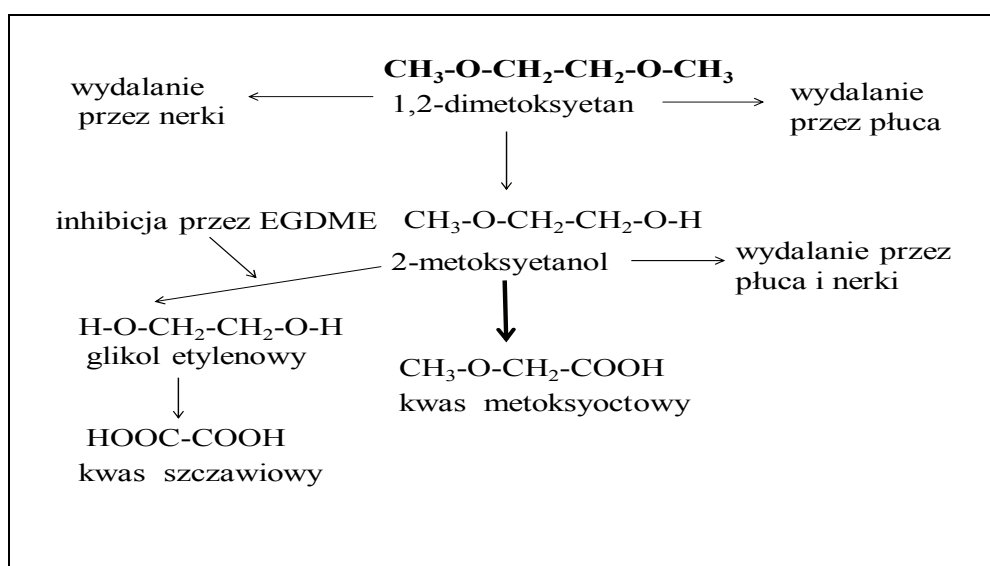
Metabolizm i wydalanie

1,2-Dimetoksyetan (EGDME) jest metabolizowany i wydalany głównie z moczem oraz przez płuca.

Wykazano, że etery glikoli są metabolizowane głównie przez *o*-demetylację, w wyniku czego powstaje odpowiednia pochodna kwasu octowego.

1,2-Dimetoksymetan jest metabolizowany głównie do 2-metoksyetanolu, a następnie

przez enzymatyczne utlenianie do kwasu 2-metoksyoctowego (MAA). Przemiana ta zachodzi przy udziale dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej. Kompetencyjna reakcja demetylacji 2-metoksyetanolu do glikolu etylenowego jest znacznie wolniejsza, ponieważ zachodzi przez układ monooksygenaz. Farmakokinetyka tej transformacji była badana u szczurów. Stosunek kwasu 2-metoksyoctowego do glikolu etylenowego wynosi 5: 1. Względna stała szybkość reakcji 1. rzędu wynosiła 31 l/h/kg wątroby dla konwersji 2-metoksyetanolu do kwasu 2-metoksyoctowego, a 5,6 l/h/kg wątroby dla konwersji 2-metoksyetanolu do glikolu etylenowego (Hays i in. 2000).



Rys. 2. Proponowany szlak metaboliczny 1,2-dimetoksyetanu (EGDME), (Hays i in. 2000)

W przypadku narażenia na czysty 2-metoksyetanol w moczu szczurów i myszy znaleziono szereg metabolitów. Oprócz kwasu metoksyoctowego (MAA) wykryto: glikol etylenowy, kwas glikolowy, glicynę, glukuronid 2-metoksyetylu, 2-metoksyacetaldehyd, kwas 2-metoksyoctowy, glukuronid 2-metoksyocetanu, 2-metoksy-*N*-octan glicyny, metoksytrynian, metoksyoksylooctan oraz kwas metoksymasłowy (Sumner i in. 1992). Powstający

w toku przemian metoksytrynian 2-metoksyetanolu może zostać włączony do cyklu Krebsa. Jako fałszywy substrat może być odpowiedzialny za szkodliwe skutki działania 2-metoksyetanolu obserwowane u zwierząt doświadczalnych w układzie rozrodczym (Mebus i in. 1992).

W badaniach prowadzonych na pracownikach przedsiębiorstwa elektronicznego w Japonii uzyskano znamiennej korelację między stężeniem kwasu metoksyoctowego (MAA)

w moczu (mg/g kreatyniny), pobranym w piątek po zakończeniu zmiany roboczej, a stężeniem 1,2-dimetoksyetanu w powietrzu:

$$\begin{aligned} \text{MAA (mg/g kreatyniny)} &= \\ &= 0,120 + 3,179 \cdot \text{EGDME (ppm)}, \\ r^2 &= 0,701 \text{ (Yokota i in. 2005)}. \end{aligned}$$

Tabela 6.

Wyniki badań stężenia kwasu metoksyoctowego (MAA) w moczu pracowników przedsiębiorstwa elektronicznego w Japonii (Yokota i in. 2005)

Badana grupa	Liczba pracowników	Stężenie kwasu metoksyoctowego w moczu, mg/g kreatyniny±SD
A – grupa kontrolna	20	0,12±0,10 (0,0 ÷ 0,3)
B – grupa narażona na EGDME o średnim stężeniu 0,3 ppm (0,2 ÷ 0,4 ppm) w przedsiębiorstwie produkującym elektronikę, linia produkcyjna B	8	1,08±0,35 ^a (0,6 ÷ 1,5)
C – grupa narażona na EGDME o średnim stężeniu 2,9 ppm (0,5 ÷ 4,1 ppm) w przedsiębiorstwie produkującym elektronikę, linia produkcyjna C	6	9,33±4,44 ^a (5,7 ÷ 18,1)

Objaśnienia:

^a P < 0,0001 versus grupa A, test ANOVA i test Scheffe's.

W innym badaniu u pracowników zatrudnionych przy produkcji baterii litowych, podczas wstrzykiwania 50-procentowego roztworu 1,2-dimetoksyetanu, przeprowadzono pomiary stężenia kwasu metoksyoctowego w moczu oraz stężenia 1,2-dimetoksyetanu w powietrzu w strefie oddychania (Yokota i in. 2007). Próbkę moczu pobierano od dziewięciu osób z grupy kontrolnej i dziesięciu pracowników narażonych na rozpuszczalniki (również toluen). Stężenie kwasu metoksyoctowego w próbkach kontrolnych moczu wynosiło 0,1 ÷ 1,2 mg/g kreatyniny (0,53±0,3). Nie było statystycznie istotnych różnic między próbkami pobranymi przed i po zakończeniu zmiany. Stężenie kwasu metoksyoctowego w próbkach moczu wszystkich pracowników narażonych zawodowo na 1,2-dimetoksyetan było istotnie większe niż w grupie kontrolnej. Tylko u dwóch z dziesięciu pracowników stwierdzono duży wzrost stężenia kwasu metoksyoctowego w moczu. Stężenie kwasu metoksyoctowego wzrosło od 18,5 ÷ 26,4 mg/g kreatyniny w pierwszym przypadku, natomiast w drugim – 28,0 ÷ 40,0 mg/g kreatyniny. W pozosta-

W tabeli 6. zamieszczono wyniki badań stężenia kwasu metoksyoctowego (MAA) w moczu pracowników przedsiębiorstwa elektronicznego w Japonii (Yokota i in. 2005).

łych przypadkach stężenie kwasu metoksyoctowego w moczu było większe po zakończeniu zmiany roboczej, lecz różnica nie była istotna. Stężenie 1,2-dimetoksyetanu w powietrzu jako wartość średnia ważona czasem (TWA) wynosi 2,6 ÷ 39,3 mg/m³, średnio 15,33 mg/m³ (0,7 ÷ 10,5 ppm, średnio 4,1 ppm). Poziom kwasu metoksyoctowego w moczu stale wzrastał w czasie narażenia i po narażeniu, lecz maksymalny poziom kwasu MAA w moczu nie został osiągnięty w czasie 12 h obserwacji, co wskazuje na wolną eliminację eteru z organizmu ($t_{1/2}$ oszacowano na 77,1 h).

Analiza regresji pozwoliła na uzyskanie następującej zależności ($n = 19$):

$$\text{MAA (mg/l)} = -0,48 + 4,09 \cdot \text{EGDME (ppm)},$$

$$(r = 0,913, P < 0,0001),$$

$$\text{MAA (mg/g kreatyniny)} = -0,82 + 3,30 \cdot \text{EGDME (ppm)},$$

$$(r = 0,933, P < 0,0001).$$

Według Shih i in. (1999) wartość 40 mg kwasu metoksyoctowego/g kreatyniny w moczu jest zalecana jako dopuszczalna wartość biologiczna do oceny narażenia zawodowego. Mocz do badań zaleca się pobrać w piątek po zakończeniu zmiany roboczej.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego eteru na płodność i rozwój płodu jest podobny do działania innych eterów glikolowych. Za reprotoksyeczność jest odpowiedzialny główny metabo-

lit, który powstaje w wyniku konwersji metabolicznej eteru glikolu w podstawioną pochodną kwasu octowego, w przypadku 1,2-dimetoksyetanu – kwasu 2-metoksyoctowego (Annex... 2012).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się informacje dotyczące narażenia łącznego na mieszaninę alkiloeterów glikolu etylenowego i innych rozpuszczalników. W badaniach epidemiologicznych zwykle brakuje informacji o wielkości stężeń, na jakie byli narażeni ludzie w środowisku pracy. Należy jednak oczekiwać, że stężenia te nie przekraczały obowiązujących w danym czasie normatywów higienicznych, które jednak na przestrzeni lat znacznie się zmieniały. Na podstawie wyników wieloletnich badań epidemiologicznych można zauważyć, że obserwowane po narażeniu na etery alkilowe glikolu etylenowego skutki dotyczyły niekorzystnego wpływu na: parametry hematologiczne, płodność i rozwój płodów.

Najwięcej informacji na temat narażenia pochodzi z obserwacji ciężarnych kobiet pracujących w przemyśle elektronicznym, gdzie są stosowane alkiloetery w produkcji półprzewodników. Nie przeprowadzono pomiarów stężeń alkiloeterów a jedynie szacowania jakościowe. Klasyfikacja i ocena narażenia została przeprowadzona na podstawie badań kwestionariuszowych.

Liczbę spontanicznych poronień (SAB, *spontaneous abortion*) oceniano w populacji obejmującej pracowników z 14 różnych spółek przemysłu półprzewodników (*Beaumont* i in. 1995; *Hammond* i in. 1995; *Pinney* i in. 1996; *Swan* i in. 1996). Wywiadem telefonicznym objęto 6088 kobiet zatrudnionych na wydziałach produkcji fotorezystorów i prac badawczo-rozwojowych, narażonych głównie na 2-metok-

syetanol i mieszaninę alkiloeterów glikolowych. Wytypowano kobiety w wieku 18 ÷ 44 lat zatrudnione przynajmniej przez 6 miesięcy, w latach 1986-1989. W badaniu retrospektywnym, z wywiadu zatrudnionych kobiet uzyskiwano informację o rezultacie ciąży i potencjalnych czynnikach zakłócających (wiek, palenie papierosów, etniczność, edukacja, dochód, wiek ciężarnych, stres). Spośród 891 medycznie zweryfikowanych przypadków ciąży w badaniu retrospektywnym, 774 (86,9%) to były żywe urodzenia, 113 (12,7%) spontaniczne poronienia i 4 (0,4%) porody martwego dziecka. Stwierdzono wzrost ryzyka spontanicznych poronień u zatrudnionych kobiet (RR = 1,43; 95% CI = 0,95 – 2,09). U kobiet zatrudnionych w narażeniu na duże stężenia alkiloeterów, ryzyko spontanicznych poronień było 3-krotnie większe i wynosiło RR = 3,38; 95% CI = 1,61 – 5,73.

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

Badanie prospektywne oceniające liczbę spontanicznych poronień SAB i płodność (prawdopodobieństwo zapłodnienia w cyklu menstruacyjnym) przeprowadzono w podzespołach pochodzących z pięciu spółek. U kobiet wykonywano codziennie pomiary poziomu kosmówkowej gonadotropiny (hCG) w moczu przez 6 miesięcy (Eskenazi i in. 1995a; 1995b). W badaniu prospektywnym nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w obserwowanej liczbie spontanicznych poronień między pracownicami produkcyjnymi i nieprodukcyjnymi, jakkolwiek zdolność do zajścia w ciążę była mniejsza u kobiet zatrudnionych w narażeniu na alkiloetery (współczynnik płodności – *fertility rate* FR = 0,37; 95% CI = 0,11 – 1,19).

Correa i in. (1996) przeprowadzili badanie retrospektywne oceny rozrodczości w zakładach przemysłu półprzewodników we wschodnich stanach USA, u kobiet lub żonatych mężczyzn w wieku 20 ÷ 44 lat, zatrudnionych bez przerwy, przynajmniej przez 6 miesięcy od 1980 r. do czasu przeprowadzania badania.

Gray także przedstawił doniesienie na temat rezultatów prospektywnego badania rozrodczości w tej samej fabryce (Gray i in. 1996). Badani byli zatrudnieni w narażeniu na alkiloetery glikolu etylenowego i jego octany. Największe stężenia występowały w procesie fotolitografii, np. nakładania emulsji światłoczułej (*highest potential for exposure* – stanowisko o potencjalnie największym narażeniu), średnie stężenie podczas łączonego procesu i małe w procesie czyszczenia oraz usuwania emulsji. Narażenie na alkiloetery glikolu w badaniu retrospektywnym oceniano za pomocą kwestionariusza w połączeniu z rejestrami wyników pomiarów dostępnymi w zakładzie. Zanotowano 1150 przypadków ciąży, 561 u kobiet zatrudnionych w zakładzie półprzewodników oraz 589 u żon zatrudnionych mężczyzn. Zanotowano znamienne wzrost ryzyka spontanicznych poronień (*odds*

ratio OR = 2,8; 95% CI = 1,4 – 5,6) i niepłodności (OR = 4,6; 95% CI = 1,6–13,3) wśród kobiet pracujących w narażeniu na największe stężenie alkiloeterów (nie podano wielkości). Znamiennej zależności (trend $P = 0,02$) dawka–odpowiedź między małą, średnią i dużą kategorią narażenia znaleziono dla obu skutków krytycznych. Wśród żon zatrudnionych pracowników nie stwierdzono podwyższonego ryzyka spontanicznych poronień, chociaż stwierdzono niezamienne podwyższone ryzyko niepłodności ([OR] w „najwyższej grupie” = 1,7; 95% CI 0,7 ÷ 4,3).

Zależność między narażeniem na alkiloetery glikoli a skutkami działania na parametry krwi oceniano w trzech populacjach. W badaniu przeprowadzonym w stoczni na 94 malarzach (55 osób nienarażonych stanowiło grupę kontrolną), u 10% badanych poziom hemoglobiny wskazywał na niedokrwistość ($P = 0,02$), a u 3,4% malarzy wystąpiła mała liczba leukocytów z różnokształtnością jader komórkowych ($P = 0,07$), (Welch, Cullen 1988). W drugim badaniu u 53 pracowników zatrudnionych przy produkcji monoeteru glikolu etylenowego nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach badań krwi (w zawartości hemoglobiny i leukocytów) oraz płodności, w porównaniu z grupą kontrolną ($n = 44$), (Cook i in. 1982).

W zakrojonych na szeroką skalę badaniach epidemiologicznych (Wielka Brytania, Francja, Włochy, Holandia) w latach 1989-1992 w ramach europejskiego programu EUROCAT, analizowano noworodki matek narażonych zawodowo na alkiloetery glikolu etylenowego. Badaniami objęto 984 noworodki z wadami wrodzonymi. Kontrolę stanowiły 1134 noworodki urodzone w tym samym czasie w danym szpitalu. Analiza wyników wykazała istotnie większą częstotliwość występowania wad u potomstwa matek narażonych na alkiloetery glikolowe w 1. trymestrze ciąży. Były nimi wady: rozwojowe serca (u 35% noworodków), w układzie szkieletowym (u 25%), rozwojowe w oun (u 23,2%), rozszczep

podniebienia (u 16,4%), anomalie układu trawiennego (u 10%), rozwojowe układu moczowo-płciowego (u 10%), mnogie (u 18,4%) i inne zaburzenia (u 4,2% potomstwa). Badania te nie pozwoliły określić, który eter glikolu etylowego jest odpowiedzialny za te zmiany.

Potwierdziło to tylko, że u ludzi, podobnie jak u zwierząt, związki tej grupy wykazują działanie teratogenne (Cordier i in. 1997; Ha i in. 1996).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi na 1,2-dimetoksyetan.

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia, na podstawie 14-dniowych badań na szczurach i królikach, zamieszczono w tabeli 7.

Narażenie samic (szczura, królika lub myszy) na 1,2-dimetoksyetan drogą inhalacyjną lub dożołądkowo (w okresie organogenezy) spowodowało toksyczne działanie związku na zarodek (zwiększona śmiertelność) oraz u płodów: zmniejszenie masy ciała, opóźnienie kostnienia i opóźnienie wzrostu, zwiększoną

częstotliwość występowania wad rozwojowych, zmiany sercowo-naczyniowe, rozszerzenie moczowodu. Narażenie zwierząt na 1,2-dimetoksyetan o stężeniu 120 mg/m³ powodowało opóźniony rozwój i wzrost przypadków wad u płodów. Wartość NOEC dla toksyczności rozwojowej dla szczura wyznaczono na poziomie 37 mg/m³ (10 ppm). Nie stwierdzano toksyczności matczynej w badanych stężeniach, nie obserwowano również objawów klinicznych narażenia, poza zmniejszeniem masy ciała i spożycia paszy. Wartość NOAEC dla skutku zmniejszenia spożycia paszy wyznaczono na poziomie 60 mg/m³.

Tabela 7.

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia na podstawie 14-dniowych badań na szczurach i królikach (Supporting... 2008)

Gatunek	Stężenie	Wartości NO(A)EC /LO(A)EC
Szczur (Hoechst), samce/ ciężarne samice, 5 zwierząt/ grupę OECD 412	0 (kontrola); 370 mg/m ³ (100 ppm); 1870 mg/m ³ (500 ppm)	skutek krytyczny: oligospermia u samców; NOAEC < 370 mg/m ³ (100 ppm); LOAEC 370 mg/m ³ (100 ppm), (badanie mikroskopowe jąder i najądrza wykazało oligospermię); stwierdzono poważne uszkodzenia nabłonka kanalików nasiennych o stężeniu 1870 mg/m ³ (500 ppm)
Królik (SPF Wiga), samce/samice, 6 zwierząt/grupę OECD 412	0 (kontrola); 37 mg/m ³ (10 ppm); 187 mg/m ³ (50 ppm); 935 mg/m ³ (250 ppm)	skutek krytyczny: zmniejszenie liczby retikulocytów u samic NOEC – 37 mg/m ³ (10 ppm); LOEC – 187 mg/m ³ (50 ppm), zmniejszenie liczby retikulocytów we krwi u samic; skutek krytyczny: zmiany w nabłonku kanalików nasiennych u samców; NOAEC – 187 mg/m ³ (50 ppm); LOAEC – 935 mg/m ³ (250 ppm) zmiany w nabłonku kanalików nasiennych u samców królików, co spowodowało aspermię; skutek ten był nieodwracalny w czasie powrotu do zdrowia przez 36 dni

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,2-dimetoksyetanu. W Unii Europejskiej wartość OEL ustalono na poziomie 10 mg/m^3 (Łotwa). W 2012 r. substancja znalazła się na liście priorytetowej SCOEL, lecz dotychczas nie zaproponowano wartości normatywnej dla tego związku. W Kanadzie wartość dopuszczalnego poziomu narażenia ustalono na poziomie 18 mg/m^3 (GESTIS 2014).

Największy producent eterów glikoli na świecie Ferro Corporation zaleca wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla eterów glikolowych 5 ppm (TWA) oraz wartość chwilową (STEL) – 25 ppm. Wartość 15-minutowa STEL nie może być przekroczona częściej niż 4 razy w ciągu 8 h zmiany roboczej (EPA 2001). Przeliczając te wartości na 1,2-dimetoksyetan otrzymano

następujące wartości: TWA – $18,7 \text{ mg/m}^3$ oraz STEL – $93,5 \text{ mg/m}^3$.

Producent Ferro Corporation rekomenduje dla kobiet w wieku rozrodczym wartość TWA 1 ppm – dla eterów glikoli oraz wartość STEL – 5 ppm, co w przeliczeniu dla eteru dimetylowego glikolu etylenowego daje wartości: TWA – $3,74 \text{ mg/m}^3$ oraz STEL – $18,7 \text{ mg/m}^3$ (Federal... 2011).

Producenci europejscy wprowadzili dwie wartości DNEL dla 1,2-dimetoksyetanu w przypadku zawodowego narażenia inhalacyjnego i zamieścili je w dokumentacji rejestracyjnej złożonej do ECHA (2012), (tabela 8.).

Tabela 8.
Wartości DNEL dla 1,2-dimetoksyetanu (EGDME), (ECHA 2012)

Skutek krytyczny	DNEL _{inhalation}
Toksyczność przewlekła, toksyczność rozwojowa	$3,1 \text{ mg/m}^3$
Toksyczność przewlekła, toksyczność rozwojowa, działanie teratogenne	$1,5 \text{ mg/m}^3$

W Polsce Zespół Ekspertów ustalił wartości NDS dla dwóch eterów glikolu etylenowego, których głównym metabolitem

jest kwas 2-metoksyoctowy wydalany z moczem (tab. 9.).

Tabela 9.
Krajowe wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) dla eterów glikolu etylenowego, których głównym metabolitem jest kwas 2-metoksyoctowy i ich podstawy

Nazwa substancji w wykazie NDS, numer CAS, rok ustalenia	Synonimy	Wartość NDS/NDSch, mg/m ³ (notacje) DSB	NDS/NDSch [ppm]	Skutek krytyczny/Podstawy proponowanej wartości
2-Metoksyetanol, 109-86-4, 2008	eter monometylowy glikolu etylenowego; EGME; 2-ME	NDS 3 NDSch – (Sk; Ft) DSB: 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebrany pod koniec drugiego tygodnia pracy	NDS 1 NDSch-	skutek krytyczny: działanie na krew; podstawa NDS: niedokrwiłość u 26% robotników narażonych na 2-metoksyetanol o stężeniu 12,38 mg/m ³ (3,98 ppm), (LOAEL), (<i>Shigh</i> i in. 2000)
1-Metoksy-2-(2-metoksy-etyloksy)etan, 111-96-6, 2010	eter dimetylowy glikolu dietylenowego; DEGDME	NDS 10 NDSch – (Sk; Ft)	NDS 1,8 NDSch –	skutek krytyczny: reprotoksyeczność – wpływ na rozrodczość; podstawa NDS: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zanik jąder, uszkodzenia plemników i komórek najądrza u szczura; NOAEL < 167 mg/m ³ (30 ppm), (Dupont... 1989)

Wartość NDS dla 2-metoksyetanolu jest spójna z wartością OEL ustaloną dla tej substancji w SCOEL (SCOEL 2006).

Podstawy proponowanej wartości NDS

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi na 1,2-dimetoksyetan. Biorąc pod uwagę jego strukturę chemiczną oraz metabolizm można sądzić, że działa on szkodliwie na parametry krwi. W dostępnych badaniach epidemiologicznych znaleziono dane odnoszące się do narażenia łącznego na alkiloetery glikolowe. W badaniach na królikach obserwowano zmniejszenie liczby retikulocytów we krwi u samic narażanych inhalacyjnie na 1,2-dimetoksyetan o stężeniu 187 mg/m³ (50 ppm) przez 2 tygodnie. Skutek był odwracalny.

Na podstawie analizy wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że skutkiem krytycznym działania 1,2-dimetoksyetanu jest wpływ na rozrodczość.

Do wyznaczenia wartości NDS 1,2-dimetoksyetanu przyjęto wartość NOAEC wynoszącą 187 mg/m³, wyznaczoną dla zmian w nąbłonku kanalików nasiennych u królików narażanych inhalacyjnie na 1,2-dimetoksyetan przez 2 tygodnie (Metoda OECD 412), (Supporting... 2008).

Do wyznaczenia wartości NDS 1,2-dimetoksyetanu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi,

$B = 2$ – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (badanie na królikach),

$C = 2$ – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie 14-dniowe),
 $D = 1$ – zastosowanie wartości NOAEL,
 $E = 2$ – współczynnik modyfikacyjny (opóźniony rozwój oraz zwiększoną częstość występowania wad u płodów obserwowano o stężeniu 120 mg/m^3 , natomiast wartość NOEC dla szczura wyznaczono na poziomie $37 \text{ mg/m}^3 - 10 \text{ ppm}$).

Podstawiając wartości przyjętych współczynników niepewności do wzoru, obliczamy wartość NDS 1,2-dimetoksyetanu:

$$\text{NDS} = 187 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2) \approx 11,69 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie stężenia 10 mg/m^3 ($2,67 \text{ ppm}$) 1,2-dimetoksyetanu za wartość NDS związku oraz nieustalanie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Proponuje się także oznakowanie związku literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „Sk” – substancja wchłania się przez skórę (wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Należy podkreślić, że kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być zatrudniane przy

pracy z tą substancją. Przeciwwskazanie to powinno być ujęte w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w kodeksie pracy.

Podstawy proponowanej wartości DSB

Z powodu wchłaniania się substancji przez skórę, same pomiary stężenia eteru dimetylowego glikolu etylenowego w powietrzu środowiska pracy nie zabezpieczają pracowników przed skutkami narażenia. Dlatego są prowadzone badania nad zależnością stężenia metabolitu eteru, tj. kwasu 2-metoksyoctowego w moczu, odpowiedzialnego za szkodliwe działanie związku na rozrodczość, od wielkości stężenia 1,2-dimetoksyetanu w powietrzu środowiska pracy. Obecnie w dostępnym piśmiennictwie nie ma zaleceń dotyczących ustalenia dopuszczalnej wartości 1,2-dimetoksyetanu w materiale biologicznym (DSB).

PIŚMIENNICTWO

Annex XV dossier (2012) Identification of EGDME as SVHC. Proposal for identification of a substance as a category 1A or 1B CMR, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern. Belgian Competent Authority (Belgian Federal Public Service – FPS, Health, Food Chain Safety and Environment, Risk Management Service). In cooperation with: Polish Competent Authority (Bureau for chemical substances). Public version, Europejska Agencja ds. Chemikaliów (ECHA), Helsinki (dostęp: 13.04.2015) [http://echa.europa.eu/documents/10162/13638/svhc_axvrep_egdme_203-794-9_en.pdf].

Arimoto S., Nakano N., Ohara Y., Tanaka K., Hayatsu H. (1982) A solvent effect on the mutagenicity of tryptophan-pyrollysate mutagens in the

Salmonella/mammalian microsome assay. *Mutat. Res.* 102(2), 105–12.

Beaumont J., Swan S., Hammond S., Samuels S., Green R., Hallock M. i in. (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study. Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Am. J. Ind. Med.* 28, 735–750.

Budavari S. (1989) [W:] The Merck Index – Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals [Red.] N.J. Rahway. Merck and Co., Inc. 509.

CHRIS, Hazardous Chemical Data (1984-1985) U.S. Coast Guard, Department of Transportation, vol. II. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office [baza danych na CD].

- CICAD, Concise International Chemical Assessment Document 41 (2002) Diethylene glycol dimethyl ether. World Health Organization Geneva.
- Cook R., Bodner K., Kolesar R., Uhlmann C., VanPeenen P., Dickson G. i in. (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch. Environ. Health* 37(6), 346–351.
- Cordier S., Bergeret A., Goujard J., Ha M.C., Ayme S., Bianchi F. i in. (1997) Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 8(4), 355–363.
- Correa A., Gray R., Cohen R., Rothman N., Shah F., Seacat H., Corn M. (1996) Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am. J. Epidemiol.* 143(7), 707–717.
- DuPont Chem (1989) Subchronic inhalation toxicity study with diglyme. Haskell Lab. Report no. 562-88. Du Pont de Nemours and Company [cyt. za: CICAD 2002].
- DuPont Chem (1992) Initial submission. Letter from dupont chem. to USEPA regarding toxicity studies of 1,2-dimethoxyethane with cover letter dated 10-15-92. EPA/OTS; Doc #88-920009666 NTIS/OTS0571323 [cyt za: EPA 2001].
- ECETOC (2005) Technical Report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (Fourth edition) vol. 1. Technical report no 95. Bruksela.
- ECHA (2012), (dostęp: 13.04.2015) [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249/AGGR-297e32b4-1f02-43d4-9454-e9e456496485_DISS-9d8beee2-40bf-6d1f-e044-00144f67d249.html#GEN_APPL_SUM_HD].
- EPA (2001) Dimethoxyethane: CAS number 1 IO-71-4 U.S. EPA HPV Challenge program submission december 2001. Submitted on behalf of Ferro Corporation Submitted and Prepared by. Toxicology and Regulatory Affairs, Freeburg (dostęp: 15.06.2015) [<http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/dimetho/c13455.pdf>].
- Eskenazi B., Gold E., Lasley B., Samuels S., Hammond S., Wight S. i in. (1995a) Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am. J. Ind. Med.* 28(6), 833–846.
- Eskenazi B., Gold E., Samuels S., Wight S., Lasley B., Hammond S., O'Neill R.M. (1995b) Schenker M.B. Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am. J. Ind. Med.* 28(6), 817–831.
- Federal Register (2011) Proposed significant new use rule. Environmental Protection Agency. Vol. 76, nr 133, Glymes (dostęp: 13.04.2015) [<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-07-12/html/2011-17084.htm>].
- Filon F., Fiorito A., Adami G., Barbieri P., Coceani N., Bussani R. i in. (1999) Skin absorption In vitro of glycol ethers. *Int. Arch. Environ. Health* 2, 480–484.
- GESTIS, International limit values (2014) (dostęp: 13.04.2015) [http://bgia-online.hvbg.de/LIMIT-VALUE/WebForm_ueliste.aspx].
- Goldberg M.E., Johnson H.E., Pozzani U.C., Smyth H.F. Jr. (1964) Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. I. Evaluation of nine solvent vapors on pole-climb performance in rats. *Ind. Hyg. J.* 25, 369–375.
- Gray R.H., Correa A., Hakim R., Cohen R., Corn M., Shah F., Rothman N., Hou W., Seacat H. (1996) Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup. Hyg.* 2(1–6), 331–338.
- Ha M.C., Cordier S., Dananche B., Bergeret A., Mandereau L., Bruno F. (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a european collaborative case-control study. *Occup. Hyg.* 2, 417–421.
- Hammond S.K., Hines C.J., Hallock M.F., Woskie S.R., Abdollahzadeh S., Iden C.R., Anson E., Ramsey F., Schenker M. (1995) Tiered exposure-assessment strategy in the semiconductor health study. *Am. J. Ind. Med.* 28(6), 661–680.
- Hardin B.D. (1983) Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology* 27, 91–102.
- Hardin B.D., Eisenmann C.J. (1987) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* 35, 321–328.
- Hays S.M., Elwswick B.A., Blumehthal G.M., Welsch F., Connolly R.B., Gargas M.L. (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 163, 67–74.
- Johanson G. (1996) An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occup. Hyg.* 2, 5–24.
- Leonhardt D.E., Coleman L.W., Bradshaw W.S. i in. (1991) Perinatal toxicity of ethylene glycol dimethyl ether in rat. *Reprod. Toxicol.* 5, 157–162.
- Mebus C.A., Clarke D.O., Stedman D.B., Welsch F. (1992) 2-Methoxyethanol metabolism in pregnant

- CD-1 mice and embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112(1), 87-94.
- Nagano K.E., Nakayama E., Oobayashi H., Nishizawa T., Okuda H., Yamazaki K.* (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.* 57, 75-84.
- Pastides H., Calabrese E.J., Hosmer D.W., Harris D.R. Jr.* (1988) Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J. Occup. Med.* 30, 543-551.
- Patent (1993) Sposób wytwarzania eterów etylo-owych glikoli etylenowych. Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej "Błachownia". PL ICSO Chemical Production sp. z o.o., Kędzierzyn-Koźle. Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej.
- Pinney S.M., Lemasters G.K.* (1996) Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employees. *Occup. Hyg.* 2, 387-401 [cyt za: SCOEL 2006].
- Plasterer M.R., Bradshaw W.S., Booth G.M., Carter M.W., Schuler R.L., Hardin B.D.* (1985) Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J. Toxicol. Environ. Health* 15, 25-38.
- Price C.J., Kimmel C.A., George J.D., Marr M.C.* (1987) The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundamental and Appl. Toxicol.* 8, 115-126.
- Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumlufte. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden (2013) *Bundesgesundheitsbl* 56, 286-320. DOI 10.1007/s00103-012-1597-x.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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. UE* z dnia 31.12.2008 r. (L 353).
- SCOEL (2006) Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/120.
- Screening level hazard characterization for high production volume chemicals sponsored by Ferro Corporation (2007) Revised February 2008. Prepared by high production volume chemicals branch risk assessment division and exposure assessment branch. Exposure and technology division. Office of Pollution Prevention and toxics Environmental Protection Agency. Washington DC (dostęp: 13.04.2015) [http://www.epa.gov/hpvis/hazchar/110714_1,2-Dimethoxyethane_HC_August%202007.pdf].
- Shih T.S., Hsieh A.T., Liao G.D., Chen Y.H., Liou S.H.* (2008) Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in cooper clad laminate factories. *Occup. Environ. Med.* 57, 348-352.
- Shih T.S., Liou S.H., Chen C.Y., Chou J.S.* (1999) Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxyethanol. *Occup. Environ. Med.* 56, 674-678.
- Starek A., Szabla J.* (2008) Etery glikolu etylenowego – substancje szkodliwe dla zdrowia. *Medycyna Pracy* 59(2), 179-185.
- Swan S.H., Forest W.* (1996) Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occup. Hyg.* 2(1-6), 373-385.
- Sumner S.C.J., Stedman D.B., Clarke D.O., Welsch F., Fennell T.R.* (1992) Characterization of urinary metabolites from [1,2, methoxy-¹³C]2-methoxyethanol in mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.* 5, 553-560.
- Supporting documents for initial risk-based prioritization of high production volume chemicals (2008) U.S. Environmental protection agency 3/18/2008. Supporting documents for risk-based prioritization. Chemical/Category: CAS no. 110-71-4, ethane, 1,2-dimethoxy- (also known as 1,2-dimethoxyethane, or monoglyme), (dostęp: 13.04.2015) [<http://www.epa.gov/hpvis/rbp/Monoglyme.110714.Web.SupportDocs.31408.pdf>][cyt.za: 13.04.2015].
- Support document for identification of 1, 2-dimethoxyethane (EGDME) as a substance of very high concern because of its cmr properties (2012) Substance name: 1, 2-dimethoxyethane (EGDME). EC number: 203-794-9. CAS number: 110-71-4. ECHA 2012 (dostęp: 13.04.2015) [http://echa.europa.eu/documents/10162/13638/svhc_supdoc_egdme_en.pdf].
- Tic W., Hreczuch W.* (2008) Przegląd rozpuszczalników koalescencyjnych stosowanych w przemyśle farb i lakierów na tle uregulowań prawnych dotyczących ograniczenia emisji do otoczenia lotnych związków organicznych (VOC). *Przemysł Chemiczny* 87(11), 1126-1128.
- Uemura K.* (1980) Fetal cervical vertebrae abnormalities, spinal fusion, & costal fusion deformity rates increased with increasing dosage. *Acta Obstet. Gynaecol. JPN* 32(1), 113.

Welch L.S., Cullen M.R. (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am. J. Ind. Med.* 14, 527–536.

Yokota K., Ikeda N., Johyama Y., Michitsuji H. (2005) Urinary methoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to ethylene glycol dimethyl ether. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 78, 650–654. DOI 10.1007/s00420-007-0198-8.

Yokota K., Ueno H., Ikeda N., Johyama Y., Michitsuji H., Yamada S. (2007) Correlation between urinary methoxyacetic acid and exposure of ethylene glycol dimethyl ether in a lithium battery plant. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 81, 123–126. DOI 10.1007/s00420-007-0198-8.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO PRACY W NARAŻENIU NA 1,2-DIMETOKSYETAN

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
e-mail: martaz@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ oddechowy i skórę, a w zależności od wskazań, badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ oddechowy i skórę, a w zależności od wskazań, badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ oddechowy i skórę, a w zależności od wskazań, badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krwiotwórczy i układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 1,2-dimetoksyetan są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami układu krwiotwórczego (np. niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, zaburzenia parametrów hematologicznych)
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego, atopowego zapalenia skóry
- zaburzenia płodności, poronienia w wywiadzie i istotne zaburzenia mięsiączkowania u kobiet
- zaburzenia płodności męskiej (np. zaburzenia spermatogenezy).

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, a także ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

1,2-Dimetoksyetan jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość – kat. 1.B (może działać szkodliwie na

plodność lub na dziecko w łonie matki), dlatego też w narażeniu na tę substancję nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych i kobiet w ciąży.

Pracownicy powinni być informowani o szkodliwym wpływie 1,2-dimetoksyetanu na rozrodczość. Ze względu na działanie szkodliwe na rozrodczość i rozwój płodów u ludzi, kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być zatrudniane do prac w narażeniu na 1,2-dimetoksyetan.