

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

2-Izopropoksyetanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 20 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2002

Słowa kluczowe: 2-izopropoksyetanol, eter izopropylowy glikolu etylenowego, najwyższe dopuszczalne stężenie, narażenie zawodowe.

Key words: 2-isopropoxyethanol, ethylene glycol isopropyl ether, maximum allowable concentration occupational exposure.

2-Izopropoksyetanol (IPE) jest bezbarwną cieczą o gorzkim smaku i słabym zapachu, charakterystycznym dla eterów. Należy do grupy eterów alifatycznych glikolu etylenowego. Powstaje w wyniku reakcji tlenu etylenu z izopropanolem lub przez bezpośrednią alkilację glikolu etylenowego. IPE jest stosowany głównie jako rozpuszczalnik estrów celulozy, lakierów, żywic i barwników. Występuje jako składnik farb drukarskich i rozcieńczalników do tych farb oraz w kosmetykach samochodowych.

2-Izopropoksyetanol znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych. Jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą oraz drażniąco na oczy.

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma doniesień o ostrych zatruciach ludzi 2-izopropoksyetanołem. Uważa się, że etery glikolu etylenowego działają na ośrodkowy układ nerwowy, podobnie jak niepodstawiony glikol etylenowy, natomiast wykazują silniejsze działanie na nerki i powodują hematurię.

W warunkach narażenia ostrego IPE powodował u zwierząt doświadczalnych hemolizę krwinek czerwonych, hematurię i uszkodzenie nerek. Najbardziej wrażliwym gatunkiem na działanie hemolityczne IPE były szczury. Objawy anemii hemolitycznej obserwowano już po jednorazowym 4-godzinym narażeniu szczurów na IPE o stężeniu 264 mg/m³. W badaniach krótkoterminowych i przewlekłych obserwowano krwiomocz, objawy anemii hemolitycznej, a po narażeniu na związek o większych stężeniach hemosyderozę śledziony, a także działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy i drażniące na błony śluzowe nosa.

IPE nie wykazywał właściwości mutagennych, teratogennych ani embriotoksycznych. W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji o badaniach nad działaniem rakotwórczym tej substancji.

* Wartość NDS 2-izopropoksyetanolu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia 2-izopropoksyetanolu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38).

Po podaniu IPE na skórę królika wartość DL_{50} wynosi 1444 mg/kg m.c. i jest mniejsza niż w przypadku podania związku drogą dożołądkową, co świadczy o wchłanianiu się IPE przez skórę.

Efektem krytycznym działania IPE jest działanie hemolityczne. Podstawą proponowanej wartości NDS są wyniki 4-tygodniowego eksperymentu inhalacyjnego przeprowadzonego na szczurach, na podstawie których ustalono wartość NOAEL wynoszącą 128 mg/m³. Do obliczeń przyjęto następujące współczynniki niepewności: $A = 2$ (współczynnik związany z wrażliwością osobniczą) i $C = 3$ (współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych). Nie przyjęto współczynnika niepewności związanego z różnicami międzygatunkowymi, ze względu na mniejszą wrażliwość erytrocytów ludzkich na hemolityczne działanie IPE w porównaniu z erytrocytami szczura. Obliczona wartość normatywu wynosi 21,3 mg/m³.

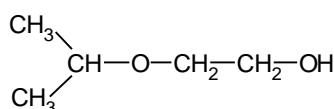
Zbliżoną wartość NDS otrzymano, biorąc pod uwagę wyniki 26-tygodniowych badań, w których po narażeniu na IPE o stężeniu 106 mg/m³ obserwowano u szczurów jedynie minimalne działanie hemolityczne, dlatego wartość tę przyjęto za wartość LOAEL. Do obliczeń przyjęto następujące współczynniki niepewności: $A = 2$ (współczynnik związany z wrażliwością osobniczą) i $D = 2$ (współczynnik związany ze stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL). Obliczona na tej podstawie wartość normatywu wynosi 26,5 mg/m³.

Proponujemy przyjęcie, na podstawie przedstawionych obliczeń, stężenia 20 mg/m³ 2-izopropoksyetanolu za wartość NDS z zaznaczeniem wchłaniania związku przez skórę „Sk”. Jest to wartość normatywu zbliżona do przyjętej w Niemczech, Austrii i w Szwajcarii (5 ppm = 22 mg/m³). W piśmiennictwie nie ma doniesień o działaniu drażniącym IPE na ludzi w warunkach narażenia zawodowego. Działanie drażniące u zwierząt obserwowano po narażeniu na związek o znacznie większych stężeniach (4250 mg/m³). Nie ma więc podstaw do ustalenia wartości NDSCh 2-izopropoksyetanolu. Nie ma również podstaw merytorycznych do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-izopropoksyetanolu.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (CHEMINFO 2002; EINECS Plus 1991; HSDB 2001; RTECS 2001):

- | | |
|---------------------|---------------------|
| – nazwa chemiczna | 2-izopropoksyetanol |
| – wzór sumaryczny | $C_5H_{12}O_2$ |
| – wzór strukturalny | |



- | | |
|------------------------------|---|
| – numer w rejestrze CAS | 109-59-1 |
| – numer w rejestrze EINECS | 203-685-6 |
| – numer w rejestrze RTECS | KL5075000 |
| – numer indeksowy | 603-013-00-5 |
| – synonimy i nazwy handlowe: | 2-(1-metyloetoksy)etanol, IPE, izopropyloglikol, EGiPE, eter β -hydroksyetylowo-izopropylowy, eter izopropylowy glikolu etylenowego, eter monoizopropylowy glikolu etylenowego, Isopropyl Oxitol, Isopropyl Cellosolve i Isopropyl Dowanol. |

Właściwości fizykochemiczne (CHEMINFO 2002; CHRIS 2001; HSDB 2001)

2-Izopropoksyetanol jest bezbarwną cieczą o gorzkim smaku i słabym zapachu, charakterystycznym dla eterów. Należy do grupy eterów alifatycznych glikolu etylenowego. W normalnych warunkach jest substancją trwałą. Nie ulega polimeryzacji. Ze względu na występowanie w cząsteczce IPE wiązania eterowego, istnieje możliwość tworzenia wybuchowych nadtlenków podczas dłuższego magazynowania, zwłaszcza na świetle. Substancja jest palna, a produktami spalania są: ditlenek węgla, tlenek węgla i woda. Pary i aerozole mogą tworzyć z powietrzem mieszaniny wybuchowe.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674) 2-izopropoksyetanol znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych i jest zaklasyfikowany jako substancja szkodliwa (Xn) i drażniąca (Xi), z przypisanymi zwrotami określającymi zagrożenie: działa szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą (R20/21) oraz działa drażniąco na oczy (R36). Klasyfikacja ta jest zgodna z klasyfikacją obowiązującą w Unii Europejskiej (dyrektywa 67/584/EWG do 29 ATP włącznie).

Podstawowymi danymi fizykochemicznymi 2-izopropoksyetanolu są (CHEMINFO 2002; CHRIS 2001; HSDB 2001; Arbete... 1995):

– masa cząsteczkowa	104,15
– temperatura wrzenia	144 °C (pod ciśnieniem 990 hPa)
– gęstość względna w temp. 20 °C (woda w temp. 4 °C = 1)	0,903
– prężność par w temp. 25 °C	0,69 kPa (5,2 mmHg)
– stężenie pary nasyconej w temp. 25 °C	29070 mg/m ³ (0,68%) – wartość obliczona
– gęstość względna par (powietrze = 1)	3,6
– próg wyczuwalności zapachu	3,2 mg/m ³
– temperatura zapłonu	33 °C
– temperatura samozapłonu	–
– granice stężeń wybuchowych	–
– rozpuszczalność w wodzie	rozpuszcza się w dowolnych proporcjach
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	bardzo dobrze rozpuszcza się w etanolu i w eterze dietylowym, dobrze rozpuszcza się w acetonie
– logarytm ze współczynnika podziału oktanol-woda	0,43
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i pod ciśnieniem 1013 hPa):	1 ppm ≈ 4,25 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,235 ppm.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-Izopropoksyetanol (IPE) powstaje w wyniku reakcji tlenku etylenu z izopropanolem lub przez bezpośrednią alkilację glikolu etylenowego (HSDB 2001).

IPE jest stosowany głównie jako rozpuszczalnik estrów celulozy, lakierów, żywic i barwników. Występuje jako składnik farb drukarskich i rozcieńczalników do tych farb oraz w kosmetykach samochodowych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma doniesień o ostrych zatruciach ludzi 2-izopropoksyetanolem. Uważa się, że etery glikolu etylenowego działają na ośrodkowy układ nerwowy podobnie jak niepodstawiony glikol etylenowy, natomiast wykazują silniejsze działanie na nerki i powodują hematurię (*Gosselin i in.* 1969). W NIOSH nie ustalono wartości stężenia IPE stwarzającego bezpośrednio zagrożenie dla życia i zdrowia (IDLH), (NIOSH 2001).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia krótkoterminowe, podprzewlekłe i przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących efektów układowych przewlekłego narażenia ludzi na 2-izopropoksyetanolem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o badaniach epidemiologicznych osób narażonych na działanie 2-izopropoksyetanolu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 2-izopropoksyetanolu zestawiono w tabeli 1. IPE wykazuje małą toksyczność ostrą po podaniu *per os* – w większości badań wyznaczone wartości DL₅₀ wynoszą powyżej 2000 mg/kg m.c. Mniejszą wartość DL₅₀ wyznaczono w przypadku podania związku na skórę królika – 1444 mg/kg m.c.

W tabeli 2. zestawiono dane o skutkach narażenia ostrego drogą oddechową. Wszystkie szczury przeżyły 2-godzinne narażenie na nasycone pary IPE, natomiast padły cztery z sześciu szczurów narażonych na 2-izopropoksyetanolem o stężeniu 17000 mg/m³ przez 4 h (*Smyth i in.* 1969).

Szczury narażano jednorazowo na pary nasycone IPE przez: 0,5; 1; 4 i 7 h. Wszystkie szczury (po trzy zwierzęta w grupie) przeżyły narażenie przez 0,5 i 1 h. Obserwowano krwimocz i niewielki spadek masy ciała, a w grupie narażonej przez 1 h – ciężkie uszkodzenie nerek (brak dokładniejszych informacji). U szczurów narażanych przez 4 h bezpośrednio po narażeniu obserwowano krwimocz i potem wielomocz, następnie padły dwa z trzech szczurów, a badanie sekcyjne wykazało ciężką martwicę i ciemne zabarwienie nerek. Padły wszystkie cztery szczury narażane przez 7 h. Po 3 h narażenia obserwowano obecność krwi w moczu, a badanie sekcyjne wykazało znaczne powiększenie i czarne zabarwienie nerek (*Wolf* 1959).

Tabela 1.**Medialne dawki i stężenia śmiertelne 2-izopropoksyetanolu**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg m.c., wartość CL ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	5100	<i>Smyth</i> i in. 1969
Mysz		500 ÷ 1000	<i>Wolf</i> 1959
		4900	RTECS 2001
		2300 (w oleju)	<i>Saparmamedov</i> 1974
		2180 (w wodzie)	<i>Saparmamedov</i> 1974
		2000 (samce)	<i>Tanii</i> i in. 1992
Szczur	inhalacyjna	3100 (4 h)	RTECS 2001
Mysz		8203 (7 h)	RTECS 2001
Szczur	dootrzewnowa	800	RTECS 2001
Mysz		1860	RTECS 2001
Królik	na skórę	1444	<i>Smyth</i> i in. 1969

Tabela 2**Skutki ostrego narażenia inhalacyjnego zwierząt na 2-izopropoksyetanol**

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury, samice	136	4 h	brak skutków	<i>Carpenter</i> i in. 1956
Szczury, samice	264	4 h	objawy działania hemolitycznego	<i>Carpenter</i> i in. 1956
Szczury	340	4 h	przeżyło 5/5 szczurów; obserwowano niewielki spadek masy ciała; badanie sekcyjne szczura przeprowadzone bezpośrednio po narażeniu wykazało poważne uszkodzenie nerek, sekcje pojedynczych zwierząt w następnym dniu oraz po 9 dniach od narażenia wykazały uszkodzenie nerek niewielkiego stopnia	<i>Wolf</i> 1959
Szczury	340	7 h	przeżyło 5/5 szczurów; podczas narażenia obserwowano krwimocz, niewielki spadek masy ciała; badanie sekcyjne szczura przeprowadzone następnego dnia po narażeniu wykazało poważne uszkodzenie nerek i obecność krwi w moczu oraz odbarwienie wątroby, sekcje pojedynczych zwierząt bezpośrednio po narażeniu oraz po 9 dniach nie wykazały zmian patologicznych	<i>Wolf</i> 1959

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury	680	4 lub 6, 7 h	przeżyło 5/5 szczurów; obserwowano krwimocz podczas narażenia, niewielki spadek masy ciała; badanie sekcyjne szczura przeprowadzone 2 dni po narażeniu wykazało odbarwienie wątroby i nerek, nie stwierdzono obecności krwi w moczu, sekcje pozostałych zwierząt przeprowadzone po 15 dniach od narażenia wykazały uszkodzenie nerek od niewielkiego do umiarkowanego stopnia	<i>Wolf</i> 1959
Szczury	3100	4 h	CL ₅₀	RTECS, 2001
Szczur, samiec	14875	4 h	krew w moczu, brak zmian masy jąder narażanych zwierząt	<i>Doe</i> 1984; <i>Samuels</i> i in. 1984
Szczury	17000	4 h	padnięcie 4/6 zwierząt	<i>Smyth</i> i in. 1969
Szczury	para nasycona (ok. 29000)	0,5 h	przeżyły 3/3 szczury; obserwowano obecność krwi w moczu, niewielki spadek masy ciała	<i>Wolf</i> 1959
Szczury	para nasycona (ok. 29000)	1 h	przeżyły 3/3 szczury; obserwowano obecność krwi w moczu, niewielki spadek masy ciała; poważne uszkodzenie nerek	<i>Wolf</i> 1959
Szczury	para nasycona (ok. 29000)	2 h	nie obserwowano padnięć zwierząt (brak bliższych danych)	<i>Smyth</i> i in. 1969
Szczury	para nasycona (ok. 29000)	4 h.	padnięcie 2/3 zwierząt; obserwowano obecność krwi w moczu bezpośrednio po zakończeniu narażenia; wielomocz; badanie sekcyjne wykazało ciężką martwicę i ciemne zabarwienie nerek	<i>Wolf</i> 1959
Szczury	para nasycona (około 29000)	7 h	padnięcie 4/4 zwierząt; obserwowano obecność krwi w moczu bezpośrednio po zakończeniu narażenia; wielomocz; badanie sekcyjne wykazało znaczne powiększenie i czarne zabarwienie nerek	<i>Wolf</i> 1959
Myszy	8202	7 h	wartość CL ₅₀	<i>Werner</i> i in. 1943a
Myszy	8245	7 h	padnięcie ponad 50% zwierząt	<i>Werner</i> i in. 1943a

W innym doświadczeniu u szczurów samców narażanych przez 4 h na IPE o stężeniu 14875 mg/m³ zaobserwowano jedynie obecność krwi w moczu. Nie stwierdzono zmiany masy jąder w badaniu sekcyjnym przeprowadzonym w 15. dniu po narażeniu (*Doe* 1984; *Samuels* i in. 1984).

Cytowana w bazach danych wartość CL₅₀ dla szczurów wynosi 3100 mg/m³/4 h – jednak w świetle powyższych wyników badań wartość ta wydaje się mało wiarygodna (RTECS 2001).

Szczury (po pięć zwierząt w grupie) narażano na IPE o stężeniu 640 mg/m³ przez 4 lub 6,7 h oraz na IPE o stężeniu 340 mg/m³ przez 4 lub 7 h. Nie obserwowano padnięć

zwierząt. Podczas narażenia szczurów na IPE o większym stężeniu u zwierząt w obu grupach stwierdzono obecność krwi w moczu i niewielki spadek masy ciała. Po jednym ze zwierząt z obu grup poddano sekcji 2. dnia po narażeniu, w jej wyniku wykazano, że mocz w pęcherzu nie zawierał krwi, natomiast stwierdzono zmianę zabarwienia (bładość) wątroby i nerek. Badanie sekcyjne pozostałych zwierząt przeprowadzone w 15. dniu od narażenia wykazało uszkodzenie nerek niewielkiego lub umiarkowanego stopnia. U pięciu zwierząt narażanych na IPE o stężeniu 340 mg/m^3 przez 7 h stwierdzono krwimocz podczas narażenia i niewielki spadek masy ciała. Badania sekcyjne pojedynczych zwierząt przeprowadzono: natychmiast po zakończeniu narażenia, 1 dzień oraz 9 dni po narażeniu. U szczura, którego sekcję przeprowadzono następnego dnia po narażeniu, stwierdzono obecność krwi w moczu oraz uszkodzenie nerek i zmianę koloru (bładość) wątroby. W grupie zwierząt narażanych przez 4 h obserwowano jedynie niewielki spadek masy ciała, natomiast badanie sekcyjne jednego szczura przeprowadzone bezpośrednio po narażeniu wykazało poważne uszkodzenie nerek. U zwierząt, których sekcję przeprowadzono dzień i 9 dni po narażeniu, stwierdzono uszkodzenia nerek niewielkiego stopnia (Wolf 1959).

Czterogodzinne narażenie inhalacyjne szczurów samic na IPE o stężeniu 264 mg/m^3 powodowało wyraźne objawy działania hemolitycznego, natomiast nie zaobserwowano żadnych zmian po narażeniu na IPE o stężeniu 136 mg/m^3 (Carpenter i in. 1956).

Padło ponad 50% myszy narażonych na 2-izopropoksyetanol o stężeniu 8245 mg/m^3 przez 7 h (Werner i in. 1943a). U zwierząt narażanych na letalne stężenia IPE obserwowano duszność, przekrwienie śledziony i uszkodzenie nerek (śródmiaższowe zapalenie nerek, wałeczki szkliste, wałeczki nerkowe z krwinek oraz ciężką hemoglobinurię). Wartość CL_{50} dla myszy wyniosła $8202 \text{ mg/m}^3/7 \text{ h}$.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych IPE świadczą o tym, zgodnie z obowiązującymi kryteriami klasyfikacji substancji niebezpiecznych, że jest to substancja działająca szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą w warunkach narażenia ostrego.

Działanie drażniące na oczy i skórę

Smyth i in. (1962; 1969) ocenili działanie drażniące 2-izopropoksyetanolu na oczy na 5 stopni w 10-stopniowej skali. Wkroplenie 0,005 ml IPE do oka królika powodowało poważne uszkodzenie rogówki o charakterze odwracalnym, a objawy ustępowały po około 7 dniach. Ci sami autorzy ocenili działanie drażniące IPE na skórę królika na 3 stopnie w 10-stopniowej skali. Zissu (1995) badał działanie drażniące IPE na skórę. Zarówno w teście przeprowadzonym zgodnie z metodą zalecaną przez EWG, jak i w teście Draize'a badana substancja wykazywała działanie drażniące, przy czym wyniki uzyskane metodą Draize'a wskazują na umiarkowany stopień działania drażniącego na skórę. W badaniach przeprowadzonych na świnkach morskich IPE nie wykazywał działania uczulającego w kontakcie ze skórą.

Toksyczność krótkoterminowa i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

W tabeli 3. zamieszczono wyniki badań krótkoterminowych i przewlekłych ukazujące zależność skutków narażenia od stężenia 2-izopropoksyetanolu.

Szczury samce (po 10 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie na IPE o stężeniach 1275 i 4250 mg/m^3 6 h dziennie przez 5 + 4 dni (2 tygodnie). W grupie zwierząt narażanych na IPE o większych stężeniach pierwszego dnia narażenia zaobserwowano wyraźny

krwiomocz. Ponadto zanotowano statystycznie istotny w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej mniejszy przyrost masy zwierząt i zmiany w erytrocytach obwodowych w postaci obniżonego poziomu hemoglobiny, zmniejszonej liczby czerwonych krwinek, zmniejszonego średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC), zwiększonej średniej objętości krwinki (MCV) i zwiększonej średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH). Nie zaobserwowano żadnych zmian w krwinkach białych. W badaniu sekcyjnym nie stwierdzono zmian masy jąder badanych zwierząt. W grupie zwierząt narażanych na związek o mniejszym stężeniu jedynym obserwowanym skutkiem narażenia był niewielki wzrost MCV (Doe 1984).

Tabela 3.

Skutki krótkoterminowego i przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt na 2-izopropoksyetanol

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury	42,5	4 tyg.	brak skutków	<i>Arts i in. 1992</i>
Psy, króliki, świnki morskie	106	26 tyg.	brak skutków	<i>Moffett i in. 1976</i>
Szczury	106	26 tyg.	minimalne zmiany hematologiczne świadczące o zwiększonym rozpadzie erytrocytów (nie ma bliższych informacji)	<i>Moffett i in. 1976</i>
Szczury	128	4 tyg.	brak skutków, wartość NOAEL	<i>Arts i in. 1992</i>
Psy, króliki, świnki morskie	212	26 tyg.	brak skutków	<i>Moffett i in. 1976</i>
Szczury	212	26 tyg.	zmiany hematologiczne o słabym nasileniu świadczące o zwiększonym rozpadzie erytrocytów (nie ma bliższych informacji)	<i>Moffett i in. 1976</i>
Szczury	425	3 tyg.	brak skutków	<i>Gage 1970</i>
Szczury	425	4 tyg.	objawy anemii hemolitycznej (zmniejszona liczba czerwonych krwinek, niższy hematokryt, większa średnia objętość krwinki)	<i>Arts i in. 1992</i>
Szczury	604	4 tyg.	objawy anemii hemolitycznej (wzrost liczby retikulocytów, MCH, MCV, u samców spadek poziomu hemoglobiny); pozaszpikowa hematopoeza; kumulacja hemosyderyny w śledzionie	<i>Arts i in. 1992</i>

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Psy, króliki, świnki morskie	850	26 tyg.	brak skutków	<i>Moffett i in. 1976</i>
Szczury	850	26 tyg.	zmiany hematologiczne – istotny spadek liczby erytrocytów spowodowany ich rozpadem	<i>Moffett i in. 1976</i>
Szczury, samce	1275	2 tyg.	niewielki wzrost MCV	<i>Doe 1984</i>
Szczury	1275	3 tyg.	w 3. dniu narażenia przejściowy spadek poziomu hemoglobiny i MCHC; badanie sekcyjne wykazało przekrwienie płuc	<i>Gage 1970</i>
Szczury	1658	5 tyg.	przejściowy spadek stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów, wzrost odsetka retikulocytów i niedojrzałych granulocytów we krwi obwodowej; hemosyderoza śledziony, zwyrodnienie tłuszczowe w szpiku kostnym, zmniejszona liczba ziarnistości zasadochłonnych cytoplazmy hepatocytów	<i>Werner i in. 1943b</i>
Szczury	1874	4 tyg.	objawy anemii hemolitycznej (wzrost liczby retikulocytów, MCH, MCV, u samców spadek poziomu hemoglobiny), spadek pH moczu; pozaszpikowa hematopoeza; kumulacja hemosyderyny w śledzionie; u samic wzrost masy śledziony	<i>Arts i in. 1992</i>
Szczury	3787	4 tyg.	objawy anemii hemolitycznej (wzrost liczby retikulocytów, MCH, MCV, u samców spadek poziomu hemoglobiny); wzrost poziomu bilirubiny w osoczu; spadek pH moczu; wzrost masy śledziony; pozaszpikowa hematopoeza; kumulacja hemosyderyny w śledzionie; u samców wzrost masy serca	<i>Arts i in. 1992</i>
Szczury samce	4250	2 tyg.	krwiomocz, istotnie mniejszy przyrost masy ciała, zmiany w erytrocytach obwodowych: zmniejszony poziom hemoglobiny, obniżenie MCHC, wzrost MCV i MCH; nie obserwowano zmian w krwinkach białych, badanie sekcyjne nie wykazało zmniejszenia masy jąder badanych zwierząt	<i>Doe 1984</i>

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury	4250	3 tyg.	początkowo obserwowano podrażnienie błon śluzowych nosa, śpiączkę, w 4. dniu narażenia zmiany we krwi obwodowej (hemoglobinuria, porfiryndria, anemia), w późniejszym okresie nie obserwowano zmian w moczu ani we krwi, badanie sekcyjne wykazało przekrwienie płuc	<i>Gage 1970</i>

Szczury (po cztery samce i cztery samice w grupie) narażano na IPE o stężeniach: 425; 1275 i 4250 mg/m³ przez 3 tygodnie (15 ekspozycji). U zwierząt narażanych na IPE o największym stężeniu obserwowano początkowo objawy podrażnienia błon śluzowych nosa, śpiączkę oraz zmiany we krwi – hemoglobinurię, porfiryndrię i anemię (w 4. dniu narażenia). W późniejszym okresie nie obserwowano zmian w moczu i we krwi. Na podstawie wyników badania sekcyjnego wykazano przekrwienie płuc, natomiast nie obserwowano zmian w wątrobie, nerkach, śledzionie ani w nadnerczach. Po narażeniu na IPE o stężeniu 1275 mg/m³ w 3. dniu zaobserwowano przejściowy spadek poziomu hemoglobiny i średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC), a na podstawie wyniku badania sekcyjnego stwierdzono przekrwienie płuc. Żadnych zmian nie zaobserwowano w grupie zwierząt narażonych na związek o stężeniu 425 mg/m³ (*Gage 1970*).

Szczury obu płci narażano na IPE o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 604; 1874 i 3787 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu i przez 4 tygodnie. W grupach narażanych zwierząt obserwowano anemię hemolityczną w postaci zwiększonej liczby retikulocytów, zwiększonej średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH) i większej średniej objętości krwinki czerwonej (MCV). U samców wystąpił także spadek poziomu hemoglobiny. Podwyższony poziom bilirubiny w osoczu obserwowano po narażeniu na związek o największym stężeniu, a zmniejszoną wartość pH moczu po narażeniu na związek o dwóch największych stężeniach. Większą masę śledziony, zarówno względną, jak i bezwzględną zanotowano u zwierząt obu płci narażanych na związek o największym stężeniu oraz u samic narażanych na IPE o stężeniu 1874 mg/m³. U samców narażanych na IPE o największym stężeniu zanotowano wzrost masy serca. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego wykazano pozaszpikową hematopoezę i kumulację brązowego pigmentu (hemosyderyny) w śledzionie. Skutki te obserwowano we wszystkich narażanych grupach zwierząt i zwiększały się one wraz ze wzrostem narażenia. Ponieważ przy tak dobranych stężeniach nie udało się wyznaczyć wartości NOAEL, doświadczenie rozszerzono o stężenia: 42,5; 128 i 425 mg/m³. U samic narażanych na IPE o największych stężeniach w dalszym ciągu obserwowano objawy anemii hemolitycznej (zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek, mniejszy hematokryt i większą średnią objętość krwinki), objawy te, z wyjątkiem wzrostu MCV, ustępowały w ciągu 2 tygodni od zakończenia narażenia. Nie obserwowano żadnych zmian po narażeniu na IPE o stężeniu 128 mg/m³ (30 ppm) i dlatego stężenie to autorzy doświadczenia uznali za wartość NOAEL (*Arts i in. 1992*).

U szczurów, które narażano 7 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 5 tygodni na działanie IPE o stężeniu 1658 mg/m³, wystąpił przejściowy spadek stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów oraz wzrost odsetka retikulocytów i niedojrzałych granulocytów we krwi. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego, stwierdzono hemosyderozę śledziony, zwyrodnienie tłuszczowe w szpiku kostnym i zmniejszoną liczbę ziarnistości zasadochłonnych cytoplazmy hepatocytów (*Werner i in. 1943b*).

Moffett i in. (1976) narażali cztery gatunki zwierząt (psy, króliki, świnki morskie i szczury) na IPE o stężeniach: 106; 212 i 850 mg/m³ przez 6 h dziennie w ciągu 26 tygodni. Jedynym obserwowanym skutkiem narażenia zależnym od stężenia IPE były zmiany hematologiczne u szczurów. Istotny spadek liczby erytrocytów spowodowany ich rozpadem zaobserwowano po narażeniu na związek o największym stężeniu, po narażeniu na związek o stężeniu 212 mg/m³ nasilenie zmian było niewielkie, a po narażeniu na związek o najmniejszym stężeniu zmiany były minimalne (brak bliższych danych). U psów również obserwowano zmiany hematologiczne, ale nie były one zależne od stężenia.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji o badaniach nad działaniem rakotwórczym 2-izopropoksyetanolu.

IPE nie był oceniany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) pod względem działania rakotwórczego (IARC 2002).

Działanie mutagenne

2-Izopropoksyetanol nie wykazywał działania mutagennego w testach mutacji powrotnych na bakteriach *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) i *Escherichia coli* WP2 uvrA zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją metaboliczną (Wagner 1996).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Szczury samice szczepu Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie 6 h dziennie przez 10 kolejnych dni (od 6. do 15. dnia ciąży) na 2-izopropoksyetanol o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 425; 1275 i 2550 mg/m³. U zwierząt narażonych na IPE o największym stężeniu zaobserwowano: występowanie krwi w moczu, nastroszenie sierści, istotny statystycznie spadek spożycia pokarmu, istotne obniżenie przyrostu masy ciała matek w 9., 12. i 15. dniu ciąży, istotny wzrost zarówno względnej, jak i bezwzględnej masy śledziony matek oraz zmniejszenie liczby implantacji na miot.

W grupach zwierząt narażanych na IPE o stężeniu 1275 mg/m³ zaobserwowano: występowanie krwi w moczu, istotny statystycznie spadek spożycia pokarmu oraz istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała matek w 9. dniu ciąży.

Nie stwierdzono żadnego działania teratogennego po narażeniu na IPE o wymienionych wcześniej stężeniach. Na podstawie przedstawionych wyników przyjęto, że wartość NOAEL dla matczynej toksyczności wynosi 425 mg/m³, a dla toksyczności rozwojowej 1275 mg/m³ (Tyl i in. 1997).

W opisanych wcześniej badaniach Doe (1984) i Samuelse (Samuels i in. 1984) nie stwierdzono żadnych zmian makroskopowych ani w badaniu histopatologicznym w jądrach szczurów narażanych na IPE o stężeniach 1275 i 4250 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 + 4 dni (2 tygodnie), ani po jednorazowym narażeniu na IPE o stężeniu 14875 mg/m³.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

2-Izopropoksyetanol w warunkach narażenia zawodowego może być wchłaniany do organizmu drogą inhalacyjną, przez skórę i drogą pokarmową. Wartość DL_{50} dla królika po podaniu dermalnym wynosi 1444 mg/kg m.c., co świadczy o wchłanianiu IPE przez skórę (Smyth i in. 1969).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych dotyczących wchłaniania IPE z dróg oddechowych lub drogą dermalną. Wysokie współczynniki podziału woda/powietrze (12300) i krew/powietrze (14400) wskazują na to, że IPE będzie dobrze wchłaniał się z dróg oddechowych (Johanson, Dynesius 1988). W przypadku zbliżonych strukturalnie monoeterów glikolu etylenowego (metylowego, etylowego i butylowego) retencja w drogach oddechowych wynosi $50 \div 76\%$, a 2-propoksyetanol dobrze wchłania się przez skórę (Arbete... 1995).

W piśmiennictwie nie ma informacji ilościowych o rozmieszczeniu IPE w tkankach. Współczynnik podziału olej/woda wynosi 0,13 w temperaturze 37 °C. Wartość ta wskazuje, że IPE nie kumuluje się w tkance tłuszczowej (Arbete... 1995).

Metabolizm i wydalanie

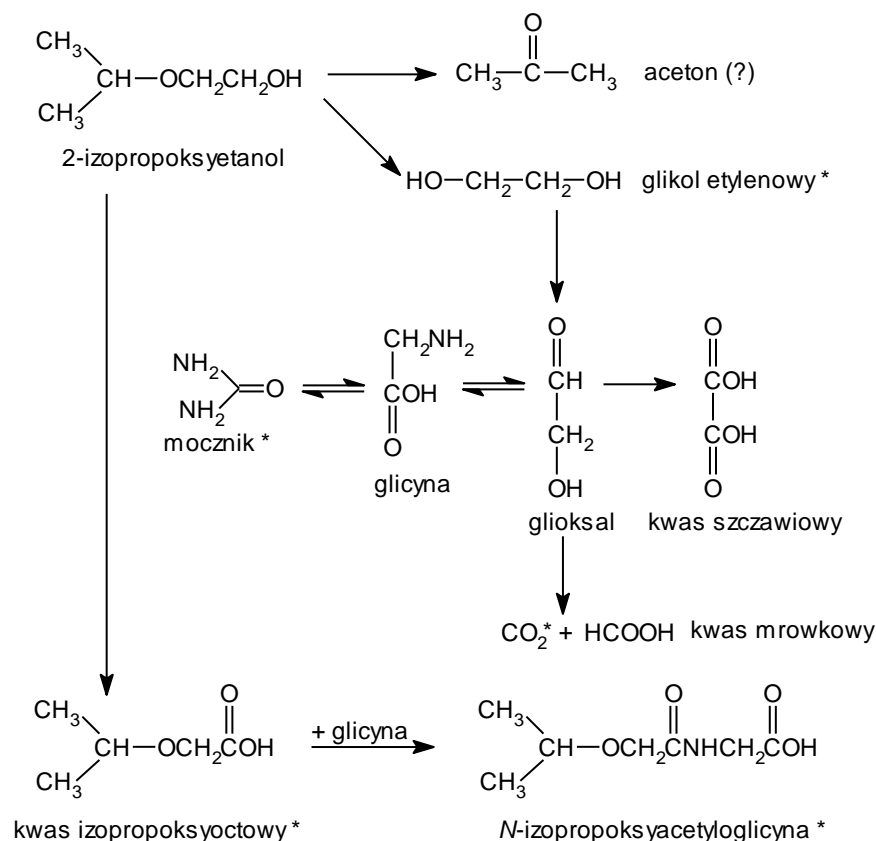
Metabolizm 2-izopropoksyetanolu u szczurów jest analogiczny jak w przypadku 2-butoksyetanolu. Biotransformacja zachodzi przez szybkie utlenienie grupy hydroksylowej i pękanie wiązania eterowego. Jest także prawdopodobne, że podobnie jak w przypadku innych eterów glikolu etylenowego, izopropoksyetanol ulega sprzężaniu z kwasami siarkowym i glukuronowym (Miller 1987).

Szczurom podano dootrzewnowo 4,4 mg/kg m.c. ^{14}C -IPE. W ciągu 2 h wydalone zostało 87% ^{14}C , a reszta w ciągu 24 h. W przypadku samic 79% ^{14}C zostało wydalone z moczem, a 12% w postaci ditlenku węgla z wydychanym powietrzem. U samców natomiast odpowiednio 67 i 16%. W moczu stwierdzono obecność kwasu izopropoksyoctowego (31%), *N*-izopropoksyglicyny (46%), glikolu etylenowego (13%) i mocznika (2%), (Hutson, Pickering 1971).

U psów, którym podano ^{14}C -IPE dootrzewnowo w dawce 71,5 mg/kg m.c., stwierdzono w moczu 70% ^{14}C . Oznaczono dwa metabolity – kwas izopropoksyoctowy i *N*-izopropoksyacetyloglicynę (Hutson, Pickering 1971).

Na podstawie opisanych wyników badań autorzy zaproponowali następujący schemat metabolizmu IPE (rys. 1).

Reakcja utleniania gliksalu do kwasu szczawowego zachodzi w niewielkim stopniu – nie obserwowano powstawania kryształów szczawianu wapnia (HSDB 2001).



Rys. 1. Schemat metabolizmu 2-izopropoksyetanolu; gwiazdkami zaznaczono metabolity, których obecność stwierdzono doświadczalnie

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Skutkiem toksycznego działania 2-izopropoksyetanolu jest hemoliza erytrocytów. Mechanizm działania hemolitycznego IPE nie został wyjaśniony.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji o łącznym działaniu 2-izopropoksyetanolu z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia na 2-izopropoksyetanol w przypadku zwierząt przedstawiono w tabeli 1. – wartości DL_{50} i CL_{50} , w tabeli 2. – skutki narażenia inhalacyjnego ostrego oraz w tabeli 3. – skutki narażenia inhalacyjnego krótkoterminowego i przewlekłego.

Analiza danych o skutkach narażenia na IPE wskazuje, że efektem krytycznym działania IPE jest hemoliza erytrocytów:

– czterogodzinne narażenie inhalacyjne szczurów samic na IPE o stężeniu 264 mg/m³ powodowało wyraźne objawy działania hemolitycznego, natomiast nie zaobserwowano żadnych zmian po narażeniu na IPE o stężeniu 136 mg/m³ (Carpenter i in. 1956)

– na podstawie wyników czterotygodniowego badania wyznaczono wartość NOAEL dla szczurów wynoszącą 128 mg/m³ (Arts i in. 1992). Po narażeniu na związek o większych stężeniach obserwowano anemię hemolityczną

– na podstawie dostępnych wyników badań wykazano, że najbardziej wrażliwym gatunkiem na działanie IPE są szczury. W 26-tygodniowym badaniu inhalacyjnym na różnych gatunkach zwierząt zmiany hemolityczne zaobserwowano u szczurów i u psów, przy czym jedynie u szczurów były one zależne od stężenia IPE. Znaczące zmniejszenie liczby erytrocytów związane z ich rozpadem obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 850 mg/m³, po narażeniu na związek o stężeniu 212 mg/m³ zmiany te były słabiej zaznaczone, a po narażeniu na związek o stężeniu 106 mg/m³ określono je jako minimalne (Moffett i in. 1976).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce nie ustalono dotąd normatywów higienicznych 2-izopropoksyetanolu. W tabeli 4. zestawiono wartości normatywów higienicznych na stanowiskach pracy w różnych państwach.

Tabela 4.

Wartości normatywów 2-izopropoksyetanolu na stanowiskach pracy w różnych państwach (ACGIH 1992; ACGIH TLVs... 2001; DFG 1998; RTECS 2001)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Australia	105	–	–
Austria	22	–	Skin
Belgia	106	–	–
Dania	105	–	–
Francja	105	–	–
Holandia	44	–	–
Niemcy	22	44	Skin
Norwegia	80	–	–
Szwajcaria	22	44	Skin
USA:			
– ACGIH (1992)	106	–	Skin
– NIOSH	–	–	–
– OSHA	–	–	–
W Argentynie, Bułgarii, Kolumbii, Jordanii, Korei, Nowej Zelandii, Singapurze i Wietnamie przyjęto wartość zgodną z ustaleniami ACGIH.			

W Austrii, Niemczech i w Szwajcarii wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy (stężenie 8-godzinne średnie ważone) wynosi 22 mg/m³, w Holandii – 44 mg/m³, w Norwegii – 80 mg/m³, natomiast w Belgii, Danii, Francji i Australii – 106 mg/m³ (25 ppm), podobnie jak wartość ustalona przez ekspertów ACGIH. W Niemczech i w Szwajcarii ustalono wartości normatywów chwilowych na poziomie 44 mg/m³. W czterech państwach: USA (ACGIH), Austrii, Niemczech i Szwajcarii uznano IPE za substancję wchłaniającą się przez skórę

Eksperti ACGIH ustalili wartość TLV-TWA na podstawie wyników 26-tygodniowego badania *Moffetta* i in. (1976). Ponieważ eryocyty szczura są bardziej wrażliwe na hemolityczne działanie IPE niż eryocyty człowieka, uznano, że wartość TLV-TWA wynosząca 106 mg/m³ zabezpieczy pracowników przed anemią hemolityczną (ACGIH 1992), ponieważ po narażeniu szczurów na IPE o tym stężeniu obserwowano u zwierząt tylko minimalne zmiany hemolityczne.

Podstawą ustalonej w Niemczech wartości normatywu IPE było również jego działanie hemolityczne. Wartość 5 ppm = 22 mg/m³ ustalono na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz przez porównania zbliżonego działania toksycznego 2-izopropoksyetanolu do 2-butoksyetanolu (DFG 1993).

W Unii Europejskiej nie ustalono dotychczas normatywu higienicznego 2-izopropoksyetanolu (dyrektywa 2000/39/WE).

Podstawy proponowanej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)

Z przedstawionych danych wynika, że skutkiem krytycznym działania 2-izopropoksyetanolu jest działanie hemolityczne. Nie obserwowano odległych skutków narażenia na IPE.

Podstawą proponowanej wartości NDS były wyniki 4-tygodniowego eksperymentu inhalacyjnego przeprowadzonego na szczurach, na podstawie których ustalono wartość NOAEL wynoszącą 128 mg/m³ (*Arts* i in. 1992).

Wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 128 / (2 \cdot 3) = 21,3 \text{ mg/m}^3,$$

po przyjęciu następujących współczynników niepewności: współczynnika $A = 2$, związanego z wrażliwością osobniczą oraz współczynnika $C = 3$, związanego z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych.

Ze względu na mniejszą wrażliwość eryocytów ludzkich na hemolityczne działanie IPE w porównaniu z eryocytami szczura (ACGIH 1992; *Moffett* i in. 1976) nie przyjęto współczynnika niepewności związanego z różnicami międzygatunkowymi (B).

Zbliżoną wartość NDS otrzymano, biorąc pod uwagę wyniki 26-tygodniowego badania *Moffetta* i in. (1976). Po narażeniu na IPE o stężeniu 106 mg/m³ u szczurów obserwowano jedynie minimalne działanie hemolityczne i wartość tę przyjęto za wartość LOAEL.

Wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 106 / (2 \cdot 2) = 26,5 \text{ mg/m}^3,$$

po przyjęciu następujących współczynników niepewności: współczynnika $A = 2$, związanego z wrażliwością osobniczą oraz współczynnika $D = 2$, związanego ze stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL.

Na podstawie przedstawionych powyżej obliczeń proponujemy przyjęcie stężenia

20 mg/m³ IPE za wartość NDS, z zaznaczeniem wchłaniania związku przez skórę (wartość DL₅₀ po podaniu na skórę królika wynosi 1444 mg/kg m.c. i jest mniejsza niż w przypadku podania związku *per os*). Jest to wartość normatywu zbliżona do przyjętej w Niemczech, Austrii i w Szwajcarii. W piśmiennictwie nie ma doniesień o działaniu drażniącym IPE na ludzi w warunkach narażenia zawodowego. Działanie drażniące IPE na zwierzęta obserwowano po narażeniu na związek o znacznie większych stężeniach (4250 mg/m³). Nie ma więc podstaw do ustalenia wartości najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh) 2-izopropoksyetanolu.

Nie ma również podstaw merytorycznych do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-izopropoksyetanolu.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy.
Badania pomocnicze: morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów, badanie ogólne moczu i poziom kreatyniny w surowicy krwi.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy.
Badania pomocnicze: morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów, badanie ogólne moczu i poziom kreatyniny w surowicy krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy.
Badania pomocnicze: morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów, badanie ogólne moczu i poziom kreatyniny w surowicy krwi.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Krwinki czerwone, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Niedokrwistość hemolityczna i inne niedokrwistości, stany chorobowe przebiegające z hemolizą eurocytów, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1992) Documentation. 2-Isopropoxyethanol.

ACGIH (1999) TLVs and BEIs.

Arbete och halsa. Scientific basis for Swedish occupational standards (1995) XVI, 19, 25-32.

Arts J.H.E. i in. (1992) Repeated-dose (28-day) inhalation toxicity of isopropylethylene glycol ether in rats. *Inhal. Toxicol.* 4, 43-55 (cyt. za *Arbete...* 1995).

Boatman R.J., Knaak J.B. (2001) Ethers of ethylene glycol and derivatives. W: *Patty's Toxicology*. Ed. 5th T. 7. New York, Wiley, 132-136.

Carpenter C.P. i in. (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *Arch. Ind. Health* 14, 114-131 (cyt. za *Arbete...* 1995).

CHEMINFO (2002), (komputerowa baza danych).

CHRIS (2001), (komputerowa baza danych).

DFG (1993) Occupational toxicants. T. 5, 207-211.

DFG (1998) List of MAK and BAT Values.

Doe J.E. (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ. Health Perspectives* 57, 199-206.

Dyrektywa Komisji 2000/39/WE z dnia 8 czerwca 2000 r. ustanawiająca pierwszą listę indykatywnych wartości granicznych narażenia na czynniki zewnętrzne podczas pracy w związku z wykonywaniem dyrektywy Rady 98/24/EWG w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym z czynnikami chemicznymi w miejscu pracy. *Dziennik Urzędowy WE L 142*, 47.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawodawczych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych wraz z późniejszymi zmianami. Aneks I z poprawkami do 29 ATP włącznie (dyrektywa Komisji 2004/73/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r.) *Dziennik Urzędowy WE L 152*, 1.

EINECS Plus (1991), (komputerowa baza danych).

Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br. J. Ind. Med.* 27, 1-18.

Gosselin R.E. i in. (1969) *Clinical toxicology of commercial products*. Acute Poisoning. 3rd ed. Baltimore.

HSDB (2001), (komputerowa baza danych).

Hutson D.H., Pickering B.A. (1971) The metabolism of isopropyl oxitol in rat and dog. *Xenobiotica* 1, 105-119.

IARC (2002) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. T. 80, Lyon .

Johanson G., Dynesius B. (1988) Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br. J. Ind. Med.* 45, 561-564.

MEDLINE (1980-2001), (komputerowa baza danych).

Miller R.R. (1987) Metabolism and deposition of glycol ethers. *Drug Metabol. Rev.* 18, 1-22 (cyt. za *Arbete...* 1995).

Moffett B.J. i in. (1976) Toxicology of isopropyl oxitol. Inhalation exposure of dogs, rabbits, guinea pigs and rats. Group Research Report TLGR.0039.76. Shell Research Limited, London (cyt. za ACGIH 1992).

NIOSH (2001) Pocket guide to chemical hazards.

NIOSH TIC2 (2002), (komputerowa baza danych).

Patty's Toxicology (2001) 5th ed. T7. New York, Wiley.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28.09.2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674).

RTECS (2001), (komputerowa baza danych).

Samuels D.M. i in. (1984) The effects on the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monoalkyl ethers in particular ethylene glycol monomethylether. *Arch. Toxicol.* 7, 167-170 (cyt. za *Patty's...* 2001).

Saparmamedov E. (1974) *Zdravookhr.* Turkm. 18, 26 (cyt. za *Patty's...* 2001).

Smyth H.F. i in. (1962) Range-finding toxicity data. List VI. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95.

Smyth H.F. i in.. (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 470-476.

Starek A. (2002) 2-Butoksyetanol. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(34).

Tanii H. i in.(1985) Structure-toxicity relationship of ethylene glycol ethers. *Arch. Toxicol.* 5, 399-404.

TOXLINE (1981-2001), (komputerowa baza danych).

Tyl R.W. i in. (1997) Draft final report on the developmental toxicity evaluation of inhaled isopropyl cellosolve vapor in CD rats. Chemical Industry Institute of Toxicology for Union Carbide Corporation. Study No. 96U1661, Aug. 20 (cyt. za *Patty's...* 2001).

Ustawa z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych. DzU nr 11, poz. 84, z późn. zm.

Wagner V.O. (1996) Bacterial reverse mutation assay with an independent repeat assay. Final Report to Union Carbide Corporation, Laboratory Study No. G96BH00.502001, Microbiological Associates, Rockville, MD, Nov. 22, (cyt. za *Patty's...* 2001).

Werner H.W. i in. (1943a) The acute toxicity to vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 157-163 (cyt. za *Arbete...* 1995).

Werner H.W. i in. (1943b) Effects of repeated exposures of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 374-379 (cyt. za *Arbete...* 1995).

Wolf M.A. (1959) The Dow Chemical Company (dane niepublikowane, cyt. za *Patty's...* 2001).

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

2-Isopropoxyethanol. Documentation

A b s t r a c t

2-Isopropoxyethanol (IPE) is a monoalkyl ether of ethylene glycol. It is a colorless liquid with a mild ethereal odour and bitter taste. IPE is used as a solvent for cellulose esters, lacqers, resins, dyes and printing inks.

2-Isopropoxyethanol is on the list of dangerous substances – it is classified as harmful by inhalation and skin contact, and irritating to eyes.

The critical effect of IPE is its haemolytic activity. The 8-h TWA value was calculated on the basis of the results of a 4-week inhalation study on rats – in this study IPE concentration of 128 mg/m³ was the NOAEL for the haemolytic effect – and uncertainty factors. A similar value of MAC (TWA) was calculated on a LOAEL of 106 mg/m³ from the results of a 26-week inhalation study on rats. It is important that the uncertainty factor connected with species differences between humans and rats (B) was only 1 because the rat is more sensitive to the haemolytic effect than man. The 8-h TWA value of 20 mg/m³ was established and a skin notation was assigned. No STEL was established.