

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

2-Fenoksyetanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 230 mg/m³
NDSCh: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.06.2002
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2002

Słowa kluczowe: fenoksyetanol, działanie hemolityczne, NDS.

Key words: phenoxyethanol, hemolytic effect, MAC value.

2-Fenoksyetanol jest cieczą oleistą stosowaną jako rozpuszczalnik celulozy, barwników, pigmentów i plastyfikatorów oraz jako utrwalacz do perfum, środek do odstraszania insektów i antyseptyk.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat toksycznego działania 2-fenoksyetanolu na ludzi.

U zwierząt laboratoryjnych ostre działanie toksyczne związku jest słabo zaznaczone. Manifestuje się objawami depresji ośrodkowego układu nerwowego i wewnątrznaczyniową hemolizą erytrocytów. W zatruciu podprzewlekłym, oprócz depresji OUN i hemolizy, dochodzi również do nefropatii jako powikłania po hemolizie. Nie wykazano właściwości genotoksycznych, gonadotoksycznych, embriotoksycznych, fetotoksycznych i teratogennych 2-fenoksyetanolu. Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat rakotwórczego działania tego związku.

Za podstawę wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-fenoksyetanolu przyjęto hemolityczne działanie związku u szczurów w doświadczeniu podprzewlekłym, w którym to określono wartość NOAEL wynoszącą 400 mg/kg/dzień (podanie dożołądkowe). Na podstawie wartości NOAEL obliczono nieefektywne stężenie równoważne dla człowieka, a po zastosowaniu trzech współczynników niepewności obliczono wartość NDS wynoszącą 233 mg/m³. Zalecono przyjęcie wartości NDS wynoszącej 230 mg/m³, natomiast nie zaproponowano wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), ze względu na bardzo małą prężność par związku. Nie ma także merytorycznych podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-fenoksyetanolu.

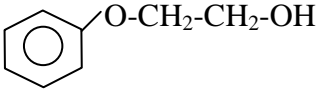
* Wartość NDS 2-fenoksyetanolu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

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

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Najważniejsze właściwości charakteryzujące 2-fenoksyetanol (*Gingell* i in. 1994; Merck 2001):

– wzór sumaryczny	$C_8H_{10}O_2$
– wzór strukturalny	
– nazwa chemiczna	1-hydroksy-2-fenoksyetan
– nazwa CAS	2-phenoxyethanol
– numer CAS	122-99-6
– numer indeksowy	603-098-00-9
– synonimy:	Arosol, Dowanol EP, Dowanol EPH, Emeressence 1160, Emery 6705, eter monofenyłowy glikolu etylenowego, fenyl-cellosolve, fenylcelosolv, eter monofenyloglikolowy, eter beta-hydroksylo-fenyłowy, 1-hydroksy-2-fenoksyetan, fenoksetol, 2-fenoksyetanol, alkohol fenoksyetyłowy, fenoksytol, phenyl cellosolve, eter fenylomonoglikolowy i eter różany.

Oznakowanie 2-fenoksyetanolu jest zgodne z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU nr 11, poz. 84 z późniejszymi zmianami), w której 2-fenoksyetanol jest klasyfikowany jako substancja szkodliwa (Xn) i drażniąca (Xi), działająca szkodliwie po połknięciu (R22) i drażniąco na oczy (R36).

Klasyfikacja ta jest zgodna z klasyfikacją w Unii Europejskiej (dyrektywa 67/584/EWG do 28 ATP włącznie).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-fenoksyetanolu (*Gingell* i in. 1994; Merck 2001):

– postać	ciecz oleista o słabym, aromatycznym zapachu i piekącym smaku
– masa cząsteczkowa	138,16
– próg zapachu	brak danych
– temperatura topnienia	14 °C
– temperatura wrzenia	245,2 °C (cieśn. 1013 hPa)
– prężność par	0,01 hPa (w temp. 25 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	4,8
– temperatura zapłonu	265 °C (metoda tygla otwartego)
– temperatura samozapłonu	brak danych
– stężenie w powietrzu nasyconym	0,00096% w/v (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność:	rozpuszczalny w wodzie (2,67 g/100 ml), łatwo rozpuszczalny w etanolu, eterze dietylowym i roztworach NaOH
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm \approx 5,65 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ \approx 0,177 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-Fenoksyetanol jest związkiem syntetycznym otrzymywanym w reakcji fenolu z tlenkiem etylenu w środowisku alkalicznym (Merck 2001).

2-Fenoksyetanol jest stosowany jako utrwalacz do perfum, rozpuszczalnik celulozy, barwników, pigmentów, plastyfikatorów, środek bakteriobójczy w połączeniu z czwartorzędowymi związkami amoniowymi, środek do odstraszenia insektów, miejscowy antyseptyk oraz w syntezie organicznej (Merck 2001). Związek ten jest również składnikiem cieczy stosowanych w obróbce metali (DFG 2001).

Można przypuszczać, że narażenie na 2-fenoksyetanol występuje w przemyśle chemicznym, kosmetycznym, farmaceutycznym i metalowym.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat zatrucia ostrego 2-fenoksyetanolem.

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących zatrucia przewlekłego 2-fenoksyetanolem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat epidemiologicznych badań nad zdrowotnymi konsekwencjami narażenia na 2-fenoksyetanol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Ostra toksyczność 2-fenoksyetanolu jest niewielka. Wartość LD_{50} u szczurów po podaniu dożołądkowym mieści się w zakresie $1000 \div 4000$ mg/kg (Rowe, Wolf 1982; Merck 2001). U królików i szczurów wartości LD_{50} po podaniu na skórę są większe niż 2000 mg/kg (Breslin i in. 1991). Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności (DzU nr 105, poz. 671 z dnia 10 września 1997) 2-fenoksyetanol można uznać za substancję szkodliwą.

Ostra toksyczność 2-fenoksyetanolu manifestuje się hemolizą wewnątrznaczyniową i słabą depresją ośrodkowego układu nerwowego. U królików, po jednorazowej dawce dożołądkowej tego związku wynoszącej 800 mg/kg, obserwowano ciemny mocz, czerwoną wydzielinę z nosa i senność zwierząt w okresie 24 h po podaniu. Podczas autopsji u 2/3 królików stwierdzono zmiany makroskopowe w postaci powiększonej i ciemnej śledziony, ciemnych nerek i czerwonego moczu. W badaniu mikroskopowym wykazano przekrwienie i fagocytozę erytrocytów w śledzionie oraz obecność hemoglobiny w kanalikach nerkowych. Po 1. i 3. h od podania 2-fenoksyetanolu obserwowano zwiększoną łamliwość erytrocytów. Po 24 h

obserwacji wystąpił znaczny spadek liczby erytrocytów, hematokrytu i stężenia hemoglobiny we krwi w porównaniu z wartościami oznaczonymi w 6. h i u zwierząt w grupie kontrolnej. Jednocześnie wystąpił wzrost średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach (MCH) i w pojedynczych krwinkach (MCHC) oraz wzrost liczby płytek krwi. Nie stwierdzono wzrostu stężenia MetHb i spadku poziomu zredukowanego glutationu w erytrocytach. W obrazie białokrwinkowym obserwowano nieduży spadek liczby leukocytów ogółem związany z redukcją liczby limfocytów. Ponadto obserwowano wzrost liczby segmentowanych neutrocytów i erytroblastów. Zmianom tym towarzyszył wzrost liczby erytrocytów polichromatycznych oraz komórek wykazujących poikilocytozę (Breslin i in. 1991).

Wyniki przytoczonych badań jednoznacznie świadczą o hemolitycznym, prowadzącym do niedokrwistości działaniu 2-fenoksyetanolu.

Toksyczność przewlekła

Szczurom szczepu CD, w grupach liczących po 15 samców i 15 samic, podawano sondą do żołądka 2-fenoksyetanól w dawkach: 0; 80; 400 i 2000 mg/kg/dzień przez 13 tygodni. Podczas trwania doświadczenia oceniano: objawy kliniczne zatrucia, spożycie paszy i wody, masę ciała, wskaźniki hematologiczne oraz biochemiczne krwi i moczu, a po jego zakończeniu – masę narządów oraz zmiany makroskopowe i mikroskopowe w narządach. Tylko w grupie samców i samic otrzymujących największą dawkę 2-fenoksyetanolu równą 2000 mg/kg/dzień obserwowano zmiany patologiczne w postaci przejściowej ospałości, chwiejnego chodu i wyczerpania, spadku przyrostu masy ciała, wzrostu spożycia wody, wzrostu aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi (tylko u samców), zwiększonej liczby komórek nabłonkowych i leukocytów o wielokształtnych jądrach w osadzie moczu. Ponadto stwierdzono wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby, nerek i tarczycy, spadek liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu we krwi obwodowej oraz zmiany histopatologiczne w nerkach w postaci rozdętych cewek nerkowych i przewlekłych nacieków zapalnych (NIPA 1977).

Króliki nowozelandzkie, samice w grupach liczących po 3 zwierzęta otrzymywały dożołądkowo 2-fenoksyetanól w dawkach: 0; 100; 300; 600 lub 1000 mg/kg/dzień przez 10 kolejnych dni. Po podawaniu badanego związku w dawkach: 300; 600 i 1000 mg/kg/dzień padły 3 króliki odpowiednio w 10., 3. i 2. dniu doświadczenia. Pozostałe zwierzęta otrzymujące 2-fenoksyetanól w dwóch największych dawkach były w stanie agonalnym. Kliniczne objawy zatrucia manifestowały się brakiem łaknienia, ospałością i wydalaniem ciemnoczerwonego moczu w wyniku wystąpienia wewnątrznaczyniowej hemolizy. W 5. dniu doświadczenia u królików otrzymujących związek w dawkach: 100; 300 lub 600 mg/kg/dzień obserwowano spadek masy ciała o około 8% w stosunku do wartości przed doświadczeniem i o około 10 ÷ 14% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. We krwi obwodowej stwierdzono redukcję liczby erytrocytów, spadek stężenia hemoglobiny, spadek hematokrytu, pojawienie się erytrocytów polichromatycznych wykazujących poikilocytozę lub zawierających jądra. Wzrosło stężenie hemoglobiny w erytrocytach (MCH) i w pojedynczych krwinkach (MCHC), a także liczba płytek krwi i leukocytów ogółem. Ze względu na małą liczebność grup zmiany te nie były znamienne statystycznie (Breslin i in. 1991).

W doświadczeniu podprzewlekłym, króliki nowozelandzkie w grupach liczących po 10 samców i 10 samic otrzymywały naskórnice (narażenie zamknięte) nierozcieńczony 2-fenoksyetanól w dawkach: 0, 50, 150 lub 500 mg/kg/dzień przez 6 h dziennie, 5 dni/tydzień przez

13 tygodni. Nie obserwowano objawów zatrucia oraz padnięć zwierząt w okresie trwania doświadczenia. Nie było zmian masy ciała, względnej masy narządów, zmian hematologicznych i biochemicznych we krwi obwodowej oraz zmian makroskopowych i mikroskopowych w narządach związanych z narażeniem (Breslin i in. 1991).

Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że toksyczność 2-fenoksyetanolu w warunkach narażenia powtarzanego zależy od drogi narażenia i gatunku zwierząt. Toksyczność ta jest wyraźna po podaniu dożołądkowym oraz większa u królików w porównaniu ze szczurami. Kliniczne objawy zatrucia są wynikiem niewielkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego oraz wewnątrznaczyniowej hemolizy erytrocytów prowadzącej do niedokrwistości i zmian patologicznych w nerkach.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat mutagennego działania 2-fenoksyetanolu. Zgodnie z istniejącą opinią, że etery glikolu etylenowego nie działają genotoksycznie (Rowe, Wolf 1982) można przypuszczać, że i 2-fenoksyetanol nie jest mutagenem.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących rakotwórczego działania 2-fenoksyetanolu.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W badaniach nad gonadotoksycznością eterów glikolu etylenowego wykazano bardzo słabe działanie 2-fenoksyetanolu w porównaniu z metoksyetanolem i etoksyetanolem (Hardin 1984; Nagano i in. 1984).

W badaniu wielopokoleniowym myszy Swiss otrzymywały w paszy 2-fenoksyetanol o stężeniach: 0-; 0,25-; 1,25- i 2,5-procentowych (0; 400; 2000 i 4000 mg/kg/dzień) przez okres 7 dni oddzielnego i 98 dni wspólnego przebywania w klatkach. 2-Fenoksyetanol nie miał wpływu na płodność myszy, natomiast po narażeniu na związek o największym stężeniu zmniejszyła się liczba żywych noworodków ogółem, liczba żywych noworodków w miocie oraz masa ciała noworodków. Potomstwo pochodzące od samców narażonych i samic karmionych paszą o największej zawartości badanego związku wykazywało tylko nieznacznie mniejszą masę ciała. Samce pokolenia F_0 narażone na 2-fenoksyetanol o największym stężeniu wykazywały spadek masy ciała (o 10 ÷ 15%) i wzrost masy wątroby, podczas gdy samice – tylko wzrost masy wątroby. Żywe noworodki pokolenia F_1 , które pochodzą od samic i samców karmionych paszą o największym stężeniu 2-fenoksyetanolu, wykazywały nieznacznie mniejszą masę ciała. Samce i samice pokolenia F_1 miały zmniejszoną masę ciała i podwyższoną względną masę wątroby. Ponadto samce wykazywały zmniejszoną masę pęcherzyków nasieniowych. Masa ciała potomstwa pokolenia F_1 była znamienne zmniejszona bezpośrednio po urodze-

niu, w chwili odstawienia od matek (21. dnia po urodzeniu) oraz w okresie kojarzenia (74. dnia po urodzeniu). Zmiany te obejmowały zwierzęta narażone na 2-fenoksyetanol o największym stężeniu w paszy. W konkluzji stwierdzono, że 2-fenoksyetanol wywiera toksyczne działanie na organizm samic oraz organizm niedojrzałych myszy obojga płci (*Heidel i in.* 1990).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma ilościowych danych na temat wchłaniania 2-fenoksyetanolu różnymi drogami. Z danych toksykodynamicznych wynika, że związek ten łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, natomiast bardzo trudno przez skórę (*Breslin i in.* 1991; *NIPA* 1977). Po podawaniu na skórę królikom 2-fenoksyetanolu w dawkach: 0, 50; 150 lub 500 mg/kg/dzień przez 6 h dziennie, 5 dni tygodniowo w ciągu 13 tygodni nie obserwowano żadnych zmian patologicznych (*Breslin i in.* 1991). Stwierdzono, że wchłanianie przez drogi oddechowe może mieć znaczenie marginalne ze względu na bardzo małą prężność par tego związku i niewielkie jego stężenie w powietrzu (*Gingell i in.* 1994; *Merck* 2001).

Rozmieszczenie w organizmie

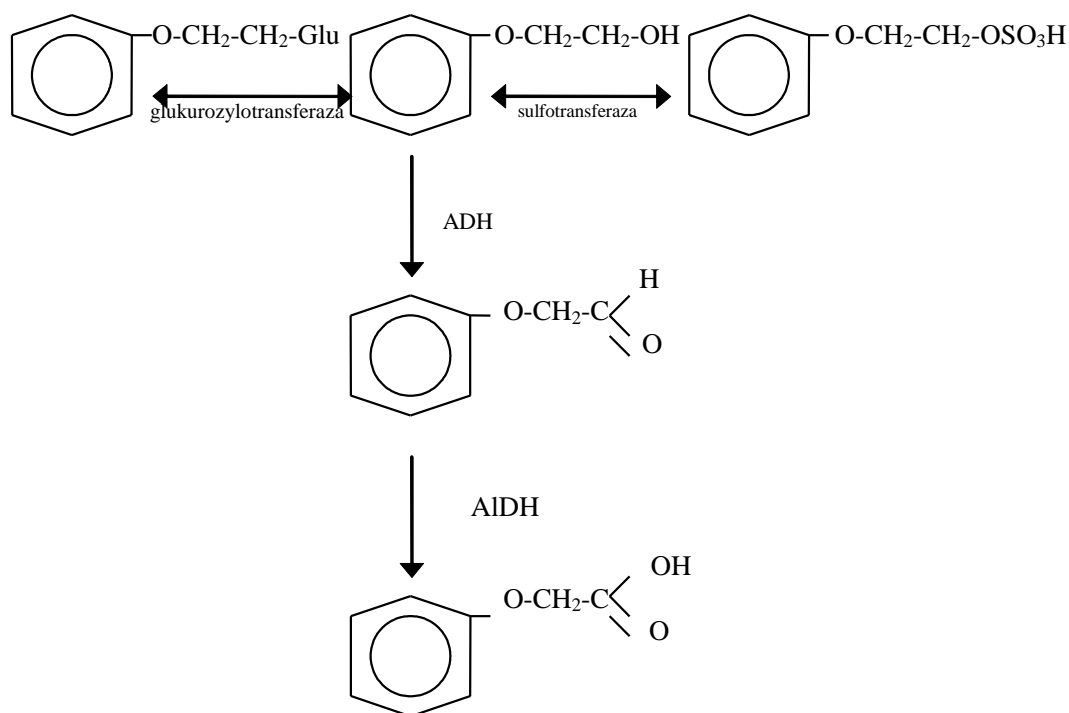
W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia 2-fenoksyetanolu w organizmie.

Metabolizm

2-Fenoksyetanol ulega przemianie metabolicznej do aldehydu fenoksyoctowego, a następnie do kwasu fenoksyoctowego (PAA) przy udziale kolejno dehydrogenazy alkoholowej (ADH) i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), (rys. 1). Ponadto związek macierzysty jest sprzęgany z kwasem glukuronowym i siarkowym (*Breslin i in.* 1991; *Medinsky i in.* 1990).

Zwrócono również uwagę na możliwość powstawania niewielkich ilości fenolu, prawdopodobnie na drodze oksydatywnej dearylacji. U królików otrzymujących dożołądkowo 2-fenoksyetanol w dawce 600 mg/kg/dzień przez 2 kolejne dni wykazano obecność fenolu w surowicy krwi o stężeniach nieprzekraczających 1 µg/l (*Breslin i in.* 1991).

Najszybszym i najwydajniejszym procesem metabolicznym 2-fenoksyetanolu wydaje się być przemiana do kwasu fenoksyoctowego (PAA). U królików po dożołądkowym podaniu tego związku w jednorazowej dawce 800 mg/kg maksymalne stężenie PAA w surowicy krwi wynoszące 1452 µg/l obserwowano po 3 h. Stężenie to utrzymywało się prawie na stałym poziomie przez 25 h. W tym samym czasie stężenie niezmiennego 2-fenoksyetanolu nie przekraczało 1 µg/ml. U szczura, któremu 2-fenoksyetanol podawano również dożołądkowo w dawce 1250 mg/kg/dzień przez kolejne 14 dni, po 24 h od zakończenia podawania stosunek stężeń 2-fenoksyetanolu i kwasu fenoksyoctowego w surowicy krwi wynosił jak 1 : 18 (*Breslin i in.* 1991).



Rys. 1. Schemat metabolizmu 2-fenoksyetanolu (na podstawie *Breslin* i in. 1991; *Heidel* i in. 1990)

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wydalania 2-fenoksyetanolu i jego metabolitów z organizmu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Zmiany patologiczne obserwowane u zwierząt laboratoryjnych w zatruciu 2-fenoksyetanolem, które manifestują się niewielką depresją ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wewnątrz-naczyniową hemolizą i nefropatią będącą powikłaniem po hemolizie, są wynikiem toksycznego działania związku macierzystego.

W badaniach *in vitro* wykazano, że 2-fenoksyetanol w roztworach o stężeniu 10 ÷ 15 mg/ml wywiera około 10 razy i 2,5 razy silniejsze działanie hemolityczne na eryocyty królika w porównaniu kolejno z kwasem fenoksyoctowym i 2-butoksyetanolem (BE), znanym z hemolitycznego działania eterem alkilowym glikolu etylenowego. Dopiero roztwory o stężeniu 20 mg/ml każdego z tych eterów oddzielnie wykazywały podobną aktywność hemolityczną (*Breslin* i in. 1991).

Należy podkreślić, że aktywność hemolityczna eterów alkilowych glikolu etylenowego rośnie z długością łańcucha alkilowego (*Starek* i in. 2002). Aktywność ta jest wynikiem aktywacji metabolicznej tych związków, a w szczególności 2-metoksyetanolu, 2-etoksyetanolu i 2-propoksyetanolu i 2-butoksyetanolu do odpowiednich kwasów alkoksyoctowych

(Ghanayem 1989; Starek i in. 2002; Starek, Jarosz 2001). Wydajność utleniania wymienionych eterów do kwasów alkoksyoctowych rośnie z długością łańcucha alkilowego, natomiast maleje wydajność procesu *O*-dealkilacji do glikolu etylenowego (Medinsky i in. 1990). Grupa fenylova w 2-fenoksyetanolu wyraźnie osłabia jego hemolityczne działanie, w porównaniu z grupami alkilowymi w alkoksyoetanolach (Starek i in. 2004).

Mechanizm hematotoksycznego działania 2-fenoksyetanolu i eterów alkilowych glikolu etylenowego nie został poznany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania 2-fenoksyetanolu z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W doświadczeniu podprzewlekłym szczury szczepu CD (grupy liczące po 15 samców i 15 samic) otrzymywały dożołądkowo przez 13 tygodni 2-fenoksyetanol w dawkach: 0; 80; 400 i 2000 mg/kg/dzień. Tylko w grupach otrzymujących największą dawkę badanego związku (2000 mg/kg/dzień) stwierdzono: objawy działania toksycznego w postaci przejściowej ospałości, chwiejnego chodu i wyczerpania zwierząt, zahamowania przyrostu masy ciała, wzrostu spożycia wody, zwiększonej względnej masy wątroby, nerek i tarczycy, a także objawy niedokrwistości hemolitycznej w postaci redukcji liczby erytrocytów, spadku hematokrytu i stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej oraz zmiany histopatologiczne w nerkach pod postacią rozdętych kanalików nerkowych i nacieków zapalnych (NIPA 1977). Na podstawie otrzymanych wyników można przyjąć za wartość NOAEL dawkę 2-fenoksyetanolu wynoszącą 400 mg/kg/dzień.

W podobnym doświadczeniu przeprowadzonym na królikach nowozelandzkich (po 10 samców i 10 samic w grupie) 2-fenoksyetanol podawano naskórnym w dawkach: 0; 50; 150 lub 500 mg/kg/dzień na 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu i w ciągu 13 tygodni. W żadnej grupie zwierząt nie obserwowano klinicznych objawów zatrucia, zmian masy ciała i względnej masy narządów, zmian hematologicznych i biochemicznych we krwi obwodowej oraz zmian makroskopowych i mikroskopowych w narządach (Breslin i in. 1991).

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

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ma ustalonej wartości NDS dla 2-fenoksyetanolu. Tylko w Niemczech istnieje wartość MAK wynosząca 110 mg/m³. Na niemieckiej liście 2-fenoksyetanol został zaliczony do płynów obróbkowych (DFG 2001).

Podstawy proponowanej wartości NDS

2-Fenoksyetanol jest stosowany jako rozpuszczalnik celulozy, barwników, pigmentów, plastyfikatorów oraz jako utrwalacz do perfum, środek do odstraszania insektów i antyseptyk.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat toksycznego działania 2-fenoksyetanolu na ludzi.

Ostre działanie toksyczne związku na zwierzęta laboratoryjne jest słabo zaznaczone. Manifestuje się objawami depresji OUN i wewnątrznaczyniową hemolizą erytrocytów. Toksyczność podprzewlekła, oprócz zaburzeń ze strony OUN i niedokrwistości hemolitycznej, obejmuje również nefropatię będącą efektem wtórnym w stosunku do niedokrwistości.

Nie wykazano właściwości genotoksycznych, gonadotoksycznych, embriotoksycznych, fetotoksycznych i teratogennych 2-fenoksyetanolu. Nie ma także danych na temat rakotwórczego działania tego związku.

Podstawą przyjęcia wartości NDS 2-fenoksyetanolu było jego hemolityczne działanie na szczury w doświadczeniu podprzewlekłym, w którym skutki te obserwowano po dawce wynoszącej 2000 mg/kg/dzień (wartość LOAEL), a nie obserwowano ich po dawce wynoszącej 400 mg/kg/dzień (wartość NOAEL)

Na podstawie wartości NOAEL 2-fenoksyetanolu obliczono równoważne, nieefektywne jego stężenie dla człowieka na podstawie wzoru:

$$D_c = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

gdzie:

- D_w – wartość NOAEL
 - W_h – masa człowieka (70 kg)
 - V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8-godzinnego dnia pracy (10 m^3),
- zatem:

$$D_c = \frac{400 \text{ mg/kg/dzień} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 2800 \text{ mg/m}^3.$$

Do obliczenia wartości NDS 2-fenoksyetanolu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, dla różnic wrażliwości osobniczej
- $B = 3$, dla różnic międzygatunkowych (2-fenoksyetanol działa hemolitycznie w postaci niezmiennionej)
- $C = 2$, dla innej niż inhalacyjne drogi podania
- $D = 1$, dla doświadczenia podprzewlekłego
- $E = 1$, dla odległych skutków narażenia,

a zatem, po podstawieniu wartości do wzoru obliczamy wartość NDS 2-fenoksyetanolu:

$$\text{NDS} = 2800 \text{ mg/m}^3 / 2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1$$

$$\text{NDS} = 233 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się dla 2-fenoksyetanolu przyjęcie wartości NDS równej 230 mg/m³. Wartość ta wydaje się korespondować z wartością NDS dla BE wynoszącą 100 mg/m³ (Starek 2002), o ile uwzględni się małą prężność par 2-fenoksyetanolu i brak wchłaniania związku przez skórę.

Biorąc pod uwagę bardzo małą prężność par 2-fenoksyetanolu, uznano, że nie ma podstaw do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Nie ma także merytorycznych podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-fenoksyetanolu.

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

dr BOŻENA NOWAKOWSKA

specjalista medycyny pracy

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów oraz badanie ogólne moczu.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów oraz badanie ogólne moczu.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg płuc i spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Krwinki czerwone, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

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

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

Breslin W.J. i in. (1991) Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EG2-fenoksyetanol) in rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17, 466-481.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001) List of MAK and BAT Values. Report No 37. DFG, Wiley-VCH, 88.

Ghanayem B.I. (1989) Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 38, 1679-1684.

Gingell R. i in. (1994) Glycol ethers and other selected glycol derivatives. Ch. 31, *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. 4th ed. T. 2, part D. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. John Wiley & Sons, Inc. 2761-2954.

Hardin B.D. (1983) Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology* 27, 91-102.

Heidel J.J. i in. (1990) Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 15, 683-696.

Medinsky M.A. i in. (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F 344/N rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102, 443-455.

Nagano K. i in. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Persp.* 57, 75-85.

NIPA (1977) Phenoxetol: toxicity in oral administration of rats for thirteen weeks. NIPA Laboratories, Inc. Wilmington, DE (cyt. za *Breslin* 1991).

Rowe V.K., Wolf M.A. (1982) Derivatives of glycols. *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. Ch. 51, 3th ed. V. 2C. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. John Wiley & Sons, Inc., 3943-3944.

Starek A. (2002) 2-Butoksyetanol. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(34), 25-40.

Starek A., Jarosz J. (2001) Hemolytic anemia induced by 2-butoxyethanol in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 9, 165-174.

Starek A., Jarosz J., Szymczak W. (2004) Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 17, 339-346.

Starek A. i in. (2002) A comparative study of the acute hematotoxicity of three ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 10, 1-16.

The Merck Index (2001) An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed. NJ, 1303. Merck Co. Inc., Whitehouse Station.

ANDRZEJ STAREK

2-Phenoxyethanol

A b s t r a c t

2-Phenoxyethanol (PE) is a oil consistency liquid, soluble in both water and organic solvents. It is used as a solvent for cellulose, dyes, pigments, plasticators, and ingredient of many industrial products.

There are no data available on PE toxicity in humans . The acute toxicity of PE in laboratory animals is low. In animals repeatable treated with this chemical, depression of CNS, intravascular hemolysis, and kidney disturbances were observed. No mutagenic, embriotoxic, fetotoxic, and teratogenic effects have been found in relevant studies. There are no available literature data on PE carcinogenic activity.

Based on the NOAEL value (400 mg/kg/day, *per os*) for hemolytic effect in a subchronic experiment in rats and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value was calculated at 233 mg/m³ and proposed at level of 230 mg/m³. No MAC (STEL) value has been established.