

2-Metoksypropan-1-ol

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

2-Methoxypropan-1-ol

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

prof. dr hab. n. med. ANNA KILANOWICZ-SAPOTA

e-mail: anna.kilanowicz@umed.lodz.pl

<https://orcid.org/0000-0001-6261-0769>

dr MICHAŁ KLIMCZAK

<https://orcid.org/0000-0003-4779-9019>

dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

<https://orcid.org/0000-0002-2391-1750>

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Poland

NDS	20 mg/m ³
NDSch	40 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość
I	substancja o działaniu drażniącym
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28-29.10.2020 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2021 r.

Streszczenie

2-Metoksypropan-1-ol jest produktem ubocznym w procesie wytwarzania eteru monometyloвого glikolu propylenowego (PGME), w którym stanowi zanieczyszczenie o stężeniu do 5%. 2-Metoksypropan-1-ol, jako zanieczyszczenie PGME, może występować w przemyśle w rozpuszczalnikach farb, lakierów, barwników, atramentów i czynników adhezyjnych oraz składnikach preparatów czyszczących i półproduktach do syntezy chemicznej. 2-Metoksypropan-1-ol może także występować jako zanieczyszczenie w produktach kosmetycznych, mimo że jego stosowanie jest zabronione we wszystkich środkach kosmetycznych. W warunkach narażenia zawodowego 2-metoksypropan-1-ol może wchłaniać się przez skórę i drogi oddechowe. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych na temat skutków toksycznych u ludzi, jak również wyników badań epidemiologicznych. Istnieje tylko jedno badanie, w którym wykazano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych u dzieci matek narażonych na 2-metoksypropan-1-ol. Jako podstawę do

¹ Wartości NDS i NDSch 2-metoksypropan-1-olu zostały w dniu 22. 03.2021 r. przyjęte na 98. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożone ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 114) w celu ich 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 V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020-2022 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.

zapropowania wartości NDS dla 2-metoksypropan-1-olu przyjęto toksyczność ogólnoustrojową obserwowaną u samic królika himalajskiego (wartość NOAEC = 1 335 mg/m³). Proponuje się przyjęcie wartości NDS dla 2-metoksypropan-1-olu na poziomie 20 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące zaproponowano wartość chwilową NDSC_h, wynoszącą 40 mg/m³ oraz oznakowanie substancji literą „I” (substancja o działaniu drażniącym). Nie znaleziono podstaw do ustalenia wartości DSB. Narażenie przez skórę może mieć znaczny udział w ilości związku pobranej przez pracowników, wymagana jest więc notacja „skóra”. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: 2-metoksypropan-1-ol, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

2-Methoxypropan-1-ol is a by-product of a propylene glycol methyl ether (PGME) manufacturing process, in which it is an impurity at concentrations up to 5%. 2-Methoxypropan-1-ol as a PGME impurity can occur in industry in paints solvents, varnishes, dyes, inks, adhesion agents, ingredients in cleaning formulations and chemical synthesis intermediates. It may also occur as an impurity in cosmetics, although its use in these products is prohibited. At occupational exposure, 2-methoxypropan-1-ol may be absorbed through inhalation and skin. There are no data on the number of people exposed to this compound in Poland and no data on its toxic effects in humans. There is only one study that showed a statistically significant increase in the occurrence of birth defects in children of mothers exposed to 2-methoxypropan-1-ol. The proposed MAC value for 2-methoxypropan-1-ol (20 mg/m³) is based on the systemic toxicity demonstrated in a study on pregnant rabbits (NOAEC value of 1335 mg/m³). Due to its irritant effects, STEL value of 40 mg/m³ and “I” notation are also proposed. There is no basis for establishing a BEI value. Since dermal exposure may contribute significantly to the absorption of 2-methoxypropan-1-ol by workers, a „skin” notation is also required. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

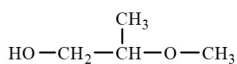
Keywords: 2-methoxypropan-1-ol, toxicity, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-metoksypropan-1-olu (Hartwig, MAK 2019; PubChem 2020; Rozporządzenie... 2008):

- wzór sumaryczny C₄H₁₀O₂
- wzór strukturalny
- nazwa CAS 2-metoksypropan-1-ol
- nazwa zwyczajowa 2-metoksypropanol
- numer CAS 1589-47-5 (148616-44-8)
- numer RTECS UB7645000
- numer WE 216-455-5
- numer indeksowy 603-106-00-0
- synonimy: 2-metoksy-1-propanol; 2-metoksypropanol-1; β-metoksypropanol;



2-metoksypropan-1-ol;
1PG2ME; glikolu propylenowego-2 eter metylowy;
2-metoksypropanol;
2-metoksy-1-hydroksypropan;
1-propanol,
2-metoksy; 2-metoksypropan-1-ol.

2-Metoksypropan-1-ol zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm) ma zharmonizowaną klasyfikację na podstawie tabeli 3. załącznika VI do ww. rozporządzenia. Informacje te zamieszczono w tabeli 1. Piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 2-metoksypropan-1-olu (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ze zm.)**Table 1.** Harmonized classification and labeling of 2-methoxypropan-1-ol (Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council as amended)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
2-Metoksypropan-1-ol, 2-methoxypropan-1-ol	Flam. Liq. 3 Repr. 1B STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1	H226 H360D*** H335 H315 H318	GHS02 GHS08 GHS05 GHS07 Dgr	H226 H360D*** H335 H315 H318

Objaśnienia:

Flam Liq. 3 – substancja ciekła łatwopalna, kategoria zagrożenia 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

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

H360D*** – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.

*** – oznaczenie zwrotu określającego rodzaj narażenia (D – działanie szkodliwe na dziecko w łonie matki).

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe w następstwie jednorazowego narażenia, kategoria zagrożenia 3.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

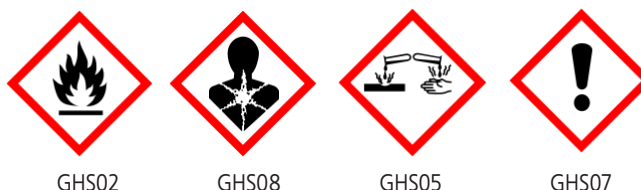
Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu, kategoria zagrożenia 1.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

Dgr – hasło ostrzegawcze – niebezpieczeństwo.

**Ryc. 1.** 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**Fig. 1.** Pictograms set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-metoksypropan-1-olu (Hartwig, MAK 2019; IFA GESTIS 2020; PubChem 2020):

– wygląd	bezbarwna, palna ciecz	– gęstość	0,938 g/cm ³ w temp. 20 °C
– temperatura wrzenia	130 °C	– prężność par	10,97 hPa w temp. 25 °C; 5,46 hPa
– temperatura topnienia	< -50 °C	– względna gęstość par (powietrze = 1)	3,11
– temperatura zapłonu	41 °C (tygiel zamknięty)	– dolna granica stężeń wybuchowych	1,7% (64 g/m ³)
– temperatura samozapłonu	240 °C	– log Pow	-0,49
– masa cząsteczkowa	90,12 g/mol	– rozpuszczalność (miesza się z wodą)	10 ⁶ mg/l w temp. 25 °C
		– współczynnik przeliczeniowy (w temp. 25 °C, ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm ≈ 3,739 mg/m ³ .

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Etery metylowe glikolu propylenowego są produktami addycji tlenku propylenu z metanolem. Reakcja ta przebiega w warunkach podwyższonego ciśnienia i temperatury, a także w obecności katalizatora. Otrzymane produkty są rozdzielane poprzez destylację (ECC Canada 2009).

2-Metoksypropan-1-ol jest produktem ubocznym w procesie wytwarzania eteru monometylowego glikolu propylenowego (PGME), w którym stanowi zanieczyszczenie o stężeniu do 5%. Głównym składnikiem PGME jest 1-metoksypropan-2-ol oraz izomer α -PGME (Environment Canada 2009).

2-Metoksypropan-1-ol jako zanieczyszczenie PGME może występować w przemyśle w rozpuszczalnikach farb, lakierów, barwników, atramentów i czynników adhezyjnych oraz składnikach preparatów czyszczących i półproduktach do syntezy chemicznej (Starek-Świechowicz, Starek 2015). 2-Metoksypropan-1-ol może także występować jako zanieczyszczenie w produktach kosmetycznych, np. w lakierach i zmywaczach do paznokci, preparatach do pielęgnacji włosów czy w klejach i rozpuszczalnikach do sztucznych rzęs (Environment Canada 2009), mimo że jego stosowanie jest zabronione we wszystkich środkach kosmetycznych (ECHA 2020).

2-Metoksypropan-1-ol ma wstępną rejestrację w ECHA oraz jest wpisany do Aneksu III rozporządzenia REACH, który określa kryteria dla

substancji produkowanej/importowanej w ilości $1 \div 10$ t/rok. Do Aneksu III są wpisane substancje, które prawdopodobnie spełnią kryteria: rakotwórczości, mutagenności lub toksyczności reprodukcyjnej (ECHA 2020; Rozporządzenie... 2006).

Potencjalnymi drogami narażenia pracowników na 2-metoksypropan-1-ol jest droga inhalacyjna i dermalna. Zawodowe narażenie występuje w miejscach pracy, gdzie 2-metoksypropan-1-ol (lub rozpuszczalnik 1-metoksypropan-2-ol, zawierający omawiany związek jako zanieczyszczenie) jest produkowany lub stosowany (PubChem 2020).

Największe ryzyko narażenia na 2-metoksypropan-1-ol występuje w przemyśle farbiarskim i jest związane z procesami czyszczenia aparatury. Występowanie 2-metoksypropan-1-olu stwierdzono w 127 z 5 500 (2%) prób powietrza zbieranych w zakładach: farbiarskich, metalurgicznych i tworzyw sztucznych w latach 1985-1988 w Norwegii. Średnie stężenie wynosiło $7,5 \div 11,2$ mg/m³ ($2 \div 3$ ppm), a maksymalne 52,5 mg/m³ (14 ppm), (Johansson 1990). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono aktualnych danych dotyczących stężeń 2-metoksypropan-1-olu w powietrzu środowiska pracy, należy się jednak spodziewać, że stężenia te są obecnie dużo mniejsze w związku ze zmniejszeniem ilości tego związku w PGME (z ok. 5% do poniżej 0,5%).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych o liczbie osób narażonych zawodowo na 2-metoksypropan-1-ol w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat zatruc 2-metoksypropan-1-olem u ludzi.

Zatrucia przewlekłe. Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących skutków zdrowotnych narażenia na 2-metoksypropan-1-ol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i toksyczność dawki powtarzanej

Wartości LD₅₀ 2-metoksypropanu-1-olu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wartości LD₅₀ po narażeniu drogą dermalną.

Tabela 2. Wartości median dawek letalnych 2-metoksypropan-1-olu dla zwierząt doświadczalnych (Hartwig, MAK 2019)**Table 2.** Median lethal dose values of 2-methoxypropan-1-ol for experimental animals (Hartwig, MAK 2019)

Gatunek zwierząt	Droga podania			Piśmiennictwo
	dożołądkowa, wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	dootrzewnowa, wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	inhalacyjna, wartość LC ₅₀ , mg/m ³	
Szczur	> 5 000		> 6 000 (4 h)	BASF AG 1979a; 1979b
Mysz		> 2 000		BASF AG 1979a

Toksyczność inhalacyjna

Szczury Sprague-Dawley (po 10/płeć/grupę) narażano na pary 2-metoksypropan-1-olu o stężeniach 0 lub 6 000 mg/m³ przez 4 h i obserwowano przez 14 dni. Nie stwierdzono żadnych skutków klinicznych, a przyrost masy ciała i wygląd makroskopowy narządów nie odbiegały od normy. Na podstawie przeprowadzonego doświadczenia można stwierdzić, że 4-godzinna wartość LC₅₀ wynosi powyżej 6 000 mg/m³ (BASF AG 1979b; Hartwig, MAK 2019).

Badania toksyczności 2-metoksypropan-1-olu po powtarzanym narażeniu inhalacyjnym przeprowadzono jedynie w czasie badań toksyczności rozwojowej tego związku na szczurach i królikach. W pilotażowym badaniu samice szczurów Wistar (5 zwierząt) narażano na 2-metoksypropanol o stężeniach: 3 750, 7 500 lub 11 250 mg/m³ (1 000; 2 000 lub 3 000 ppm) przez 6 h/dzień od 6. do 15. dnia ciąży. Po narażeniu na najmniejsze stężenie nie obserwowano wystąpienia toksyczności matczynej. U matek narażonych na związek o stężeniu 7 500 mg/m³ i większym wystąpiła łagodna sedacja, a działanie drażniące na drogi oddechowe stwierdzano po narażeniu na największe stężenia (BASF AG 1985; 1986; Hartwig, MAK 2019). Ciężarne samice królików (10 ÷ 11 zwierząt w grupie) narażano na 2-metoksypropan-1-ol o stężeniach: 535; 830; 1 335 lub 2 020 mg/m³ (143; 222; 356 lub 539 ppm) przez 6 h/dzień od 6. do 18. dnia ciąży. Narażenie na największe stężenie spowodowało istotne zmniejszenie masy i przyrostu masy ciała. Wartość 535 mg/m³ uznano za NOAEC dla samic królika (Hellwig i in. 1994). Wartość ta stanowi podstawę do wyrowadzenia wartości NDS.

Toksyczność po podaniu dożołądkowym

Szczurom Sprague-Dawley (po 5/płeć/grupę) podano jednorazowo, dożołądkowo 2-metoksypropan-1-ol w dawkach 2 150 lub 5 000 mg/kg mc. Po

podaniu większej dawki u zwierząt obserwowano: duszność, apatię, niestabilny (sztywny) chód, jeżenie sierści i ogólnie złą kondycję; ponadto 2 samice padły w czasie 1. dnia po podaniu. U padłych zwierząt stwierdzono niewielkie rozszerzenie płuc i ostrą rozstrzeń (poszerzenie) prawej strony serca z biernym przekrwieniem. U zwierząt, które przeżyły, w badaniu sekcyjnym wykonanym 14 dni po podaniu związku nie stwierdzono żadnych zmian makroskopowych. Stąd przyjęto, że wartość LD₅₀ po podaniu dożołądkowym wynosi powyżej 5 000 mg/kg mc. (BASF AG 1979a; Hartwig, MAK 2019).

Toksyczność dawki powtarzanej badano na szczurach Wistar (po 5/płeć/grupę), którym podawano dożołądkowo 2-metoksypropan-1-ol (o czystości 98,05%) w dziennych dawkach 0 oraz 1 800 mg/kg mc. przez 10 dni. Prowadzono w tym czasie obserwacje kliniczne, spożycie paszy, masę ciała. W czasie sekcji oceniano bezwzględna i względną masę jąder, grasicy, wątroby, nerek i śledziony oraz parametry hematologiczne. Dodatkowo przeprowadzono badania histologiczne jąder i grasicy. Równolegle szczurom (5/płeć/grupę) podawano równomolową dawkę octanu 2-metoksypropan-1-olu, wynoszącą 2 600 mg/kg mc. U zwierząt narażanych na 2-metoksypropan-1-ol i octan 2-metoksypropan-1-ol stwierdzono jedynie zmniejszenie wartości hematokrytu; nie obserwowano zmian w: grasicy, jądrach, wątrobie, nerkach i śledzionie (Ma-Hock i in. 2005).

Badano także toksyczność głównego metabolitu związku – kwasu 2-metoksypropionowego (2MPA), podawanego dożołądkowo ciężarnym samicom królika (*n* = 20/grupę), w dziennych dawkach 0 oraz: 10; 26 lub 78 mg/kg mc. Związek podawano od 7. do 19. dnia ciąży, natomiast sekcję przeprowadzano 28. dnia ciąży. Badania prowadzono zgodnie z wytyczną OECD 414. Wyraźne objawy toksyczności matczynej wystąpiły u samic, otrzymujących największą dawkę 2-MPA.

Obserwacje kliniczne wykazały zmniejszone wydalanie (*output*) kału wraz ze zmniejszonym spożyciem paszy (47 ÷ 73% spożycia w grupie kontrolnej), a także zmniejszenie masy i przyrostu masy ciała w okresie podawania 2-MPA. Stwierdzono w tej grupie także istotne zwiększenie względnej i bezwzględnej masy nerek w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Ponadto u matek z tej grupy stwierdzono istotne zwiększenie resorpcji płodów oraz liczby miotów z resorpcjami. Trzy matki urodziły przed 28. dniem ciąży. Objawy toksyczności 2-MPA u matek otrzymujących dawkę 26 mg/kg mc. były podobne (niewielki, istotnie statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała w pierwszych dniach narażenia, niewielkie zmniejszenie spożycia paszy), choć słabiej zaznaczone niż w grupie otrzymującej dawkę 78 mg/kg mc. W grupie samic otrzymujących 2-MPA w dawce 10 mg/kg mc. nie obserwowano toksyczności matczynej, dawkę przyjęto jako wartość NOAEL dla toksyczności matczynej kwasu 2-metoksypropionowego (Carney i in. 2003).

Działanie drażniące na skórę

W badaniach działania drażniącego 6 królikom zaaplikowano na nieuszkodzoną i na skaryfikowaną skórę nierozcieńczony 2-metoksypropan-1-ol na 24 h, w warunkach okluzji. Wskaźnik (w skali do 4) powstawania rumienia wynosił 2 w przypadku nieuszkodzonej i uszkodzonej skóry, a wskaźnik powstawania obrzęku wynosił 1 dla skóry nieuszkodzonej oraz 2 dla skóry skaryfikowanej. Rumień ustępował po 8 dniach a obrzęk po 72 h. Pierwotny wskaźnik działania drażniącego wynosił 1,7, dlatego uznano, że 2-metoksypropan-1-ol ma niewielkie (*slightly*) działanie drażniące na skórę (BASF AG 1979a; Hartwig, MAK 2019).

Działanie drażniące na oczy

Ostre działanie drażniące na oczy badano na 6 królikach dla nierozcieńczonego 2-metoksypropan-1-olu. Pierwotny wskaźnik drażnienia wynosił 16,6, stąd uznano, że 2-metoksypropan-1-ol ma niewielkie (*slightly*) działanie drażniące na oczy (BASF AG 1979a; Hartwig, MAK 2019).

Toksyczność po podaniu dootrzewnowym

Myszy NMRI (po 5/płeć/grupę) otrzymywały dootrzewnowo 2-metoksypropan-1-ol w jednorazowych dawkach 700 lub 2 000 mg/kg mc. Po podaniu większej dawki u zwierząt obserwowano:

dusznosc, apatię, niestabilny chód, zjeżoną sierść i zły stan ogólny. Nie stwierdzono padnięć zwierząt. Sekcja wykonana po 14 dniach od podania nie wykazała żadnych zmian makroskopowych w narządach wewnętrznych. Przyjęto, że wartość LD₅₀ dla myszy po podaniu dootrzewnowym związku wynosi powyżej 2 000 mg/kg mc. (BASF AG 1979a; Hartwig, MAK 2019).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnej literaturze nie znaleziono wyników badań podprzewlekłych lub przewlekłych dla 2-metoksypropan-1-olu prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych. Takie badania istnieją dla octanu 2-metoksypropanolu (2-MPAC-1).

Szczury Wistar (5/płeć/grupę) narażano inhalacyjnie na octan 2-metoksypropanolu o stężeniach: 600; 3 000 lub 14 900 mg/m³ (110; 560 lub 2 800 ppm) przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 28 dni (Ma-Hock i in. 2005). W trakcie narażenia na największe stężenie u zwierząt obserwowano: nieregularne i utrudnione oddychanie, wydzielinę z oczu i nosa, zgiętą posturę, apatię, ślinotok i jeżenie sierści. Objawy ustępowały każdorazowo po zakończeniu narażenia. Nieregularny oddech i jeżenie sierści występowały także po narażeniu na octan 2-metoksypropanolu o stężeniu 3 000 mg/m³. Narażenie zwierząt na najmniejsze stężenie nie powodowało wystąpienia tych objawów. Nie wystąpiły padnięcia zwierząt po narażeniu na żadne ze stężeń. Narażenie na największe stężenie prowadziło do istotnego zmniejszenia masy ciała samców. Ponadto u wszystkich samców i 3/5 samic z grupy o największym narażeniu na octan 2-metoksypropanol obserwowano atrofię grasicy oraz zmniejszenie średniej masy wątroby u samców. W całym doświadczeniu u zwierząt nie obserwowano zmian w obrazie krwi i szpiku kostnym, waga i obraz histologiczny jąder nie wykazywały zmian w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Wyniki badań toksyczności ostrej i podprzewlekłej 2-metoksypropan-1-olu u zwierząt doświadczalnych nie wykazały konkretnego narządu krytycznego i wskazują głównie na toksyczność ogólnoustrojową oraz działanie drażniące.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W bakteryjnych testach przeprowadzonych zgodnie z wytyczną OECD 471 na różnych szczepach *Salmonelli* Typhimurium: TA98, TA100, TA1535 i TA1537 zarówno bez, jak i w obecności aktywacji metabolicznej 2-metoksypropan-1-ol nie wykazywał działania mutagennego. Brak działania mutagennego stwierdzono zarówno w standardowym teście, jak i teście pre-inkubacji o zakresie stężeń $20 \div 5\ 000$ $\mu\text{g}/\text{płytkę}$. Równoległe przeprowadzona kontrola dodatnia wykazała spodziewane wyniki (BASF 1992; Hartwig, MAK 2019).

Badania cytotoksyczności 2-metoksypropan-1-olu i jego głównego metabolitu kwasu 2-metoksypropionowego (2-MPA) prowadzono na komórkach jajnika chomika chińskiego, w czasie 16 h inkubacji, bez aktywacji metabolicznej. Większą cytotoksyczność wykazywał 2-MPA ($EC_{50} = 0,1$ mmol/ml) niż związek macierzysty ($EC_{50} = 0,3$ mmol/ml), (Johanson 1990).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego 2-metoksypropan-1-olu na ludzi i zwierzęta.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Ludzie

Multigner i in. (2007) badali wpływ wcześniejszego i bieżącego narażenia na produkty zawierające etery glikolowe na jakość nasienia i poziom hormonów płciowych u pracowników komunalnych w Paryżu. Bieżące narażenie oceniano

na podstawie stężenia metabolitów w moczu, w tym kwasu 2-metoksypropionowego, głównego metabolitu 2-metoksypropan-1-olu. Metabolit ten (2-MPA) wykryto w moczu wszystkich badanych pracowników o średnim stężeniu 1,16 mg/g kreatyniny, niezależnie od deklarowanego narażenia. Nie stwierdzono istnienia korelacji pomiędzy stężeniem metabolitu 2-MPA w moczu a charakterystyką nasienia czy poziomem hormonów płciowych.

Cordier i in. (2012) badali wpływ zawodowego narażenia na rozpuszczalniki organiczne, w tym etery glikolowe i chloropochodne organiczne (we wczesnym okresie ciąży – do 19. tygodnia), na występowanie wad wrodzonych u potomstwa. Ocenę narażenia matek prowadzono na podstawie kwestionariusza nadesłanego przez matki (lub matryc dla określonych zawodów) oraz o pomiar w próbach moczu wybranych metabolitów. W badanej kohorcie stwierdzono 79 przypadków występowania wad wrodzonych u noworodków, które porównano z 580 noworodkami z grupy kontrolnej, wybranymi losowo z 3 269 noworodków bez wad wrodzonych, urodzonymi w tej kohorcie. Autorzy stwierdzili, że ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u potomstwa wzrasta liniowo z zawodowym narażeniem na rozpuszczalniki. W przypadku obecności kwasu 2-metoksypropionowego (metabolitu 2-metoksypropan-1-olu) w moczu matek powyżej 0,05 mg/l (LOQ) współczynnik ryzyka dla wszystkich wad wrodzonych wynosił $OR = 2,9$, natomiast dla wystąpienia wad dróg moczowych wzrastał do $OR = 5,3$. Zależności między stężeniem 2-MPA w moczu a występowaniem wad wrodzonych u potomstwa przedstawiono w tabeli 3.

Zwierzęta

Wyniki badań toksyczności rozwojowej przedstawiono szczegółowo w tabeli 4.

Tabela 3. Zależność między stężeniem kwasu 2-metoksypropionowego (2-MPA, metabolit 2-metoksypropan-1-olu) w moczu matek a występowaniem wad wrodzonych u potomstwa (Cordier i in. 2012)

Table 3. Relationship between maternal urinary concentrations of 2-methoxypropionic acid (2-MPA, a metabolite of 2-methoxypropan-1-ol) and incidence of birth defects in offspring (Cordier et al. 2012)

Występowanie wad u potomstwa	2-MPA w moczu, mg/l	
	< 0,05	≥ 0,05
Kontrola	n = 550	n = 30
Wszystkie wady wrodzone (<i>major malformations</i>)	65; OR = 1,0	8; OR = 2,9 (1,2 - 6,8)
Rozszczep wargi (<i>oral clefts</i>)	8	0
Wady dróg moczowych (<i>urinary tract</i>)	12; OR = 1,0	2; OR = 5,3 (1,0 - 27,2)
Wady kończyn (<i>limb</i>)	21	1
Wady męskich genitaliów (<i>male genital</i>)	11	1

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności rozwojowej 2-metoksypropan-1-olu

Table 4. Results of developmental toxicity studies for 2-methoxypropan-1-ol

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga podania, czas narażenia	Dawka/stężenie	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samice, n = 5/grupę	inhalacyjna, GD 6. ÷ 15., 6 h/dobę, sekcja GD 20., badanie pilotażowe	1 000 ppm ~ 3 750 mg/m ³	NOAEC dla toksyczności matczynej; LOAEC dla toksyczności rozwojowej; płody: wcięcia/karby chrząstek kręgowych piersiowych (<i>cartilage notches thoracic vertebrae</i>)	BASF AG 1985; 1986; Hartwig, MAK 2019
		2 000 ppm ~ 7 500 mg/m ³	płody: wcięcia/karby chrząstek kręgowych piersiowych (<i>cartilage notches thoracic vertebrae</i>); samice: delikatna sedacja	
		3 000 ppm ~ 11 250 mg/m ³	płody: wcięcia/karby chrząstek kręgowych piersiowych (<i>cartilage notches thoracic vertebrae</i>); rozszczep trzonu kręgu (piersiowego), (<i>split vertebral bodies thoracic vertebrae</i>); samice: delikatna sedacja; podrażnienie układu oddechowego (<i>irritation of the respiratory organs</i>)	
Króliki himalajskie, samice, n = 12 /grupę	inhalacyjna, GD 6. ÷ 18., 6 h/dobę, sekcja GD 29.	143 ppm ~ 535 mg/m ³	LOAEC dla toksyczności rozwojowej; płody: makroskopowe wady (<i>malformations</i>) szkieletowe: mostek – tworzenie płytki kostnej (1/59 płodów, 1/10 miotów); ↑ (trend) zmian (<i>variations</i>) szkieletowych	BASF AG 1989; Hartwig, MAK 2019; Hellwig i in. 1994
		222 ppm ~ 830 mg/m ³	płody: ↑ makroskopowe zmiany (<i>anomalies</i>) szkieletowe: zmiany w mostku i żebrach; ↑ zmian w narządach; samice: ↓ średniej masy macicy	
		356 ppm ~ 1 335 mg/m ³	NOAEC dla toksyczności matczynej; płody: ↑ makroskopowe zmiany (<i>variations</i>) szkieletowe: wadliwe ułożenia palców, jednostronne lub dwustronne zeszywnienie stawów lub wygięte palce; ↑ wady (<i>anomalies</i>) szkieletowe w mostku, kończynach i żebrach; ↑ zmian w narządach: rozszerzone miedniczki nerkowe, wodniak moczowodu, oddzielne odczynniki tętnic szyjnych; samice: ↓ średniej masy macicy, ↑ liczby resorpcji, ↓ % żywych płodów	

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga podania, czas narażenia	Dawka/stężenie	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Królik nowozelandzki, samice, n = 20/grupę	dożładowa (kwas 2-metoksypropanowy – metabolit), GD 7. ÷ 19., sekcja GD 28. OECD 414	539 ppm ~ 2 020 mg/m ³	płody: ↓ średniej masy; ↑ makroskopowe wady (<i>anomalies</i>) szkieletowe czaszki (rozszerzenie podniebienia), kończyn, mostka i żeber; makroskopowe zmiany (<i>variations</i>) szkieletowe: wadliwe ułożenia palców, zeszywnienie stawów lub wygięte palce; ↑ zmian (<i>variations</i>) w narządach: rozszerzone miedniczki nerkowe, wodniak moczowodu, oddzielne odejścia tętnic szyjnych; ↑ wad (<i>anomalies</i>) w narządach: wspólny pień tętniczy; samice: ↓ średniej masy macicy; ↑ % martwych implantacji na samice; ↓ masy ciała (od GD 12.), ↓ przyrostu masy ciała; ↑ masy łożyska; aborcje w GD 22. i GD 23. (2/11); ↑ strat poimplantacyjnych; ↑ liczby resorpcji; ↓ % żywych płodów	Carney i in. 2003
		10 mg/kg mc.	NOAEL dla toksyczności matczynej	
		26 mg/kg mc.	NOAEL dla toksyczności rozwojowej; samice: ↓ przyrostu masy ciała (GD 7. ÷ 10.)	
		78 mg/kg mc.	samice: ↓ przyrostu masy ciała (GD 7. ÷ 20.), ↓ spożycia paszy, ↑ względnej masy nerek, ↑ resorpcji, ↑ liczby miotów z resorpcjami; płody: ↑ liczby płodów z malformacjami, ↑ zmian (<i>variations</i>): wada położenia moczowodu (<i>retrocaval ureter</i>), opóźnione kostnienie kości gnykowej, kości skokowej i paliczek kończyny przedniej, nieregularne kostnienie odcinków mostkowych (<i>sternebrae</i>)	
Kultury całych zarodków królika w warunkach <i>in vitro</i>	inkubacja (2-metoksypropan-1-ol), 48 h	0	brak znaczących różnic w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej	Carney i in. 2003
		0,5 2 mM		
	inkubacja (kwas 2-metoksypropanowy – metabolit), 48 h	0 1 5 mM	brak znaczących różnic w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej	

Objaśnienie: GD (*gestation day*) – dzień ciąży.

We wstępnym badaniu grupy ciężarnych samic szczurów Wistar (po 5 samic/grupę) narażano inhalacyjnie na 2-metoksypropan-1-ol o stężeniach: 3 750; 7 500 lub 11 250 mg/m³ (1 000; 2 000 lub 3 000 ppm) przez 6 h/dobę od 6. do 15. dnia ciąży. Stwierdzono zależne od stężenia (3 750 mg/m³ i większe) zwiększenie liczby płodów z wcię-

ciaami/karbami chrząstek kręgow piersiowych. Przy największym stężeniu dodatkowo obserwowano rozszerzenie trzonu kręgu piersiowego. U matek dwa największe stężenia powodowały delikatną sedację, natomiast przy stężeniu 11 250 mg/m³ wystąpiło podrażnienie układu oddechowego (BASF AG 1985; 1986).

W badaniu opublikowanym przez Hellwiga i in. (1994) ciężarne samice królików narażano inhalacyjnie na 2-metoksypropan-1-ol o stężeniach: 535; 830; 1 335 lub 2 020 mg/m³ (stężenia mierzone: 143; 222; 356 lub 539 ppm) przez 6 h/dzień od 6. do 18. dnia ciąży. Toksyczność matczyzna objawiała się głównie zmniejszeniem masy ciała od 12. dnia ciąży po narażeniu na największe stężenie (2 020 mg/m³). Stwierdzono zależne od stężenia zwiększenie częstości resorpcji, występowanie wad wrodzonych (*malformations*) i odchyłeń (*variations*) u płodów matek narażanych na stężenie 535 mg/m³ i większe. Po narażeniu na największe stężenie 100% płodów miało wady wrodzone. Wady wrodzone głównie polegały na braku paliczek i braku lub szczątkowych kościach śródstopia, wadach rozwojowych żeber i powiększeniu segmentów mostka. Także u jednego płodu z grupy narażanej na najmniejsze stężenie (535 mg/m³) stwierdzono zmiany w mostku (złączenie segmentów mostka w tzw. „płytkę kostną”). Ponieważ wada ta występowała z większą częstością u płodów narażanych *in utero* na większe stężenia (830 mg/m³ – 4 płody w 2 miotach; 1 335 mg/m³ – 29 płodów w 10 miotach oraz 2 020 mg/m³ – 28 płodów w 7 miotach), autorzy niniejszej dokumentacji uznali stężenie 535 mg/m³ za wartość LOAEC dla toksykologii rozwojowej (teratogenności) 2-metoksypropan-1-olu. Oprócz zmian i odchyłeń w układzie kostnym stwierdzono także (zależny od stężenia 2-metoksypropan-1-olu) wzrost występowania nieprawidłowości (*variations*) w tkankach miękkich: poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu, oddzielne odejścia tętnic szyjnych (*separated origin of carotids*), (Hellwig i in. 1994). Po narażeniu na największe stężenie 2-metoksypropan-1-olu stwierdzono bardzo rzadko występującą wadę – wspólny pień tętniczy. Ponieważ występowanie wad wrodzonych i odchyłeń u płodów stwierdzano już po narażeniu na stężenia niepowodujące toksyczności matczynej (NOAEC dla matek – 1 330 mg/m³), wyniki tego badania wyraźnie wskazują, że 2-metoksypropan-1-ol oprócz działania embriotoksycznego i fetotoksycznego wykazuje także działanie teratogenne.

Porównując wyniki badania toksyczności rozwojowej na szczurach (BASF AG 1985; 1986) oraz na królikach (Hellwig i in. 1994) uznano, że 2-metoksypropan-1-ol wykazuje dużo silniejsze działanie u królików niż u szczurów.

Badano także toksyczność rozwojową głównego metabolitu – kwasu 2-metoksypropio-

nowego. Grupy ciężarnych samic królików nowozelandzkich (po 20 zwierząt w grupie) otrzymywały dożołądkowo kwas 2-metoksypropionowy (2-MPA) w dziennych dawkach: 0; 10; 26 lub 78 mg/kg mc. od 7. do 19. dnia ciąży. Badania przeprowadzono zgodnie z wytyczną OECD 414 i dobrą praktyką laboratoryjną (GLP). Wartość NOAEL dla toksyczności matczynej ustalono na 10 mg/kg mc./dzień, na podstawie zmniejszenia przyrostu masy ciała po większych dawkach. Nie stwierdzono wpływu żadnej z dawek na liczbę ciałek żółtych, ilość implantacji czy żywych płodów w miocie, procent strat preimplantacyjnych, stosunek płci płodów czy masy ciężarnych macic. Po największej dawce kwasu 2-metoksypropionowego (78 mg/kg mc./dzień) nastąpił istotny wzrost resorpcji oraz nieistotny, lecz związany z narażeniem, spadek masy płodów. Stwierdzono także występowanie wad wrodzonych (*malformations*) u płodów:

- 0 – w kontroli,
- 3 – po dawce 10 mg/kg mc.,
- 1 – po dawce 26 mg/kg mc.,
- 6 – po dawce 78 mg/kg mc.).

Ilość wad wrodzonych po największej dawce była statystycznie istotna w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Jedyną specyficzną wadą obserwowaną u więcej niż jednego płodu były zrosnięte żebra (*fused ribs*), które wystąpiły u 3 płodów (z 3 różnych miotów). U płodów narażanych *in utero* na największą dawkę kwasu 2-metoksypropionowego wystąpiły także przypadki (istotne statystycznie) odchyłeń, obejmujące wadę położenia moczowodu (13 vs 3 w kontroli), opóźnione kostnienie kości gnykowej (47 vs 42 w kontroli), nieregularne kostnienie segmentów mostka (5 vs 1 w kontroli), opóźnione kostnienie kości skokowej (7 vs 0 w kontroli), opóźnione kostnienie paliczek kończyn przednich (9 vs 1 w kontroli). Otrzymane wyniki wskazują, że kwas 2-metoksypropionowy nie wykazuje selektywnego działania tylko na płód, gdyż wszystkie skutki rozwojowe wystąpiły po dawkach wywołujących już toksyczność matczyną (Carney i in. 2003).

Badania w warunkach *in vitro*

Badania toksyczności rozwojowej (teratogenności) zostały przeprowadzone przez Carneya i in. (2003) na kulturach zarodków królika pobranych od ciężarnych samic w 9. dniu ciąży. Kultury zarodków

były inkubowane przez 48 h w obecności 2-metoksypropan-1-olu (0,5 lub 2,0 mM) oraz jego głównego metabolitu – kwasu 2-metoksypropionowego (1 lub 5 mM). Kontrolę dodatnią stanowiła kultura zarodków inkubowanych ze znanym teratogenem – kwasem 2-metoksyoctowym (2-MAA) o stężeniu 5 mM. Rozwój zarodków był oceniany poprzez procent żywych zarodków, procent zarodków z aktywnym obiegiem woreczka żółtkowego, długość głowy, liczbę somitów, ocenę morfologiczną i procent zarodków z wadami rozwojowymi

(*malformation*). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami inkubowanymi z 2-metoksypropanolem a grupą kontrolną dla żadnego parametru rozwoju zarodkowego. Także wszystkie parametry rozwoju zarodków dla obu stężeń kwasu 2-metoksypropionowego były porównywalne z wartościami kontrolnymi. W kontroli dodatniej natomiast 2-MAA indukował poważne skutki we wszystkich parametrach rozwoju zarodków; wszystkie zarodki z tej grupy miały wady wrodzone.

TOKSYKOKINETYKA

2-Metoksypropan-1-ol do organizmu wchłania się drogą pokarmową, przez drogi oddechowe i prawdopodobnie przez skórę.

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących toksykokinetyki czystego/samego 2-metoksypropanolu u ludzi. Jedyne badanie prowadzone na ochotnikach dotyczyło analizy stężeń i wydalonych ilości kwasu 2-metoksypropionowego w moczu po narażeniu inhalacyjnym i/lub przez skórę na PGME, zawierający 0,3% izomeru β (*Devanthery* i in. 2003). Badanie to zostało opisane w podrozdziale „Monitoring biologiczny”.

Wchłanianie, rozmieszczanie, wydalanie

Grupy szczurów F344 (po 3 samce) otrzymywały dożołądkowo 2-metoksypropan-1-ol, znakowany izotopowo ^{14}C w pozycji C-2, w jednorazowych dawkach 1 lub 8,7 mmol/kg mc. (ok. 90 lub 780 mg/kg mc.). W ciągu 48 h po podaniu ok. 70 ÷ 77% radioaktywności zostało wydalone z moczem, a ok. 10 ÷ 17% wydalone z powietrzem wydechowym jako $^{14}\text{CO}_2$. Ilości wydalone z kałem w ciągu 48 h stanowiły 0,8% podanej dawki (po dawce większej) i 1,6% podanej dawki (po dawce mniejszej), natomiast w organizmie pozostało odpowiednio 2,0 i 2,6% podanej dawki. Największą radioaktywność na gram tkanki po 48 h stwierdzono we krwi i skórze; procent całkowitej podanej dawki wynosił (ok.): 0,5% w skórze, 0,2% w wątrobie i poniżej 0,05% w nerkach, mózgu i jądrach (*Miller* i in. 1986).

Grupom liczącym po 3 nieciążarne samice królika New Zealand White podano jedno *per os* 2-metoksypropan-1-ol w dawce 67,5 mg/kg mc.

(0,75 mmol/kg) lub 270 mg/kg mc. (3,0 mmol/razowokg). Dodatkowe 2 grupy dostały kwas 2-metoksypropionowy (metabolit, 2-MPA) w dawce 26 mg/kg mc. (0,25 mmol/kg) lub 78 mg/kg mc. (0,75 mmol/kg). W czasie 0 ÷ 168 h od podania śledzono we krwi stężenia 2-metoksypropan-1-olu i 2-MPA po podaniu 2-metoksypropan-1-olu; oznaczano także stężenia 2-MPA we krwi po podaniu 2-MPA. Wchłanianie 2-metoksypropan-1-olu było bardzo szybkie ($T_{\max} < 1$ h), ulegał on szybkiej przemianie do kwasu 2-metoksypropionowego i po 4 ÷ 8 h od podania jego stężenie było poniżej LOD we krwi (50 ng/g krwi). Wyznaczony półokres zaniku z krwi dla 2-metoksypropan-1-olu wynosił 0,51 lub 0,79 h (odpowiednio dla dawki mniejszej i większej). Maksymalne stężenie metabolitu 2-MPA we krwi występowało po 2,5 h od podania 2-metoksypropan-1-olu; stężenia 2-MPA zanikały wolno i po 168 h od podania były ciągle mierzalne; stąd $T_{1/2}$ wyznaczono na 37 ÷ 38 h, niezależnie od dawki związku macierzystego. Bezpośrednie podanie 2-MPA w dawce 78 mg/kg mc. powodowało praktycznie taki sam przebieg zależności stężenia we krwi od czasu, jaki obserwowano po podaniu 2-metoksypropan-1-olu w dawce 67,5 mg/kg mc. Maksymalne stężenie 2-MPA we krwi wystąpiło w ciągu 2 ÷ 4 h; stężenia te zmniejszały się wolno i 2-MPA był ciągle wykrywany po 144 h od podania. Wyznaczony półokres zaniku 2-MPA z krwi wynosił 33 h po dawce mniejszej oraz 44 h po dawce większej (*Carney* i in. 2003). Otrzymane w tym doświadczeniu parametry kinetyczne dla 2-metoksypropan-1-olu i jego metabolitu (2-MPA) przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Parametry farmakokinetyczne 2-metoksypropan-1-olu i kwasu 2-metoksypropionowego (2-MPA) we krwi królików po podaniu dożołądkowym (Carney i in. 2003)**Table 5.** Pharmacokinetic parameters of 2-metoksypropan-1-ol and 2-methoxypropionic acid (2-MPA) in blood of rabbits following intragastric administration (Carney et al. 2003)

Podany związek	Dawka, mg/kg mc.	Analit	T_{max} , h	C_{max} , mM	AUC, mM·h/L	$T_{1/2}$, h
2-Metoksypropan-1-ol	67,5	2-metoksypropan-1-ol	0,5	0,1	0,13	0,51
	270	2-metoksypropan-1-ol	0,75	1,2	2,67	0,79
2-Metoksypropan-1-ol	67,5	2-MPA	2,5	1,1	46,7	37
	270	2-MPA	2,5	4,2	149,0	38
Kwas 2-metoksypropionowy (2-MPA)	26	2-MPA	2	0,5	19,9	33
	78	2-MPA	4	1,3	52,9	44

Wchłanianie przez skórę

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących wchłaniania 2-metoksypropan-1-olu przez skórę. Na podstawie modeli teoretycznych obliczono, że ilość wchłonięta w ciągu 1 h przez 2 000 cm² skóry wynosi 430 ÷ 2 600 mg. Dane dotyczące skutków ogólnoustrojowych u zwierząt, np. wartość LOEL = 1 800 mg/kg mc. (Ma-Hock i in. 2005) czy wartość NOAEC dla toksyczności matczynej = 1 335 mg/m³ (Hellwig i in. 1994) po ich transformacji na człowieka prowadzą do stężeń 56 lub 88 mg/m³, stąd pobranie przez drogi oddechowe 2-metoksypropan-1-olu w ilości 560 lub 880 mg w ciągu 8 h zmiany roboczej. Oszacowane ilości wchłonięte przez skórę są w zakresie dawek tolerowanych, dla których jednak skutków ogólnoustrojowych nie można wykluczyć, dlatego 2-metoksypropan-1-ol jest substancją wchłaniającą się przez skórę w ilościach mających znaczenie toksykologiczne (Hartwig, MAK 2019).

Metabolizm

Jako pierwszorzędowy alkohol 2-metoksypropan-1-ol jest przede wszystkim utleniany do kwasu 2-metoksypropionowego, prawdopodobnie przy udziale dehydrogenazy alkoholowej/aldehydowej (ADH/ALDH).

Po podaniu szczurom F344 (dożołądkowo) 2-metoksypropan-1-olu, znakowanego węglem ¹⁴C, w dawce ok. 90 lub 780 mg/kg mc. metabolitem stwierdzanym w moczu był kwas 2-metoksypropionowy (2-MPA). W próbach moczu zbieranych w czasie 0 ÷ 12 h po podaniu 2-MPA stanowił 93% całkowitej radioaktywności moczu po dawce więk-

szej oraz 79% po dawce mniejszej. W moczu stwierdzono także obecność glukuronidu 2-metoksypropan-1-olu, który stanowił niezależnie od dawki 3 ÷ 4% całkowitej radioaktywności. Około 10% radioaktywności po dawce większej i ok. 17% po dawce mniejszej zostało wydalone jako ¹⁴CO₂ z powietrzem wydechowym; wyniki te sugerują zależność od dawki różnicę w tym szlaku metabolicznym (Miller i in. 1986).

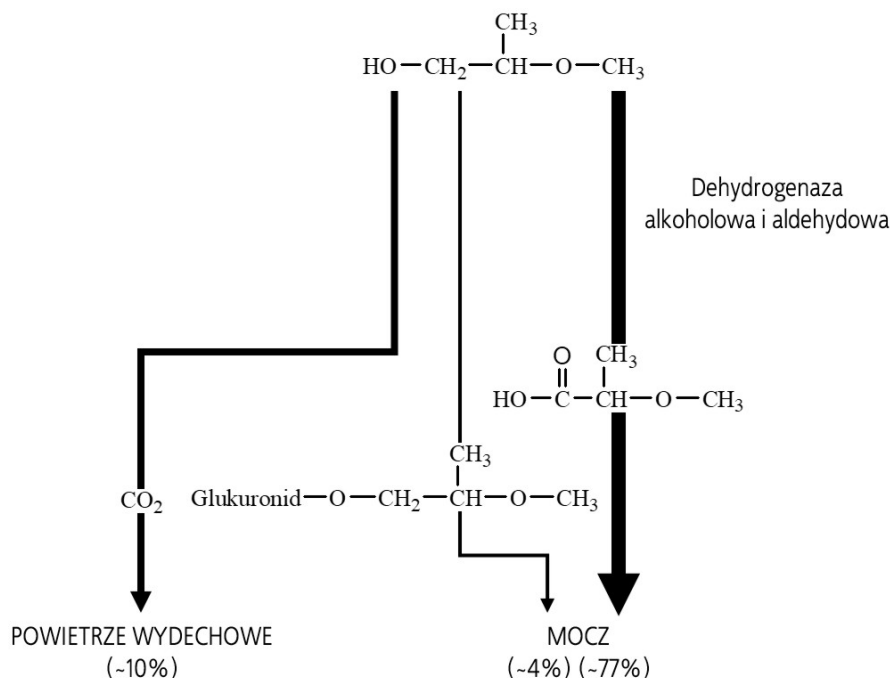
Uproszczony schemat metabolizmu 2-metoksypropan-1-olu przedstawiono na rycinie 2.

Monitoring biologiczny

Stężenie w moczu kwasu 2-metoksypropionowego (2-MPA), głównego metabolitu 2-metoksypropan-1-olu, wydaje się najlepszym markerem narażenia na związek ze względu na: ścisłą zależność z działaniem teratogennym związku macierzystego i/lub jego metabolitu, wydalanie z moczem w dużych ilościach oraz długi półokres wydalania z moczem (ANSES 2019; Johansson 1990).

Anundi i in. (2000) przeprowadzili badania wśród 38 pracowników, zatrudnionych przy usuwaniu graffiti. Pracownicy narażeni byli na α-PGME (o nieznannej zawartości izomeru β, czyli 2-metoksypropan-1-olu) o średnim stężeniu w powietrzu 5,2±6,2 mg/m³; średnia geometryczna stężenie wynosiła 2,82 mg/m³, natomiast maksymalna wartość 32,78 mg/m³. W moczu pracowników (zbieranym na koniec zmiany roboczej) średnie stężenie 2-MPA wynosiło 6,81 μmol/l, czyli 0,71 mg/l.

Ben-Brik i in. (2004) zbierali próby moczu od 109 pracowników komunalnych w Paryżu, z których 54 było narażonych na nieznanne stężenia α-PGME, zawierającego 0,5 ÷ 5% 2-metoksypro-



Ryc. 2. Metabolizm 2-metoksypropan-1-olu u samców szczura (Miller i in. 1986)

Fig. 2. Metabolism of 2-methoxypropan-1-ol in male rats (Miller et al. 1986)

pan-1-olu. Próby moczu pobierano dwukrotnie, na zakończenie tygodnia pracy w odstępach miesięca. Obecność 2-MPA stwierdzono we wszystkich próbach moczu, niezależnie od narażenia na PGME, a stężenia tego metabolitu dochodziły do 5,56 mmol/mol kreatyniny. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach 2-MPA w moczu, zależnych od narażenia. U pracowników narażonych zawodowo na związek stężenia wynosiły $1,24 \pm 0,80$ mmol/mol kreatyniny w moczu (1. pomiar) oraz $1,33 \pm 0,98$ mmol/mol kreatyniny (2. pomiar), natomiast stężenia 2-MPA w moczu osób nienarażonych wynosiły odpowiednio: $1,02 \pm 0,52$ i $1,12 \pm 0,56$ mmol/mol kreatyniny.

Multigner i in. (2007) prowadzili badania stężeń 2-MPA w moczu pracowników komunalnych w Paryżu narażonych na nieznane stężenia PGME, zawierającego do 5% 2-metoksypropan-1-olu (45 osób) oraz nienarażonych na PGME (53 osoby). Mediany stężeń metabolitu 2-MPA wynosiły 1,21 mg/g kreatyniny (zakres < LOD - 5,14) u pracowników narażonych oraz 1,12 mg/g kreatyniny (zakres < LOD - 2,5) u pracowników nienarażonych na PGME.

Crucq i Pereira (2016) prowadzili badania wśród lakierników samochodowych, narażonych na PGME o nieznanym poziomie zawartości 2-metoksypro-

pan-1-olu. Pobrano 46 prób moczu, 2-MPA wykryto w moczu u 91% lakierników; średnie stężenie wynosiło 0,35 mg/l (mediana 0,13 mg/l), a wartość maksymalna – 2,63 mg/l.

Kwas 2-metoksypropionowy (2-MPA) wykrywano także w moczu populacji generalnej oraz w moczu ciężarnych kobiet.

Badania wśród populacji generalnej Niemiec przeprowadzili inni naukowcy (Fromme i in. 2012), pobierając próby moczu od 44 osób (31 kobiet i 13 mężczyzn). W 34% prób stwierdzono obecność 2-MPA o stężeniu większym niż 0,01 mg/l (LOQ), mediana wynosiła 0,01 mg/g kreatyniny, a maksymalne stężenie 0,13 mg/g kreatyniny. Podobne badania w populacji generalnej we Francji przeprowadzili w latach 2008-2010 Nisse i in. (2017). Kwas 2-metoksypropionowy o stężeniu powyżej 0,01 mg/l stwierdzono w 70% prób moczu, zebranych od 120 osób.

Badania moczu przeprowadzone we Francji w latach 2002-2006 (wśród 3 421 kobiet ciężarnych) również wykazały obecność kwasu 2-metoksypropionowego. W badaniu pilotażowym Labat i in. (2008) stwierdzili, że w 22,5% (45/200) prób moczu znajduje się 2-MPA w ilości powyżej 0,05 mg/l (LOQ); średnia geometryczna wynosiła 0,43 mg/g kreatyniny, wartość

maksymalna – 8,75 mg/g kreatyniny. *Cordier* i in. (2012) u 5% (30/580) ciężarnych kobiet z grupy kontrolnej stwierdzili 2-MPA o stężeniu powyżej 0,05 mg/l (LOD), z maksymalną wartością 0,72 mg/l. Podobne wartości stężeń 2-MPA w moczu kobiet ciężarnych (z populacji generalnej) stwierdzili *Garlantezec* i in. (2012). W 6,9% (31/451) prób moczu 2-MPA był obecny o stężeniu powyżej LOD (0,05 mg/L), a maksymalne stężenie wynosiło 0,72 mg/l. Późniejsze badanie (*Garlantezec* i in. 2013) dało podobne wyniki: 5,6% (29/519) prób moczu zawierało 2-MPA o stężeniach powyżej LOD (0,05 mg/l), natomiast maksymalne stężenie wynosiło 0,76 mg/l. Także *Warembourg* i in. (2017) stwierdzili obecność 2-MPA powyżej LOD (0,05 mg/l) w moczu kobiet ciężarnych z dwóch kohort: EDEN (próby moczu przed końcem 24. tygodnia ciąży, $n = 67$) i PELAGIE (próby przed końcem 19. tygodnia ciąży, $n = 48$). W kohorcie EDEN w 25,4% (17/67) prób moczu stwierdzono obecność 2-MPA z maksymalną wartością 0,83 mg/l, natomiast w kohorcie PELAGIE tylko 1/48 (2,1%) próba moczu zawierała 2-MPA o stężeniu 0,75 mg/l.

Devanthery i in. (2003) analizowali obecność kwasu 2-metoksypropionowego w moczu ochotników narażanych na PGME zawierający 0,3% izomeru 2-metoksypropan-1-olu. Ochotników, 6 zdrowych mężczyzn, narażano na pary PGME o stężeniach: 56; 187 oraz 337 mg/m³ (15; 50 oraz 90 ppm) przez 6 h w dwóch reżimach – narażenie inhalacyjne + skóra lub narażenie tylko przez skórę przy ochronie dróg oddechowych. Badano także wchłanianie przez skórę ciekłego 10-procentowego roztworu PGME (zanurzenie jednej dłoni przez 30 min lub 1 h) lub 30-procentowego roztworu (zanurzenie jednej dłoni przez 1 h). Stężenia kwasu 2-metoksypropionowego w moczu przed rozpoczęciem narażenia wahały się od poniżej LOD (0,10 mg/l) do 0,30 mg/l. Narażenie ochotni-

ków na najmniejsze stężenie (przy narażeniu inhalacyjnym i dermalnym) oraz narażenie na wszystkie stężenia tylko przez skórę nie prowadziły do zwiększenia stężenia 2-MPA w moczu powyżej 0,30 mg/l. Narażenie na PGME w dwóch większych stężeniach powodowało wzrost stężenia 2-MPA w moczu ochotników; największe stężenia wystąpiły bezpośrednio po zakończeniu narażenia (w 6. godzinie) i wynosiły średnio 2,21±0,35 mg/l po narażeniu na stężenie 337 mg/m³ oraz 0,73±0,12 mg/L po narażeniu na stężenie 187 mg/m³. Skumulowana ilość 2-MPA, wydalonego z moczem w ciągu doby, wynosiła odpowiednio 1,42 oraz 0,91 mg. Po narażeniu na ciekły 10-procentowy PGME przez 0,5 lub 1 h stężenia 2-MPA w moczu wahały się od poniżej LOD do 2,10 mg/L.

Autorzy tej pracy przeprowadzili symulację pobrania 2-metoksypropan-1-olu przez drogi oddechowe przy narażeniu na α -PGME (99,7%) i porównali do danych uzyskanych u ochotników. Zakładając wchłanianie w drogach oddechowych na 70% i całkowitą objętość oddechową w czasie ekspozycji na 2,5 m³, teoretyczne pobranie 2-metoksypropan-1-olu wynosi 0,98 i 1,86 mg dla narażenia odpowiednio na stężenie 187 lub 337 mg/m³ α -PGME (99,7%). Odpowiednie średnie wydalanie całkowitego 2-MPA z moczem przez 20 h u ochotników wynosiło 0,91 i 1,42 mg. Biorąc pod uwagę wydalanie przed narażeniem (0,15 mg/l) oraz średnią objętość moczu (1,6 l/dobę) obliczono, że 0,24 mg nie pochodzi z 2-metoksypropan-1-olu, zawartego w α -PGME; skorygowane ilości 2-MPA wydalone z moczem wynosiły 0,67 lub 1,18 mg. Reasumując stwierdzono, że procent eliminacji z moczem wynosi 68 ÷ 63% i jest porównywalny z danymi, dotyczącymi wydalania u szczurów, które wynosiło 68% w doświadczeniu (*Miller* i in. 1986).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Przyjmuje się, że kwas 2-metoksypropionowy, główny metabolit 2-metoksypropanol-1-olu oraz octanu 2-metoksypropan-1-olu, jest odpowiedzialny za toksyczność rozwojową tych związków, chociaż dokładny mechanizm tego działania nie jest znany (ECETOC 2005; *Hellwig* i in. 1994).

Postulowano różne mechanizmy działania metabolitów, będących alkoksykwasami, zwłaszcza kwasów metoksyoctowego (MAA) i etoksyoctowego (EAA), znanych związków teratogennych. Mechanizmy te obejmowały, m.in.: oddziaływanie na syntezę DNA, zaburzenia cyklu Krebsa, acety-

lację histonów rdzeniowych (*core histone*) i apoptozę (Dayan, Hales 2014; Warembourg i in. 2017).

Wykazano także, że alkoksykwasy zaburzają szlak sygnalizacji receptorów jądrowych poprzez

redukcję endogennych receptorów estrogenowych alfa oraz osłabienie stymulowanej estrogenowo ekspresji genów w macicy (Henley i in. 2009; Warembourg i in. 2017).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat łącznego narażenia na 2-meto-

ksypropan-1-ol i inne związki chemiczne (o znaczeniu przemysłowym).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane dotyczące toksycznego wpływu 2-metoksypropan-1-olu na ludzi nie pozwalają na wyprowadzenie zależności dawka-skutek.

2-Metoksypropan-1-ol jest związkiem nieklasyfikowanym pod kątem toksyczności ostrej (dożołądkowe LD₅₀ dla szczurów wynosi > 5 000 mg/kg mc.).

Podanie zwierzętom dużych dawek lub narażenie na duże stężenia prowadziło do poniższych skutków układowych/ogólnoustrojowych:

Szczury

- 1 · 5 000 mg/kg mc. – zła kondycja, objawy działania drażniącego na drogi oddechowe,
- 10 · 1 800 mg/kg mc. – łagodna anemia (zmniejszenie wartości hematokrytu),
- 1 · 6 000 mg/m³ (4 h) – brak skutków,
- 10 · 7 500 mg/m³ (6 h/dzień; GD 6. ÷ 15.) – łagodna sedacja,
- 10 · 11 250 mg/m³ (6 h/dzień; GD 6. ÷ 15.) – działanie drażniące na drogi oddechowe;

Króliki

- 13 · 2 020 mg/m³ (6 h/dzień; GD 6. ÷ 18.) – zmniejszenie masy i przyrostu masy ciała.

Krytycznym skutkiem działania 2-metoksypropan-1-olu jest toksyczność rozwojowa, w tym działanie teratogenne obserwowane u szczurów, a zwłaszcza królików. W tabeli 6. zestawiono wartości stężeń, przy których obserwowano toksyczność rozwojową i toksyczność matczyną oraz wartości dawek metabolitu, który prawdopodobnie jest odpowiedzialny za te skutki.

W badaniach toksyczności prenatalnej 2-metoksypropan-1-ol wykazywał dużo silniejsze działanie u królików niż u szczurów. Tę różnicę gatunkową można częściowo wyjaśnić bardzo długim półokresem wydalania metabolitu ($T_{1/2} > 33$ h), kwasu 2-metoksypropionowego u królików (Carney i in. 2003; Ma-Hock i in. 2005).

Tabela 6. Zestawienie wartości NOAEL i LOAEL (NOAEC i LOAEC) obserwowanych w badaniach toksyczności rozwojowej u zwierząt doświadczalnych**Table 6.** Summary of NOAEL and LOAEL (NOAEC and LOAEC) values observed in the animal developmental toxicity studies

Gatunek, liczba zwierząt w grupie	Związek badany, droga podania	Dawka/stężenie, czas narażenia	Toksyczność rozwojowa		Toksyczność matczyzna		Piśmiennictwo
			NOAEL / NOAEC	LOAEL / LOAEC	NOAEL / NOAEC	LOAEL / LOAEC	
Szczury Wistar, 5/grupę	2-metoksypropan-1-ol, inhalacyjna	3 750 ÷ 11 250 mg/m ³ , GD 6. ÷ 15.		3 750 mg/m ³	3 750 mg/m ³		BASF 1985; 1986
Króliki Himalayan, 12/grupę	2-metoksypropan-1-ol, inhalacyjna	535 ÷ 2 020 mg/m ³ , 6 h/dzień, GD 6. ÷ 18.		535 mg/m ³	1 335 mg/m ³		Hellwig i in. 1994
Króliki New Zealand, 20/grupę	2-MPA, dożołądkowa	10 ÷ 78 mg/kg mc., GD 7. ÷ 19.	26 mg/kg mc.		10 mg/kg mc.		Carney i in. 2003

Objaśnienie: GD (*gestation day*) – dzień ciąży.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W USA żadna z agencji (ACGIH, OSHA, NIOSH) nie ustaliła wartości normatywów higienicznych dla 2-metoksypropan-1-olu (ACGIH 2018).

W Niemczech (DFG) ustalono normatyw MAK dla 2-metoksypropan-1-olu na poziomie 19 mg/m³ (5 ppm). Wartość chwilową STEL określono jako I(2), substancja kategorii I o działaniu miejscowo drażniącym i o współczynniku 2, czyli dopuszczalnego stężenia 2 razy wartość MAK (38 mg/m³, 10 ppm), 4 razy w ciągu zmiany roboczej przez 15 min w odstępie 1 h. Jednocześnie związek ten zaliczono do grupy B, czyli związków o spodziewanym działaniu na zarodek i płód, oraz związek wchłaniający się przez skórę (H), (Hartwig, MAK 2019).

Wartość normatywu w Niemczech (5 ppm, 19 mg/m³) ustalono w 2001 r. na podstawie analogii z 2-etoksyetanolem, dla którego jednak ostatnio

zmniejszono wartość MAK do 2 ppm. Dlatego porównano wartość MAK (5 ppm) z istniejącymi danymi, dotyczącymi toksyczności 2-metoksypropanolu u zwierząt, przy zastosowaniu nowego sposobu ekstrapolacji danych ze zwierząt na ludzi. Stwierdzono, że istniejąca wartość MAK jest wystarczająca i utrzymano ją w mocy (Hartwig, MAK 2019).

W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem MRPiPS z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.), nie ustalono wartości NDS w środowisku pracy dla 2-metoksypropan-1-olu.

Istniejące wartości normatywów higienicznych 2-metoksypropan-1-olu w innych państwach przedstawiono w tabeli 7. Brak jest danych, w jakich latach i na jakiej podstawie wartości te były ustalone.

Tabela 7. Wartości normatywów higienicznych 2-metoksypropan-1-olu przyjęte w różnych państwach (GESTIS 2020)**Table 7.** Values of occupational exposure limits to 2-metoksypropan-1-ol adopted in various countries (GESTIS 2020)

Państwo	Wartość dopuszczalna 8-godzinna w środowisku pracy, mg/m ³	Wartość chwilowa w środowisku pracy, mg/m ³
Austria	75	300
Dania	75	150
Hiszpania	75	–
Szwajcaria	19	152
Niemcy	19	38

Dopuszczalne stężenie biologiczne

Jakkolwiek w żadnym z państw nie ustalono wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego dla 2-metoksypropan-1-olu, to francuska agencja ANSES (2019) zaproponowała przyjęcie stężenia kwasu 2-metoksypropionowego w moczu wynoszącego 0,02 mg/l jako dopuszczalnej wartości biologicznej (BLV – *biological limit value*). Propozycję tę ustalono na podstawie wyników badań *Cordiera* i in. (2012), w których wykazano istotny statystycznie wzrost występowania wad wrodzonych u dzieci matek narażonych na 2-metoksypropan-1-ol mimo niewielkich poziomów metabolitu oznaczanego w moczu. Na podstawie wyników badań czułość metody (LOQ = 0,05 mg/l) pomiaru kwasu 2-metoksypropionowego w moczu przyjęto jako wartość LOAEL dla skutków rozwojowych (wady wrodzone – malformacje) 2-metoksypropan-1-olu. Ponieważ kobiety ciężarne są najbardziej wrażliwą grupą dla obliczenia wartości DSB/BLV, nie zastosowano współczynnika związanego z wrażliwością osobniczą. Po zastosowaniu współczynnika przejścia LOAEL/NOAEL, równego 3, zalecana dopuszczalna wartość w materiale biologicznym wynosi 0,017 mg/l, w zaokrągleniu 0,02 mg/l. Jako dopuszczalne stężenie biologiczne dla 2-metoksypropan-1-olu zarekomendowano stężenie 0,02 mg/l kwasu 2-metoksypropionowego w moczu, pobieranym na zakończenie zmiany roboczej (ANSES 2019).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Jako podstawę do zaproponowania wartości NDS dla 2-metoksypropan-1-olu przyjęto toksyczność ogólnoustrojową obserwowaną u samic królika himalajskiego (*Hellwig* i in. 1994). Do obliczenia wartości NDS dla 2-metoksypropan-1-olu przyjęto stężenie 1 335 mg/m³, które uznano za wartość NOAEC dla ciężarnych samic królika.

Wartość NDS dla 2-metoksypropan-1-olu obliczono ze wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E},$$

gdzie:

- A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej,
- B = 3 – różnice międzygatunkowe (badanie na ciężarnych królikach),

- C = 2 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (doświadczenie trwało 13 dni),
- D = 1 – zastosowano wartość NOAEC,
- E = 5 – kompletność danych, brak danych o skutkach u ludzi, toksyczność ogólnoustrojowa.

Po podstawieniu do wzoru uzyskuje się odpowiednią wartość NDS:

$$NDS = \frac{1\,335\text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 5} = 22,25\text{ mg/m}^3.$$

Ponieważ narażenie przez skórę może mieć znaczny udział w ilości 2-metoksypropan-1-olu pobranej przez pracowników, wymagana jest notacja „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową). W Niemczech i w Szwajcarii ustalono wartość dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy (NDS) na poziomie 19 mg/m³. Zaproponowana wartość NDS 2-metoksypropan-1-olu to stężenie 20 mg/m³.

2-Metoksypropanol jest związkiem drażniącym, co znalazło wyraz w przyjętej klasyfikacji (Skin Irrit. 2, Eye Dam. 1). Przyjęto zatem wartość chwilową NDS_{Ch} na poziomie 2 · NDS, czyli 40 mg/m³. Przyjęto również oznakowanie substancji literą „I” (substancja o działaniu drażniącym).

Nie znaleziono podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB). Propozycja oparcia wartości DSB (czy BLV) o stężenie kwasu 2-metoksypropionowego w moczu (ANSES 2019) jest obciążona dużym marginesem niepewności. Duże stężenia kwasu 2-metoksypropionowego w moczu (przekraczające proponowaną wartość 0,02 mg/l) obserwowano nie tylko u osób narażonych na działanie 2-metoksypropan-1-olu, lecz także w grupach kontrolnych, w populacji generalnej oraz w moczu kobiet ciężarnych.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2018). Guide to occupational exposure values.
- ANSES (2019). Collective expert appraisal: summary and conclusions regarding the "expert appraisal on recommending occupational exposure limits for chemical agents". On the evaluation of biomarkers of exposure and recommendation for biological limit values for 2-methoxypropanol (1PG2ME or PGME_β; CAS 1589-47-5) and 2-methoxypropyl acetate (1PG2MEA or PGMA_β; CAS 70657-70-4). Request No2012-SA-0073 OEL permanent mission.
- Anundi H., Langworth S., Johanson G., Lind M.L., Akesson B., Friis L. i in. (2000). Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 561–569.
- BASF AG (1979a). Bericht uber die gewerbetoxikologische Grundprufung von 2-Methoxypropanol-1 (German). BASF Gewerbehygiene und Toxikologie, unpublished report [cyt. za: Hartwig, MAK 2019].
- BASF AG (1979b). Bericht uber die Bestimmung der akuten Inhalationstoxizitat LC50 von 2-Methoxypropanol-1 bei 4 stundiger Exposition an Sprague-Dawley Ratten (German). BASF Gewerbehygiene und Toxikologie, unpublished report [cyt. za: Hartwig, MAK 2019].
- BASF AG (1985). Pränatale Toxizität: Untersuchungen mit 2-methoxypropylacetat-1, 1-methoxypropanol-2 und 2-methoxypropanol-1 (vorläufige Auswertung, Zusammenfassung, Tabellen), (German). BASF Gewerbehygiene und Toxikologie, unpublished report [cyt. za: Hartwig, MAK 2019].
- BASF AG (1986). Prenatal toxicity investigation of 2-methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits and 2-methoxypropanol-1 in rats. BASF Department of Toxicology, unpublished report [cyt. za: Hartwig, MAK 2019].
- BASF AG (1992). Report on the study of 2-methoxypropanol-1 in the Ames test. BASF AG, Abteilung Toxikologie, Project No: 40M0233/914137, unpublished report [cyt. za: Hartwig, MAK 2019].
- Ben-Brik E., Jerome L., Arnaud I., Yous S., Labat L., Haguenoer J.M., Multigner L. (2004). Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 368–372.
- Carney E.W., Pottenger L.H., Johnson K.A., Liberacki A.B., Tornesi B., Dryzga M.D., Hansen S.C., Breslin W.J. (2003). Significance of 2-methoxypropionic acid formed from β-propylene glycol monomethyl ether: integration of pharmacokinetic and developmental toxicity assessment in rabbits. *Toxicol. Sci.* 71, 217–228.
- Cordier S., Garlantezec R., Labat L., Rouget F., Monfort C., Bonvallot N., Roig B., Pulkkinen J., Chevrier C., Multigner L. (2012). Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 23(6), 806–812.
- Crucq S., Pereira L. (2016). Suivi de l'acide 2-methoxypropionique urinaire, marqueur de l'exposition au 2-methoxy-1-propanol, agent reprotoxique present dans les peintures industrielles (French). *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 77, 475–476.
- Dayan C., Hales B.F. (2014). Effects of ethylene glycol monomethyl ether and its metabolite, 2-methoxyacetic acid on organogenesis stage mouse limbs in vitro. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 101, 254–261 [cyt. za: Warembourg i in. 2017].
- Devanthery A., Berode M., Droz P.O., Pulkkinen J. (2003). Propylene glycol monomethyl ether occupational exposure (PGME). Analysis of 2-methoxypropionic acid in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 151–155.
- ECC Canada, Environment and Climate Change Canada (2009). Screening assessment for the challenge 1-propanol, 2-methoxy (2-methoxypropanol).
- ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (2005). The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition). Technical Report No 95, ECETOC, Brussels, Belgium.
- ECHA (2020). 2-Methoxypropanol – substance information [dostęp: 10.03.2020; <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.014.960>].
- Environment Canada (2009). Proposed risk management approach for 1-propanol, 2-methoxy (2-methoxypropanol). Environment Canada, Health Canada.
- Fromme H., Nitschke L., Boehmer S., Kiranoglu M., Göen T. for the HBMnet (2012). Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere* 90, 2714–2721.
- Garlantezec R., Multigner L., Labat L., Bonvallot N., Pulkkinen J., Dananche B., Monfort C., Rouget F., Cordier S. (2012). Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvent during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup. Environ. Med.* 69, 62–70.
- Garlantezec R., Warembourg C., Monfort C., Labat L., Pulkkinen J., Bonvallot N., Multigner L., Chevrier C., Cordier S. (2013). Urinary Glycol Ether Metabolites in women and time to pregnancy: The PELAGIE cohort. *Environ. Health Persp.* 121(10), 1167–1173.
- GESTIS (2020). International Limit Values [dostęp: 10.03.2020; <https://linitvalue.ifa.dguv.de/>].

- Hartwig A., MAK Commission (2019). 2-Methoxypropanol-1/2-methoxypropan-1-ol. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Vol. 4, No 2, 437–450.
- Hellwig J., Klimisch H.J., Jackh R. (1994). Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23(4), 608–613.
- Henley D.V., Mueller S., Korach K.S. (2009). The short-chain fatty acid methoxyacetic acid disrupts endogenous estrogen receptor-alpha-mediated signaling. *Environ. Health Perspect.* 117, 1702–1706.
- IFA GESTIS (2020). 2-Methoxypropanol. GESTIS Substance Database [dostęp: 10.03.2020].
- Johanson G. (1990). NEG and NIOSH basis for an occupational health standard: propylene glycol ethers and their acetates. NIOSH Pub No 91–103.
- Labat L., Humbert L., Dehon B., Multinger L., Garantezec R., Nisse C. i in. (2008). Dosage des metabolites urinaires des ethers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplee a la spectrometrie de masse (French). *Ann. Toxicol. Anal.* 20, 227–232.
- Ma-Hock L., Klimisch H.J., Gembardt C., Deckardt K., Jackh R. (2005). Investigations on the subchronic toxicity of 2-methoxypropanol-1(acetate) in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 24(2), 95–99.
- Miller R.R., Langvardt P.W., Calhoun L.L., Yahrmack M.A. (1986). Metabolism and disposition of propylene glycol monomethyl ether (PGME) beta isomer in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83(1), 170–177.
- Multigner L., Ben Brik E., Arnaud I., Haguenore J.M., Jouanet P., Auger J., Eustache F. (2007). Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup. Environ. Med.* 64, 467–473.
- Nisse C., Labat L., Thomas J., Leroyer A. (2017). Caracterisation de l'exposition aux ethers de glycol d'un echantillon de population generale du Nord-Pas-de-Calais par biometrologie urinaire (French). *Toxicologie Analytique et Clinique* 29, 418–440.
- PubChem (2020). 2-Methoxy-1-propanol [dostęp: 16.03.2020; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Methoxy-1-propanol>].
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286 ze zm. [Polish legal act].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenia (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE 2008 (L353) ze zm. [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. Dz. Urz. UE L396 z dnia 30.12.2006, s. 1, z późn. zmianami.
- Starek-Świechowicz B., Starek A. (2015). Etery glikolu etylenowego i glikolu propylenowego – toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa [Ethylene glycol and propylene glycol ethers – reproductive and developmental toxicity]. *Med. Pracy* 66, 725–737.
- Warembourg C., Botton B., Lelong N., Rouget F., Khoshnood B., Le Gleau F., Monfort C., Labat L., Pierre F., Heude B., Slama R., Multinger L., Charles M.A., Cordier S., Garlantezec R. (2017). Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Occup. Environ. Med.* 75, 59–65.

Adres do korespondencji/Contact details:
prof. dr hab. n. med. ANNA KILANOWICZ-SAPOTA
e-mail: anna.kilanowicz@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 2-METOKSYPROPAN-1-OL

dr n. med. Marcin Rybacki
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 skórę i spojówki.
Badania pomocnicze: brak.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki.
Badania pomocnicze: brak.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 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 skórę i spojówki.
Badania pomocnicze: brak.

Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym w narażeniu na 2-metoksypropan-1-ol jest układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 2-metoksypropan-1-ol są zmiany skórne wywołane działaniem drażniącym oraz cięża.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

