

mgr MAŁGORZATA  
GOŁOFIT-SZYMCZAK  
Centralny Instytut Ochrony Pracy –  
Państwowy Instytut Badawczy  
00-701 Warszawa  
ul. Czerniakowska 16

# 2-Etyloheksan-1-ol

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 160 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 320 mg/m<sup>3</sup>

NDSP: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.09.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

---

**Słowa kluczowe:** 2-etyloheksan-1-ol, działanie drażniące, wartość NDS i NDSCh.

**Key words:** 2-ethyl-1-hexanol, irritation, MAC (TWA) and MAC (STEL) values.

2-Etyloheksan-1-ol (EH) jest bezbarwną cieczą o zapachu słabym, słodkim, podobnym do zapachu róży. Stosowany jest głównie do otrzymywania niskolotnych estrów używanych jako plastyfikatory do zmiękczenia polichlorku winylu, a także jest stosowany do produkcji nitrocelulozy, farb, lakierów, gumy i papieru.

Narażenie zawodowe na EH dotyczy osób zatrudnionych przy produkcji i przetwarzaniu plastyfikowanego polichlorku winylu. Ze względu na powszechne zastosowanie EH ocenia się, że liczba osób narażonych na działanie związku w Polsce może wynosić kilka tysięcy.

Głównymi drogami narażenia na EH w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. Główne objawy szkodliwego działania EH to zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (ból i zawroty głowy, zaburzenia równowagi i zorności ruchowej, utrata przytomności), a także nudności, wymioty, biegunka, kaszel i uczucie duszności. 2-Etyloheksan-1-ol w postaci par lub cieczy działa drażniąco na skórę, oczy i górne drogi oddechowe. W piśmiennictwie nie znaleziono opisu klinicznego zatrucia ostrego EH.

W następstwie powtarzanego lub przewlekłego narażenia na EH może dojść do podrażnienia górnych dróg oddechowych, reakcji alergicznych obejmujących zapalenie skóry lub zapalenie spojówek.

---

\* Zaproponowane wartości NDS i NDSCh 2-etyloheksan-1-olu zostały przekazane ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metoda oznaczania stężenia 2-etyloheksan-1-olu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2004, nr 4(42).

2-Etyloheksan-1-ol wchłania się do organizmu przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy oraz skórę i jest w znacznej większości szybko wydalany w postaci metabolitów wraz z moczem.

Narządami krytycznymi działania toksycznego EH u gryzoni w zależności od drogi podania były: wątroba, nerki, ośrodkowy układ nerwowy, błony śluzowe układu oddechowego i pokarmowego.

Przeprowadzone badania działania mutagennego EH wykazały, że związek ten nie ma zdolności wywoływania uszkodzeń genetycznych w organizmach prokariotycznych i eukariotycznych in vitro i in vivo.

EH nie wykazuje działania embriotoksycznego, teratogennego i nie ma wpływu na rozrodczość po podaniu drogą dożołądkową, po narażeniu inhalacyjnym i po naniesieniu na skórę.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na myszach i szczurach stwierdzono, że EH nie wykazuje działania rakotwórczego.

W Polsce nie ustalono dotąd wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-etyloheksan-1-olu. W Niemczech zalecono wartość MAC na poziomie  $270 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm).

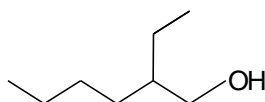
Proponuje się ustalenie wartości NDS 2-etyloheksan-1-olu wynoszącej  $160 \text{ mg/m}^3$  oraz wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) wynoszącej  $320 \text{ mg/m}^3$ . Nie ma podstaw do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) 2-etyloheksan-1-olu.

Wartości normatywne 2-etyloheksan-1-olu proponujemy oznakować także literą „I” informującą, że substancja działa drażniąco.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

**Ogólna charakterystyka substancji** (Chemindex 2001; Genium's 1999; NIOSH 2002; HSDB 2003; Richardson 1993; RTECS 2002; Sax, Levis 2000):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna (IUPAC) 2-etyloheksan-1-ol
- numer CAS 104-76-7
- numer indeksowy –
- numer RTECS MP0350000
- numer WE 203-234-3
- synonimy: 2-etyloheksanol, etyloheksanol, alkohol 2-etyloheksylowy, 2-etylo-2-heksan-1-ol, alkohol oktylowy i oktanol.

**Właściwości fizykochemiczne** (CHEMINFO 2003; NTP 1988; Genium's 1999; NIOSH 2002; HSDB 2003; RTECS 2002; TOXNET 2003; Dictionary 1994; Sax, Levis 2000):

- postać bezbarwna ciecz
- zapach substancja o słabym, słodkim, kwiatowym zapachu, podobnym do zapachu róży
- masa cząsteczkowa 130,22
- temperatura topnienia  $-76 \text{ }^\circ\text{C}$

– temperatura wrzenia	184,34 °C
– prężność pary	0,007 kPa (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	4,49
– gęstość względna (woda = 1)	0,8344
– gęstość pary nasyconej	1,2 kg/m <sup>3</sup> (0,007%), (w temp. 20 °C)
– współczynnik podziału n-oktanol/woda	log K <sub>ow</sub> = 2,73
– temperatura zapłonu	81 °C
– temperatura samozapłonu	231 °C
– granice wybuchowości:	0,88% (dolna); 9,7% (górna)
– masa cząsteczkowa	130,22
– lepkość	9,8 cP (w temp. 20 °C)
– stabilność:	substancja stabilna w roztworach wodnych, w DMSO, 95-procentowym etanolu lub acetonie przez 24 h w warunkach laboratoryjnych; ulega rozkładowi pod wpływem środków silnie utleniających i mocnych kwasów
– rozpuszczalność:	substancja słabo rozpuszczalna w wodzie (0,1 g/100ml w temp. 18 °C), dobrze rozpuszczalna w etanolu (≥ 100 mg/ml w temp. 18 °C), acetonie (≥ 100 mg/ml w temp. 18 °C), alkoholu, benzenie, chloroformie, DMSO (≥ 100 mg/ml w temp. 18 °C), eterze i innych rozpuszczalnikach organicznych
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C):	1 ppm ≈ 5,32 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,188 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie – 2-etyloheksan-1-ol nie jest umieszczony w wykazie substancji niebezpiecznych zgodnie z załącznikiem do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 3 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 199, poz. 1948).

**Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe** (TOXNET 2003; Patty's... 1982; BASF 2003; HSDB 2003)

2-Etyloheksan-1-ol (EH) jest stosowany głównie do otrzymywania niskolotnych estrów używanych jako plastyfikatory do zmiękczenia polichlorku winylu (PCW). Jest również składnikiem mieszanin rozpuszczalników, wykorzystywanych do produkcji nitrocelulozy, farb i lakierów. EH stosowany jako dodatek do mieszanki paliwowej silników Diesla zmniejszał emisję spalin, a jako dodatek do olejów smarowych zwiększał ich wydajność. EH jest używany do produkcji gumy i papieru, a także stosowany w fotografii, w przemyśle włókienniczym oraz w pralniach jako środek do czyszczenia na sucho. Związek jest dodawany do żywności jako środek poprawiający smak i zapach.

2-Etyloheksan-1-ol jest otrzymywany w 4 etapach: 1. – kondensacja aldolowa butyraldehydu; 2. – rozdzielanie roztworu po reakcji; 3. – uwodornienie produktu pośredniego 2-etylo-2-heksenu w temperaturze 200 °C w obecności niklu lub miedzi jako katalizatora i 4. – frakcjonowanie i otrzymanie EH (HSDB 2003).

Narażenie zawodowe na EH dotyczy osób zatrudnionych przy jego produkcji oraz stosowaniu: produkcji plastyfikowanego polichloru winylu (PCW), procesów przetwórstwa plastyfikowanego PCW (spawania folii stosowanej do pakowania produktów spożywczych, powlekania kabli elektrycznych, produkcji płytek i wykładzin podłogowych oraz odzieży ochronnej, np. odzieży powlekanej dla górników, a także produkcji sprzętu medycznego, np. cewników czy spodów do obuwia (Pośniak i in. 1999). Badania prowadzone przez Pośniak i in. (1999) dotyczące oceny narażenia pracowników na szkodliwe substancje chemiczne emitowane w procesie przetwórstwa tworzyw polistyrenowych oraz tworzyw poliuretanowych wykazały obecność EH na badanych stanowiskach pracy. Próbkę powietrza do badań pobierano w strefie oddychania pracowników obsługujących wtryskarki lub wytłaczarki, stosując zasady dozymetrii indywidualnej. Średnie stężenie ważone EH w powietrzu na stanowiskach pracowników obsługujących wytłaczarki wynosiło w zależności od rodzaju polichloru winylu: 2,42; 7,90 lub 5,11 mg/m<sup>3</sup>, natomiast na stanowiskach pracowników obsługujących wtryskarki w trakcie produkcji spodów do obuwia: 11,0; 10,37 lub 1,65 mg/m<sup>3</sup>. Ze względu na powszechne zastosowanie EH ocenia się, że liczba osób narażonych na działanie związku w Polsce może wynosić kilka tysięcy.

Według NIOSH na działanie związku w latach 1981-1983 było narażonych w USA 33 621 pracowników.

W środowisku naturalnym związek występuje jako lotny składnik roślin i owoców. Wykryto go w brzoskwiniach, borówkach, winogronach, śliwkach, jabłkach i nektarynach oraz w kukurydzy, herbacie, ryżu i tytoniu (NTP 1988). EH występuje również naturalnie w małżach i omułkach *Mytilus edulis*, a także może uwalniać się do środowiska naturalnego podczas chlorowania wody i ścieków. Związek jest emitowany przez wykładziny podłogowe wykonane z poliamidów na podłożu lateksowym i silikonowym lub wykładziny nylonowe na podłożu poliwinylowym. W latach 1985-1986 w Niemczech przeprowadzono badania jakości powietrza wewnętrznego w 230 budynkach mieszkalnych. Stężenie EH w powietrzu wewnętrznym wynosiło  $1 \div 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (HSDB 2002).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono klinicznego opisu zatrucia ostrego 2-etyloheksan-1-olem.

Podstawowymi drogami narażenia na EH w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. Główne objawy szkodliwego działania EH to zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (ból i zawroty głowy, zaburzenia równowagi i zborności ruchowej, utrata przytomności), a ponadto takie objawy, jak: nudności, wymioty, biegunka, kaszel i uczucie duszności.

2-Etyloheksan-1-ol w postaci par lub cieczy działa drażniąco na skórę, oczy i górne drogi oddechowe (HSDB 2003; NTP 1988). Dawka śmiertelna EH dla człowieka po podaniu doustnym wynosi  $0,5 \div 5 \text{ g}/\text{kg m.c.}$  (HSDB 2003).

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Przewlekłe narażenie na 2-etyloheksan-1-ol może być przyczyną reakcji alergicznych w obrębie skóry lub spojówek (NTP 1988).

U pracowników zatrudnionych w laboratorium chemicznym narażonych na działanie EH przez skórę i drogą inhalacyjną (stężenie EH i czasu narażenia nie podano) obserwowano

bóle i zawroty głowy, zmęczenie oraz łagodny spadek ciśnienia tętniczego krwi (HSDB 2002). Uzyskane obserwacje nie są miarodajne, ze względu na fakt, że pracownicy byli narażeni na EH łącznie z innymi związkami chemicznymi.

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych z zakresu epidemiologicznego działania 2-etyloheksan-1-olu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 2-etyloheksan-1-olu ustalone w badaniach na zwierzętach doświadczalnych.

**Tabela 1.**

**Wartości medialnych dawek śmiertelnych 2-etyloheksan-1-olu (LD<sub>50</sub> i LC<sub>50</sub>) dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierząt	Wartość LD <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Droga narażenia – dożołądkowo		
Szczur	2053 mg/kg m.c. 3730 mg/kg m.c. 3250 mg/kg m.c. 3200 ÷ 6400 mg/kg m.c. 3200 mg/kg m.c.	<i>Smyth</i> i in. 1969 <i>Scala</i> i in. 1973 <i>Albro</i> i in. 1975 <i>Treon</i> 1963 NIOSH 1976
Droga narażenia – dożylnie		
Szczur	1670 mg/kg m.c.	<i>Mashkina</i> 1966
Mysz	1670 mg/kg m.c.	<i>Mashkina</i> 1966
Droga narażenia – dootrzewnowo		
Szczur	650 mg/kg m.c.	<i>Treon</i> 1963
Mysz	780 mg/kg m.c.	<i>Treon</i> 1963
Droga narażenia – na skórę		
Królik	1986 mg/kg m.c.	<i>Smyth</i> i in. 1969
Królik	2600 mg/kg m.c.	<i>Scala</i> i in. 1973
Świnka morska	8300 mg/kg m.c.	<i>Treon</i> , 1963
Droga narażenia – inhalacyjnie		
Mysz	1207,6 mg/m <sup>3</sup> (6 h)	<i>Scala</i> i in. 1973
Szczur	1207,6 mg/m <sup>3</sup> (6 h) 1250 mg/m <sup>3</sup>	<i>Scala</i> i in. 1973 <i>Treon</i> 1963
Świnka morska	1207,6 mg/m <sup>3</sup> (6 h)	<i>Scala</i> i in. 1973

Ustalona wartość LD<sub>50</sub> EH dla gryzoni po podaniu drogą dożołądkową wynosi 2053 ÷ 6400 mg/kg m.c. Podawany dożołądkowo EH w warunkach narażenia ostrego wywoływał u szczurów i myszy zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, podrażnienia układu pokarmowego i trudności w oddychaniu (*Scala* i in. 1973).

Grupie 5 samców szczurów rasy Sprague-Dawley podawano dożołądkowo EH w dawkach 26,7 ÷ 8344 mg/kg m.c. Zwierzęta były głodzone przez 3 do 4 h przed rozpoczęciem badań oraz nie otrzymywały paszy i wody po narażeniu. Objawy działania toksycznego EH obserwowano przez okres 7 ÷ 14 dni po zakończeniu doświadczenia. U wszystkich zwierząt obserwowano upośledzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (bezruch, nieborność ruchowa, nieprawidłowe ułożenie ciała, osłabienie, śpiączka) i utrudnione oddychanie. Nasilenie objawów było zależne od wielkości dawki (zależności liczbowej nie podano). Makroskopowo stwierdzono podrażnienie żołądkowo-jelitowe. Wartość LD<sub>50</sub> dla szczura po podaniu drogą dożołądkową EH ustalono na poziomie 3730 mg/kg m.c. (*Scala* i in. 1973).

EH наносono czterem królikom (albinosom) na skórę brzucha, pod opatrunek w dawkach: 83,4; 263,7; 834,4 lub 2636,7 mg/kg m.c. na 24 h. Obserwację zwierząt prowadzono przez 7 dni od momentu rozpoczęcia narażenia. Obserwowano następujące zmiany na skórze: rumień, obrzęk, utrata napięcia skóry, łuszczenie się, martwicę i strupy. Wartość LD<sub>50</sub> 2-etyloheksan-1-olu po naniesieniu na skórę królika ustalono na poziomie > 2600 mg/kg m.c. (*Scala* i in. 1973).

Sześciu królikom podawano 83,4 mg nierozcieńczonego EH do worka spojówkowego lewego oka, bez przemywania. Obserwowano podrażnienie oka i zmętnienie rogówki. Najsilniejsze działanie drażniące obserwowano po 72 h od momentu narażenia (*Scala* i in. 1973).

Myszy szczepu Swiss (10), szczury rasy Wistar (10) i świnki morskie rasy English Short Hair (10) narażano inhalacyjnie na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 1207,6 mg/m<sup>3</sup> w komorze inhalacyjnej przez 6 h. Obserwację zwierząt prowadzono przez 14 dni po narażeniu. EH o badanym stężeniu wykazał działanie średnio drażniące i wywołał skutki układowe od słabych do średnich. U wszystkich zwierząt obserwowano upośledzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia oddychania, podrażnienie błon śluzowych oczu (łzawienie), nosa (wydzielina), przełyku (ślinotok) i dróg oddechowych. U wszystkich zwierząt objawy te wystąpiły po 1 h od momentu rozpoczęcia narażenia. W badaniu makroskopowym stwierdzono miejscowe wybroczyny w płucach. We wszystkich innych tkankach i narządach zmian nie obserwowano (*Scala* i in. 1973).

Działanie toksyczne EH w warunkach narażenia ostrego było zależne od gatunku zwierząt doświadczalnych. 2-Etyloheksan-1-ol podany królikom dożylnie w dawkach 0,26 ÷ 4,16 mg/kg m.c. powodował, zależnie od wielkości dawki, przyspieszenie akcji serca i przyspieszenie oddechu. U psów nie obserwowano zaburzeń ciśnienia tętniczego krwi po jednorazowym, dożylnym podaniu EH w dawkach 5,26 ÷ 10,53 mg/kg m.c. Jednorazowe dożylnie podanie EH (dawki nie określono) było przyczyną uszkodzenia serca i mięśni gładkich w naczyniach krwionośnych u królików i szczurów (*Hollenbach* i in. 1972).

Szczurom podawano dożołądkowo EH w dawce 1335 mg/kg m.c./dzień przez 7 dni. U zwierząt obserwowano wzrost względnej masy wątroby i wzrost liczby peroksyosomów w komórkach wątrobowych, które uczestniczą w procesie detoksykacji ksenobiotyków (*Lake* i in. 1975).

Myszy rasy B6C3F1 (10 samic i 10 samców) otrzymywały dożołądkowo wodną emulsję EH stabilizowaną niejonowym środkiem powierzchniowo czynnym (Chremophor EL) w dawkach: 100; 330; 1000 lub 1500 mg/kg m.c./dzień przez 11 dni. Zwierzęta z kontrolnej grupy otrzymywały tylko 5 ml/kg m.c. roztworu, w którym rozpuszczano EH. Podczas trwania doświadczenia u zwierząt obserwowano zmiany w masie ciała i spożyciu paszy, zmiany niektórych parametrów biochemicznych i hematologicznych we krwi oraz zmiany histopato-

logiczne w narządach wewnętrznych. U myszy otrzymujących EH w dawce 100 mg/kg/dzień nie obserwowano objawów toksycznego działania związku. U zwierząt otrzymujących związek w dawce 330 mg/kg/dzień obserwowano pojedyncze lub mnogie zrogowacenia lub/i owrzodzenie śluzówki w końcowym odcinku przełyku (2/10 samic).

U myszy otrzymujących EH w dawce 1000 mg/kg m.c./dzień wystąpiły następujące objawy toksycznego działania EH: nieborność ruchowa, nieprawidłowe ułożenie ciała i śpiączka. W tej grupie zwierząt obserwowano wzrost względnej masy wątroby (u samców), wzrost względnej masy żołądka (u samic), ogniska zapalne w końcowym odcinku przełyku (u 3/10 samic i 2/10 samców), przerost hepatocytów (u 1/10 samców i 1/10 samic) oraz pojedyncze lub mnogie zrogowacenia lub/i owrzodzenie śluzówki w końcowym odcinku przełyku.

U myszy otrzymujących EH w dawce 1500 mg/kg m.c./dzień obserwowano nieborność ruchową, śpiączkę, nieprawidłowe ułożenie ciała, wzrost względnej masy żołądka, ogniska zapalne w dolnej części przełyku (7/10 samców i 5/10 samic), przerost hepatocytów (9/10 samców i 5/10 samic), ogniska martwicze w komórkach wątrobowych (1/10 samców i 1/10 samic) oraz gigantyczne komórki dwustronne w kanalikach jądrowych (2/10 samców) oraz pojedyncze lub mnogie zrogowacenia lub/i owrzodzenie śluzówki w końcowym odcinku przełyku. Drugiego dnia eksperymentu padła jedna mysz z grupy kontrolnej, jedna z dziesięciu samic otrzymujących EH w dawce 1000 mg/kg m.c./dzień oraz jedna z dziesięciu samców i cztery z dziesięciu samic otrzymujących związek w dawce 1500 mg/kg m.c./dzień. U zwierząt, które padły, obserwowano zmiany w wątrobie (nacieki z komórek tłuszczowych) i zmiany w nerkach – zapalenie nerek i rozszerzenie kanalików nerkowych. Podczas trwania doświadczenia w żadnej grupie zwierząt nie obserwowano spadku masy ciała, zmian w spożyciu paszy, a także zmian parametrów biochemicznych i hematologicznych krwi (*Astill* i in. 1996 b).

Podobne doświadczenie przeprowadzono na szczurach, samcach i samicach (po 10 w grupie, w wieku 36 ÷ 37 dni). Zwierzęta otrzymywały dożołądkowo EH w dawkach: 100; 330; 1000 lub 1500 mg/kg m.c./dzień przez 11 dni. U szczurów otrzymujących EH w dawce 100 mg/kg/dzień nie obserwowano objawów toksycznego działania związku. U zwierząt otrzymujących związek w dawce 330 mg/kg m.c./dzień obserwowano wzrost względnej masy nerek (u samic) oraz zanik grasicy (u 2/10 samców i 1/10 samic).

W grupie szczurów otrzymujących EH w dawce 1000 mg/kg m.c./dzień obserwowano: spadek masy ciała (10. dnia od początku narażenia, o 9,3% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samic), zmniejszenie spożycia paszy (o 10% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samców i 13% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samic), zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi (o 17% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samic i 28% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samców), spadek liczby retikulocytów we krwi (o 33% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samic i 28% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samców), zmniejszenie ilości limfocytów (u 5/10 samic), spadek względnej masy śledziony, wzrost względnej masy wątroby, żołądka i mózgu, stan zapalny w końcowym odcinku przełyku, uszkodzenie wątroby (przerost hepatocytów balonowatych), zanik miazgi białej w śledzionie (u 5/10 samic) oraz zanik grasicy (u 2/10 samców i 5/10 samic).

U szczurów otrzymujących związek w dawce 1500 mg/kg m.c./dzień odnotowano statystycznie istotny spadek masy ciała, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (po 10 dniach narażenia o 17% u samców i 14% u samic) oraz zmniejszenie spożycia paszy (o 22% u samców i 19% u samic), wzrost względnej masy wątroby, żołądka i mózgu, zmiany w śledzionie (spadek względnej masy, zanik miazgi białej), zanik grasicy, stan zapalny w końcowym odcinku przełyku oraz stłuszczenie i zapalenie wątroby, charakteryzujące się przerostem hepatocytów (hepatocytów balonowatych), (8/10 samców i 8/10 samic) i ogniskami

martwiczymi (2/10 samców i 1/10 samic). Na podstawie wyników badań biochemicznych krwi wykazano, że w tej grupie zwierząt nastąpił spadek aktywności aminotransferazy alani-  
nowej (AlAt), (o 20% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samców), spadek stężenia  
cholesterolu w surowicy krwi (o 30% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samców i  
32% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samic), zmniejszoną liczbę retikulocytów  
we krwi (o 44% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej u samców i 55% w stosunku do  
zwierząt z grupy kontrolnej u samic) oraz spadek liczby limfocytów (*Astill* i in. 1996 b).

Królikom наносono na skórę EH w dawce 1668,8 mg/kg przez 12 dni. U zwierząt  
obserwowano po 10 dniach niewielkie zaczerwienienie skóry i strupy. Spadek masy ciała kró-  
lików nastąpił między 9. a 10. dniem narażenia. W badaniu histopatologicznym stwierdzono  
zmiany w wątrobie, płucach, nerkach i jądrach (*Schmidt* i in. 1973).

Wzrost aktywności dehydrogenazy bursztynianowej oraz spadek aktywności dehydro-  
genazy mleczanowej w surowicy krwi obserwowano u szczurów, którym przez 12 dni nano-  
szono na ogoloną skórę EH w dawce 1668,8 mg/kg m.c. U szczurów nastąpił również spadek  
masy ciała po 17 dniach od rozpoczęcia narażenia (*Schmidt* i in. 1973).

Dożołądkowe podawanie EH myszom w dawkach: 702; 1053 lub 1758 mg/kg  
m.c./dzień przez 14 dni powodowało, zależny od dawki, wzrost względnej masy wątroby i  
aktywności palmitoilo-CoA w wątrobie (*Keith* i in. 1985).

Pięciu samcom szczurów rasy Wistar podawano dożołądkowo EH rozpuszczony w  
glikolu polietylenowym w dawce 130 mg/kg m.c./dzień przez 14 dni. Zwierzęta z grupy kon-  
trolnej otrzymywały tylko glikol. Po zakończeniu badań zwierzęta zabito. Obserwowano nie-  
wielkie działanie hepatotoksyczne związku (*Rhodes* i in. 1984).

Samcom szczurów (po 5 zwierząt w grupie) rasy Alderley Park i myszom (samcom i  
samicom) podawano dożołądkowo EH w dawkach: 140; 350; 700; 1050 lub 1750 mg/kg/dzień  
przez 14 dni. Obserwowano istotny, zależny od dawki, wzrost względnej masy wątroby u  
szczurów otrzymujących związek w dawce 700 lub 1050 mg/kg/dzień, u samców myszy  
otrzymujących EH w dawkach: 700; 1050 lub 1750 mg/kg/dzień oraz u samic myszy, które  
były narażone na związek w dawce 1750 mg/kg/dzień (*Keith* i in. 1992).

Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na 2-etyloheksan-1-ol w warunkach nara-  
żenia ostrego i przedłużonego przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Podsumowanie wyników badań toksyczności ostrej, przedłużonej, podprzewlekłej  
i przewlekłej 2-etyloheksan-1-olu na różnych gatunkach zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Królik	od 0,26 mg/kg m.c. do 4,16 mg/kg m.c.	dożylnie	jednorazowo	przyśpieszenie akcji serca, przyśpieszenie oddechu	<i>Hollenbach</i> i in. 1972
Pies	od 5,26 mg/kg m.c. do 10,53 mg/kg m.c.	dożylnie	jednorazowo	nie obserwowano zmian ciśnienia tętniczego krwi	<i>Hollenbach</i> i in. 1972
Szczur rasy Sprague-Dawley	od 26,7 mg/kg m.c. do 8344 mg/kg m.c.	dożołądkowo	jednorazowo	zależne od dawki upośledzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego i utrudnione oddychanie	<i>Scala</i> i in. 1973



cd. tab. 2.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Królik	83,4 mg/kg m.c.	do worka spojówkowego oka	jednorazowo	podrażnienie oka i zmętnienie rogówki	<i>Scala i in.</i> 1973
Królik	83,4; 263,7; 834,4 lub 2636,7 mg/kg m.c.	na skórę brzucha	jednorazowo na 24 h	zależne od dawki zmiany na skórze: rumień, obrzęk, utrata napięcia skóry, łuszczenie się, martwica i strupy	<i>Scala i in.</i> 1973
Mysz szczepu Swiss	1207,6 mg/m <sup>3</sup> przez 6 h	inhalacyjnie	jednorazowo	po 1 h zaburzenia ośrodkowego układu oddechowego, zaburzenia oddychania, podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa, przełyku i dróg oddechowych, miejscowe wybroczyny w płucach	<i>Scala i in.</i> 1973
Szczur rasy Wistar	1207,6 mg/m <sup>3</sup> przez 6 h	inhalacyjnie	jednorazowo	po 1 h zaburzenia ośrodkowego układu oddechowego, zaburzenia oddychania, podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa, przełyku i dróg oddechowych, miejscowe wybroczyny w płucach	<i>Scala i in.</i> 1973
Świnka morska rasy English Short Hair	1207,6 mg/m <sup>3</sup> przez 6 h	inhalacyjnie	jednorazowo	po 1 h zaburzenia ośrodkowego układu oddechowego, zaburzenia oddychania, podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa, przełyku i dróg oddechowych, miejscowe wybroczyny w płucach	<i>Scala i in.</i> 1973
Szczur	1335 mg/kg dzień	dożładowo	7 dni	wzrost względnej masy wątroby, wzrost liczby peroksysomów wątrobowych	<i>Lake i in.</i> 1975

cd. tab. 2.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz szczepu B6C3F1	100 mg/kg dzień 330 mg/kg dzień  1000 mg/kg dzień  1500 mg/kg dzień	dożołądkowo	11 dni	brak objawów toksycznego działania związku pojedyncze lub mnogie zrogowacenia lub/i owrzodzenie śluzówki w końcowym odcinku przełyku (2/10 samic) 1/10 samic padła (nacieki z komórek tłuszczowych w wątrobie, zmiany w nerkach), niezdolność ruchowa, śpiączka, nieprawidłowe ułożenie ciała, wzrost względnej masy wątroby (samce), wzrost względnej masy żołądka (samice), ogniska zapalne w dolnej części przełyku, przerost hepatocytów (1/10) niezdolność ruchowa, śpiączka, nieprawidłowe ułożenie ciała, ogniska zapalne w dolnej części przełyku, wzrost względnej masy żołądka, ogniska zapalne w dolnej części przełyku (7/10 samców, 5/10 samic), przerost hepatocytów (9/10 samców, 1/10 samic), ogniska martwicze w komórkach wątrobowych (1/10 samców i samic), gigantyczne komórki dwustronne w kanalikach jądrowych (2/10 samców)	<i>Astill</i> i in. 1996
Szczur	100 mg/kg dzień 330 mg/kg dzień	dożołądkowo	11 dni	brak objawów toksycznego działania związku wzrost względnej masy nerek (samice), zanik grasicy (2/10 samców, 1/10 samic)	<i>Astill</i> i in. 1996 b

cd. tab. 2.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	1000 mg/kg dzień  1500 mg/kg dzień			zmniejszenie spożycia paszy i stężenia cholesterolu w surowicy krwi, spadek masy ciała, liczby retikulocytów w krwi oraz względnej masy śledziony, wzrost względnej masy wątroby, żołądka i mózgu, ogniska zapalne w dolnej części przełyku (2/10 samic), przerost hepatocytów, zmiany w śledzionie i grasicy, spadek liczby limfocytów  spadek masy ciała, zmniejszenie spożycia paszy, spadek aktywności ALAt (samce) i spadek stężenia cholesterolu w surowicy krwi, obniżona liczba retikulocytów, wzrost względnej masy wątroby, żołądka i mózgu i spadek masy śledziony, ogniska zapalne w dolnej części przełyku, stłuszczenie i zapalenie wątroby, przerost hepatocytów, zmiany w śledzionie i grasicy, spadek liczby limfocytów	<i>Astill i in.</i> 1996 b
Szczur	1668,8 mg/kg	na skórę	12 dni	wzrost aktywności dehydrogenazy bursztynianowej oraz spadek aktywności dehydrogenazy mleczanowej w surowicy krwi, spadek masy ciała	<i>Schmidt i in.</i> 1973
Królik	1668,8 mg/kg	na skórę	12 dni	zacerwienie skóry, strupy, spadek masy ciała, zmiany w wątrobie, płucach, nerkach i jądrach	<i>Schmidt i in.</i> 1973
Mysz	702 mg/kg/dzień 1053 mg/kg/dzień 1758 mg/kg/dzień	dożołądkowo	14 dni	wzrost względnej masy wątroby, wzrost aktywności palmitoilo-CoA	<i>Keith i in.</i> 1985

cd. tab.2.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur rasy Wistar	130 mg/kg/dzień	dożoładkowo	14 dni	działanie hepatotoksyczne	<i>Rhodes i in.</i> 1984
Szczur rasy Alderley Park	700 mg/kg/dzień 1050 mg/kg/dzień	dożoładkowo	14 dni	wzrost względnej masy wątroby	<i>Keith i in.</i> 1992
Mysz	700 mg/kg/dzień 1050 mg/kg/dzień 1750 mg/kg/dzień	dożoładkowo	14 dni	wzrost względnej masy wątroby (samce) wzrost względnej masy wątroby (samce) wzrost względnej masy wątroby (samce i samice)	<i>Keith i in.</i> 1992
Szczur	950 mg/kg/dzień	dożoładkowo	21 dni	wzrost całkowitej i względnej masy wątroby, wzrost liczby peroksysomów wątrobowych, wzrost aktywności pCoA	<i>Hodgson</i> 1987
Szczur	1000 mg/kg/dzień	z paszą	21 dni	zmiany mięszowe i zaburzenia czynnościowe wątroby: proliferacja peroksysomów wątrobowych, podwyższenie poziomu aktywności acetylotransferazy karnitynowej, wzrost aktywności katalazy wątrobowej	<i>Moody, Reddy</i> 1978
Szczur rasy Fischer 344	100 mg/kg/dzień 320 mg/kg/dzień 950 mg/kg/dzień	dożoładkowo	21 dni	brak objawów toksycznego działania związku wzrost utleniania palmitoilo-CoA (u samców), wzrost liczby peroksysomów w hepatocytach wzrost utleniania palmitoilo-CoA ( u samców i samic),wzrost aktywności hydrolazy kwasu laurynowego i liczby peroksysomów w hepatocytach	<i>Hodgson i in.</i> 1987

cd. tab. 2.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz rasy B6C3F1	20 mg/kg/dzień 250 mg/kg/dzień 500 mg/kg/dzień	dożoładkowo	13 tygodni	brak objawów toksycznego działania związku 1 zwierzę padło; wzrost masy żołądka i wątroby wzrost masy żołądka i wątroby, stan zapalny w końcowym odcinku przełyku i w żołądku, pojedyncze ogniska martwicze w wątrobie	<i>Astill</i> 1996 b
Szczur	20 mg/kg/dzień 250 mg/kg/dzień 500 mg/kg/dzień	dożoładkowo	13 tygodni	brak objawów toksycznego działania związku spadek aktywności AIAt w surowicy krwi, wzrost względnej masy mózgu, nerek, wątroby, żołądka i jąder spadek aktywności AIAt w surowicy krwi, stężenia cholesterolu, białka całkowitego, frakcji albumin i liczby retikulocytów w krwi, a także wzrost względnej masy mózgu, nerek, wątroby, żołądka i jąder oraz stan zapalny w końcowym odcinku przełyku i zmiany w wątrobie	<i>Astill</i> 1996 b
Szczur rasy Wistar	79,8 mg/m <sup>3</sup> 212,8 mg/m <sup>3</sup> 638,4 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjnie	6 h/dzień przez 90 dni	niewielki spadek poziomu glukozy u samic nie ma zmian wzrost poziomu bilirubiny, wartość NOAEL = 638,4 mg/m <sup>3</sup>	<i>Klimisch</i> 1998

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

2-Etyloheksan-1-ol podawany wielokrotnie zwierzętom doświadczalnym powodował głównie zmiany w wątrobie i nerkach.

U szczurów, którym podawano dożoładkowo EH w dawce 950 mg/kg/m.c./dzień przez 21 dni, obserwowano wzrost całkowitej i względnej masy wątroby, niewielkie podwyższenie liczby peroksysomów wątroby i aktywności palmitoilo-CoA (*Hodgson* 1987).

W 3-tygodniowym doświadczeniu 5 samcom szczurów rasy Fischer 344 podawano z paszą EH w dawce 1000 mg/kg/dzień. U zwierząt obserwowano zmiany mięszone i zabu-

rzenia czynnościowe wątroby: proliferacja peroksysomów wątroby oraz istotny wzrost aktywności katalazy wątrobowej i acetylotransferazy karnitynowej (Moody, Reddy 1978).

W doświadczeniu Hodgsona i in. (1987) szczury (samce i samice) rasy Fischer 344 (5 zwierząt w grupie) otrzymywały dożołądkowo EH w dawkach: 100; 320 lub 950 mg/kg m.c./dzień przez 21 dni. U samców otrzymujących związek w dawce 320 lub 950 mg/kg/dzień i samic otrzymujących związek w dawce 950 mg/kg/dzień obserwowano zależny od dawki wzrost utleniania palmitoilo-CoA – niezależnego od cyjanków (marker proliferacji peroksysomów). Wzrost aktywności hydroksylazy kwasu laurynowego obserwowano u szczurów otrzymujących związek w dawce 950 mg/kg/dzień. U zwierząt narażonych na duże dawki EH (320 lub 950 mg/kg/dzień) obserwowano niewielki wzrost liczby peroksysomów w hepatocytach (badanie w mikroskopie elektronowym).

W 13-tygodniowym doświadczeniu myszom rasy B6C3F1 (samcom i samicom, po 10 zwierząt w grupie) oraz szczurom (samce i samice, po 10 zwierząt w grupie) podawano dożołądkowo wodną emulsję EH stabilizowaną niejonowym środkiem powierzchniowo czynnym (Chremophor EL) w dawkach: 25; 250 lub 500 mg/kg/dzień. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały tylko 5 ml/kg/m.c. roztworu, w którym rozpuszczano EH. Podczas trwania doświadczenia u zwierząt obserwowano zmiany w masie ciała i spożyciu paszy, zmiany niektórych parametrów biochemicznych i hematologicznych we krwi oraz zmiany histopatologiczne w narządach wewnętrznych. U myszy otrzymujących EH w dawce 25 mg/kg/dzień nie obserwowano objawów toksycznego działania związku, natomiast mysz, która otrzymała EH w dawce 250 mg/kg/dzień padła podczas trwania badań. U zwierząt otrzymujących EH w dawce 250 mg/kg/dzień obserwowano wzrost masy żołądka o 14% i wątroby o 6,9% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U myszy otrzymujących EH w dawce 500 mg/kg/dzień wystąpił wzrost masy żołądka o 13% i wątroby o 5,9% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej oraz stan zapalny w końcowym odcinku przełyku (u 2/10 samców i 1/10 samic) i w żołądku (u 2/10 samic) oraz zmiany w wątrobie charakteryzujące się występowaniem pojedynczych ognisk martwiczych (u 1/10 samic). W żadnej grupie myszy nie obserwowano spadku masy ciała, zmian w spożyciu paszy oraz zmian parametrów biochemicznych krwi w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (Astill i in. 1996 b).

U szczurów nie obserwowano zmian w spożyciu paszy podczas trwania doświadczenia. U zwierząt otrzymujących EH w dawce 25 mg/kg/dzień nie obserwowano objawów toksycznego działania związku. U szczurów otrzymujących EH w dawce 250 mg/kg/dzień obserwowano spadek aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAt) w surowicy krwi oraz wzrost względnej masy niektórych narządów (mózgu, nerek, wątroby, żołądka i jąder). U zwierząt otrzymujących EH w dawce 500 mg/kg/dzień nastąpił spadek aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAt), spadek stężenia cholesterolu, białka całkowitego i frakcji albumin w surowicy krwi oraz spadek liczby retikulocytów we krwi, wzrost względnej masy niektórych narządów (mózgu, nerek, wątroby, żołądka i jąder) oraz stan zapalny w końcowym odcinku przełyku i zmiany w wątrobie (ogniska martwicze), (Astill i in. 1996 b).

Szczury rasy Wistar (7-tygodniowe samce i samice) narażano w komorze inhalacyjnej na EH o stężeniach: 79,8 (15 ); 212,8 (40 ) lub 638,4 mg/m<sup>3</sup> (120 ppm) przez 6 h/dzień przez 90 dni. Zwierzęta z grupy kontrolnej (10 samców i 10 samic) w tych samych warunkach co grupa badana nie były narażane na EH. U narażonych zwierząt nie obserwowano zależnych od stężenia EH zmian w masie ciała, masie narządów wewnętrznych, śmiertelności oraz zaburzeń biochemicznych i hematologicznych w surowicy krwi w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. U samic narażonych na EH o stężeniu 79,8 mg/m<sup>3</sup> wystąpił niewielki spadek poziomu glukozy. U samców narażonych na związek o stężeniu 638,4 mg/m<sup>3</sup> obserwowano wzrost poziomu bilirubiny w surowicy krwi w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Wyniki doświadczenia pozwoliły autorom na ustalenie wartości NOAEL wynoszącej 638,4 mg/m<sup>3</sup>,

gdyż obserwowane zmiany w stężeniu glukozy i bilirubiny w surowicy krwi występowały tylko u zwierząt jednej płci (*Klimisch* i in. 1998).

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że narządami krytycznymi działania toksycznego EH u gryzoni w zależności od drogi podania były: wątroba, nerki, ośrodkowy układ nerwowy, błony śluzowe układu oddechowego i pokarmowego.

Skutki narażania zwierząt doświadczalnych na 2-etyloheksan-1-ol w warunkach ekspozycji podprzewlekłej i przewlekłej przedstawiono w tabeli 2.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

2-Etyloheksan-1-ol w ilości 1,0 ÷ 2000 µg/płytkę nie indukował mutacji w teście Ames a u *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 i TA2637 z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej (*Seed* 1982).

EH o stężeniach 0,195 ÷ 0,364 mg/ml nie indukował mutacji w testach cytogenetycznych z użyciem komórek jajnika chomika chińskiego (CHO), (*Seed* 1982).

Związek w ilości do 0,162 µg/płytkę nie wywoływał transformacji morfologicznej in vitro w komórkach myszy BALB/3T3 (*Seed* 1982).

Myszom szczepu B6C3F podawany dootrzewnowo EH w dawce 456 mg/kg/dzień przez 1 ÷ 2 dni nie powodował zwiększenia częstości występowania mikrojąder w komórkach szpiku kostnego (*Seed* 1982).

EH podany szczurom rasy F344 w dawkach: 20; 70 lub 210 mg/kg/dzień przez 5 dni nie indukował aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego (*Seed* 1982).

EH podawany samcom myszy ICR/SIM w dawkach: 250; 500 lub 1000 mg/kg/dzień przez 5 dni nie wywoływał dominujących mutacji letalnych (*Seed* 1982).

EH nie wywoływał także (dawki związku nie podano) nieplanowanej syntezy DNA szczurzych hepatocytów (*Seed* 1982).

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że EH nie wykazuje działania mutagennego.

Wyniki badań mutagennego działania związku przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.**

### Wyniki badań działania mutagennego 2-etyloheksan-1-olu

Test	Stężenie/dawka	Wynik	Piśmiennictwo
Badania in vitro			
Amesa (z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej) – <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98,100,1535, 1537, 1538)	0 ÷ 834,4 µg/płytkę	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Amesa (z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej) – <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, 100, 1535, 1537)	0 ÷ 220 µg/płytkę	negatywny	<i>Seed</i> 1982

cd. tab. 3.

Test	Stężenie/dawka	Wynik	Piśmiennictwo
<b>Badania in vitro</b>			
Amesa (z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej) – <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, 100, 1535, 1537, 1538, 2637)	0 ÷ 2000 µg/płytką	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Amesa (z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej) – <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, 100, 1537, 1535, 1538)	0 ÷ 1501,92 µg/płytką	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Amesa (z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej) – <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, 100, 1535, 1537, 1538)	mocz szczurów narażonych <i>per os</i> na EH w dawce 1000 mg/kg/dzień przez 15 dni	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Mutacje cytogenetyczne – komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	0,19 ÷ 0,36 mg/ml	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Transformacja morfologiczna – komórki myszy BALB/3T3	0 ÷ 0,162 µg/płytką	negatywny	<i>Seed</i> 1982
<b>Badania in vivo</b>			
Mikrojądrowy – komórki szpiku kostnego myszy szczepu B6C3F1	456 mg/kg m.c./dzień (dootrzewnowo, przez dzień lub 2 dni)	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Aberracje chromosomowe – komórki szpiku kostnego szczura rasy F344	20;70 lub 210 mg/kg/dzień (przez 5 dni)	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Dominujące mutacje letalne – samce myszy ICR/SIM	250, 500 lub 1000 mg/kg/dzień (przez 5 dni)	negatywny	<i>Seed</i> 1982
Nieplanowana synteza DNA – hepatocyty szczura	nie określono	negatywny	<i>Seed</i> 1982

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE NA LUDZI

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 2-etyloheksan-1-olu u ludzi.

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE NA ZWIERZĘTA

Myszom szczepu B6C3F1 podawano 2-etyloheksan-1-ol w dawce 750 mg/kg m.c./dzień dożołądkowo przez 13 miesięcy. U zwierząt obserwowano zmniejszenie spożycia paszy, spadek masy ciała oraz uszkodzenie wątroby (ogniska zapalne) i żołądka (ogniska zapalne). Nie stwierdzono działania rakotwórczego związku (BASF 1992d).

Myszom (samcom i samicom) szczepu B6C3F1 podawano dożołądkowo wodną emulsję EH stabilizowaną niejonowym środkiem powierzchniowo czynnym (Chromophor EL) w dawkach: 50; 200 lub 750 mg/kg m.c./dzień przez 18 miesięcy. Zwierzęta z grupy kontrolnej (po 50 zwierząt każdej płci) otrzymywały do picia dwukrotnie destylowaną wodę lub Chromophor EL. Podczas trwania doświadczenia obserwowano zmiany: w masie ciała i spożyciu paszy oraz niektórych parametrów biochemicznych i hematologicznych, a także zmiany hi-



stopatologiczne w narządach wewnętrznych. U zwierząt otrzymujących związek w dawce 50 lub 200 mg/kg m.c./dzień nie obserwowano objawów toksycznego działania EH.

W grupie myszy otrzymujących EH w dawce 750 mg/kg m.c./dzień obserwowano zmniejszenie spożycia paszy, spadek masy ciała (o 26% u samców i 24% u samic w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej), wzrost śmiertelności (o 30% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej), zmiany w morfologii krwi (zwiększenie liczby granulocytów obojętno-chłonnych, zmniejszenie liczby limfocytów), wzrost względnej masy wątroby (o 21% u samic) i żołądka (o 13% u samców i 19% u samic), przekrwienie płuc (u zwierząt, które padły) i wątroby (u samców, które padły), nacieki z komórek tłuszczowych w wątrobie (u zwierząt, które przeżyły cały okres doświadczenia), wzrost liczby zmian przednowotworowych w wątrobie (o 12% u zwierząt, które przeżyły cały okres doświadczenia, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej). U 5/50 samic otrzymujących EH w dawce 750 mg/kg/dzień stwierdzono statystycznie istotny wzrost częstości występowania raka wątroby w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej otrzymujących Chremophor EL. Nie wykazano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych nowotworów w żadnej z badanych grup w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej otrzymującymi do picia wodę (*Astill* i in. 1996 a).

Szczurom rasy Fischer, po 50 zwierząt każdej płci w grupie, podawano dożołądkowo wodną emulsję EH stabilizowaną niejonowym środkiem powierzchniowo czynnym (Chremophor EL) w dawkach: 50; 150 lub 500 mg/kg m.c./dzień przez 24 miesiące. Zwierzęta z grup kontrolnych (po 50 zwierząt każdej płci) otrzymywały dwukrotnie destylowaną wodę lub Chremophor EL. Podczas trwania doświadczenia u zwierząt obserwowano zmiany w masie ciała i spożyciu paszy, zmiany niektórych parametrów biochemicznych i hematologicznych we krwi oraz zmiany histopatologiczne w narządach wewnętrznych. U samic i samców otrzymujących związek w dawce 50 mg/kg m.c./dzień nie obserwowano w trakcie trwania doświadczenia zmian w badanych parametrach oraz nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia liczby nowotworów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

W grupie szczurów otrzymujących EH w dawce 150 mg/kg m.c./dzień obserwowano śpiączkę oraz zjeżoną sierść, spadek masy ciała o 16% u samców i o 12% u samic, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej otrzymującej Chremophor EL, wzrost względnej masy niektórych narządów wewnętrznych (wątroby, żołądka, mózgu, nerek i jąder) oraz przekrwienie płuc (u samic, które padły). W grupie zwierząt otrzymującej EH w dawce 150 mg/kg m.c./dzień nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów.

U zwierząt, którym podano EH w dawce 500 mg/kg m.c./dzień, obserwowano: śpiączkę, zjeżoną sierść, spadek masy ciała (o 33% u samców i o 31% u samic, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej), wzrost względnej masy niektórych narządów wewnętrznych (wątroby, żołądka, mózgu, nerek i jąder), wzrost śmiertelności (o 52% u samic, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej), przekrwienie wątroby (u zwierząt, które padły), przekrwienie płuc (u zwierząt, które padły), odoskrzelowe zapalenie płuc oraz nieliczne guzy pierwotne i guzy łagodne.

Autorzy podają, że wyniki tego doświadczenia wskazują, iż EH nie wykazuje działania rakotwórczego na myszy i szczury (*Astill* i in. 1996 a).

Szczurom rasy Fischer 344 podawano EH w dawce 500 mg/kg m.c./dzień dożołądkowo przez 24 miesiące. U zwierząt obserwowano spadek masy ciała i narządów wewnętrznych (mózgu, wątroby, nerek, żołądka i jąder) oraz zaburzenia oddychania. Nie stwierdzono działania rakotwórczego związku (BASF 1992c).

Z badań doświadczalnych na myszach i szczurach wynika, że EH nie wykazuje działania rakotwórczego.

Wyniki badań działania rakotwórczego EH u zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

**Wyniki badań działania rakotwórczego 2-etyloheksan-1-olu**

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz szczepu B6C3F1	750 mg/kg/dzień	dożoładkowo	13 mies.	zmniejszenie spożycia paszy, spadek masy ciała, uszkodzenie wątroby i żołądka (ogniska zapalne)	BASF 1992d
Mysz szczepu B6C3F1	50 mg/kg/dzień 200 mg/kg/dzień 750 mg/kg/dzień	dożoładkowo	18 mies.	Brak objawów toksycznego działania EH, nie obserwowano zmian nowotworowych Brak objawów toksycznego działania EH, nie obserwowano zmian nowotworowych zmniejszenie spożycia paszy, spadek masy ciała, wzrost śmiertelności, zmiany w morfologii krwi, wzrost względnej masy wątroby i żołądka, naciek komórkami tłuszczowymi w wątrobie, wzrost liczby zmian przednowotworowych w wątrobie (zwierząt, które przeżyły o 12%, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej), rak wątroby (5/50 samic)	<i>Astill</i> i in. 1996 a
Szczur rasy Fischer	50 mg/kg/dzień 150 mg/kg/dzień 500 mg/kg/dzień	dożoładkowo	24 mies.	Brak objawów toksycznego działania EH, nie obserwowano zmian nowotworowych śpiączka, zjeżona sierść, spadek masy ciała, wzrost względnej masy wątroby, żołądka, mózgu, nerek i jąder, przekrwienie płuc; nie obserwowano zmian nowotworowych śpiączka, zjeżona sierść, spadek masy ciała, wzrost względnej masy wątroby, żołądka, mózgu, nerek i jąder, wzrost śmiertelności, przekrwienie płuc i wątroby, odoskrzelowe zapalenie płuc, nieliczne guzy pierwotne i łagodne	<i>Astill</i> i in. 1996 a
Szczur rasy Fischer	500 mg/kg/dzień	dożoładkowo	24 mies.	spadek masy ciała i narządów wewnętrznych, zaburzenia oddychania; nie obserwowano zmian nowotworowych	BASF 1992c

## Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samice szczurów rasy Wistar otrzymywały dożołądkowo od 6. do 15. dnia ciąży EH w dawkach: 130; 650 lub 1300 mg/kg/dzień. U samic otrzymujących związek w dawce 130 lub 650 mg/kg/dzień nie obserwowano objawów toksycznego działania EH. U zwierząt otrzymujących EH w dawce 1300 mg/kg/dzień obserwowano zwiększoną resorpcję płodów, spadek masy ciała płodów oraz wady rozwojowe: zaburzenia procesu kostnienia, rozszerzenie miedniczek nerkowych oraz wodniak moczowodu (US EPA 1990).

Samicom myszy rasy CD-1 od 6. do 15. dnia ciąży podawano dożołądkowo EH w dawce 1525 mg/kg m.c./dzień w oleju kukurydzianym. Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały tylko olej kukurydziany. U narażonych samic obserwowano mniejszą: masę ciała, liczbę płodów zdolnych do przeżycia (w grupie kontrolnej 33/34, EH 11/20), liczbę żywych płodów w miocie, przeżywalność młodych oraz masę ciała młodych w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Hardin 1987).

Samice szczurów rasy Wistar otrzymywały dożołądkowo EH do 12. dnia ciąży w dawce 812 lub 1624 mg/kg m.c./dzień. Szczury z grupy kontrolnej dodatkowo otrzymywały dożołądkowo kwas walproinowy – związek o udowodnionym działaniu teratogennym dla ludzi i zwierząt. Po 20 dniach zwierzęta zabijano i oceniano liczbę martwych płodów, masę ciała żywych płodów oraz wady rozwojowe u płodów. Podawanie samicom EH w dawce 812 mg/kg m.c./dzień spowodowało wystąpienie wad rozwojowych u 2% płodów żywych, 10% martwych płodów lub płodów, które uległy resorpcji, a także niewielki spadek masy płodów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U szczurów otrzymujących EH w dawce 1624 mg/kg m.c./dzień obserwowano spadek masy ciała płodów i wady rozwojowe płodów żywych (u 22,2% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej): wodonercze (7,8%), brak jednego lub więcej palców w kończynach (9,7%), skrócony i zdeformowany ogon (4,9%) oraz inne (1%).

U samic otrzymujących kwas walproinowy obserwowano podobne zmiany rozwojowe u płodów jak u szczurów narażonych na EH. Autorzy stwierdzili, że wraz ze wzrostem dawki EH wzrastała liczba płodów z wadami rozwojowymi (Ritter i in. 1987).

Samice myszy szczepu Swiss otrzymywały EH doustnie w mikrokapsułkach, w dawkach: 17; 60 lub 190 mg/kg/dzień do 17. dnia ciąży. U zwierząt nie obserwowano wpływu EH na rozwój ontogenetyczny (Price i in. 1991).

Ciężarne samice szczurów rasy Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na EH o stężeniu 850 mg/m<sup>3</sup> 7 h dziennie przez 20 dni. U zwierząt nie obserwowano fetotoksycznego działania związku, a wystąpiło jedynie zmniejszenie spożycia paszy przez matki (Nelson i in. 1989).

Ciężarnym samicom szczurów rasy F344 od 6. do 15. dnia ciąży наносono EH na skórę grzbietu pod opatrunek na 6 h/dzień w dawkach: 252; 420; 840; 1680 lub 2520 mg/kg m.c./dzień. Podczas kontroli dodatkowo наносono na skórę 2-metoksyetanol w dawce 420 lub 1260 mg/kg m.c./dzień – związek o działaniu teratogennym dla zwierząt. Drugą grupę kontrolną (dodatnią) stanowiły zwierzęta otrzymujące dożołądkowo kwas walproinowy w dawce 400 mg/kg m.c./dzień – związek o udowodnionym działaniu teratogennym dla ludzi i zwierząt. W grupie kontrolnej ujemnej zwierzętom наносono na skórę dejonizowaną wodę w dawce 3 ml/kg m.c./dzień. Drugą grupą kontrolną ujemną stanowiły zwierzęta, którym podawano do picia dejonizowaną wodę. W czasie trwania doświadczenia obserwowano spożycie paszy przez zwierzęta oraz zmiany na skórze. Po 21 dniach zwierzęta zabijano i oceniano masę narządów wewnętrznych, liczbę martwych płodów, masę ciała żywych płodów i wady rozwojowe płodów. Wszystkie samice przeżyły cały okres narażenia. U samic narażonych na działanie EH nie obserwowano zmian w spożyciu paszy. U zwierząt narażonych na działanie EH w dawce 252 mg/kg/dzień

nie obserwowano działania drażniącego związku na skórę. Zmiany na skórze w postaci słabego podrażnienia, łuszczenia się i rumienia oraz powstawanie strupów na skórze nosa i na skórze w okolicach oczu obserwowano u zwierząt otrzymujących EH w dawkach: 420; 840; 1680 lub 2520 mg/kg m.c./dzień. Na tej podstawie autorzy doświadczenia proponują ustalić wartość NOAEL równą 252 mg/kg/dzień, przyjmując za podstawę działanie drażniące na skórę u ciężarnych samic oraz wartość 840 mg/kg, przyjmując za podstawę działanie układowe EH.

U wszystkich zwierząt narażonych na działanie EH obserwowano zmiany w masie ciała. Istotny w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej mniejszy przyrost masy ciała stwierdzono u samic otrzymujących związek w dawce 1680 lub 2520 mg/kg m.c./dzień.

W żadnej z badanych grup zwierząt narażonych na EH nie obserwowano istotnych różnic masy narządów wewnętrznych samic (wątroby, nerek, tarczycy, śledziony, nadnerczy i macicy) oraz nieprawidłowości w rozwoju płodów i przebiegu ciąży w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej dodatniej. Na podstawie przeprowadzonego doświadczenia autorzy proponują przyjąć wartość NOAEL, jeśli chodzi o toksyczność rozwojową na poziomie 2520 mg/kg/dzień (Tyl i in. 1992).

Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach stwierdzono, że EH nie wykazuje działania embriotoksycznego, teratogennego i nie ma wpływu na rozrodczość po podaniu drogą dożołądkową, po narażeniu inhalacyjnym i po naniesieniu na skórę (Tyl i in. 1992; Ritter i in. 1987).

Wyniki badań wpływu EH na rozród i rozwój zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Wpływ 2-etyloheksan-1-olu na rozród i rozwój zwierząt doświadczalnych**

Gatunek Zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Ciężarne samice szczurów rasy Wistar	130 mg/kg/dzień 650 mg/kg/dzień 1300 mg/kg/dzień	dożołądkowo	6 dni	brak objawów toksycznego działania EH brak objawów toksycznego działania EH martwe płody, spadek masy płodów i wady rozwojowe płodów żywych	US EPA 1990
Ciężarne samice szczurów rasy Wistar	812 mg/kg/dzień 1624 mg/kg/dzień	dożołądkowo	12 dni	wady rozwojowe u 2% płodów wady rozwojowe u 22% płodów	Ritter 1987
Ciężarne samice myszy rasy CD-1	1525 mg/kg/dzień	dożołądkowo	13 dni	spadek masy ciała matek, spadek liczby miotów zdolnych do przeżycia (11/20), spadek liczby żywych miotów, spadek masy młodych, spadek masy mózgu młodych	Hardin 1987

cd. tab. 5.

Gatunek Zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Ciężarne samice myszy szczepu Swiss	17, 60 lub 190 mg/kg/dzień	dożołądkowo w mikrokapsułkach	17 dni	nie obserwowano wpływu EH na rozwój ontogenetyczny	<i>Price i in.</i> 1991
Ciężarne samice szczurów rasy Sprague-Dawley	850 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjnie	7 h/dzień przez 20 dni	obniżenie spożycia paszy przez matki	<i>Nelson i in.</i> 1989
Ciężarne samice szczurów rasy F344	252 mg/kg/dzień	na skórę	3 tygodnie	wartość NOAEL, przyjmując za podstawę działanie drażniące na skórę	<i>Tyl i in.</i> 1992
	420 mg/kg/dzień			słabe podrażnienie skóry	
	840 mg/kg/dzień			wartość NOAEL, przyjmując za podstawę działanie układowe; słabe podrażnienie skóry	
	1680 mg/kg/dzień			spadek masy ciała, słabe podrażnienie skóry	
	2520 mg/kg/dzień			wartość NOAEL, dla toksyczności rozwojowej, spadek masy ciała, słabe podrażnienie skóry	

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

2-Etyloheksan-1-ol może wchłaniać się do organizmu człowieka przez drogi oddechowe, z przewodu pokarmowego i przez skórę. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie ilościowej oceny wchłaniania tego związku poszczególnymi drogami.

Przeprowadzono badania wchłaniania EH przez warstwę rogową naskórka człowieka i skórę szczura w warunkach *in vitro*. Po naniesieniu związku na skórę obserwowano, że EH łatwiej wchłaniał się przez skórę szczura niż człowieka (*Barber i in.* 1992).

Grupie samic szczurów наносzono na skórę EH znakowany izotopem <sup>14</sup>C w dawce 1000 mg/kg/m.c. na 6 h. Około 5% aktywności naniesionej dawki oznaczono w skórze zwierząt po zakończeniu narażenia (*Deisinger i in.* 1992).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie dokładnych danych na temat rozmieszczenia EH w organizmie zwierząt.

## Metabolizm

Metabolizm 2-etyloheksan-1-olu badano *in vivo* u szczurów, którym związek znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w ilości 8,8 mg na zwierzę podawano dożołądkowo. Głównym metabolitem EH wydalanym z moczem był kwas 2-etyloheksanolowy, który może ulegać częściowej  $\beta$ -oksydacji i dekarboksylacji w moczu. W moczu szczurów zidentyfikowano również inne produkty metabolizmu EH: kwas 2-etylo-5-hydroksyetanolowy, kwas 2-etylo-5-ketoheksanolowy oraz kwas 2-etylo-1,6-heksanodiowy. Stwierdzono, że 3% niezmienionego EH zostało wydalone z organizmu szczurów z moczem (Albro 1975).

Samicom szczurów rasy F344 podano dożołądkowo EH znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w pojedynczej dawce 500 mg/kg/m.c. oraz w dawce 500 mg/kg/dzień przez 4 dni. W moczu szczurów oznaczono metabolity EH: kwas 2-etyloheksanolowy, kwas 5-hydroksy-2-etyloheksanolowy, kwas 6-hydroksy-2-etyloheksanolowy i kwas 2-etyloadypinowy (Deisinger i in. 1993).

Po dożołądkowym podaniu EH znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  (dawki związku nie podano) szczurom w moczu oznaczono następujące metabolity 2-etyloheksan-1-olu: kwas 2-etyloheksanolowy, kwas 5-hydroksy-2-etyloheksanolowy, kwas 6-hydroksy-2-etyloheksanolowy i kwas 2-etyloadypinowy (Deisinger i in. 1994).

Po dożołądkowym podaniu EH znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  w pojedynczych dawkach 50 lub 500 mg/kg/m.c. oraz w dawce 50 mg/kg/dzień przez 14 dni samicom szczurów rasy Fischer 344, a także po naniesieniu związku w dawce 1000 mg/kg/m.c. na 6 h na skórę zwierząt, utlenione produkty metabolizmu związku oznaczono w moczu. Należały do nich głównie glukuroniany kwasu 2-etyloadypinowego, kwas 2-etyloheksanolowy, kwas 2-etylo-5-etyloheksanolowy oraz kwas 6-hydroksy-2-etyloheksanolowy (Deisinger i in. 1992).

Szczurom podano dootrzewnowo 8 mg EH znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$ . Króliki otrzymały dootrzewnowo 200 mg znakowanego związku. W moczu szczurów oznaczono metabolity EH: glukuronid 2-etyloheksanylu, a także EH i kwas 2-etyloheksanolowy. W moczu królików oznaczono: glukuronid 2-etyloheksanylu oraz kwas 2-etylo-2,3-dihydroksyheksanowy (Knaak i in. 1966).

Na podstawie przedstawionych wyników doświadczeń na zwierzętach stwierdzono, że głównym metabolitem EH w moczu szczurów jest kwas 2-etyloheksanolowy.

## Wydalenie

Ilościowe dane dotyczące wydalania 2-etyloheksan-1-olu z organizmu zwierząt otrzymano z badań na szczurach, którym podawano dożołądkowo EH znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w ilości 8,8 mg. U szczurów 28 h po podaniu  $6 \div 7\%$  radioaktywności oznaczono w wydychanym ditlenku węgla,  $80 \div 82\%$  w moczu, a  $8 \div 9\%$  w kale. Z przeprowadzonych badań wynika, że 28 h po podaniu związku nastąpiła całkowita eliminacja związku z organizmu (Albro 1975).

Samicom szczurów rasy F344 podano *per os* EH znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w pojedynczej dawce 500 mg/kg/m.c. oraz w dawce 500 mg/kg/dzień przez 4 dni. W grupie szczurów otrzymujących związek w pojedynczej dawce 24 h po podaniu oznaczono 54% radioaktywności w moczu, natomiast w grupie zwierząt otrzymujących EH w dawkach powtarzanych oznaczono 76% radioaktywności w moczu (Deisinger i in. 1993).

Obserwowano u samic szczurów, którym podawano *per os* EH znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w pojedynczych dawkach 50 lub 500 mg/kg m.c. oraz w dawce 50 mg/kg/dzień przez 14 dni, całkowite wydalenie związku z organizmu 24 h po podaniu, głównie z moczem (Deisinger i in. 1992).

Na podstawie otrzymanych wyników z przeprowadzonych badań stwierdzono, że EH u szczurów jest wydalany z organizmu głównie z moczem.

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 2-etyloheksan-1-olu nie jest dokładnie poznany.

### DZIAŁANIE ŁĄCZNE

*Kamijima* i in. (2002) opisali przypadek 61-letniej kobiety zatrudnionej na Uniwersytecie w Japonii, w latach 1996-2000. U pacjentki obserwowano podwyższoną temperaturę ciała, podrażnienie górnych dróg oddechowych i oczu, bóle głowy i zaburzenia wzroku. Objawy te występowały tylko wtedy, gdy kobieta przebywała przez kilka godzin w budynkach uniwersyteckich. Przeprowadzono pomiary stężenia VOC (lotnych związków organicznych) w powietrzu dwóch budynków uniwersyteckich. Pomiary wykazały obecność 2-etyloheksan-1-olu, toluenu, alkoholu butylowego, formaldehydu, acetonu, acetaldehydu i innych lotnych związków organicznych. Średnie stężenie 2-etyloheksan-1-olu wynosiło  $383,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Wśród 31 osób (20 mężczyzn i 11 kobiet) pracujących w pomieszczeniach uniwersyteckich przeprowadzono badania ankietowe. Średni wiek badanych wynosił około 48,5 lat. Osoby przebywające w pomieszczeniu, w którym średnie stężenie EH w powietrzu wynosiło  $408 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , skarżyły się na bóle głowy (2 osoby), nudności (3 osoby), ból oczu (4 osoby), zaburzenia widzenia (2 osoby), podrażnienie górnych dróg oddechowych (3 osoby), częsty kaszel (3 osoby) oraz podrażnienie gardła (2 osoby). U pracowników przebywających w innych pomieszczeniach również obserwowano podobne objawy, ale o mniejszym nasileniu (pojedyncze przypadki). Obserwowane efekty toksyczne są prawdopodobnie związane z toksycznym działaniem substancji chemicznych występujących w powietrzu budynków uniwersyteckich (2-etyloheksan-1-olu, toluenu, alkoholu butylowego, formaldehydu, acetonu, acetaldehydu i innych lotnych związków organicznych).

EH wydzielal się z materiałów budowlanych (klejów i wykładzin) stosowanych do prac wykończeniowych w badanych pomieszczeniach. Stwierdzono, że EH działa drażniąco na górne drogi oddechowe (kaszel). Według autorów związek ten należy do substancji chemicznych wywołujących objawy zespołu chorego budynku SBS (*sick-building syndrom* – zespół chorego budynku).

W Szwecji przeprowadzono badania 84 kobiet i 4 mężczyzn narażonych na EH w 4 szpitalach w Ystad. Pracownicy byli narażeni na EH emitowany przez materiały budowlane użyte do prac wykończeniowych. Średnie stężenie EH w powietrzu badanych budynków wynosiło  $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $2 \div 32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Pracownicy byli narażeni również na działanie innych lotnych związków organicznych, np. formaldehydu, ditlenku azotu i ozonu. Badania prowadzono przez 2 miesiące (od stycznia do lutego 1997 r.). U 17% badanych pracowników stwierdzono objawy astmy (świszczący oddech lub bezdech występujący w ciągu dnia lub nocą). Astmę zdiagnozowano u 8% pracowników. Badacze przypuszczają, że narażenie na EH może być przyczyną astmy (*Norbäck* i in. 2000).

EH podany dożołądkowo ciężarnym samicom szczurów w dawce  $6,25 \text{ mmol}/\text{kg}$  m.c. łącznie z kofeiną powodował wzrost częstości występowania wrodzonych wad rozwojowych u płodów z 2 do 21,2% (*Ritter* i in. 1987).

### ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

2-Etyloheksan-1-ol należy do substancji o działaniu drażniącym na górne drogi oddechowe człowieka.

Skutkami krytycznymi u zwierząt w warunkach ostrego i powtarzalnego narażenia na EH są: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia oddychania, zmiany w wątrobie i w nerkach. Zależność efektu toksycznego od poziomu narażenia zwierząt doświadczalnych na EH przedstawiono w tabeli 2.

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

### **Istniejące wartości NDS i DSB**

W Polsce nie ustalono dotąd wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-etyloheksan-1-olu.

W Niemczech wartość MAC ustalono na poziomie 270 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). Związek zaliczono do grupy C, czyli do związków, które nie zaburzają rozwoju zarodka lub płodu, jeśli nie są przekraczane dopuszczalne poziomy narażenia – MAK-PEAK – kategoria I oznacza substancję miejscowo drażniącą.

ACGIH ustaliła w 1982 r. dla izooktanolu – izomeru 2-etyloheksan-1-olu wartość TLV równą 270 mg/m<sup>3</sup>, natomiast w Rosji dla tego izomeru przyjęto wartość 50 mg/m<sup>3</sup>.

### **Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB**

Biorąc pod uwagę wyniki badań na szczurach (90-dniowe narażenie inhalacyjne, niewystępowanie zmian w masie ciała, masie narządów wewnętrznych, zaburzeń biochemicznych i hematologicznych krwi), na podstawie, których ustalono wartość NOAEL 2-etyloheksan-1-olu równą 638,4 mg/m<sup>3</sup> obliczono wartości NDS EH, stosując następujące współczynniki niepewności:

- A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- B = 2, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- C = 1, współczynnik związany z przejściem z badań toksyczności podprzewlekłych do długoterminowych
- D = 1, współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL
- E = 1, współczynnik modyfikacyjny wynikający ze skąpości danych na temat narażenia zawodowego i potencjalnych odległych efektów toksycznych.

Wartość NDS obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 638,4 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1) = 159,6 \text{ mg/m}^3.$$

Uwzględniając te obliczenia, proponujemy ustalenie wartości NDS EH wynoszącej 160 mg/m<sup>3</sup>.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, która jest niezbędna do ustalenia ze względu na działanie drażniące EH, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g,$$

gdzie:

–  $u(P)$  – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53



- $S_g$  – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach  $1,5 \cdot 2,0$ )
- $\log S_g$  – w granicach  $0,18 \div 0,30$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 160 = 297,44 \text{ (dolna granica)}$$

$$\text{NDSCh} = 2,888 \cdot 160 = 462,08 \text{ (górná granica).}$$

Proponuje się ustalenie dla EH wartości NDSCh wynoszącej  $320 \text{ mg/m}^3$  ( $2 \cdot$  wartość NDS).

Wartość normatywów proponuje się oznakować literą „I”, która informuje, że oznaczona substancja ma działanie drażniące.

Opierając się na wartościach medialnych dawek śmiertelnych po podaniu substancji na skórę królika, która według różnych źródeł wynosi  $1986 \div 2600 \text{ mg/kg m.c.}$ , nie ma podstaw do oznaczenia EH literami „Sk”. Nie ma również podstaw do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) 2-etyloheksan-1-olu.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA**

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

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, oddechowy, pokarmowy oraz na skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i AST), a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, oddechowy i pokarmowy oraz skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i AST), a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Częstotliwość badań okresowych: co  $2 \div 4$  lata.

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, oddechowy i pokarmowy oraz skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i AST), a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

## U w a g a

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

## Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy, błony śluzowe przewodu pokarmowego, wątroba, skóra i aparat ochrony oczu.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła choroba obturacyjna płuc, astma oskrzelowa, przewlekłe zanikowe lub przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby oraz przewlekłe stany zapalne błon śluzowych przewodu pokarmowego (w szczególności przełyku).

## 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 stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

W badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry i układu oddechowego.

Jeżeli w badaniu okresowym stwierdzi się na skórze objawy wyprysku kontaktowego, to wskazana jest diagnostyka w kierunku alergii kontaktowej z uwzględnieniem 2-etyloheksan-1-olu.

Ze względu na działanie uczulające, nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na 2-etyloheksan-1-ol.

## PIŚMIENNICTWO

*Albro P.W.* (1975) The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. *Xenobiotica* 5 (10), 625-636.

*Astill B.D.* i in. (1996 a) Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in F334 rats and B6C3F1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 31, 29-41.

*Astill B.D.* i in. (1996 b) Prechronic toxicity studies on 2-ethylhexanol in F334 rats and B6C3F1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 29, 31-39.

*Barber E.D.* i in. (1992) A comparative study of the rats of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 493-497.

BASF – Corporation (<http://basf.com>).

BASF (1992c) Report on the study the oncogenic potential of 2-ethylhexanol in rats after administration by gavage (aqueous emulsion) for 24 month; Satellite study (recovery and interim sacrifice groups).

Department of Toxicology of BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhein, Germany. Submitted to WHO by the Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Washington, DC, USA.

BASF (1992d) Report on the study the oncogenic potential of 2-ethylhexanol in mice after administration by gavage (aqueous emulsion) for 18 month; Satellite study (recovery and interim sacrifice groups). Department of Toxicology of BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhein, Germany. Submitted to WHO by the Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Washington, DC, USA.

CHEMINDEX (2001) Canadian Centre for Occupational Health and Safety (baza danych).

CHEMINFO (2001) Canadian Centre for Occupational Health and Safety (baza danych).

*Deisinger P.J., Boatman R.J., Guest D.* (1992) Pharmacokinetic studies with 2-ethylhexanol in the female Fischer 344 rat. Eastman Kodak Company, Rochester, N.Y. Submitted to WHO by the Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Washington, DC, USA.

*Deisinger P.J., Boatman R.J., Guest D.* (1993) Pharmacokinetic studies with 2-ethylhexanol in the female Fisher 344 rat. *The Toxicologist* 13(1), Abs 631.

*Deisinger P.J., Boatman R.J., Guest D.* (1994) Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to the female Fisher 344 rat. *Xenobiotica* 24,429-440.

Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. Załącznik. DzU nr 129, poz. 1110.

Genium's Handbook of safety, health, and environmental data for common hazardous substances (1999) 11110, vol. 1, ed. Genium Publishing Corporation, MacGraw-Hill Companies, New York, 1613-1614.

*Gray T.J.B.* i in. (1982) Peroxisome proliferation in cultured rat hepatocytes produced by clofibrate and phthalate ester metabolites. *Toxicol. Lett.* 10, 273-279.

*Hardin B.D.* i in. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity tests. *Terat. Carcin. Mutagen.* 7, 29-48.

*Hodgson J.R.* (1987) Results of peroxisome induction studies on tri(2-ethylheksyl)trimellitate and 2-ethylheksanol. *Toxicol. Ind Health* 3(2), 49-60.

*Hollenbach K., Schmidt P., Stremmel D.* (1972) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Blutdruckwirksamkeit von Thioglykosaureisooctylester. Thioglykosaure und 2-Anthylhexanol, *Z. Ges Hyg.* 18, 481.

HSDB (2001), (baza danych).

*Kamijima M.* i in. (2002) 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J. Occup. Health* 44, 186-191.

*Keith Y.* i in. (1992) Peroxisome proliferation due to di(2-ethylhexyl)adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic acid. *Arch. Toxicol.* 66(5), 321-326.

*Klimisch H.J.* i in. (1998) Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol in rats. *Food and Chemical Toxicology* 36, 165-168.

*Knaak J.B., Kozbelt S.J., Sullivan L.J.* (1966) Metabolism of 2-ethylhexyl sulfate by the rat and rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8, 369.

*Lake B.G.* i in. (1975) Studies on the hepatic effects of orally administered di-(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32, 355-367.

*Liang D.* i in. (1991) Oxygen tension is a major determinant of hepatotoxicity due to 2-ethylhexanol in isolated tissue cylinders from periportal and pericentral regions of the liver lobule from phenobarbital-treated rats. *Tox. Appl. Pharmacol.* 107, 344-349.

*Mashkina O.N.* (1966). Toxicology of 2-ethylhexanal and 2-ethylhexanol. Mater. Konf. Fiziol. Biokhim. Farmakol. Uchast. Prakt. Vrachei Ufa., USSR 168.

Midwest Research Institute (1984) Metabolism and disposition of di-2-ethylhexanol adipate. Final report; MRI project no. 7550-B; October 18, 1984. Midwest Research Insitut, Kansas City, MO 64110 USA. Submitted to WHO by the Flavor and Extract manufacturers' Association of the United States, Washington, DC, USA.

*Moody D.E., Reedy J.K.* (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45, 497-504.

*Nelson B.K.* i in. (1989) Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol, 2-ethyl-1-hexanol Administered by Inhalation to Rats. J. Am. Coll. Toxicol. 8, 405-409.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2003), (baza danych) <https://www.cdc.gov/niosh/rtecs/by52c768.html>.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002), (baza danych).

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1976). Registry of toxic effects of chemical substances. Ed. by H.E. Christensen and E.J. Fairchild. Entry #MP03500, p. 586. Washington, DC, National Institute for Occupational Safety and Health.

*Norbäck D.* i in. (2000) Astma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. Int. J. Lung Dis. 4(11), 1016-1025.

NTP, Chemical repository (1991) 2-Ethyl-1-hexanol ( w internecie: <http://ntp-support.niehs.nih.gov>).

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1982) 3<sup>rd</sup> revised ed. Vol. 2C Toxicology. Clayton & Clayton 4620-4624.

*Price M.A.* i in. (1991) Developmental toxicity evaluation of DEHP metabolites in swiss mice. Teratology 43(5), 457.

*Rhodes C.* i in. (1984) The absence of testicular atrophy and in vivo and in vitro effects on hepatocyte morphology and peroxisomal enzyme activities in male rats following administration of several alkanos. Toxicol. Lett. 21, 103-109.

*Richardson M.L., Gangolli S.* (1993) The dictionary of substances and their effects. Cambridge, Royal Society of Chemistry 40-409.

*Ritter E.J.* i in. (1986) Tertogenicity of di(2-ethylhexyl)phtalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhehanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. Teratology 35, 41-46.

RTECS (2002), (baza danych dostępna również w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xz3abf10.html>).

*Sax N.I., Lewis R.J.* (2000) Dangerous properties of industrial materiale. 10 ed. New York, Van Nostrand Reinhold Company 1684.

*Scala R.A., Burtis E.G.* (1973) Acute toxicity of a homologous series of branched-chain primary alcohols. Amer. Ind. Hyg. Ass. J. 34 (11), 493-499).

*Schmidt P., Gohlke R., Rothe R.* (1973) Zur toxizitat einiger C8-aldehyd und -alkohol. Z. Gesamte Hyg. 19(7), 485-90.

*Seed J.L.* (1982) Mutagenic activity of phtalate esters in bacterial liquid suspension assays. Environ. Health Perspect. 45, 111-114.

*Smyth H.F.* i in. (1969) Range-finding toxicity data: list VII. Am. Indust. Hygiene Assoc. J. 30(5), 470-476.

TOXNET (2003), (baza danych w internecie: <http://toxnet.nlm.nih.gov>).

*Treon J.F.* (1963) Alcohols. W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. 6 ed., vol. 2. New York, Interscience Publishers.

*Tyl R.W. i in.* (1992) The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant Fischer 344 Rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 19, 176-185.

US EPA (1990) Office of toxic substances. *Chem. Prog. Bull.* 12(1), 20.

*MALGORZATA GOŁOFIT-SZYMCZAK*

## **2-Ethyl-1-hexanol**

### **A b s t r a c t**

2-Ethyl-1-hexanol (EH) is a colourless liquid with a mild, sweet odour slightly reminiscent of roses. EH is mainly used in the production of low volatility esters, nitrocellulose, paint, lacquer, rubber and paper. Occupational exposure to 2-ethyl-1-hexanol through inhalation or dermal contact occurs mostly at production of PVC plasticizer. EH can cause depression of the central nervous system, nausea, vomiting, diarrhoea, cough and dyspnea. The vapour or liquid can cause irritation of the skin, eyes, nose and throat.

The effects of EH on human, after repeated or chronic exposure, are irritation of the upper respiratory tract, skin and eye allergic reactions. The liver, kidneys, central nervous system, mucous membrane of respiratory and digestive tracts are critical organs for toxic action of 2-ethyl-1-hexanol in rats and mice. No mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects have been found in relevant experimental studies. The Expert Group has established a TLV value for 2-ethyl-1-hexanol of 160 mg/m<sup>3</sup>, a STEL value of 320 mg/m<sup>3</sup> and an "I" notation – irritation substance.