

Octan etylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

dr RENATA SOĆKO
e-mail: socko@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 734 mg/m³
NDSCh: 1468 mg/m³
NDSP: -
DSB: -
I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28.06.2012 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 29.10.2012 r.

Słowa kluczowe: octan etylu, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie, środowisko pracy.

Keywords: ethyl acetate, occupational exposure, maximum admissible concentration, working environment.

Streszczenie

Octan etylu (EA) jest przezroczystą, bezbarwną cieczą lotną stosowaną w przemyśle: kosmetycznym, organicznym i farmaceutycznym, a także w laboratoriach jako odczynnik. Stosuje się go także jako plastyfikator tworzyw sztucznych oraz rozpuszczalnik organiczny: farb, lakierów, emalii, żywic estrowych, olejów, tłuszczów, a także jako surowiec w wielu syntezach organicznych. Octan etylu dzięki swojemu specyficznemu zapachowi

ma zastosowanie w przemyśle kosmetycznym oraz spożywczym do produkcji związków zapachowych i smakowych.

Octan etylu został zaklasyfikowany urzędowo jako substancja drażniąca z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa drażniąco na oczy. Powtarzające się narażenie może powodować wysuszenie lub pęknięcie skóry, a pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy.

¹ Przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSCh octanu etylu zostały przedłożone w 2012 r. ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 86) w celu wprowadzenia ich do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń oraz natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Octan etylu w warunkach narażenia zawodowego wchłania się do organizmu drogą inhalacyjną oraz przez skórę.

Populację osób narażonych na octan etylu stanowią głównie pracownicy zatrudnieni przy jego produkcji. W 2007 r. liczba osób zawodowo narażonych na octan etylu powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), czyli 200 mg/m³, wynosiła, według działów PKD, 46 osób, a w 2010 r. 45 osób.

U ludzi głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego na mgły lub pary octanu etylu o dużych stężeniach były stany zapalne nosa i gardła spowodowane działaniem drażniącym związku. U osób narażanych obserwowano ponadto: bóle głowy, nudności, osłabienie i dyskomfort związane z intensywnym zapachem związku. Podobne objawy, lecz mniej nasilone, występowały u ludzi narażonych zawodowo na działanie octanu etylu.

Octan etylu nie jest klasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi. Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono wpływu octanu etylu na rozrodczość, nie wykazano jego działania teratogennego i embriotoksycznego. Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego octanu etylu są w

większości przypadków negatywne.

U ludzi za skutek krytyczny działania octanu etylu drogą inhalacyjną przyjęto działanie związku drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Wartość NDS octanu etylu wyliczono na podstawie wartości NOAEL uzyskanej z wyników badania przeprowadzonego na ochotnikach narażanych na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ przez 4 h. Wyliczona wartość NDS octanu etylu wynosi 734 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące octanu etylu zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) równej 1468 mg/m³ i oznakowanie związku literą „I” oznaczającą substancję o działaniu drażniącym. Przyjęte wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym octanu etylu oraz przed jego potencjalnym działaniem na układ nerwowy. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych na temat wchłaniania octanu etylu przez skórę. Na podstawie wyników badań na królikach narażanych na octan etylu nie stwierdzono objawów ostrej toksyczności, dlatego nie ma podstaw do oznakowania związku literami „Sk” oznaczającymi substancję wchłaniającą się przez skórę.

Summary

Ethyl acetate is colourless, transparent liquid with a fruity odour. It is one of the most widely used solvents and extractants in various industrial applications.

Ethyl acetate is absorbed well by inhalation and rapidly hydrolyzed to ethanol and acetic acid, which are metabolized further. Its acute toxicity is very low.

The critical effect in human is irritation of the upper respiratory tract and eyes after exposure to concentrations of over 1468 mg/m³. In high, almost lethal concentrations, ethyl acetate is narcotic and causes lung damage. Daily application of ethyl acetate led to defatting of the skin

and damage to the *stratum corneum* of tested persons. Studies of volunteers exposed to ethyl acetate showed its irritating effect on the eyes and airways after exposure to a concentration of 1468 mg/m³ (LOAEL).

Following the above data, the MAC value for ethyl acetate was established at 734 mg/m³ and the value of STEL at 1468 mg/m³. The proposed values of the hygienic standards should protect workers from harmful effects of ethyl acetate on their eyes, airways and nervous system. An additional notation for ethyl acetate: “I” – an irritant substance.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka octanu etylu (EA), organicznego związku chemicznego, estru etylowego

kwasy octowego (ACGIH 2001; HSDB 2012):

- nazwa chemiczna octan etylu
- wzór sumaryczny C₄H₈O₂ lub CH₃COOC₂H₅

– wzór strukturalny	$\text{CH}_3 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	91,84 hPa w temp. 18,7 °C; 113 hPa w temp. 20 °C; 125 ÷ 127 hPa w temp. 25 °C
– nazwa chemiczna	ethyl acetate	
– CAS	141-78-6	
– nazwa IUPAC	ethyl acetate	– gęstość właściwa 0,9008 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– numer CAS	205-500-4	– gęstość par 3,04 (powietrze = 1)
– numer WE	607-022-00-5	– gęstość względna 0,902 (woda = 1)
– numer indeksowy	eter octowy; acetydinin;	– lepkość 0,44 cP w temp. 25 °C
– synonimy:	acetoksyetan; ester etylowy kwasu octowego; EA, etanian etylu.	– współczynnik podziału oktanol-woda log Pow = 0,6 ÷ 0,73

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne octanu etylu (EA), (ACGIH 2001; HSDB 2012; CHRIS 2012; NIOSH Pocket... 2012):

– postać	przezroczysta, bezbarwna lotna ciecz o charakterystycznym, przyjemnym, owocowym zapachu (brzoskwiń, ananasów, malin)	– próg zapachu 24 ÷ 900 mg/m ³ (3,6 ÷ 245 ppm)
– masa cząsteczkowa	88,12 g/mol	– indeks refrakcji n(20, D): 1,371 ÷ 1,376
– temperatura wrzenia	77,1 °C (1013 hPa)	– stężenie pary nasyconej około 345 600 mg/m ³ w temp. 20 °C (96 000 ppm – 9,6%), (wyliczone, CHEMINFO 1999)
– temperatura topnienia	-83 °C	– rozpuszczalność w wodzie słabo rozpuszczalny w wodzie (83,1 g/l w temp. 20 °C)
– temperatura zapłonu	7,2 °C (metoda tygła otwartego) -4,44 °C (metoda tygła zamkniętego)	– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszcza się w etanolu, eterze etylowym, chloroformie
– temperatura samozapłonu	426,66 °C (ciśn. 1013 hPa)	– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C, ciśn. 1013 hPa): 1 ppm ≈ 3,67 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,278 ppm.
– granice wybuchowości z powietrzem:	9% – górna i 2,02% – dolna (IUCLID 1996); 11,5% – górna i 2,2% – dolna (ACGIH 1999)	
– prężność pary:	32,39 hPa w temp. - 0,1 °C;	

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP) octan etylu ma zharmonizowaną na poziomie unijnym klasyfikację i oznakowanie wg tabeli 3.1. załącznika VI do ww. rozporządzenia (tab. 1. i rys. 1.).

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie octanu etylu (EA) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Ethyl acetate	Flam. Liq. 2 Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H225 H319 H336	GHS02 GHS07 Dgr	H225 H319 H336

Objaśnienia:

Flam. Liq. 2 – wysoce łatwopalna ciecz i pary kat. 2.,

H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary,

Eye Irrit. 2 – substancja działająca drażniąco na oczy kat 2.,

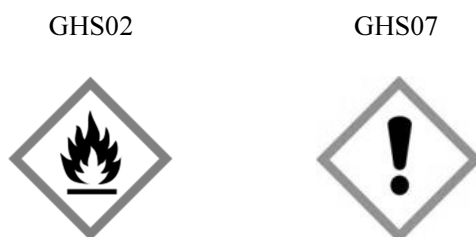
H319 – działa drażniąco na oczy,

STOT SE 3 – substancja działająca toksycznie na narządy docelowe w następstwie jednorazowego narażenia kat. 3.,

H336 – może wywoływać uczucie senności lub zawroty głowy.

Dodatkowe zwroty informujące o zagrożeniach:

EUH066 – powtarzające się narażenie może powodować wysuszenie lub pęknięcie skóry.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

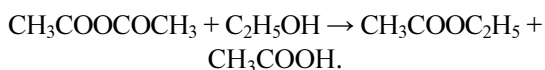
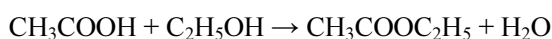
Ponieważ do dnia 1.06.2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji wg dotychczasowych zasad i kryteriów, dlatego poniżej podano klasyfikację octanu etylu zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do ww. rozporządzenia CLP:

- F – substancja wysoce łatwopalna z przypisanym zwrotem zagrożenia R11 – substancja wysoce łatwopalna
- Xi – substancja drażniąca z przypisanym zwrotem zagrożenia R36 – działa drażniąco na oczy
- R66 – powtarzające się narażenie może powodować wysuszenie lub pęknięcie skóry
- R67 – pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy.

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (ACGIH 2001; OECD SIDS 2002)

Octan etylu (EA) ma wszechstronne zastosowanie w przemyśle: kosmetycznym, organicznym i farmaceutycznym. Stosowany jest jako plastyfikator tworzyw sztucznych oraz rozpuszczalnik organiczny: farb, lakierów, emalii, żywic estrowych, olejów i tłuszczów, a także surowiec w wielu syntezach organicznych oraz jako odczynnik w laboratoriach. Octan etylu dzięki specyficznemu zapachowi jest używany w przemyśle spożywczym do produkcji związków zapachowych i smakowych, głównie w aromatach, np. za aromat wiśniowy odpowiada m.in. octan etylu.

Octan etylu jest otrzymywany w wyniku estryfikacji etanolu kwasem octowym – z koniecznym dodatkiem kwaśnego katalizatora, np. stężonego kwasu siarkowego(VI) – lub estryfikacji etanolu bezwodnikiem octowym:



W środowisku wodnym zachodzi reakcja hydrolizy estru, która polega na rozkładzie estru wobec działania wody na kwas i alkohol.

Według danych Stacji Sanitarnej Epidemiologicznej w Bydgoszczy w 2007 r. liczba zatrudnionych na stanowiskach pracy w narażeniu na octan etylu o stężeniach powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), czyli 200 mg/m^3 , według województw przedstawiała się następująco:

- województwo dolnośląskie – 1 osoba
- województwo kujawsko-pomorskie – 13 osób
- województwo małopolskie – 5 osób
- województwo mazowieckie – 4 osoby
- województwo opolskie – 4 osoby
- województwo podkarpackie – 10 osób
- województwo śląskie – 3 osoby
- województwo wielkopolskie – 6 osób.

Osoby te pracowały w następujących działach PKD:

- 10 osób – obsługa nieruchomości
- 8 osób – produkcja metali i wyrobów z metali

- 8 osób – produkcja metalowych wyrobów gotowych
- 5 osób – produkcja wyrobów chemicznych
- 4 osoby – produkcja gdzie indziej niesklasyfikowana
- 4 osoby – handel pojazdami mechanicznymi
- 2 osoby – edukacja
- 2 osoby – produkcja maszyn i narzędzi
- 2 osoby – działalność wydawnicza i poligraficzna.

W 2007 r. zatrudnionych w Polsce na stanowiskach pracy w narażeniu na octan etylu o stężeniach powyżej wartości NDS było łącznie 46 osób.

W 2010 r. liczba osób zawodowo narażonych na octan etylu powyżej wartości NDS według działów PKD wyniosła 45. Osoby te pracowały w następujących działach gospodarki:

- 30 osób przy produkcji skór i wyrobów ze skór wyprawionych
- 5 osób w działalności wydawniczej
- 3 osoby przy produkcji mebli
- 2 osoby przy produkcji wyrobów gumowych i tworzyw sztucznych
- 2 osoby w działalności bibliotek, archiwów, muzeów oraz w pozostałej działalności związanej z kulturą
- 2 osoby zatrudnione w handlu (GIS 2010).

Kolejne zestawienie informacji o narażeniu pracowników w 2010 i 2011 r. na octan etylu przedstawiono w tabeli 2. (GIS... 2010; 2011).

Tabela 2.

Pracownicy zatrudnieni w narażeniu na octan etylu w 2010 i 2011 r. (GIS 2011)

Polska Klasyfikacja Działalności, PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:		
	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS - NDS	> NDS	> 0,1 NDS - 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
10. produkcja artykułów spożywczych;	2008,	261,	61	2445,	320,	23
13. produkcja tekstyliów;	w tym	w tym		w tym	w tym	
14. produkcja odzieży;	w:	w:		w:	w:	
15. produkcja skór, wyrobów ze skór wyprawionych;	PKD 22	PKD 22		PKD 29	PKD 22	
	– 346	– 87		– 522	– 131	
16. produkcja wyrobów z drewna oraz korka, z wyłączeniem mebli;	PKD 20	PKD 29		PKD 22	PKD 29	
	– 236	– 35		– 295	– 35	
17. produkcja papieru i wyrobów z papieru;	PKD 23			PKD 20		
	– 213			– 255		
	PKD 31			PKD 23		

cd. tab. 2.

Polska Klasyfikacja Działalności, PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:		
	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS - NDS	> NDS	> 0,1 NDS - 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
18. poligrafia; 19. wytwarzanie i przetwarzanie koksu i produktów rafinacji ropy naftowej; 20. produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych 21. produkcja wyrobów farmaceutycznych; 22. produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych; 23. produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych; 24. produkcja metali; 25. produkcja metalowych wyrobów gotowych; 28. produkcja maszyn i urządzeń, gdzie indziej nie sklasyfikowana; 29. produkcja pojazdów samochodowych; 30. produkcja pozostałego sprzętu budowlanego; 31. produkcja mebli; 32. pozostała produkcja wyrobów; 33. naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń; 35. wytwarzanie i zaopatrywanie w energię elektryczną, gaz, parę wodną i powietrze do układów klimatyzacyjnych; 36. pobór, uzdatnianie i dostarczanie wody; 43. roboty budowlane specjalistyczne; 45. handel hurtowy i detaliczny pojazdami samochodowymi, naprawa pojazdów samochodowych; 46. handel hurtowy z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi; 47. handel detaliczny z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi; 49. transport lądowy oraz transport rurociągowy; 52. magazynowanie i działalność usługowa wspomagająca transport; 58. działalność wydawnicza; 59. działalność związana z produkcją filmów, nagrań video, programów TV, nagrań dźwiękowych i muzycznych; 68. działalność związana z obsługą rynku nieruchomości; 71. działalność w zakresie archi-	- 171 PKD 29 - 161			- 205 PKD 31 - 182		

cd. tab. 2.

Polska Klasyfikacja Działalności, PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:		
	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS - NDS	> NDS	> 0,1 NDS - 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
tektury, inżynierii, badania i analizy techniczne; 73. reklama, badanie rynku i opinii publicznej; 74. pozostała działalność profesjonalna, naukowa i techniczna; 85. edukacja; 86. opieka zdrowotna; 96. pozostała indywidualna działalność usługowa						

Zmierzone stężenia octanu etylu w powietrzu środowiska pracy w polskich zakładach wynosiły:

- fabryka farb i lakierów (wydział syntezy):
1,0 ÷ 37 mg/m³
- fabryka obuwia (manipulacja spodowa):
29,5 ÷ 4 5,2 mg/m³
- fabryka obuwia (szwalnia): 70,6 ÷ 348 mg/m³
- fabryka obuwia (montaż): 364 ÷ 458 mg/m³.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

U ludzi głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego na mgły lub pary octanu etylu (EA) są stany zapalne nosa i gardła oraz płuc wynikające z działania drażniącego związku (Lewis 1996; Mackison i in. 1981). Zmiany skórne w postaci średniego stopnia rumienia skóry zanotowano u kilku badanych osób w wyniku wielokrotnego kontaktu octanu etylu ze skórą (Wilkin 1985).

U 25 ochotników przeprowadzono naskórkowe testy okluzyjne, nanosząc 10-procentowy octan etylu w parafinie pod opatrunek zamknięty na 48 h. U ochotników nie obserwowano podrażnień skóry. U tych samych osób w teście maksymalizacji nie wykazano działania uczulającego 10-procentowego octanu etylu w parafinie (Monographs... 1979).

Narażenie ochotników na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ (400 ppm) w czasie 3 ÷ 5 min spowodowało podrażnienie: oczu, nosa i gardła oraz takie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak: bóle głowy, senność, ogólne zmęczenie. Octan etylu o stężeniu o połowę mniejszym (734 mg/m³) powodował jedynie dyskomfort związany z intensywnym zapachem związku (Nelson 1943).

Na podstawie wyników późniejszych badań przeprowadzonych na 16 ochotnikach narażonych na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ (400 ppm) przez 4 h potwierdzono działanie drażniące związku i uciążliwość jego zapachu (Seeber i in. 1992a). Dalsze badania wykazały, że siła działania drażniącego octanu etylu nie wzrastała między 4 a 8 h narażenia na związek o stężeniu 1468 mg/m³ (Seeber 1992b). U narażonych nie obserwowano zaburzeń prostych reakcji i zmiany czasu reakcji ani zaburzeń pamięci krótkotrwałej (Seeber i in. 1992a; 1992b; 1996).

Narażenie na octan etylu o stężeniu 734 mg/m³ (200 ppm) nie powodowało objawów działania drażniącego, a jedynie osoby niezaadaptowane wyczuwały zapach (Seeber 1992a; 1992b; McCullum i in. 1997). U badanych osób po narażeniu na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ (400 ppm) przez 4 h u 2 z 6 osób obserwowano podrażnienie: oczu, błony śluzowej nosa oraz gardła (McCullum i in. 1997). Objawy podrażnienia obserwowano głównie wówczas, gdy wydłużono czas narażenia, jak również podczas narażenia trwającego 15 min. Narażenie ochotników na octan etylu o stężeniach 2202 ÷ 3670 mg/m³ (600 ÷ 1000 ppm) powodowało wyraźne objawy działania drażniącego i dyskomfort związany z intensywnym zapachem związku. U ochotników nie stwierdzono wpływu octanu etylu o żadnym z zastosowanych stężeń na badane parametry behawioralne (McCullum i in. 1997).

W omówionych badaniach nie uwzględniono wpływu zapachu na intensywność odczuwania skutków działania drażniącego octanu etylu.

Kleinbeck i in. (2008) przeprowadzili badania, których celem było rozróżnienie między skutkami spowodowanymi zapachem a działa-

niem drażniącym octanu etylu. Przez 4 h narażano 24 ochotników na octan etylu o stężeniach: 7,34; 1468 lub 1468 mg/m³ z pikiem wynoszącym 3000 mg/m³ (2; 400 lub 400 ppm z pikiem 800 ppm). Badani intensywność zapachu ocenili jako ostry, natomiast percepcja związana z podrażnieniem nerwu trójdzielnego (= podrażnienie) została oceniona poniżej średniego stopnia (receptory stymulujące nerw trójdzielny były wielokrotnie mniej pobudzone niż receptory węchowe). Narażenie na octan etylu o żadnym z badanych stężeń nie wpływało na częstotliwość mrugania oczami lub opór przepływu powietrza w nosie, które są wskaźnikami działania drażniącego. Octan etylu o badanych stężeniach nie wpływał również na oceniane parametry: behawioralne, fizjologiczne i psychologiczne, co wskazywało na brak zaburzeń funkcji poznawczych za pośrednictwem receptorów węchowych i receptorów stymulujących nerw trójdzielny. Narażenie ochotników na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ z pikiem 3000 mg/m³ nie spowodowało nieodwracalnych skutków chemosensorycznych (Kleinbeck i in. 2008).

W piśmiennictwie udokumentowano kilka przypadków ostrego zatrucia octanem etylu ze skutkiem śmiertelnym. Osoby te były zawodowo narażone na pary lakieru zawierającego 80% octanu etylu. W badaniu sekcyjnym stwierdzono: przekrwienie odcinków dolnych dróg oddechowych, przekrwienie śledziony i nerek (Althoff 1931).

Octan etylu o stężeniu 35 000 mg/m³ wywołał silne objawy podrażnienia oczu (ból, pieczenie oczu) oraz ostre podrażnienie błony śluzowej dróg oddechowych. U narażonych wystąpił kaszel i trudności w oddychaniu (Sommer 1957).

Octan etylu o dużych stężeniach może powodować: stany narkotyczne, przekrwienie wątroby i nerek (Lewis 1996).

W wyniku ostrych zatruc octanem etylu drogą doustną zaobserwowano u ludzi następujące objawy (Gosselin i in. 1984):

- chwiejność emocjonalną
- zaburzenia koordynacji ruchowej: wydłużony czas reakcji, niezborność ruchową
- zaburzenia mowy
- zaburzenia czuciowe: podwójne widzenie, zawroty głowy
- zaczerwienienie twarzy, przyspieszone tętno, pocenie się

- nudności i wymioty, nietrzymanie moczu i kału
- senność, osłupienie i w konsekwencji śpiączka
- osłabiony lub nieobecny refleks ścięgna
- pojawiające się epizody drgawek mogące wskazywać na hipoglikemię
- rozszerzenie źrenic
- obwodową zapaść naczyniową: obniżone ciśnienie krwi, tachykardię (częstoskurcz), bladą i zimną skórę, obniżoną temperaturę ciała
- zgon na skutek niewydolności oddechowej lub zapalenia płuc.

W okresie zdrowienia, u osób tych obserwowano: bóle głowy, dolegliwości żołądkowe, infekcje i psychozy typu poalkoholowego.

Reasumując, octan etylu o stężeniu 734 mg/m³ u osób narażonych nie powodował objawów działania drażniącego, a jedynie przez osoby nieadaptowane był wyczuwalny zapach związku. Niewielkie podrażnienie: oczu, błony śluzowej nosa i gardła, występowało po narażeniu na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ (400 ppm). Narażenie na octanu etylu o stężeniu 3670 mg/m³ (1000 ppm) i większym powodowało wyraźne objawy działania drażniącego i dyskomfort związany z intensywnym zapachem związku.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Skutki narażenia przewlekłego na octan etylu (EA) są podobne do obserwowanych w przypadku narażenia ostrego inhalacyjnego. U osób narażonych obserwowano przede wszystkim działanie drażniące związku na górne drogi oddechowe i oczy (podrażnienie spojówek i zmętnienie rogówki) oraz działanie narkotyczne. Osoby narażone na octan etylu uskarżały się na: bóle i zawroty głowy, rozdrażnienie, zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, kaszel, łzawienie i zaczerwienienie spojówek (INCHEM 2002; Coleman i in. 2012; ACGIH 2001; HSDB 2012; DECOS 1991).

U ludzi w wyniku przewlekłego narażenia na octan etylu (wielkości stężeń nie podano) może wystąpić: anemia, leukocytoza (wzrost liczby białych krwinek) oraz stłuszczenie narządów (Lewis 1996).

Kilkumiesięczne narażenie zawodowe na octan etylu o stężeniach $1350 \div 5400 \text{ mg/m}^3$ ($375 \div 1500 \text{ ppm}$) nie wywołało żadnych dolegliwości związanych z narażeniem (Coleman i in. 2012).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o badaniach epidemiologicznych dotyczących narażenia na octan etylu (EA).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości dawek i stężeń śmiertelnych (DL_{50} , CL_{50}) octanu etylu (EA) u zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 3.

Ostra toksyczność octanu etylu jest mała niezależnie od drogi podania. Wartości CL_{50} wyznaczone u myszy i szczurów mieszczą się w przedziale $33\,500 \div 200\,000 \text{ mg/m}^3$ (Spealman i in. 1945; Solomin 1979; Kawasaki i in. 1975; Biesi 1994). Wartości LD_{50} octanu etylu po narażeniu drogą pokarmową zwierząt są również duże – po narażeniu szczura wynoszą 11800 mg/kg m.c. , a po narażeniu królika – około 4900 mg/kg m.c. (Smyth i in. 1962; RTECS 2012).

W przypadku narażenia szczura drogą podskórną wartości DL_{50} wynoszą 5000 mg/kg m.c. , natomiast po narażeniu świnki morskiej – 4000 mg/kg m.c. , a kota – 3000 mg/kg m.c. (Von Oettingen 1960; Flury, Wirth 1933). U zwierząt skutki działania octanu etylu na: ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy, wątrobę i nerki, obserwowano w przypadku narażenia na związek o dużych stężeniach.

U zwierząt octan etylu podany w dawkach zbliżonych do wartości LD_{50} powodował: zanik odruchu rogówkowego, duszność, mimowolne ruchy gałek ocznych, rzadkoskurcz oraz narkozę. Na podstawie wyników badań doświadczalnych wykazano, że octan etylu nie działał drażniaco na skórę (OECD 2002).

Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań wykazują, że octan etylu jest średniego stopnia czynnikiem działającym drażniaco na oczy. W testach przeprowadzonych zgodnie z metodą OECD 405 obserwowano niewielkie zaczerwienienie utrzymujące się do 3 dni, a wszystkie pojawiające się objawy zanikały w czasie 7 dni (ECETOC 1998).

U królika po naniesieniu na skórę $0,01 \text{ ml}$ octanu etylu cz.d.a. na 24 h obserwowano niewielkie podrażnienie skóry (1 punkt w skali 10-punktowej), (Smyth i in 1962).

W teście Draize'a nie wykazano działania drażniącego octanu etylu po wkropleniu do worka spojówkowego oka królika. Związek podano w dawce $2,7 \div 90 \text{ mg}$ w $0,1 \text{ ml}$ roztworu glikolu propylenowego (roztwory: 3-; 10-; 30- i 100-procentowe) (Kennah i in. 1989).

Wkroplenie octanu etylu do worka spojówkowego królika wywołało niewielkiego stopnia stan zapalny oka – zaczerwienienie i umiarkowany obrzęk (2 punkty w skali 10-punktowej), (Smyth i in 1962; von Oettingen 1960).

Wyznaczona doświadczalnie wartość RD_{50} (redukcja częstości oddechu o 50% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej) u myszy szczepu Swiss-Webster narażanych na octan etylu przez 15 min wyniosła 2253 mg/m^3 (614 ppm), (Kane i in.1980).

U zwierząt podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych obserwowano po narażeniu na octan etylu o dużych stężeniach. U kotów stężenie octanu etylu działające drażniaco na oczy wynosiło $29\,360 \text{ mg/m}^3$ ($8000 \text{ ppm}/20 \text{ min}$), natomiast zaburzenia oddychania występowały po narażeniu na octan etylu o stężeniu $33\,030 \text{ mg/m}^3$ (9000 ppm) przez 8 h (von Oettingen 1960).

U myszy narażanych na octan etylu o stężeniu 7340 mg/m^3 (2000 ppm) przez 17 h wystąpiło podrażnienie nosa i oczu oraz zaburzenia oddychania (von Oettingen 1960).

Badania toksyczności ostrej inhalacyjnej przeprowadzono na kotach narażanych na octan etylu o stężeniu 3303 mg/m^3 (900 ppm) przez 8 h. U zwierząt wystąpiły objawy działania drażniącego oraz trudności w oddychaniu. U kotów octan etylu o stężeniu $73\,400 \text{ mg/m}^3$ ($20\,000 \text{ ppm}$) wywołał głęboką narkozę w czasie 45 min narażenia. Natomiast narażenie kotów na octan etylu o stężeniu $157\,810 \text{ mg/m}^3$ ($43\,000 \text{ ppm}$) przez $14 \div 16 \text{ min}$ spowodowało padnięcie zwierząt. U zwierząt, które padły, stwierdzono w badaniu makroskopowym narządów obrzęk i przekrwienie dróg oddechowych (Hathaway i in. 1996). Ostrą tok-

syczność inhalacyjną badano u szczurów albinosów (po 6 samic i samców w grupie), które narażano na octan etylu o stężeniu 29 360 mg/m³ (8000 ppm) lub o stężeniu 58 720 mg/m³ (16000 ppm) przez 4 h. W grupie zwierząt narażanych na związek o stężeniu 28 800 mg/m³ nie stwierdzono przypadków padnięć zwierząt (LD₀), natomiast w grupie zwierząt narażanych na octan etylu o stężeniu 58 720 mg/m³ wszystkie zwierzęta padły (LD₁₀₀), (Smyth i in. 1962).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym octan etylu podawano z paszą w dawkach 13 ÷ 115 mg (najczęściej od 50 do 450 mg/kg m.c.) przez 5 ÷ 9 dni, wykazano stłuszczenie wątroby. Inne szczegóły tego badania nie są dostępne (Shillinger 1950).

U szczurów (samice i samce, po 14 zwierząt w grupie) narażanych na octan etylu drogą inhalacyjną o stężeniach: 2202; 11 010 lub 22 020 mg/m³ (0; 600; 3000 lub 6000 ppm) 6 h/dzień przez 15 dni badano neurotoksyczne skutki narażenia (Burleigh-Flayer i in. 1995). Octan etylu o żadnym z zastosowanych stężeń nie powodował padnięć zwierząt, co wskazuje, że wartość LC₅₀ jest większa od stężenia 22 020 mg/m³. Aktywność ruchową zwierząt oraz inne neurobehawioralne skutki badano bezpośrednio po narażeniu na octan etylu oraz 7. i 14. dnia doświadczenia. Nie stwierdzono wpływu narażenia zwierząt na octan etylu na masę ciała oraz przyrost masy ciała zwierząt. U samic i samców narażanych na octan etylu o stężeniach 11 010 lub 22 020 mg/m³ po pierwszej godzinie od narażenia wystąpiło zmniejszenie aktywności ruchowej. W przypadku narażenia zwierząt na octan etylu o stężeniu 22 020 mg/m³ zmniejszenie aktywności ruchowej utrzymywało się jeszcze następnego dnia rano. Zmniejszenie aktywności ruchowej bezpośrednio po narażeniu na związek o największych stężeniach było wynikiem działania nasennego octanu etylu. Wartość NOEL dla toksyczności układowej octanu etylu ustalono poniżej 2202 mg/m³. War-

tość tę oparto na zmniejszeniu masy ciała zwierząt notowanej pierwszego dnia po narażeniu. Wartość LOEL dla skutków neurotoksycznych (skutek nasenny) wynosiła 11 010 mg/m³.

Działanie narkotyczne octanu etylu badano u kilku gatunków zwierząt. Skutek narkotyczny obserwowano po narażeniu na octan etylu o dużych stężeniach. U kotów wartość ta wynosiła 44 040 mg/m³ (12 000 ppm przez 5 h), u myszy 18 350 mg/m³ (5000 ppm), u świnek morskich około 34 5600 mg/m³ (przez 5 min), (von Oettingen 1960). U królików wyznaczona wartość ND₅₀ (dawka, która wywołuje narkozę u 50% zwierząt) po podaniu dożołądkowym wynosiła 4493 mg/kg m.c. (Munch 1972), a po narażeniu królików drogą dożylną – 117 mg/kg m.c. (Oettingen 1960). Wymienione wcześniej stężenia oraz dawki wywołujące skutek narkotyczny powodowały u zwierząt wystąpienie zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przejawiające się głęboką narkozą, która u kotów utrzymywała się przez 45 min, a u myszy działanie narkotyczne obserwowano przez 190 ÷ 240 min od narażenia.

Badano neurotoksyczne skutki narażenia inhalacyjnego myszy, samców CFW-albinosów na octan etylu o stężeniu 73 40 mg/m³ (2000 ppm) przez 20 min. Związek o tym stężeniu u zwierząt powodował istotne statystycznie zmniejszenie aktywności ruchowej oraz zmiany w postawie ciała – zwierzęta rzadziej stawały słupka oraz obserwowano wzrost pobudliwości ośrodkowego układu nerwowego przejawiający się występowaniem drgawek toniczno-klonicznych. Ponadto u zwierząt występowało zmniejszenie refleksu oraz podwyższenie progu reakcji na bodziec czuciowy (Bowen, Balster 1997).

U szczurów, którym drogą dożylną podano dawkę octanu etylu powodującą stężenie tego związku we krwi równe 0,5 mM/l krwi, obserwowano spowolniony odruch przedsionkowo-okoruchowy (VOR), (Tham 1984).

Tabela 3.

Wartości DL₅₀ i CL₅₀ octanu etylu (EA) po narażeniu zwierząt doświadczalnych różnymi drogami

Gatunek/szczep	Droga narażenia	Wartość CL ₅₀ /DL ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i>	11 800 mg/kg m.c. 5600 mg/kg m.c.	<i>Smyth i in. 1962</i> <i>Biesi 1994</i>
Szczur	podskórna	5000 mg/kg m.c.	<i>von Oettingen 1960</i>

cd. tab. 3.

Gatunek/szczep	Droga narażenia	Wartość CL ₅₀ /DL ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	200 000 mg/m ³ /h 57 600 mg/m ³ 57 600 (16000 ppm)/6 h	<i>Kawasaki i in.</i> (1975); <i>Biesi</i> 1994
Mysz	<i>per os</i>	4100 mg/kg m.c.	RTECS 2012
Mysz	dootrzewnowa	709 mg/kg m.c.	RTECS 2012
Mysz	inhalacyjna	44 000 mg/m ³ /3 h 33 500 mg/m ³ /2 h	<i>Spealman i in.</i> 1945 <i>Solomin</i> 1979
Świnka morska	<i>per os</i>	5500 mg/kg m.c.	
Świnka morska	podskórna	4000 mg/kg m.c.	<i>Flury, Wirth</i> 1933
Kot	podskórna	3000 mg/kg m.c.	<i>Flury, Wirth</i> 1933
Królik	<i>per os</i>	4935 mg/kg m.c.	RTECS 2012
Królik	dermalna	> 20 ml/kg	RTECS 2012

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Toksyczność podprzewlekła

Dawka 4 mg/kg m.c./dzień octanu etylu (EA) podawana szczurom w wodzie pitnej przez 56 tygodni nie powodowała żadnych zmian (JECFA 1967).

Szczurom (obu płci) przez 90 dni podawano sondą dożołądkowo dawki: 0; 300; 900 lub 3600 mg/kg m.c./dzień octanu etylu. Największa dawka octanu etylu powodowała u samców zmniejszenie: spożycia pokarmu, masy ciała oraz masy narządów. Powyższe zmiany obserwowano również u samic, lecz nie były one istotne statystycznie. U obu płci dawka 900 mg/kg m.c./dzień octanu etylu nie wywołała żadnych zaburzeń. W badaniach tych dawkę tę przyjęto za wartość NOAEL. Na tej podstawie dla człowieka o masie 70 kg obliczono dawkę referencyjną octanu etylu wynoszącą 0,9 mg/kg/dzień lub 63 mg/dzień. Dawkę octanu etylu 3600 mg/kg/dzień przyjęto za wartość LOAEL (IRIS 1988).

Szczury szczepu Sprague-Dawley (samice i samce) narażano drogą inhalacyjną na octan etylu o stężeniach: 1284; 2752 lub 5505 mg/m³ (350; 750 lub 1500 ppm) przez 94 dni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu (*Christoph* 1998). U zwierząt narażanych nie zaobserwowano istotnych skutków związanych z narażeniem. Octan etylu o stężeniach 2752 lub 5505 mg/m³ powodował u szczurów osłabienie reakcji na zastosowany bodziec akustyczny (brzęczyk). Osłabienie reakcji na zastosowany bodziec było raczej skutkiem właściwości narkotycznych octanu. Narażenie na octan o obu największych stężeniach zmniejszało u samców

spożycie paszy i masę ciała (podczas pierwszych 2 ÷ 5 dni narażania) oraz poziom triacyloglicerolów w osoczu krwi. U zwierząt nie obserwowano innych zaburzeń układowych. Octan etylu o stężeniu 1284 mg/m³ powodował zmiany degeneracyjne w błonie śluzowej nosa szczurów. Wyznaczona w badaniach tych wartość NOAEL dla toksyczności układowej wynosi 1284 mg/m³, a wartość LOAEL – 2752 mg/m³. Wartość LOAEL dla działania drażniącego octanu etylu na drogi oddechowe (działanie toksyczne na nos) ustalono na poziomie 1284 mg/m³. W 2003 r. *Christoph* i in. przeprowadzili ponownie na szczurach szczepu Sprague-Dawley badania działania neurotoksycznego octanu etylu. Samice i samce narażano drogą inhalacyjną na octan etylu o stężeniach: 1284; 2752 lub 5505 mg/m³ (350; 750 lub 1500 ppm) przez 13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu. U zwierząt narażanych przeprowadzono baterię testów behawioralnych i badano aktywność lokomotoryjną. Czwartego, ósmego i trzynastego tygodnia część zwierząt uśmiercono w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego tkanek układu nerwowego. Octan etylu o stężeniu 2752 lub 5505 mg/m³ u zwierząt powodował zmniejszenie: masy ciała, przyrostu masy ciała i spożycia paszy. Zmiany te całkowicie lub częściowo cofały się w czasie 4 tygodni. Pozostałe badane parametry behawioralne i aktywność lokomotoryjna były niezmienione, jak również nie stwierdzono zmian patologicznych w tkance nerwowej. Wyznaczona w badaniach wartość LOAEL octanu etylu wynosiła 1284 mg/m³ (na podstawie zmniejszonej masy ciała u samców szczurów). Dla objawów neurotoksycznego działania octanu etylu wartość ta wynosiła 5505 mg/m³ (na podstawie zmniejszonej aktywności ruchowej u samic). Autorzy

stwierdzili, że u zwierząt narażonych na octan etylu o stężeniu 5505 mg/m³ nie wystąpiły skutki działania neurotoksycznego związku.

We wcześniejszych badaniach *Christopha* (1996) octan etylu o stężeniu 1284 mg/m³ wpływał na zmniejszenie ilości spożytej paszy oraz masy ciała zwierząt narażanych na związek drogą inhalacyjną o stężeniach: 1284; 2752 lub 5505 mg/m³ (350; 750 lub 1500 ppm) przez 100 dni.

U królików narażanych na octan etylu o stężeniu 16331 mg/m³ (4450 ppm) w badaniach podchronicznych stwierdzono w badaniach krwi niedokrwistość i leukocytozę oraz przekrwienie i uszkodzenie wątroby (Ethyl... 1996).

W innych 7-tygodniowych badaniach przeprowadzonych na królikach narażanych drogą inhalacyjną na octan etylu o dużych stężeniach 35000 ÷ 62000 mg/m³, 8 h/dzień przez 5 dni w tygodniu stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała zwierząt oraz działanie drażniące związku na oczy. Obrzęk powiek i spojówek występował na początku okresu narażenia i zmniejszał się stopniowo w trakcie doświadczenia, co sugerowało adaptację zwierząt. Po zakończeniu

narażenia zwierzęta obserwowano jeszcze przez 3 tygodnie. Nie stwierdzono zmian w zachowaniu zwierząt i w ilości spożytego pokarmu, jak również nie wystąpiły zmiany w moczu i w morfologii krwi (*Sommer* 1957).

W badaniach na szczurach narażonych na octan etylu o stężeniu 1101 mg/m³ (300 ppm) przez 8 h/dzień przez 7 dni nie stwierdzono zmian aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi (*Li* i in. 1986).

Statystycznie istotne zmiany poziomu aktywności enzymów wątrobowych wystąpiły u szczurów narażanych przez 8 dni drogą dootrzewnową na dawkę 900 mg/kg m.c./dzień octanu etylu. Obserwowano zmniejszenie aktywności glukozy-6-fosfatazy i wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej, natomiast aktywność: adenozynotrójfosfatazy, 5-nukleotydu, fosfatazy kwaśnej i dehydrogenazy bursztynianowej pozostały w normie (*Prahlad, Srivastava* 1974).

W tabeli 4. przedstawiono skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na octan etylu w warunkach narażenia podostrego i przewlekłego.

Tabela 4.

Skutki podostrego i przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na octan etylu (EA)

Gatunek/szczep	Stężenie/warunki narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Szczury, szczep nieznany	1101 mg/m ³ , 8 h/dzień przez 7 dni, droga inhalacyjna	nie stwierdzono zmian aktywności enzymów wątrobowych	<i>Li</i> i in. 1986
Szczury	900 mg/kg m.c./dzień, 8 dni, droga dootrzewnowa	statystycznie istotne zmiany aktywności enzymów wątrobowych; wystąpiło zmniejszenie aktywności glukozy-6-fosfatazy i wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej; aktywność adenozynotrójfosfatazy, 5-nukleotydu, fosfatazy kwaśnej i dehydrogenazy bursztynianowej były w normie	<i>Prahlad, Srivastava</i> 1974
Królik	35 000 ÷ 62 000 mg/m ³ , 8 h/dzień przez 5 dni/tydzień w ciągu 49 dni, droga inhalacyjna	istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała i skutki działania drażniącego na oczy; obrzęk powiek i spojówek obserwowano na początku okresu narażenia, który zmniejszał się stopniowo w trakcie doświadczenia co sugerowało adaptację zwierząt; po zakończeniu narażenia zwierzęta badano jeszcze przez 3 tygodnie, nie stwierdzono zmian w zachowaniu zwierząt i w ilości spożytej paszy, jak również nie wystąpiły zmiany w moczu i w obrazie krwi	<i>Sommer</i> 1957
Szczury, obu płci	0; 300; 900; 3600 mg/kg m.c./dzień, 90 dni, sondą dożołądkowo	3600 mg/kg m.c./dzień: zmniejszenie spożycia pokarmu, masy ciała i masy narządów u samców; zmiany te wystąpiły również u samic, ale nie były istotne statystycznie; dawka 900 mg/kg m.c./dzień nie wywołała żadnych zaburzeń u obu płci; w badaniach wartość tę przyjęto za NOAEL	IRIS 1988

cd. tab. 4.

Gatunek/szczep	Stężenie/warunki narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Szczury szczepu Sprague-Dawley, obu płci	1284; 2752 lub 5505 mg/m ³ (350; 750 lub 1500 ppm), 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 91 dni, droga inhalacyjna	stężenia: 2752 lub 5505 mg/m ³ powodowały zmniejszenie: spożycia paszy, przyrostu masy ciała i masy ciała; zmiany te całkowicie lub częściowo cofały się w czasie 4 tygodni; pozostałe badane parametry behawioralne i aktywność lokomocyjna były niezmienione, jak również nie stwierdzono zmian patologicznych w tkance nerwowej; wyznaczona w badaniach wartość LOAEL wynosi 1284 mg/m ³ (na podstawie obniżenia masy ciała u samców szczura); dla objawów neurotoksycznych wartość LOAEL wynosi 5505 mg/m ³ (na podstawie zmniejszenia aktywności ruchowej u samic)	<i>Christoph</i> i in. 2003
Szczury szczepu Sprague-Dawley, obu płci	1284; 2752 lub 5505 mg/m ³ (350; 750 lub 1500 ppm), 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 94 dni, droga inhalacyjna	u zwierząt narażanych nie zaobserwowano istotnych toksycznych skutków związanych z narażeniem; octan etylu o stężeniach 2752 lub 5505 mg/m ³ powodował osłabienie reakcji na bodziec akustyczny (brzęczyk); osłabienie reakcji na zastosowany bodziec było raczej skutkiem właściwości narkotycznych octanu; octan w obu najwyższych stężeniach zmniejszał u samców spożycie paszy i masę ciała (podczas pierwszych 2 ÷ 5 dni narażenia) oraz poziom triacylogliceroli w osoczu; u zwierząt nie obserwowano innych zaburzeń układowych; octan etylu o stężeniu 1284 mg/m ³ powodował zmiany degeneracyjne w błonie śluzowej nosa szczurów; wyznaczona w tych badaniach wartość NOAEL wynosi 1284 mg/m ³ , a wartość LOAEL – 2752 mg/m ³ ; wartość LOAEL dla działania drażniącego na drogi oddechowe (działanie toksyczne na nos) wynosi 1284 mg/m ³	<i>Christoph</i> 1998
Szczury szczepu Sprague-Dawley, obu płci	1284; 2752 lub 5505 mg/m ³ , (350; 750 lub 1500 ppm) 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 100 dni, droga inhalacyjna	octan etylu o wszystkich stężeniach, również o stężeniu 1284 mg/m ³ , wpływał na zmniejszenie ilości spożytej paszy i masę ciała zwierząt	<i>Christoph</i> 1996

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Nie stwierdzono aktywności mutagennej octanu etylu (EA) u bakterii testowych i drożdży w badaniach w warunkach *in vitro* z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub myszy (*Ishidate* i in. 1984; *Zimmermann* i in. 1985; *Huels-Bericht* 1981). Negatywny wynik stwierdzono również w teście indukowania mitotycznych aneuploidii u drożdży po podaniu octanu etylu o stężeniu poniżej 1,72% (*Mayer, Goin* 1987) oraz w teście wymiany chromatyd siostrzanych przeprowadzonym na komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach bez aktywacji metabolicznej (*Loveday* i in. 1990). W przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej (aktywatora – frakcji S9) uzyskano wynik dodatni (*Loveday* i in. 1990).

Aktywność mutagenną octanu etylu o stężeniach powyżej 9,0 mg/ml wykazano w teście aberracji chromosomowych na fibroblastach płuc chomika chińskiego bez zastosowania aktywacji metabolicznej (*Ishidate* i in. 1984).

Wyniki testów badania działania mutagennego i genotoksycznego octanu etylu opisane wcześniej są w większości negatywne.

Działanie rakotwórcze

W piśmiennictwie opisano jedno badanie dotyczące działania rakotwórczego octanu etylu (EA) u zwierząt doświadczalnych. Badanie to przeprowadzono na myszach A/He (samce i samice) narażanych na dawkę 150 mg/kg m.c./iniekcję (dawka całkowita: 3600 mg/kg m.c.) octanu etylu drogą dootrzewnową przez 8 tygodni

oraz dawkę 750 mg/kg/m.c./iniekcję (dawka całkowita: 18 000 mg/kg m.c.). Po 16 tygodniach od zakończenia narażenia u zwierząt nie stwierdzono wzrostu liczby nowotworów płuc w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Stoner 1973).

Organizacje międzynarodowe nie klasyfikują octanu etylu ze względu na działania rakotwórcze.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W badaniach doświadczalnych na szczurach nie stwierdzono wpływu octanu etylu (EA) na parametry nasienia. Samce szczurów Sprague-Dawley

narażano drogą inhalacyjną 6 h dziennie na octan etylu o stężeniach: 1284; 2752 lub 5505 mg/m³ (350; 750; 1500 ppm) 5 dni w tygodniu przez 94 dni. Nie wykazano związanych z narażeniem zmian: liczby czy stężenia spermatyd w jądrach, liczby czy stężenia nasienia w najądrzu, aktywności nasienia czy zmian morfologicznych nasienia (Christoph 1998).

Szczury szczepu Wistar narażano inhalacyjnie na octan etylu o stężeniu 22 020 mg/m³ (6000 ppm), (22,0 mg/l) w warunkach narażenia podprzewlekłego. Nie stwierdzono wpływu związku na: objętość nasienia, liczbę plemników i ich ruchliwość (Yamada 1993).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Octan etylu (EA) wchłania się do organizmu: drogą oddechową, przez skórę i z przewodu pokarmowego (OECD SIDS 2002).

U 10 ochotników narażanych na octan etylu o stężeniach 344 ÷ 501 mg/m³ (0,344 ÷ 0,501 mg/l) przez 4 h badano retencję octanu etylu w drogach oddechowych. W przypadku kobiet retencja wynosiła 56,7%, a w przypadku mężczyzn – 63,2%. Retencja octanu etylu w drogach oddechowych zmniejszała się wraz z czasem trwania narażenia i osiągnęła stały poziom po 2 h. U kobiet wynosiła 54,1%, a u mężczyzn – 60,2% (Nomiyama, Nomiyama 1974a; 1974b).

Morris (1990) badał wchłanianie octanu etylu drogą inhalacyjną przez błony śluzowe górnych dróg oddechowych szczurów i chomików. Autor sugerował, że szybka hydroliza octanu etylu (40 ÷ 65% u szczurów i 63 ÷ 90% u chomików) w błonach śluzowych górnych dróg oddechowych zmniejsza znacznie wchłanianie estru do krwi.

W przypadku narażenia przez skórę szybka hydroliza octanu etylu do etanolu spowodowana przez enzymy zawarte w skórze (niespecyficzne esterazy) zmniejsza również znacznie wchłanianie estru przez skórę (Catz, Friend 1990).

Szybkość przenikania octanu etylu przez skórę (F) obliczona metodą Fiserowej-Bergerowej (1990) wynosi 1,4 mg/cm²/h.

U szczurów narażonych na octan etylu o stężeniu 183 500 mg/m³ (50 000 ppm) przez 15 min oznaczone stężenia tego związku wynosiły:

we krwi 0,01 ÷ 0,02 mg/g, w mózgu – 0,03 ÷ 0,15 mg/g, natomiast nie stwierdzono octanu etylu w wątrobie. U tych zwierząt stężenia etanolu we krwi, w mózgu i wątrobie wynosiły odpowiednio: 0,51 ÷ 0,97; 0,39 ÷ 0,80; 0,34 ÷ 0,70 mg/g (DECOS 1991).

Rozmieszczenie octanu etylu i jego metabolitu – etanolu wyznaczono w różnych tkankach pośmiertnie u osoby zatrutej tym związkiem. Stężenia etanolu, w porównaniu do stężeń octanu etylu, były znacząco większe w badanych tkankach. Największe stężenia octanu etylu stwierdzono w: jądrach, mózgu, żołądku i moczu, a mniejsze w: nerkach, pęcherzyku żółciowym i płucach, a najmniejsze we krwi. W wątrobie stężenia były poniżej oznaczalności metody (Coopman i in. 2005).

Metabolizm i wydalanie

Octan etylu (EA) jest estrem octanowym etanolu, który w warunkach in vivo ulega hydrolizie pod wpływem endogennych esteraz, obecnych w większości tkanek zwierzęcych. Aktywność esteraz stwierdzono w: skórze, płucach i odcinkach układu pokarmowego. Obserwowane skutki narażenia na octan etylu drogą: dermalną, inhalacyjną lub pokarmową, są przypuszczalnie wynikiem działania etanolu.

W badaniach doświadczalnych na szczurach narażanych na octan etylu drogą dootrzewną lub drogą inhalacyjną wykazano, że związek ten jest szybko hydrolizowany do etanolu (Galla-

her, Loomis 1975). W badaniach w warunkach in vivo półokres eliminacji octanu etylu we krwi wynosi $33 \div 37$ s. Narażenie drogą inhalacyjną na octan etylu o stężeniach powyżej 7340 mg/m^3 (2000 ppm), (7,32 mg/l) powodowało wzrost stężenia etanolu we krwi do 36,6 mg/l.

W badaniach in vitro przeprowadzonych na krwi szczurów Sprague-Dawley inkubowanej z octanem etylu o stężeniu 0,2 g/100 ml w temperaturze 37°C przez 5 h wyznaczono półokres hydrolizy estru do alkoholu etylowego, który wynosił $65 \div 70$ min.

W badaniach in vivo przeprowadzonych na szczurach otrzymujących drogą dootrzewnową dawkę 1,6 g/kg m.c. octanu etylu badano stężenie etanolu we krwi. Hydroliza octanu zachodziła szybciej niż w badaniach in vitro. Półokres hydrolizy wynosił $5 \div 10$ min (Gallaher, Loomis 1975).

Wydalenie

Octan etylu (EA) jest wydalany z organizmu w postaci niezmiennionej i w postaci metabolitu –

etanolu, z powietrzem wydychanym i z moczem.

Wydalenie octanu etylu z powietrzem wydychanym badano u 10 ochotników narażanych na octan etylu o stężeniach $344 \div 501 \text{ mg/m}^3$ ($0,344 \div 0,501 \text{ mg/l}$) przez 4 h. Stężenia octanu etylu w powietrzu wydychanym oznaczano w ciągu 17 h, zaczynając od zakończenia narażenia. Podczas pierwszej godziny szybkość wydalania wynosiła 4,66%/h u mężczyzn i 4,92%/h u kobiet, natomiast już po następnej godzinie stężenia octanu etylu były niewykrywalne (Nomiyama, Nomiyama 1974a; 1974b).

U 16 ochotników narażanych na octan etylu o stężeniu 1449 mg/m^3 (402 ppm) przez 4 h oznaczone stężenie związku w pęcherzykach płucnych po 30 min od zakończenia narażenia wynosiło 235 mg/m^3 (16%), a po godzinie tylko 29 mg/m^3 (2%). Stężenie etanolu w powietrzu wydychanym w trzydziestej minucie narażenia wynosiło 8 mg/m^3 . Całkowita ilość octanu etylu wydalonego z moczem narażanych w ciągu 2 h od zakończenia narażenia wynosiła 1,75 mg (Vangala i in. 1991).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Octan etylu (EA) po wnikięciu do organizmu ulega natychmiastowemu rozkładowi do kwasu octowego i etanolu. Zdaniem Morrisa (1990) za skutek działania drażniącego na błony śluzowe

górnych dróg oddechowych jest odpowiedzialny metabolit octanu – etanol, który powstaje w procesie hydrolizy przebiegającej w nabłonku górnych dróg oddechowych.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego octanu etylu

(EA) z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależności skutków toksycznych obserwowanych u narażanych zwierząt od wielkości narażenia na octan etylu (EA) zamieszczono w tabeli 5.

U osób narażonych zawodowo na octan etylu o stężeniach $1376 \div 5505 \text{ mg/m}^3$ ($375 \div 1500 \text{ ppm}$) nie stwierdzono żadnych dolegliwości związanych z kilkumiesięcznym narażeniem (Coleman i in. 2012).

W przypadku narażenia ochotników, a więc osób niezaadaptowanych na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m^3 (400 ppm) w czasie $3 \div 5$ min obser-

wowano niewielkiego stopnia podrażnienie: oczu, nosa i gardła, a po około 4 do 8 h narażeni uskarżali się także na: bóle głowy, zmęczenie i złe samopoczucie. Octan etylu o stężeniu o połowę mniejszym (734 mg/m^3) nie powodował objawów działania drażniącego, a jedynie był wyczuwalny zapach przez osoby niezaadaptowane (Nelson 1943; Seeber 1992a; 1992b; McCullum i in. 1997). Po narażeniu na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m^3 (400 ppm) przez 4 h u 2 z 6 badanych osób wystąpiło podrażnienie: oczu, błony

śluzowej nosa i gardła (McCullum i in. 1997; Seeber 1992a).

Narażenie ochotników na octan etylu o stężeniu 35 000 mg/m³ powodowało silne objawy działania drażniącego i dyskomfort związany z intensywnym zapachem związku. Narażeni uskarżali się na podrażnienie oczu (ból, pieczenie oczu) oraz ostre podrażnienie błony śluzowej dróg oddechowych – kaszel i trudności w oddychaniu (Sommer 1957).

Kleinbeck i in. (2008) przeprowadzili badania, których celem było rozróżnienie między skutkami spowodowanymi zapachem octanu etylu a działaniem drażniącym. Na octan etylu o stężeniach: 7,34; 1468 lub 1468 z pikiem 3000 (2 ; 400 oraz 400 ppm z pikiem 800 ppm) narażano 24 ochotników w ciągu 4 h. Badani intensywność zapachu ocenili jako ostry, natomiast percepcja związana z podrażnieniem nerwu trójdzielnego (= podrażnienie) została oceniona poniżej średniego stopnia (receptory nerwu trójdzielnego były wielokrotnie mniej pobudzo-

ne niż receptory węchowe). Narażenie na związek o badanych stężeniach nie wpływało na częstotliwość mrugania oczami lub opór przepływu powietrza w nosie, które są wskaźnikami działania drażniącego. Octan etylu o badanych stężeniach nie wpływał również na wynik testu uwagi (zdolność percepcji kilku bodźców na raz). U ochotników nie stwierdzono nieodwracalnych skutków chemosensorycznych w wyniku narażenia na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³ z pikiem 3000 mg/m³ (Kleinbeck i in. 2008).

Na podstawie przedstawionych wyników badań proponuje się przyjęcie stężenia 1468 mg/m³ octanu etylu za wartość NOAEL związku. Octan etylu o tym stężeniu u ochotników powodował niewielkie objawy działania drażniącego oraz dyskomfort związany z zapachem. Dla skutków neurotoksycznych za wartość NOAEL można przyjąć stężenie octanu etylu wynoszące 1468 mg/m³, gdyż o tym stężeniu u ochotników nie obserwowano zmian badanych parametrów: behawioralnych, fizjologicznych i psychologicznych.

Tabela 5.

Zależność skutków działania octanu etylu (EA) od wielkości narażenia na zwierzęta

Gatunek/ szczep, płeć	Stężenie/ warunki narażenia	Wartości NOAEL LOAEL	Objawy	Piśmiennictwo
Królik	35 000 ÷ 62 000 mg/m ³ , 8 h/dzień przez 5 dni/tydzień w ciągu 49 dni, droga inhalacyjna		istotnie statystycznie zmniejszenie masy ciała i skutki działania drażniącego na oczy; obrzęk powiek i spojówek występował na początku okresu narażenia i zmniejszał się stopniowo w trakcie doświadczenia, co sugerowało adaptację zwierząt; po zakończeniu narażenia zwierzęta badano jeszcze przez 3 tygodnie; nie stwierdzono: zmian w zachowaniu zwierząt i w ilości spożytej paszy, jak również zmian w moczu i w obrazie krwi	Sommer 1957
Kot	33 030 mg/m ³ , przez 8 h, droga inhalacyjna		zaburzenia oddychania	von Oettingen 1960
Kot	29 360 mg/m ³ , przez 20 min, droga inha- lacyjna		działanie drażniące na oczy i drogi oddechowe	von Oettingen 1960
Mysz	7340 mg/m ³ , 17 h, droga inha- lacyjna		zaburzenia oddychania	von Oettingen 1960
Szczury szczepu Sprague- -Dawley, obu płci	5505 mg/m ³ , 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 91 dni, droga inhalacyjna	LOAEL 5505 mg/m ³ dla objawów neurotoksycz- nych	zmniejszenie: spożycia paszy, przyrostu masy ciała i masy ciała; zmiany te całkowicie lub częściowo cofały się w czasie 4 tygodni; pozostałe, badane parametry behawioralne i aktywność lokomocyjna były niezmiennione, jak również nie stwierdzono zmian patologicznych w tkance nerwowej	Christoph i in. 2003

cd. tab. 5.

Gatunek/ szczep, płęć	Stężenie/ warunki narażenia	Wartości NOAEL LOAEL	Objawy	Pięsmiennictwo
Szczury szczepu Sprague- -Dawley, obu płęci	5505 mg/m ³ , 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 94 dni, droga inhalacyjna		obserwowano osłabienie reakcji na podany bodziec akustyczny (brzęczyk); osłabienie reakcji na zastosowany bodziec było raczej skutkiem właściwości narkotycznych octanu, który zmniejszał u samców spożycie paszy i masę ciała (podczas pierwszych 2 ÷ 5 dni narażenia) oraz poziom triacylogliceroli w osoczu; u zwierząt nie obserwowano innych zaburzeń układowych	<i>Christoph</i> 1998
Szczury szczepu Sprague- -Dawley, obu płęci	2752 mg/m ³ , 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 91 dni, droga inhalacyjna		zmniejszenie: spożycia paszy, przyrostu masy ciała i masy ciała; zmiany te całkowicie lub częściowo cofały się w czasie 4 tygodni; pozostałe badane parametry behawioralne i aktywność lokomocyjna były niezmiennione, jak również nie stwierdzono zmian patologicznych w tkance nerwowej	<i>Christoph</i> i in. 2003
Szczury szczepu Sprague- -Dawley, obu płęci	2752 mg/m ³ , 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 94 dni, droga inhalacyjna	LOAEL 2752 mg/m ³ dla toksycz- ności układo- wej	wystąpiło osłabienie reakcji na podany bodziec akustyczny (brzęczyk); osłabienie reakcji na zastosowany bodziec było raczej skutkiem właściwości narkotycznych octanu, który zmniejszał u samców spożycie paszy i masę ciała (podczas pierwszych 2 ÷ 5 dni narażenia) oraz poziom triacylogliceroli w osoczu; u zwierząt nie obserwowano innych zaburzeń układowych	<i>Christoph</i> 1998
Szczury szczepu Sprague- -Dawley, obu płęci	1284 mg/m ³ , 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 91 dni, droga inhalacyjna	NOAEL 1284 mg/m ³ dla toksycz- ności układo- wej	nie stwierdzono zmniejszenia: spożycia paszy, przyrostu masy ciała i masy ciała; pozostałe badane parametry behawioralne i aktywność lokomocyjna były również niezmiennione; nie stwierdzono zmian patologicznych w tkance nerwowej	<i>Christoph</i> i in. 2003
Szczury szczepu Sprague- -Dawley, obu płęci	1284 mg/m ³ , 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień, 94 dni, droga inhalacyjna	NOAEL 1284 mg/m ³ dla toksycz- ności ukła- dowej LOAEL 1284 mg/m ³ dla działania drażniącego na drogi oddechowe	obserwowano zmiany degeneracyjne w błonie śluzowej nosa szczurów	<i>Christoph</i> 1998
Szczury, obu płęci	0; 300; 900; 3600 mg/kg m.c./dzień, 90 dni, sondą dożoład- kowo	NOAEL 900 mg/kg m.c. dla toksyczności układowej LOAEL 3600 mg/kg m.c. dla tok- syczności układowej	3600 mg/kg m.c./dzień – zmniejszenie: spożycia paszy u samców, masy ciała i masy narządów; zmiany te wystąpiły również u samic, ale nie były one istotne statystycznie	IRIS 1988

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych octanu etylu (EA) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 6. Wartości normatywów higienicznych octanu etylu w środowisku pracy są zróżnicowane i są określane na podstawie wyników różnych badań. Większość ustalonych normatywów ustalono na podstawie działania drażniącego octanu etylu.

W Polsce obowiązująca wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) octanu etylu wynosi 200 mg/m^3 , a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 600 mg/m^3 . Wartości te zostały ustalone na podstawie działania drażniącego octanu etylu na skórę, oczy i błony śluzowe dróg oddechowych.

Eksperti Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH 2001) zalecili przyjęcie wartości TLV-TWA octanu etylu na poziomie 1440 mg/m^3 (400 ppm). Wartość ta jest zalecana od 1948 r. i zdaniem ekspertów nie zabezpiecza całkowicie pracowników narażanych zawodowo na octan etylu przed skutkami jego działania drażniącego. Octan etylu o stężeniu 1440 mg/m^3 powodował skutki działania drażniącego o średnim nasileniu.

W SCOEL za skutek krytyczny działania octanu etylu przyjęło działanie drażniące na skórę, drogi oddechowe i oczy. Przyjęcie stężenia 734 mg/m^3 (200 ppm) za wartość OEL-TWA (8 h) zaproponowano na podstawie wyników badań na ochotnikach (Kleinbeck i in. 2008). Narażenie ochotników na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m^3 nie wywołało istotnych statystycznie skutków działania drażniącego podczas 4-godzin-

nego narażenia. W badaniach tych rozróżniano skutki wywołane zapachem octanu etylu od skutków sensorycznego podrażnienia, które wynikały z pobudzenia receptorów nerwu trójdzielnego. Ponadto narażenie ochotników na octan etylu o badanych stężeniach nie spowodowało zmian w badanych parametrach: neurobehawioralnych, fizjologicznych i psychologicznych.

Wartość OEL 734 mg/m^3 (200 ppm) potwierdzono również wynikami badań działania neurotoksycznego octanu etylu uzyskanymi z doświadczenia 13-tygodniowego przeprowadzonego na szczurach. W badaniu tym u samców szczura (ale nie u samic) obserwowano istotnie zmniejszoną masę ciała po narażeniu na octan o stężeniu 1284 mg/m^3 (350 ppm), a więc poniżej zaproponowanej wartości STEL. Takich skutków neurotoksycznych, jak zmniejszenie aktywności ruchowej u ludzi, nie powinno się spodziewać w przypadku narażenia ich na octan etylu o wartości OEL-TWA, gdyż zmniejszoną aktywność ruchową u szczurów obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 5505 mg/m^3 (1500 ppm) przez 13 tygodni, a u myszy po narażeniu na octan etylu o stężeniu 7340 mg/m^3 (2000 ppm) przez 20 min. Wartość STEL (15 min) ustalono w SCOEL na poziomie 1468 mg/m^3 (400 ppm).

Wchłanianie octanu etylu przez skórę wyliczone metodą Fiserovej-Bergerovej (1990) wynosi $1,4 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$. W badaniach ostrej toksyczności dermalnej na królikach nie stwierdzono objawów ostrej toksyczności octanu etylu, dlatego nie ma podstaw do oznakowania octanu literami „Sk” oznaczającymi substancję, która wchłania się przez skórę.

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych octanu etylu (EA) zamieszczone w światowych wykazach normatywów higienicznych (ACGIH 2012; GESTIS ... 2012; DFG 2011)

Państwo/organizacja/ rok wydania wykazu	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3
Austria (2006)	1050 (300 ppm)	2100 (600 ppm)
Belgia (2002)	1461 (400 ppm)	–
Dania (2007)	540 (150 ppm)	–
Francja (2007)	1400 (400 ppm)	–

cd. tab. 6.

Państwo/organizacja/ rok wydania wykazu	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³
Finlandia (2009)	1100 (300 ppm)	1800 (500 ppm)
Hiszpania (2011)	1460 (400 ppm)	–
Niemcy (AGS) 2012	1500 (400 ppm)	3000 (1)
Niemcy (DFG)	1500	I(2) 3000
Polska (2002)	200	600
Szwajcaria (2009)	1400 (400 ppm)	2800 (800 ppm)
Szwecja (2005)	500 (150 ppm)	1100 (300 ppm)
Wielka Brytania (2007)	730 (200 ppm)	1460 (400 ppm)
USA:		–
– NIOSH, OSHA	1400 (400 ppm)	–
– ACGIH (1979)	1440 (400 ppm)	–
UE SCOEL/SUM/1/2008, propozycja do dyrektywy ustalającej 4. wykaz wartości IOELV	734 (200 ppm)	1468 (400 ppm)

Objaśnienia:

I (2) – substancje o działaniu miejscowym drażniącym i/lub uczulającym na układ oddechowy; dopuszczalna jest 2-krotna wartość MAK przez 15 min 4 razy w ciągu dnia przy 1-godzinnych odstępach czasowych.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny działania octanu etylu (EA) na ludzi narażonych drogą inhalacyjną przyjęto działanie drażniące związku na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Wartość NDS octanu etylu wyliczono na podstawie wyników badania przeprowadzonego na ochotnikach narażonych na octan etylu o stężeniach: 7,34; 1468 lub 1468 mg/m³ z pikiem 3000 mg/m³ (2; 400 lub 400 ppm z pikiem 800 ppm) przez 4 h (Kleinbeck i in. 2008). Dotychczas za działanie drażniące uznawano uciążliwość zapachu, a dopiero praca Kleinbecka i współpracowników wykorzystująca nowe techniki badań uwzględniła rozróżnienie między skutkami wywołanymi zapachem octanu etylu a działaniem drażniącym. Badani intensywność zapachu ocenili jako ostry, natomiast percepcja związana z podrażnieniem nerwu trójdzielnego (= podrażnieniu) została oceniona poniżej średniego stopnia (receptory nerwu trójdzielnego były wielokrotnie mniej pobudzone niż receptory węchowe). Octan etylu o badanych stężeniach nie wpływał na częstotliwość mrugania oczami lub opór przepływu powietrza w nosie, które są wskaźnikami działania drażniącego. Octan etylu o badanych stężeniach nie wpływał na wynik testu uwagi (zdolność percepcji kilku bodźców jednocześnie podanych). U ochotników nie stwierdzono nieodwracalnych skutków chemosensorycznych w wyniku narażenia na octan etylu o stężeniu 1468 mg/m³.

Stężenie 1468 mg/m³ octanu etylu przyjęto za wartość NOAEL i wyliczono wartość NDS z zależności:

$$NDS = NOAEL / Uf,$$

gdzie:

Uf jest to iloczyn następujących współczynników niepewności:

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

B = 1, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (badanie na ochotnikach),

C = 1, przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych i droga podania (skutkiem krytycznym jest działanie drażniące, dla którego nie ma znaczenia dłuższy czas narażenia),

D = 1, zastosowanie wartości NOAEL,

E = 1, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu do wzoru przyjętych wartości współczynników niepewności obliczono wartość NDS octanu etylu:

$$NDS = 1468 \text{ mg/m}^3 / 2 = 734 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponuje się ustalenie wartości NDS octanu etylu na poziomie przyjętym w SCOEL, tj. 734 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące octanu etylu proponuje się ustalenie również wartości

najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) równej $2 \cdot$ wartość NDS, czyli 1468 mg/m^3 . Ustalony wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym octanu etylu oraz przed potencjalnym działaniem związku na układ nerwowy. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych na temat

wchłaniania octanu etylu przez skórę. W badaniach ostrej toksyczności dermalnej na królikach nie stwierdzono objawów ostrej toksyczności octanu etylu, dlatego nie ma podstaw do oznakowania octanu literami „Sk” oznaczającymi substancję wchłaniającą się przez skórę.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
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 górne drogi oddechowe i spojówki.

Zakres badań okresowych

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki.
Częstotliwość badań okresowych: co 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 i osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi

na górne drogi oddechowe i spojówki.
Badanie laryngologiczne w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych i spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe nieżyty górnych dróg oddechowych i przewlekłe nieżyty spojówek.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001) Ethyl acetate. Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices. Cincinnati.
- Althoff (1931) *Med. Beamte* 15, 426–427 [cyt. za OECD SIDS 2002].
- Biesi M.S. (1994) Esters [W:] Patty's industrial hygiene and toxicology. 4th ed., vol. 2D, Toxicology, 2977–2984. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, John Wiley and Sons,
- Bowen S.E., Balster R.L. (1997) A comparison of the acute behavioral effects of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam. Appl. Toxicol* 35, 189–196.
- Burleigh-Flayer H.D., Kintigh W.J., Hurley J.M. (1995) Ethyl acetate. An acute vapor inhalation neurotoxicity study in the rat. Union Carbide Bushy Run Research Center Report 94N1418 [cyt. za SIDS Dossier 2002].
- Catz P., Friend D.R. (1990) Transdermal delivery of levonorgestrel. VIII. Effects of enhancers on rat skin, hairless mouse skin, hairless guinea pig skin, and human skin. *Inter. J. Pharmaceutics* 58, 93–102.
- CHEMINFO – d'base (1999) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, luty 1999.
- CHRIS, Chemical Hazard Response Information System (2012) Ethyl acetate.
- Christoph G.R. (1996) Subchronic operant behaviour study of ethyl acetate by inhalation in rats. Du Pont Report #HLR 453–96.
- Christoph G.R. (1998) 90-Day inhalation study of ethyl acetate in rats. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Medical Research Number:10502-001, E.I. du Pont de Nemours and Company, Elkton Rd., P.O. Box 50, Newark, DE, 19714-0050.
- Christoph G.R., Hansen J.F., Leung H.W. (2003) Subchronic inhalation neurotoxicity study of ethyl acetate in rats. *Neurotoxicology* 24, 861–874.
- Coleman K.P., William A., Toscano J.R. (2012) Esters of mono- and alkenyl carboxylic acids and mono- and polyalcohols. Ethyl acetate. [W:] Patty's Toxicology. INC., PUBLICATION. New York, 6th ed., vol. 4.
- Coopman V.A., Cordonnier J.A., De Meyera C.A. (2005) Fatal workplace accident involving ethyl acetate: a distribution study. *Forensic Sci. Int.* 154, 92–95.
- DECOS, Dutch Expert Committee for Occupational Standards (1991) Ethyl acetate. Health based recommended occupational exposure limit, RA/10/91.
- ECETOC (1998) Technical Report nr 48(2) Eye irritation reference chemicals data bank (Se ed.). June 1998.
- Ethyl acetate [W:] Proctor and Hughes chemical hazards of the workplace (1996) [Red.] G.J. Hathway, N.H. Proctor, J.P. Hughes. 4th ed. New York, Van Nostrand Reinhold.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce T., Droz P.O. (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.
- Flur F., Wirt W. (1933) *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 5, 1–90.
- Gallagher E.J., Loomis T.A. (1975) Metabolism of ethyl acetate in the rat: hydrolysis to ethyl alcohol in vitro and in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34, 309–313.
- GIS (2007; 2010; 2011) Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy. Główny Inspektor Sanitarny [materiał niepublikowany].
- Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C. (1984) Clinical Toxicology of commercial products. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, p. III-169-70 [cyt. za HSDB 2012].
- HSDB (2012) [komputerowa baza danych].
- Huels-Bericht, nr. 8120, 1981 [unpublished], [cyt. za OECD SIDS 2002].
- INCHEM – d'base (2002).
- IRIS, International Risk Information System (1996) U.S. Environmental Protection Agency.
- Ishidate Jr. M., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M., Nohmi T., Sawada M., Matsuoka A. (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd Chem. Toxic.*, 22, 623–636.
- IRIS, Integrated Risk Information System (1988) U.S. Environmental Protection Agency (US-EPA).
- Ethyl acetate. CAS No 141-78-6. Available [http://www.epa.gov/iris/subst/0157.htm].
- IUCLID, d'base 2012.
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1967) FAO Nutrition Meetings. Report Series No. 44A. WHO/Food Add./68.33 Toxicological evaluation of some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. Ethyl acetate. Geneva, WHO.
- Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y. (1980) Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc.* 41, 451–455.
- Kawasaki Y., Suzuki S., Kobayashi K., Tobe M., Ikeda Y. (1975) Studies on the inhalation toxicity of A-thinner, its principal constituents and chloroform. *Eisei Shikenjo Hokoku* 93, 72–77.
- Kennah I.I. i in. (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 258–268.
- Kleinbeck S., Juran S.A., Kiesswetter E., Schoper M., Blaszkewicz M., Bruning T., van Thriel C. (2008) Evaluation of ethyl acetate on three diamensions: investigation of behavioural, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol. Lett.* 182 (1-3), 102–109.
- Lewis R.J. (1996) Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed., vol. 1-3. New York, Van Nostrand Reinhold, 1514.
- Li G.L. i in. (1986) Benzene-specific increase in leukocyte alkaline phosphatase activity in rats exposed to vapors of various organic solvents. *J.Toxicol. Environ. Health.* 19(4), 581–589.
- Loveday K.S. i in. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary

- cells in vitro. V: results with 46 chemicals. *Environ. Mol. Mutagenesis* 16, 272–303.
- Malten K.E. (1968) Horny layer injury by solvents. *Berufsdermatosen* 16, 135–147.
- Mackison F.W., Stricoff R.S., Partridge Jr. (1981) NIOSH/OSHA-Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards. DHHS(NIOSH) Publication No. 81-123 (3 vol.). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Jan., 1 Peer Reviewed.
- Mayer V.W., Goin C.J. (1987) Effects of chemical combinations on the induction of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 187(1), 21–30.
- McCullum D.R., Farrant J.F., Kelly C.J. (1997) Development of a questionnaire technique for assessing the irritant potential of airborne substances. Ethyl acetate study and final report. HSE study report EWP/97/17.
- Monographs on fragrance raw materials (1979) [Red.] D.L.J. Opdyke. New York, Pergamon Press, 341.
- Morris J.B. (1990) First-pass metabolism of inspired ethyl acetate in the upper respiratory tracts of the F344 rat and syrian hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102, 331–345.
- Munch J.C. (1972) Aliphatic alcohols and alkyl esters: narcotic and lethal potencies to tadpoles and to rabbits. *Ind. Med.* 41 (4), 31–33.
- NIOSH Pocket Guide. Ethyl acetate. Compiled by the National Institute for Occupational Safety and Health of the U.S. Department of Health and Human Services. It contains copyrighted material. All rights reserved. 1993-2012.
- Nelson K.W. (1943) Response to certain industrial solvent vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25(7), 282–285 [cyt. za IUCLID 1996].
- Nomiyama K., Nomiyama H. (1974a) Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Internationales Archiv. fuer Arbeitsmedizin* 32, 85–91.
- Nomiyama K., Nomiyama H. (1974b) Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Internationales Archiv fur Arbeitsmedizin – International Archives of Occupational Health*, 32 (1-2), 75–83.
- OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (2002) Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report. Ethyl acetate. CAS nr 141-78-6. SIAM 14 (Paris, 26 – 28 March, 2002).
- von Oettingen W.F. (1960) The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential danger. *A.M.A. Archives Ind. Health* 21, 28–65.
- Prahlad K.S., Srivastava S.P. (1974) Biochemical changes induced by ethyl acetate in blood and liver of rat. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* 12, No 5, 612–616.
- RTECS [komputerowa baza danych] (2012).
- Seeber A., Kiesswetter E., Blaszkewicz M. (1992a) Correlation between subjective disturbances due to acute exposure to organic solvents and internal dose. *Neurotoxicology* 13, 265–70.
- Seeber A., Kiesswetter E., Vangala R.R., Blaszkewicz M., Golka K. (1992b) Combined exposure to organic solvents: an experimental approach using acetone and ethyl acetate. *App. Phys. An Int. Rev.* 41, 281.
- Shillinger Y.I. (1950) *Gig. Sanit.* 3, 37 cited in ethyl acetate: EUCLID Working Document, BIBRA.
- SIDS Dossier for ethyl acetate. OECD SIDS, May 2002, revised may 2007, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM 14 (26 – 28 March, 2002).
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A. (1962) Range finding toxicity data List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95–107.
- Solomin G.I. (1979) *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 13, 83–84.
- Sommer S. (1957) *Klin. Mbl. Augenheilk.* 30, 105–110 [cyt. za IUCLID 2012].
- Speelman C.R., Main R.J., Haag H.B., Larson P.S. (1945) Monomeric methyl methacrylate. Studies on toxicity. *Ind. Med.* 14, 292–296, 298.
- Stoner G.D. (1973) Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain a mice. *Cancer Res.* 33(12), 3069–3085.
- Tham R. (1984) Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 54(1), 58–63, 1984.
- US EPA (1986) Office of solid waste. Washington, DC cited in IRIS (1992).
- Yamada K. (1993) *Biol. Pharm. Bull.* 16(4), 425–427.
- Vangala R.R. i in. (1991) Acute experimental exposures to acetone and ethyl acetate. *Archives of Toxicology, suppl.* 14, 259–262, 1991
- Wilkin J.K., Fortner G. (1985) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 9, 522–525.
- Zimmermann F.K., Mayer V.W., Scheel I, Resnic M.A. (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 149(3), 339–351.