

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK  
mgr MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-  
DOBECKA

Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8

# Octan etylu

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego\*

NDS: 250 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 500 mg/m<sup>3</sup>

DSB: –

F, RM – substancja wysoce łatwo palna

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27-29.09.1999

Data rozpatrywania przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.11.1999

Octan etylu (EA) jest przezroczystą, bezbarwną cieczą, o przyjemnym owocowym zapachu, określanym również jako eteropodobny.

Octan etylu jest stosowany w przemyśle perfumeryjnym jako środek zapachowy oraz rozpuszczalnik farb, klejów, nitrocelulozy, tworzyw sztucznych, żywic winylowych, żywic estrowych, herbicydów, olejów, tłuszczów, lakierów, w syntezie organicznej i jako dodatek aromatyzujący do żywności.

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych (dane IMP) w 1997 r. na octan etylu narażonych było w Polsce kilkaset osób, w tym na stężenia ponadnormatywne – 60 osób (najwięcej osób w dawnym województwie warszawskim i katowickim).

Octan etylu można zaliczyć do substancji o małej toksyczności, niezależnie od drogi podania. Substancja wykazuje działanie drażniące na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, oczy i skórę, działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy zwierząt, a w dużych dawkach może powodować śmierć z powodu niewydolności oddechowej.

Wykazano genotoksyczne działanie octanu etylu w testach in vitro. Wyniki badań genotoksycznych in vivo nie potwierdziły uzyskanych pozytywnych wyników w testach in vitro.

Głównym skutkiem działania octanu etylu u ludzi po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące na błony śluzowe. Pracownicy narażeni zawodowo na octan etylu o stężeniu 1350 ÷ 5400 mg/m<sup>3</sup> przez kilka miesięcy nie uskarżali się na dolegliwości związane z narażeniem. Jednak wyniki przeprowadzonych badań na ochotnikach narażonych na octan etylu o różnych stężeniach wykazały, że osoby niezaklimatyzowane odczuwa-

---

\* Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN na posiedzeniu w dniu 9.11.1999 r. nie przyjęła propozycji zgłoszonych przez Zespół Ekspertów i pozostawiła wartości obowiązujące zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. DzU nr 79, poz. 513.

W normie PN-78/Z-04119 określono metodę oznaczania stężenia octanu etylu w powietrzu na stanowiskach pracy.

ły łagodne podrażnienie oczu, nosa, gardła po działaniu związku o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> już po 3 ÷ 5 min, a po około 4 do 8 h uskarżały się na bóle głowy, zmęczenie i złe samopoczucie.

Wyniki badań współczesnych wykazały, że narażenie 16 ochotników przez 4 h na octan etylu o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> spowodowało znaczące podrażnienie oczu, nosa i gardła (5 w skali 7-punktowej). Stężenie to można przyjąć za wartość LOAEL działania drażniącego octanu etylu. Przyjmując tę wartość do obliczenia wartości NDS, a także współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka równy 2 i współczynnik w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL równy 3, zaproponowano przyjęcie wartości NDS octanu etylu na poziomie 250 mg/m<sup>3</sup>, a wartości NDSCh na poziomie 500 mg/m<sup>3</sup>.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

**Ogólna charakterystyka substancji** (INCHEM, 1998; *Patty*, 1981; HSDB, 1999; CHEMINFO, 1999):

– nazwa chemiczna	octan etylu
– wzór sumaryczny	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
– wzór strukturalny	$\text{CH}_3 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$
– nazwa w rejestrze CAS	ethyl acetate
– numer w rejestrze CAS	141-78-6
– numer UN	1173
– synonimy:	eter octowy; acetidin; acetoksyetan; ester etylowy kwasu octowego; EA
– preparaty handlowe:	UN1173; Vinegar naphtha; AI3-00404.

Klasyfikacja i oznakowanie wg rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia (DzU nr 105, poz. 671): F, R 11 – substancja wysoce łatwo palna.

**Właściwości fizykochemiczne** (HSDB, 1999; CHEMINFO, 1999; INCHEM, 1998; IUCLID, 1996):

– współczynnik przeliczeniowy	1 ppm odpowiada 3,6 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> odpowiada 0,278 ppm ( w temp. 25 °C, 1013 hPa)
– postać i wygląd	przezroczysta, bezbarwna ciecz, o przyjemnym owocowym zapachu, określanym również jako eteropodobny
– masa cząsteczkowa	88,10
– temperatura topnienia	-83 °C
– temperatura wrzenia	77,1 °C (1013 hPa)
– gęstość w temp. 20 °C	0,902 (woda = 1)
– gęstość par	3,04 (powietrze = 1)
– prężność par	32,39 hPa w temp. - 0,1 °C 91,84 hPa w temp. 18,7 °C 124,79 hPa w temp. 25 °C
– lepkość	0,44 cP w temp. 25 °C

– stężenie pary nasyconej (wyliczone, CHEMINFO, 1999)	ok. 345600 mg/m <sup>3</sup> w temp. 20 °C 96000 ppm (9,6%)
– współczynnik podziału oktanol-woda	log Pow = 0,6 ÷ 0,73
– rozpuszczalność w wodzie	80 g/l w temp. 25 °C
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się w etanolu, eterze etylowym, chloroformie
– temperatura zapłonu	7,2 °C (otwarty tygiel) (-4,44) °C (zamknięty tygiel)
– temperatura samozapłonu	426,66 °C (1013 hPa)
– granice wybuchowości z powietrzem:	9% – górna i 2,02% – dolna (IUCLID, 1996) 11,5% – górna i 2,2% – dolna (ACGIH, 1999)
– próg zapachu wg ACGIH	14,04 mg/m <sup>3</sup> (3,9 ppm)
– próg zapachu wg EC	73 ÷ 900 mg/m <sup>3</sup> .

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (HSDB, 1999; IUCLID, 1996)

Octan etylu otrzymuje się w reakcji alkoholu etylowego z kwasem octowym w obecności kwasu siarkowego jako katalizatora.

Główne zastosowania octanu etylu:

- w przemyśle perfumeryjnym jako środek zapachowy
- jako rozpuszczalnik dla farb i klejów, nitrocelulozy, tworzyw sztucznych, żywic winylowych, żywic estrowych, herbicydów, olejów, tłuszczów, lakierów
- w syntezie organicznej jako substrat lub półprodukt, np. jako rozpuszczalnik do ekstrakcji *N*-nitrozoamin
- jako dodatek aromatyzujący do żywności, np. w napojach winogronowych.

Octan etylu występuje w drożdżach i trzciny cukrowej. Jest produktem ubocznym w reakcji utleniania butanu do kwasu octowego, a także powstaje w wyniku etanolizy octanu poliwinylu do alkoholu poliwinylowego jako współprodukt. W przemyśle występuje głównie jako składnik mieszaniny rozpuszczalników.

W środowisku ulega biodegradacji do ditlenku węgla i wody.

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych (dane IMP, 1997) w Polsce na octan etylu było narażonych kilkaset osób, w tym narażonych na stężenia ponadnormatywne – 60 osób (najwięcej osób w dawnym województwie warszawskim i katowickim).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

#### *Narażenie inhalacyjne*

Ostre narażenie na pary octanu etylu może powodować wystąpienie takich skutków działania drażniącego, jak: podrażnienie śluzówki nosa i spojówek oczu, a następnie dyskomfort związany z intensywnością zapachu, a także wystąpienie objawów ze strony układu nerwowego: bóle głowy, senność, ospałość, osłabienie i uczucie zmęczenia.

Opisano przypadki ostrego zawodowego zatrucia octanem etylu ze skutkiem śmiertelnym wśród pracowników narażonych na pary lakieru o zawartości 80% octanu etylu, które miały miejsce w latach 30. (*Lehmann* i in., 1943). Badaniem sekcyjnym stwierdzono przekrwienie śledziony i nerek oraz krwotoki w płucach.

Przeprowadzono badania 10 ochotników obu płci narażonych na octan etylu o różnych stężeniach. Osoby niezaklimatyzowane wyczuwały zapach octanu etylu o stężeniu 720 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm), a łagodne podrażnienie oczu, nosa, gardła występowało po narażeniu na związek o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) po około 3 ÷ 5 min. Po około 4 ÷ 8 h narażeni na octan etylu o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> uskarżali się na bóle głowy, zmęczenie i złe samopoczucie (*Nelson, 1943*).

Narażenie 16 ochotników przez 4 h na octan etylu o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) spowodowało znaczące (5 w skali 7-punktowej) podrażnienie oczu, nosa i gardła (*Seeber, 1992; 1996*).

Według *Sommerera (1957)* ludzie narażeni na octan etylu o stężeniu 35000 mg/m<sup>3</sup> odczuwali pieczenie oczu, uczucie ciała obcego w oku, skarżyli się na objawy silnego podrażnienia dróg oddechowych oraz nasilające się trudności w oddychaniu.

NIOSH ustalił stężenie, które bezpośrednio zagraża zdrowiu lub życiu (IDLH), na poziomie 7200 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm), tj. 10% dolnej granicy wybuchowości (NIOSH, 1998). Według danych ACGIH (1999) wartość IDLH wynosi 36000 mg/m<sup>3</sup> (10000 ppm).

### ***Działanie na skórę***

W naskórkowych testach okluzywnych przeprowadzonych na ochotnikach octan etylu praktycznie nie wykazywał działania drażniącego. Tylko w pojedynczych przypadkach, gdy stosowano czystą substancję, uzyskiwano pozytywny wynik obserwacji. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.**

#### **Wyniki naskórkowych testów okluzywnych przeprowadzonych na ochotnikach**

Dawka/stężenie/ czas	Liczba badanych ochotników	Wynik testu	Piśmiennictwo
0,05 ÷ 0,5%/24 ÷ 48 h	190	niewielkiego stopnia zaczerwienienie skóry w 5 przypadkach	<i>Takenaka, 1970</i>
10%/48 h	25	nie wykazano działania drażniącego	<i>Opdyke, 1979</i>
16,5%/48 h	118	nie wykazano działania drażniącego	dane niepublikowane (cyt. za IUCLID, 1996)
16,5%/48 h – powtórzony po 4 tygodniach stosowania EA	118	nie wywołał podrażnienia	
0,1 ml/97%	10	negatywny wynik testu	dane niepublikowane (cyt. za IUCLID, 1996)
0,3 ml/97%/ 5-krotnie w 48-godzinnych odstępach	25	nie wykazano działania drażniącego	dane niepublikowane (cyt. za IUCLID, 1996)
Czysta substancja/ 24 h	6 pracowników mających kontakt zawodowy z octanem etylu	pozytywny wynik testu uzyskano u 2 badanych	dane niepublikowane (cyt. za IUCLID, 1996)
Czysta substancja/ 24 h	102 pacjentów, u których ujawniono wcześniej egzemę	w 1 przypadku uzyskano pozytywny wynik testu	dane niepublikowane (cyt. za IUCLID, 1996)
Czysta substancja/ 1 h/dzień/6 dni	3	obserwowano uszkodzenie warstwy rogowej skóry	<i>Malten, 1968</i>

W wynikach testu maksymalizacji przeprowadzonego na 25 ochotnikach nie wykazano działania uczulającego 10-procentowego octanu etylu w parafinie (Monographs...,1979).

### **Narażenie doustne**

Opisano następujące objawy ostrego zatrucia octanem etylu u ludzi drogą doustną (*Gosselin*, 1984):

- chwiejność emocjonalna
- zaburzenia koordynacji ruchowej: wydłużony czas reakcji, zaburzenia mowy – (beżład)
- zaburzenia sensoryczne: podwójne widzenie, zawroty głowy
- zaczerwienienie twarzy, przyspieszone tętno, pocenie się
- nudności i wymioty, nietrzymanie moczu
- senność, stupor, śpiączka hypoglikemiczna
- rozszerzenie źrenic
- obwodowa zapaść naczyniowa; hypotensja, tachykardia, biała zimna skóra, obniżona temperatura ciała

– śmierć na skutek niewydolności oddechowej lub zapalenia płuc

W okresie zdrowienia obserwowano ból głowy, dolegliwości żołądkowe i psychozy.

W monografii nie podano wielkości dawki spożytego octanu etylu.

### **Działanie przewlekłe**

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia zawodowego na octan etylu jest działanie drażniące jego par na górne drogi oddechowe, oczy oraz skórę, przejawiające się bólem głowy, kaszlem, dyskomfortem, niewyraźnym widzeniem, łzawieniem oraz wysuszeniem i zaczerwienieniem skóry i oczu (INCHEM, 1998; *Patty*, 1981; ACGIH, 1999; HSDB, 1999; DECOS, 1991).

Według *Patty*'ego (1981) pracownicy narażeni zawodowo na octan etylu o stężeniu  $1350 \div 5400 \text{ mg/m}^3$  ( $375 \div 1500 \text{ ppm}$ ) przez kilka miesięcy nie uskarżali się na dolegliwości związane z narażeniem.

Najmniejsze opublikowane w literaturze stężenie związku, po którym obserwowano działanie drażniące octanu etylu u ludzi w warunkach narażenia zawodowego, wynosi  $350 \text{ mg/m}^3$  (*Ruth*, 1986). Nie opisano, jakie metody stosowano do badań, nie określono także liczebności populacji, okresu narażenia i obserwacji oraz skutków działania drażniącego octanu etylu.

### **Badania epidemiologiczne**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań epidemiologicznych.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra**

Octan etylu wykazuje działanie drażniące na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, oczy i skórę, działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy zwierząt, a w dużych dawkach może powodować śmierć z powodu niewydolności oddechowej.

Octan etylu można zaliczyć do substancji o małej toksyczności, niezależnie od drogi podania.

W tabeli 2. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych octanu etylu u zwierząt.

**Tabela 2.****Wartości medialnych dawek śmiertelnych i stężeń śmiertelnych octanu etylu u zwierząt**

Gatunek	Droga narażenia	Dawka/ stężenie	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i> podskórna inhalacyjna	11800 mg/kg m.c. 5600 mg/kg m.c. 5000 mg/kg m.c. 200000 mg/m <sup>3</sup> 57600 mg/m <sup>3</sup>	<i>Smyth</i> i in., 1962 <i>von Oettingen</i> , 1960 <i>von Oettingen</i> , 1960 RTECS, 1999 <i>Patty</i> , 1981
Mysz	<i>per os</i> dootrzewnowa inhalacyjna	4100 mg/kg m.c. 709 mg/kg m.c. 45000 mg/m <sup>3</sup>	RTECS, 1999 RTECS, 1999 ACGIH, 1999
Królik	<i>per os</i> na skórę	4940 mg/kg m.c. 20 ml/kg m.c.	<i>Patty</i> , 1981 RTECS, 1999
Świnka morska	<i>per os</i> podskórna	5500 mg/kg m.c. 3000 ÷ 5000 mg/kg m.c.	<i>Zimmermann</i> , 1985 <i>von Oettingen</i> , 1960
Kot	podskórna	3000 mg/kg m.c.	<i>Lehmann</i> i in., 1943

W piśmiennictwie są cytowane następujące wartości stężeń śmiertelnych octanu etylu dla zwierząt (*von Oettingen*, 1960):

- królik – narażenie na pary nasycone octanu etylu powodowało głęboką narkozę po 9 min, a następnie konwulsje i śmierć
- świnka morska – 77000 mg/m<sup>3</sup> (21516 ppm) narażenie przez 60 ÷ 65 min powodowało śmierć w wyniku depresji OUN, przekrwienia wątroby i nerek
- mysz – 31000 mg/m<sup>3</sup> (8618 ppm)
- kot – 46000 mg/m<sup>3</sup>
- szczur – narażenie na octan etylu o stężeniu 58600 mg/m<sup>3</sup> (16000 ppm) przez 4 h spowodowało śmierć zwierząt, natomiast po narażeniu na związek o stężeniu 29300 mg/m<sup>3</sup> (8000 ppm) wszystkie zwierzęta przeżyły (*Smyth, Carpenter* 1962).

Wyznaczono czas, w którym obserwowano śmierć wszystkich szczurów po narażeniu na octan etylu o różnych stężeniach (*Kojima* i in., 1977):

- 38 ÷ 70 min dla stężenia EA 2,5-procentowego (90000 mg/m<sup>3</sup>)
- 28 ÷ 36 min dla stężenia EA 5-procentowego (180000 mg/m<sup>3</sup>)
- 19 ÷ 32 min dla stężenia EA 10-procentowego (360000 mg/m<sup>3</sup>).

**Działanie drażniące par na układ oddechowy, oczy i skórę**

U kotów narażonych na działanie octanu etylu o stężeniu 29000 mg/m<sup>3</sup> (8000 ppm) przez 20 min stwierdzono podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych, a o stężeniu 32500 mg/m<sup>3</sup> (9000 ppm) przez 8 h – podrażnienie górnych dróg oddechowych oraz zaburzenia oddychania (*von Oettingen*, 1960).

Narażenie myszy na octan etylu o stężeniu 7200 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) przez 17 h spowodowało podrażnienie nosa i oczu oraz trudności w oddychaniu; a 3 ÷ 4-godzinne narażenie na związek o stężeniu 18000 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) spowodowało zmętnienie rogówki i stupor. Były to zmiany odwracalne. Narażenie na działanie związku o stężeniu 36000 mg/m<sup>3</sup> (10000 ppm) przez 45 min spowodowało zmętnienie rogówki i stupor oraz śmierć niektórych zwierząt (*von Oettingen*, 1960).

Narażenie myszy na pary octanu etylu o stężeniu  $15120 \div 15840 \text{ mg/m}^3$  ( $4200 \div 4400 \text{ ppm}$ ) i świnek morskich na stężenie  $7200 \text{ mg/m}^3$  ( $2000 \text{ ppm}$ ) przez 6 h/dzień przez 7 dni spowodowało wzrost liczby erytrocytów oraz obniżenie łąknienia (*Browning*, 1965).

W badaniach na myszach Swiss OF1 wykazano działanie drażniące octanu etylu na podstawie wyników pomiaru redukcji częstości oddechu w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Czas narażenia wynosił 5 min. Stężenie octanu etylu, po którym częstość oddechów obniżyła się o 50% ( $\text{RD}_{50}$ ) wynosiło  $2120 \text{ mg/m}^3$ , tj.  $580 \text{ ppm}$  (*De-Ceaurriz*, 1981). W innym doświadczeniu wyznaczona wartość  $\text{RD}_{50}$  u myszy Swiss-Webster narażonych na EA przez 15 min wynosiła  $2250 \text{ mg/m}^3$  ( $614 \text{ ppm}$ ), (*Kane*, 1980).

Narażenie królików na pary octanu etylu o dużym stężeniu (nie podano wielkości) spowodowało podrażnienie lub niewielkie uszkodzenie oczu (*Grant*, 1993).

### **Działanie na skórę**

Aplikacja 0,01 ml octanu etylu (czystej substancji) na skórę królika spowodowała niewielkie podrażnienie po 24 h, 1 punkt w skali 10-punktowej (*Smyth, Carpenter*, 1962).

Nie wykazano działania uczulającego octanu etylu w teście maksymalizacji u świnek morskich (dane niepublikowane cyt. za IUCLID, 1996).

### **Działanie drażniące na oczy**

Po aplikacji octanu etylu do worka spojówkowego królika obserwowano reakcję zapalną, 2 punkty w skali 10-punktowej (*Smyth, Carpenter*, 1962).

Po aplikacji 1 kropli do worka spojówkowego królika obserwowano zaczerwienienie i umiarkowany obrzęk utrzymujące się od jednego dnia do 2 dni. Intensywność działania była podobna do obserwowanej po aplikacji 2-procentowego kwasu octowego (*von Oettingen*, 1960).

Aplikacja 2 kropli spowodowała średniego stopnia nieregularność zewnętrznej warstwy rogówki. Skutek był całkowicie odwracalny w ciągu 1 ÷ 2 dni (*Grant*, 1993).

Nie wykazano działania drażniącego octanu etylu na oczy u królika w teście Draize'a po aplikacji octanu etylu w dawce  $2,7 \div 90 \text{ mg}$  w 0,1 ml roztworu glikolu propylenowego (roztwór odpowiednio: 3-; 10-; 30- i 100-procentowy), (*Kennah i in.*, 1989).

### **Działanie neurotoksyczne**

Najmniejsze stężenie powodujące narkozę u kotów wynosi  $43000 \text{ mg/m}^3$  ( $12000 \text{ ppm}$ ), a u myszy –  $18000 \text{ mg/m}^3$  ( $5000 \text{ ppm}$ ), (*von Oettingen*, 1960).

U kotów narażonych na octan etylu o stężeniu  $43000 \text{ mg/m}^3$  ( $12000 \text{ ppm}$ ) przez 5 h stwierdzono depresję OUN, o stężeniu  $72000 \text{ mg/m}^3$  ( $20000 \text{ ppm}$ ) przez 45 min – depresję OUN przejawiającą się głęboką narkozą, po której zwierzęta wyzdrowiały, natomiast związek o stężeniu  $155000 \text{ mg/m}^3$  ( $43000 \text{ ppm}$ ) przez 14 ÷ 16 min spowodował głęboką narkozę i śmierć zwierząt (*Patty*, 1981; *von Oettingen*, 1960; *Proctor, Hughes*, 1988).

U myszy narażonych na octan etylu o stężeniu  $18000 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono głębokie działanie narkotyczne po 190 ÷ 240 min narażenia (*von Oettingen*, 1960).

Inhalacja octanu etylu o stężeniu pary nasyconej ok.  $345600 \text{ mg/m}^3$  w ciągu 5 min spowodowała głęboką narkozę u świnek morskich (*von Oettingen*, 1960).

Wyznaczono wartość  $\text{ND}_{50}$  – dawkę, która wywołuje narkozę u 50% zwierząt (królików) po podaniu dożołądkowym – na poziomie  $4493 \text{ mg/kg m.c.}$  (*Munch*, 1972).

Dożylna iniekcja octanu etylu w dawce 0,117 g/kg m.c. spowodowała narkozę u królików (Oettingen, 1960).

Badano wpływ octanu etylu na funkcje przedsionka błędnika u szczurów przez rejestrację oczopląsu błędnikowego, wywołanego przyspieszoną rotacją głowy. VOR – odruch przedsionkowo-okoruchowy łączy przedsionek błędnika z mięśniami oczu przez pień mózgu, stąd wywoływane są ruchy gałek ocznych w odpowiedzi na ruchy głowy o charakterze przyspieszającym lub zwalniającym. Octan etylu podawano dożylnie o stężeniu 0,5 mM/l krwi i obserwowano depresję VOR – odruchu przedsionkowo-okoruchowego (Tham, 1984).

Wyniki badań ostrych efektów neurobehawioralnych wykazały, że minimalne stężenie octanu etylu, które powodowało znaczące obniżenie aktywności lokomocyjnej u myszy po 20-minutowym narażeniu, wyznaczono na poziomie 7200 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm), (Bowen, Balster, 1997).

Octan etylu w dawce 0,75 g/kg m.c. indukował drgawki kloniczne u myszy po podaniu dootrzewnowym (Silva-Filhao i in., 1992).

### **Niewydolność serca**

Stwierdzono działanie depresyjne EA o stężeniu 2640 mg/l na czynność skurczową mięśnia sercowego u świnek morskich podczas badania na fragmentach mięśnia komory in vitro (Nakano i in., 1973). Działanie depresyjne octanu było 10 razy silniejsze niż etanolu.

Octan etylu podany dożylnie psom o stężeniu 0,3 mg/ml krwi spowodował, po przejściowym wzroście, zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego oraz zmniejszenie tętna i ciśnienia tętniczego (Nakano, Kessinger, 1972).

### **Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

#### ***Narażenie inhalacyjne***

W inhalacyjnym ciągłym teście 90-dniowym narażano szczury (160 zwierząt) i myszy (120 zwierząt) na octan etylu o stężeniu: 43; 10 i 2 mg/m<sup>3</sup>. W grupach zwierząt narażonych na związek o stężeniu 43 i 10 mg/m<sup>3</sup> obserwowano następujące zmiany:

- wzrost liczby leukocytów po 30 dniach narażenia
- zmniejszenie aktywności cholinolazy we krwi całkowitej podczas całego okresu narażenia
- zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała po 90 dniach
- zmniejszenie pobudliwości układu nerwowo-mięśniowego po 15 ÷ 30 dniach narażenia
- zmiany patologiczne kory mózgu (obrzemie, zmniejszenie barwności ziarnistości komórek nerwowych), wątroby (zmniejszenie poziomu glikogenu i lipidów), tarczycy (zwyrodnienie pęcherzyków, nacieczenie) i przerost nadnerczy.

Związek o stężeniu 2 mg/m<sup>3</sup> nie powodował statystycznie znamiennych różnic badanych parametrów (Solomin i in., 1975 cyt. za IUCLID).

U świnek morskich narażonych na związek o stężeniu 7300 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) przez 65 dni/4 h/dzień nie obserwowano zmian masy ciała, liczby erytrocytów i leukocytów oraz zmian w moczu (Smyth, Smyth, 1928, cyt. za ACGIH, 1999). Grupa ekspertów niemieckich przyjęła stężenie 7300 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) za wartości NOEC dla działania układowego octanu etylu (DFG, 1996).

Powtarzane narażenie szczurów na stężenie 16000 mg/m<sup>3</sup> (4450 ppm) przez 1 h/dzień przez 40 dni spowodowało niedokrwistość z leukocytozą, przekrwienie, obrzęk i zwyrodnienie tłuszczowe narządów wewnętrznych, uszkodzenie wątroby i nerek. Narażenie królików na octan etylu o stężeniu 30000 mg/m<sup>3</sup> (8340 ppm) w tych samych warunkach prowadziło do przekrwienia płuc, wątroby, nerek i śledziony, przewlekłego zapalenia oskrzeli, zwyrodnienia



tłuszczowego wątroby, hiperplazji układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby, zwyrodnienia nabłonka kanalików nerkowych atrofii grudek limfatycznych śledziony. Większe stężenia powodowały śmierć zwierząt z powodu obrzęku płuc (*von Oettingen*, 1960). Grupa ekspertów niemieckich przyjęła stężenie 14600 mg/m<sup>3</sup> (4000 ppm) za wartość LOEC dla działania układowego octanu etylu (DFG, 1996).

Króliki narażano na octan etylu o stężeniu 35000 ÷ 62000 mg/m<sup>3</sup> przez 7 tygodni, 8 h/dzień przez 5 dni w tygodniu. Stwierdzono znamienne obniżenie masy ciała. Na początku narażenia obserwowano obrzęk powiek i spojówek, zmniejszający się w trakcie trwania narażenia, co wskazuje na aklimatyzację zwierząt. W eksperymencie nie stwierdzono zmian w rogówce. W 3-tygodniowym okresie obserwacyjnym po zakończeniu narażenia nie obserwowano zmian w zachowaniu, spożyciu paszy, obrazie krwi i moczu (*Sommer*, 1957).

Badano wpływ octanu etylu na poziom enzymów wątrobowych. Nie wykazano zmian aktywności fosfatazy zasadowej w leukocytach i surowicy u szczurów narażonych na octan etylu o stężeniu 1100 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) przez 8 h/dzień/7 dni (*Li i in.*, 1986).

### ***Narażenie dożołądkowe i dootrzewnowe***

W subchronicznym teście 90-dniowym na 4 grupach szczurów podawano dożołądkowo octan etylu w dawkach 0; 300; 900 i 3600 mg/kg m.c./dzień (30 szczurów w grupie); 6 tygodni po podaniu pierwszej dawki 10 szczurów w grupie poddano autopsji, a u pozostałych kontynuowano narażanie do 90 dni.

W doświadczeniu obserwowano: dynamikę przyrostu masy ciała, spożycie paszy, kliniczne objawy narażenia, zmiany oftalmologiczne, śmiertelność oraz dokonano badań biochemicznych krwi i moczu, określono masę i wykonano badania histopatologiczne narządów krytycznych. U szczurów samców narażonych na octan etylu w najwyższej dawce 3600 mg/kg m.c./dzień wykazano znamienne obniżenie masy ciała i narządów wewnętrznych oraz obniżenie spożycia paszy. U samic obserwowano podobne zmiany, ale nie statystycznie znamienne. Po podaniu dawki 900 mg/kg m.c./dzień nie obserwowano żadnych skutków narażenia i uznano ją za wartość NOEL. Na tej podstawie obliczono dawkę referencyjną 0,9 mg/kg/dzień lub 63 mg/dzień dla człowieka o masie 70 kg. Dawkę 3600 mg/kg/dzień przyjęto za wartość LOAEL (dane EPA z 1986 r. cyt. IRIS, 1999).

U szczurów, którym podano dootrzewnowo octan etylu w dawce 900 mg/kg m.c./dzień przez 8 dni, obserwowano statystycznie znamienne wzrost stężenia w wątrobie i we krwi kwasu pirogronowego oraz kwasu mlekowego. Stwierdzono statystycznie znamienne zmiany poziomu aktywności enzymów wątrobowych: obniżenie aktywności glukozy-6-fosfatazy i wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Nie zmieniła się aktywność adenozynotrójfosfatazy, 5-nukleotydazy, fosfatazy kwaśnej i dehydrogenazy bursztynianowej (*Prahlad, Srivastava*, 1974).

W tabeli 3. przedstawiono skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na octan etylu po jednorazowym i wielokrotnym narażeniu.





## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Wykazano działanie genotoksyczne octanu etylu w testach in vitro. W teście indukowania mitotycznych aneuploidii wykazano działanie mutagenne octanu etylu u *Saccharomyces cerevisiae*. Działanie mutagenne octanu etylu wykazano także w teście aberracji chromosomowych na fibroblastach płuc chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej i w teście wymian chromatyd siostrzanych na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z aktywacją metaboliczną. Wyniki badań genotoksycznych in vivo nie potwierdziły uzyskanych pozytywnych wyników w testach in vitro. W tabeli 4. przedstawiono wyniki badań cytogenetycznych po zastosowaniu octanu etylu.

### Działanie rakotwórcze

Octan etylu podawano samcom i samicom myszy A/He dootrzewnowo przez 8 tygodni, 3 razy w tygodniu w dawce 150 mg/kg m.c./wstrzyknięcie (dawka całkowita: 3600 mg/kg m.c.) i w dawce 750 mg/kg/m.c./wstrzyknięcie (dawka całkowita: 18000 mg/kg m.c.) w okresie obserwacji 16 tygodni od zakończenia narażenia (Stoner, 1973). Nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów płuc u myszy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Związek nie jest klasyfikowany jako kancerogen dla ludzi. Brak dowodów działania rakotwórczego u ludzi i zwierząt (IRIS, 1999).

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o działaniu embriotoksycznym, teratogenym i wpływie na rozrodczość octanu etylu.

Tabela 4.

#### Wyniki badań cytogenetycznych przeprowadzonych z zastosowaniem octanu etylu

Test	Wynik		Dawka	Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
Działanie mutagenne i genotoksyczne in vitro				
Ames'a na <i>Salmonella typhimurium</i> TA 92, TA 94, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	0	–	5 mg na płytkę	<i>Ishidate</i> i in., 1984
Ames'a na <i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	–	–	5 mg na płytkę	cyt. za IUCLID, 1996, dane niepublikowane
Rekombinacji na <i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec+ i M45 Rec-	–	0	18 mg na krążek	<i>Shirasu</i> i in., 1976

Test	Wynik		Dawka	Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
Wymian chromatyd siostrzanych na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)	–	0	150÷1510 µg/ml	<i>Loveday i in., 1990</i>
Indukowania mitotycznych aneuploidii u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M	–	0	0,99% ÷ 1,72%	<i>Mayer, Goin, 1987b</i>
Mitotycznej rekombinacji u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M	–	0	2,44%	<i>Zimmermann i in., 1985</i>
Mutacji punktowych u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M	–	0	2,44%	<i>Zimmermann i in., 1985</i>
Aberracji chromosomowych na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)	–	–	500÷5010 µg/ml	<i>Loveday i in., 1990</i>
Aberracji chromosomowych na fibroblastach płuc chomika chińskiego	+	0	9 mg/ml	<i>Ishidate i in., 1984</i>
Wymian chromatyd siostrzanych na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)	0	+	500÷5020 µg/ml	<i>Loveday i in., 1990</i>
Indukowania mitotycznych aneuploidii na diploidalnych, triploidalnych i tetraploidalnych szczepach <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M, VM2 i VM4	+	0	odpowiednio 1,23÷1,96% (diploid), 1,48-2,44% (triploid), 1,23÷1,96% (tetraploid)	<i>Mayer, Goin, 1992</i>
Indukowania mitotycznych aneuploidii u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M	+	0	2,25%, 2,5%, 2,75% (20,25, 22,5, 24,75 mg/ml)	<i>Mayer, Goin, 1987a</i>
Indukowania mitotycznych aneuploidii u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M	+	0	2,2%	<i>Zimmermann i in., 1988</i>
Indukowania mitotycznych aneuploidii u <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : D61.M	+	0	2,44% bez aktywacji metabolicznej	<i>Zimmermann i in., 1985</i>

Test	Wynik		Dawka	Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
<i>Działanie genotoksyczne in vivo</i>				
Mikrojądrowy na komórkach szpiku kostnego myszy ddY	nie obserwowano wzrostu średniej częstości występowania PCE (erytrocytów polichromatycznych) z mikrojądrami i średniej liczby NCE (erytrocytów normochromatycznych) z mikrojądrami		100; 200; 400 i 800 mg/kg m.c. po jednorazowym dootrzewnowym podaniu lub w dawce 200 mg/kg m.c. po 4-krotnym podaniu dootrzewnowo w odstępach 24-godzinnych	Hayashi, 1988
Mikrojądrowy na komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego	nie obserwowano wzrostu średniej częstości występowania PCE (erytrocytów polichromatycznych) z mikrojądrami		473 mg/kg m.c. po jednorazowym dootrzewnowym podaniu w czasie obserwacji 12; 24; 48; 72 h	Basler, 1986
Mikrojądrowy na komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego	nie obserwowano wzrostu średniej częstości występowania PCE (erytrocytów polichromatycznych) z mikrojądrami		2500 mg/kg m.c. po jednorazowym dożołądkowym podaniu w czasie obserwacji 12; 24; 48; 72 h	Basler, 1986

+oznacza dodatni wynik testu.  
 – oznacza ujemny wynik testu.  
 0 – nie badano.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Octan etylu może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, przez skórę i z układu oddechowego.

### Wchłanianie w drogach oddechowych

Badano wchłanianie i retencję octanu etylu w drogach oddechowych u ludzi – 10 ochotników w wieku 18-25 lat, narażano na EA o stężeniu  $344 \div 501 \text{ mg/m}^3$  przez 4 h. Dokonywano pomiaru stężenia octanu etylu w środowisku komory i w powietrzu wydychanym co pół godziny. Retencja octanu etylu w drogach oddechowych obniżała się wraz z czasem trwania narażenia i osiągnęła stały poziom po 2 h. Uzyskano następujące wyniki (Nomiyama, Nomiyama, 1974a,b):

– retencja, w %	60,2+/-8,6	mężczyźni
	54,1+/-5,4	kobiety

– wchłanianie, w %                          63,2+/-5,4    mężczyźni  
    56,7+/-1,7    kobiety.

## Wchłanianie przez skórę

Wchłanianie octanu etylu przez skórę oceniano na podstawie wyników badań *in vitro*. Oceniano także wchłanianie octanu etylu łącznie z jego metabolitem – etanolem. W doświadczeniu wykazano, że octan etylu najlepiej wchłania się przez skórę u myszy, a najslabiej przez skórę ludzką.

Autorzy sugerują, że szybka hydroliza octanu etylu do etanolu spowodowana przez enzymy zawarte w skórze (niespecyficzne esterazy) zmniejsza znacznie wchłanianie estru przez skórę (Catz, Friend, 1990). W tabeli 5. przedstawiono wartości współczynników przenikania octanu etylu przez skórę.

**Tabela 5.**

**Wyznaczone wartości współczynnika przenikania przez skórę octanu etylu (Catz, Friend, 1990)**

Gatunek	Współczynnik przenikania octanu etylu przez skórę, mg/cm <sup>2</sup>			
	100% EA	70% EA + etanol	50% EA + etanol	30% EA + etanol
Człowiek	0,5/24 h	0,5/20 h	0,5/20 h	0,3/18 h
Szczur	12/8 h	10/8 h	5/12 h	3/16 h
Mysz	–	18/6 h	13/6 h	8/6 h
Świnka morska	–	7/8 h	3/10 h	1/20 h

Obliczona metodą *Fiserovej-Bergerovej* (1990) szybkość przenikania octanu etylu przez skórę ( $F_1$ ) wynosi 1,4 mg/cm<sup>2</sup>/h.

Wyznaczony współczynnik podziału octanu etylu ślina/powietrze wynosi 87 dla szczura i 78 dla chomika, natomiast współczynnik podziału krew/powietrze wynosi odpowiednio 74 i 69 (Morris, 1990).

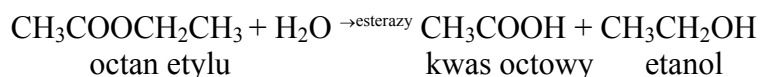
Wyznaczono retencję octanu etylu u szczurów Wistar Albino po jednorazowym podaniu dożołądkowym w dawce odpowiadającej 1 mg/kg w diecie na poziomie 8,6% dawki podanej po 5 dniach (Freitag i in., 1985).

U szczurów narażonych na octan etylu o stężeniu 180000 mg/m<sup>3</sup> (50000 ppm) przez 15 min oznaczono EA we krwi o stężeniu 0,01 ÷ 0,02 mg/g i w mózgu – 0,03 ÷ 0,15 mg/g, natomiast nie stwierdzono octanu etylu w wątrobie. Etanol oznaczono odpowiednio o stężeniu: 0,51 ÷ 0,97; 0,39 ÷ 0,80; 0,34 ÷ 0,70 mg/g we krwi, mózgu i wątrobie. U szczurów narażonych na octan etylu o stężeniu 36000 mg/m<sup>3</sup> (10000 ppm) przez 4 h oznaczono EA we krwi na poziomie 1,2 mg/ml (DECOS, 1991).

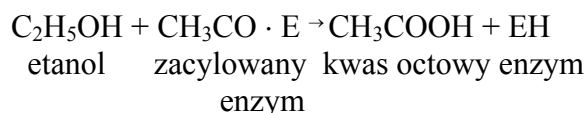
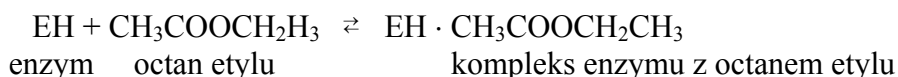
## Metabolizm i wydalanie

### *Metabolizm*

Octan etylu ulega w organizmie hydrolizie przy udziale nieswoistych enzymów. W wyniku hydrolizy powstaje alkohol etylowy i kwas octowy.



Reakcja ta przebiega w 3 etapach. Najpierw powstaje kompleks enzymu (EH) z octanem etylu. Następnie kompleks ten rozpada się do wolnego etanolu i zacylowanego enzymu. Zacylowany enzym ulega hydrolizie do kwasu octowego i wolnego enzymu.



Wyznaczono ołowiczny czas reakcji konwersji octanu etylu do etanolu *in vitro* i *in vivo* odpowiednio 65 i 5 ÷ 10 min (*Gallaher i in.*, 1975).

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że octan etylu jest łatwo metabolizowany przy udziale enzymów pochodzących z błony śluzowej układu oddechowego – karboksyloesteraz.

Octan etylu jest hydrolizowany przez homogenat z błony śluzowej nosa szczura F 344 i chomika syryjskiego. Maksymalna szybkość hydrolizy wynosi  $V_{\max} = 470 \pm 57 \mu\text{g}/\text{min}$ , stała szybkości hydrolizy  $K_m = 722 \mu\text{g}/\text{ml}$ , stosunek  $V_{\max}/K_m = 0,73 \text{ ml}/\text{min}$  u szczura natomiast u chomika odpowiednio:  $V_{\max} = 474 \pm 34 \mu\text{g}/\text{min}$ ;  $K_m = 365 \mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $V_{\max}/K_m = 1,29 \text{ ml}/\text{min}$ , podczas inkubacji w temperaturze 37 °C w czasie 20 min (*Morris*, 1990). Dodanie inhibitorów karboksyloesteraz (TOCP lub BNPP) znacząco obniża wydajność hydrolizy.

Według innych danych hydroliza octanu etylu w obecności homogenatu S-9 tkanki pobranej z jamy nosowej szczura zachodzi z szybkością 30 nmol/mg S-9/min., log  $K_h$  (stała hydrolizy) wynosi 1,48 (*Dahl i in.*, 1987).

Podczas inkubacji octanu etylu o stężeniu 360 mg/l z homogenatem jelita czczego świni (jejunum) obserwowano 100-procentową hydrolizę estru po 2 h. Nie obserwowano hydrolizy octanu etylu o stężeniu 81 mg/l po inkubacji z pankreatyną w temperaturze 37 °C i pH 7,5 (*Grundschober*, 1977).

Podczas inkubacji octanu etylu o stężeniu 0,2 g/100 ml z krwią szczurów Sprague-Dawley w temperaturze 37 °C, przez 5 h obserwowano hydrolizę estru do alkoholu etylowego i wyznaczono czas połowiczny hydrolizy, który wynosił 65 ÷ 70 min. W badaniach *in vivo* octan etylu podawano dootrzewnowo szczurom w dawce 1,6 g/kg m.c. w roztworze oleju kukurydzianego i okresowo badano stężenie etanolu we krwi. Hydroliza zachodziła bardzo szybko. Połowiczny czas reakcji wynosił 5 ÷ 10 min. Zwierzęta znajdowały się w narkozie (*Gallaher i in.*, 1975).

Odkładanie i metabolizm octanu etylu badano w chirurgicznie izolowanych górnych drogach oddechowych (URT) szczurów i chomików, przez które przepuszczano pary octanu etylu, generowane w komorze, o stężeniu 50 ÷ 800  $\mu\text{g}/\text{l}$  przez 22 min. Oznaczano stężenie octanu etylu w komorze oraz w powietrzu opuszczającym drogi oddechowe. Oznaczono także stężenie etanolu w powietrzu wychodzącym. Ilość zdeponowanego octanu etylu obliczano na podstawie różnicy stężeń. Obserwowano odkładanie się octanu etylu w ilości 10 ÷ 35% u szczurów i 36 ÷ 72% u chomików. Znaczne ilości zdeponowanego octanu etylu były metabolizowane w górnych drogach oddechowych u obu gatunków: 40 ÷ 65% u szczura i 63 ÷ 90% u chomika (*Morris*, 1990).

Obserwowano pojawienie się etanolu we krwi po podaniu octanu etylu szczurom do tchawicy o stężeniu 7320 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) przez 5 h. Stężenie octanu etylu we krwi w cza-



się trwania eksperymentu oznaczono na poziomie  $< 10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ , natomiast stężenie etanolu wzrosło do  $0,1 \text{ g}/100 \text{ ml}$  w piątej godzinie eksperymentu (*Gallaher, Loomis, 1975*).

### **Wydalanie**

Octan etylu jest wydalany w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitu – alkoholu etylowego z powietrzem wydychanym i z moczem (HSDB, 1999). U ludzi 0,2% wchłoniętej dawki octanu etylu jest wydalane w formie niezmienionej z powietrzem wydychanym (DECOS, 1991).

W badaniach *in vivo* obserwowano wydalenie octanu etylu z powietrzem wydychanym przez drogi oddechowe u ludzi (10 ochotników narażonych na EA o stężeniu  $344 \div 501 \text{ mg}/\text{m}^3$  przez 4 h). Pomiar stężenia octanu etylu w powietrzu wydychanym przeprowadzano przez 17 h. Szybkość wydalenia podczas pierwszej godziny po zakończeniu narażenia była stała i wynosiła 4,66%/h u mężczyzn i 4,92%/h u kobiet. Stężenie octanu etylu w powietrzu wydychanym po godzinie od zakończenia narażenia było poniżej oznaczalności metody, co wskazuje na szybki metabolizm EA w drogach oddechowych (*Nomiyama, Nomiyama, 1974a,b*).

Narażano 16 ochotników na octan etylu o stężeniu  $1449 \text{ mg}/\text{m}^3$  (402 ppm) przez 4 h. Stężenie EA w pęcherzykach płucnych po 30 min od rozpoczęcia narażenia wynosiło  $235 \text{ mg}/\text{m}^3$  (16%), a 30 ÷ 60 min po zakończeniu narażenia stężenie EA w powietrzu pęcherzykowym szybko obniżyło się i wynosiło  $29 \text{ mg}/\text{m}^3$  (2%). Stężenie etanolu w powietrzu wydychanym w trzydziestej minucie narażenia wynosiło  $8 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Octan etylu był wydalany także z moczem w ciągu 2 h od zakończenia narażenia. Całkowita ilość EA wydalonego z moczem wynosiła 1,75 mg (*Vangala i in., 1991*).

## **MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**

Według *Morrisa* (1990) działanie drażniące octanu etylu w górnych drogach oddechowych jest wynikiem działania alkoholu etylowego, który powstaje na skutek szybkiej hydrolizy enzymatycznej *via* karboksyloesterazy, znajdującej się głównie w nabłonku węchowym, oddechowym i wielowarstwowym, wyściełającym górne drogi oddechowe.

## **DZIAŁANIE ŁĄCZNE**

Mieszanina octanu etylu i formaldehydu charakteryzowała się większą toksycznością ostrą po podaniu dożołądkowym niż poszczególne jej składniki (CHEMINFO, 1999).

Na podstawie wyników badań 30 pracowników narażonych podczas malowania natrikowego na octan etylu o stężeniu  $15000 \div 50000 \text{ mg}/\text{m}^3$ , łącznie z octanem amylu o stężeniu  $20000 \div 80000 \text{ mg}/\text{m}^3$ , wykazano ostre zapalenie spojówek, ale nie stwierdzono uszkodzenia rogówki (*Valvo i in., 1967*).

## **ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA**

Pracownicy narażeni zawodowo na octan etylu o stężeniach  $1350 \div 5400 \text{ mg}/\text{m}^3$  przez kilka miesięcy nie uskarżali się na żadne dolegliwości (*Patty, 1981*).

Wyniki badania na ochotnikach narażonych na octan etylu o różnych stężeniach wykazały, że osoby nieaklimatyzowane odczuwały łagodne podrażnienie oczu, nosa, gardła już

po 3 ÷ 5 minach, gdy stężenie wynosiło 1464 mg/m<sup>3</sup>, (400 ppm), a po około 4 do 8 h uskarżały się na bóle głowy, zmęczenie i złe samopoczucie (Nelson, 1943).

Na podstawie wyników badań współczesnych wykazano, że narażenie 16 ochotników przez 4 h na octan etylu o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> spowodowało znaczące podrażnienie oczu, nosa i gardła – 5 punktów w skali 7-punktowej (Seeber, 1992, 1996). Stężenie to można przyjmując za wartość LOAEL dla działania drażniącego octanu etylu.

Wyznaczona dla octanu etylu wartość RD<sub>50</sub> u myszy wynosi 2250 mg/m<sup>3</sup> (614 ppm), (Kane, 1980), natomiast w innym doświadczeniu – 2120 mg/m<sup>3</sup>, tj. 580 ppm (De-Ceaurriz, 1981).

U świnek morskich narażonych na związek o stężeniu 7300 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) przez 65 dni/4h/dzień nie obserwowano zmian masy ciała, liczby erytrocytów i leukocytów oraz zmian w moczu (Smyth, Smyth, 1928, cyt. za ACGIH, 1999). Grupa ekspertów niemieckich przyjęła stężenie 7300 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) za wartość NOEC dla działania układowego octanu etylu (DFG, 1996).

Powtarzane narażenie szczurów na związek o stężeniu 16000 mg/m<sup>3</sup> (4450 ppm) przez 1 h/dzień przez 40 dni spowodowało niedokrwiistość z leukocytozą, przekrwienie, obrzęk i zwyrodnienie tłuszczowe narządów wewnętrznych, uszkodzenie wątroby i nerek. Narażenie królików na octan etylu o stężeniu 30000 mg/m<sup>3</sup> (8340 ppm) przez 1 h/dzień przez 40 dni prowadziło do przekrwienia płuc, wątroby, nerek i śledziony, przewlekłego zapalenia oskrzeli, zwyrodnienia tłuszczowego wątroby, hiperplazji układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby, zwyrodnienia nabłonka kanalików nerkowych oraz atrofii grudek limfatycznych śledziony. Grupa ekspertów niemieckich przyjęła stężenie 14600 mg/m<sup>3</sup> (4000 ppm) za wartość LOEC dla działania układowego octanu etylu (DFG, 1996).

W teście 90-dniowym na 4 grupach szczurów, którym podawano dożołądkowo octan etylu, wyznaczono wartość NOEL na poziomie 900 mg/kg m.c./dzień. Na tej podstawie obliczono dawkę referencyjną 0,9 mg/kg/dzień lub 63 mg/dzień dla człowieka o masie 70 kg. Dawkę 3600 mg/kg/dzień przyjęto za wartość LOAEL (dane EPA z 1986 r. cyt. IRIS, 1999).

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

### **Istniejące wartości NDS i DSB**

W Polsce obowiązują następujące wartości normatywów higienicznych dla octanu etylu: NDS na poziomie 200 mg/m<sup>3</sup> i NDSCh na poziomie 600 mg/m<sup>3</sup>.

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych octanu etylu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 6.

ACGIH zaproponowała wartość TLV octanu etylu na poziomie 1440 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) na podstawie działania drażniącego. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na fakt, że osoby niezaklimatyzowane mogą odczuwać skutki działania drażniącego związku o tym stężeniu. Wartość ta obowiązuje od 1948 r. Nie zaproponowano wartości STEL. Podobnie w Niemczech podkreślano, że proponowana wartość MAC na poziomie 1440 mg/m<sup>3</sup> zabezpiecza przed działaniem układowym octanu etylu, ale nie zabezpiecza przed działaniem drażniącym (DFG, 1996).

Unia Europejska za podstawę wartości normatywów higienicznych przyjęła dokumentację grupy niemieckiej: TWA na poziomie 734 mg/m<sup>3</sup> i STEL na poziomie 1468 mg/m<sup>3</sup>.

NIOSH/OSHA (NIOSH, 1998) przyjęli wartość TWA na poziomie 1440 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm).

**Tabela 6.**

**Wartości normatywów higienicznych octanu etylu w poszczególnych państwach**  
(RTECS, 1999; TLVs and BEIs, 1999; European Commission, 1998; PDK, 1991)

Państwo	NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)
Australia	1400 (400)	–
Belgia	1440 (400)	–
Dania	1100 (300)	–
UE (wartość zalecana)	734 (200)	1468 (400)
Finlandia	1100 (300)	1800 (500)
Francja	1400 (400)	–
Szwecja	550 (150)	1100 (300)
Holandia	1400 (400)	–
Niemcy	1500 (400)	3000 (800)
Wielka Brytania	1400 (400)	–
Węgry	1200 (400)	–
ZSRR	200	–
USA:	1440 (400)	–
– ACGIH (1996)	1400 (400)	–
– NIOSH/OSHA		
Polska	200	600

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Głównym skutkiem działania octanu etylu u ludzi po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące na błony śluzowe.

Według Patty'ego (1981) pracownicy narażeni zawodowo na octan etylu o stężeniu 1350 ÷ 5400 mg/m<sup>3</sup> przez kilka miesięcy nie uskarżali się na żadne dolegliwości. Jednak wyniki przeprowadzonych badań na ochotnikach narażonych na octan etylu o różnych stężeniach wykazały, że osoby niezaklimatyzowane odczuwały łagodne podrażnienie oczu, nosa, gardła już po 3 ÷ 5 min narażenia na związek o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm), a po ok. 4 do 8 h uskarżały się na bóle głowy, zmęczenie i złe samopoczucie (Nelson, 1943).

Na podstawie wyników współczesnych badań wykazano, że narażenie 16 ochotników przez 4 h na octan etylu o stężeniu 1464 mg/m<sup>3</sup> spowodowało znaczące podrażnienie oczu, nosa i gardła – 5 punktów w skali 7-punktowej (Seeber i in., 1992, 1996). Stężenie to można przyjąć za wartość LOAEL dla działania drażniącego octanu etylu. Wartość NDS obliczamy:

$$NDS = \frac{LOAEL}{A \cdot D} = \frac{1464 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3} = 244 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

*A* – współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka

*D* – współczynnik w przypadku stosowania wartości LOAEL, zamiast wartości NOAEL.

Proponuje się przyjęcie wartości NDS octanu etylu na poziomie 250 mg/m<sup>3</sup>, a wartości NDSCh na poziomie 500 mg/m<sup>3</sup>.

W świetle wyników badań neurotoksyczności, zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników również przed potencjalnym działaniem

octanu etylu na układ nerwowy. Wartości NDS są zaproponowane zgodnie z filozofią przyjętą dla innych octanów alifatycznych (tab.7).

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB.

**Tabela 7.**

**Wartości normatywów higienicznych octanów alifatycznych w wykazie NDS w Polsce**

Octan alifatyczny (rok opracowania)	NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Efekt krytyczny	RD <sub>50</sub> , mg/m <sup>3</sup> (ppm)
Octan metylu (1997)	250 (83)	600 (200)	działanie drażniące	2490 (830 ppm)
Octan etylu	200 (56)	600 (167)	brak dokumentacji	2120 (580 ppm) 2250 (614 ppm)
Octan propylu	200 (48)	1000 (240)	brak dokumentacji	3319 (795 ppm)
Octan izopropylu (1998)	600 (144)	1000 (240)	działanie drażniące	17785 (4265 ppm)
Octan butylu (1997)	200 (42)	950 (200)	działanie drażniące	8336 (730 ppm)
Octan <i>sec</i> -butylu (1993)	900 (190)	900 (190)	działanie drażniące	–
Octan <i>tert</i> -butylu (1993)	900 (190)	900 (190)	działanie drażniące	76000 (16000 ppm)
Octan n-pentylu (1996)	250 (47)	500 (94)	działanie drażniące	8200 (1531 ppm)
Octan izopentylu (1999)	250 (47)	500 (94)	działanie drażniące	5612 (1060 ppm) <sup>a</sup>
Octan pentan-2-ylu (1999)	250 (47)	500 (94)	działanie drażniące	5612 (1060 ppm) <sup>a</sup>
Octan <i>tert</i> -pentylu (1999)	250 (47)	500 (94)	działanie drażniące	5612 (1060 ppm) <sup>a</sup>
Octan pentan-3-ylu (1999)	250 (47)	500 (94)	działanie drażniące	5612 (1060 ppm) <sup>a</sup>
Octan <i>sec</i> -heksylu (1997)	300 (50)	–	działanie drażniące	–

<sup>a</sup> Dotyczy mieszaniny izomerów octanu pentylu.

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

*lek. med. BOŻENA NOWAKOWSKA*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*90-950 Łódź*  
*ul. św. Teresy 8*

**Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki.

## **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki.  
Częstotliwość badań okresowych: co 4 lata.

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki, a także badanie laryngologiczne, w zależności od wskazań.

### **U w a g a**

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

## **Narządy (układy) krytyczne**

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych oraz spojówki.

## **Przeciwwskazania zdrowotne do zatrudnienia**

Przewlekłe nieżyty górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe nieżyty spojówek.

### **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania lekarskie 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 (1999) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Ethyl acetate.

*Basler A.* (1986) Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test. *Mutat-Res.* May; 174(1), 11-3.

*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.

*Browning E.* (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company.

*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 (1990) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. February.

*Dahl A.R., Miller S.C, Petridou-Fischer J.* (1987) Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters. *Toxicol-Lett.* 36(2), 129-36.

*De-Ceaurriz J.C.* i in. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicology Letters*, 9 (2), 137-143.

DECOS, Dutch Expert Committee for Occupational Standards (1991) Ethyl acetate. Health based recommended occupational exposure limit, RA/10/91.

DFG, Occupational toxicants (1996) Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 12. [Red.] *H. Greim*. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Wiley-VCH, 167-176.

European Commission (1998) Recommendations on OELs already adopted by the SCOEL.

*Fiserova-Bergerova V., Thomas P.J., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617-635.

*Freitag D.* i in. (1989) Environmental hazard profile of organic chemicals. *Chemosphere* 14 (10), 1589-1616.

*Gallaher 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.

Gosselin R.E. (1969) *Clinical Toxicology of Commercial Products*. The Williams & Wilkins CO.

*Grant W.M.* (1993) *Toxicology of the eye*. Springfield. Vol. 1 str. 658.

*Grundschober F.* (1977) Toxicological assessment of flavouring esters. *Toxicology* 8, 387-390.

*Hayashi M.* (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food-Chem-Toxicol.* 26(6), 487-500,

HSDB – database (1999) December.

INCHEM – database (1998).

IRIS (1996) International Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency.

IUCLID (1996) International Uniform Chemical Information Database. European Commission, on CD.

*Ishidate M. Jr.* i in. (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food-Chem-Toxicol.* 22(8), 623-636.

*Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y.* (1980) Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc.* 41, 451-455.

*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.

*Kojima Y.* i in. (1977) *Nippon hoigaku zasshi* 31, 280-290.

*Lehmann K.B., Flury F.* (1943) *Toxicology and hygiene of industrial solvents*. Baltimore, Williams and Wilkins, MD, 224 (cyt. za ACGIH, 1999).

*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), 581-9.

*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.

*Mayer V.W., Goin C.J.* (1987a) Aneuploidy induced by nocodazole or ethyl acetate is suppressed by dimethyl sulfoxide. *Mutat-Res.* 187(1), 31-5.

*Mayer V.W., Goin C.J.* (1987b) Effects of chemical combinations on the induction of aneuploidy in *saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 187(1), 21-30.

Mayer V.W, Goin C.J. (1992a) Comparison of chemically induced chromosome loss in a diploid, triploid, and tetraploid strain of *Saccharomyces cerevisiae*. Mutation Research, 279, 41-48.

Mayer V.W, Goin C. (1992b) Investigations of aneuploidy-inducing chemical combinations in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutation Research, 201(2), 413-421.

Monographs on fragrance raw materials. (1979) [Red.] *Opdyke DLJ*. 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.

Nakano J., Moore S.E, Kessinger C.L. (1973) Myocardial depressant action of ethyl acetate. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 25(12), 1018-1020.

Nakano J., Kessinger C.L. (1972) Cardiovascular effects of ethanol, its congeners and synthetic bourbon in dogs. Eur. J. Pharmacology, 17, 195-201.

Nelson K.W. (1943) Response to certain industrial solvent vapors. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 25(7), 282-285 (cyt. za IUCLID, 1996).

NIOSH, Pocket guide to chemical hazards (1998) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. Cincinnati, Ohio.

Nomiyama K., Nomiyama H. (1974 a) 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. (1974 b) Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Internationales Archiv fur Arbeitsmedizin – International Archives of Occupational Health, 32 (1-2), 75-83.

von Oettingen W.F. (1960) The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential danger. A.M.A. Archives ind. Health 21, 28-65.

Patty F. (1981) Industrial hygiene and toxicology. 3rd ed., vol. 2c, Toxicology. *Sandmeyer E.*: Esters, 2259, New York, Interscience.

PDK (1991) Priedelno dopustimyje koncentracii vrednykh veshchestw w vozduche raboczej zony. Sprawozchnik AMN [Red.] *N. F. Izmierowa*. Moskwa

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.

Predelno dopustimyje koncentracji wrednykh weshchestw w wozduche raboczej zony. (1991) Moskwa.

Proctor N.H., Hughes J.P. (1978) Ethyl acetate. W: Chemical hazards of the workplace. J.B. Lippincott Company.

Ruth J.H. (1986) American Industrial Hygiene Association J 47, A-142-151.

RTECS – d'base (1999). December.

Seeber A. i in. (1992) Akute Wirkungen von Aceton und Ethylacetat: Vergleich der Expositionsdauer von 4 gegenüber 8 Stunden. Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed. 31, 145-148 (cyt. za DFG).

Seeber A. (1996) Communication to the Commission (cyt. za DFG).

Shirasu Y. i in. (1976) Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. Mutat-Res. 40(1), 19-30.

Silva-Filho A.R, Pires M.L.N, Shiotsuki N. (1992) Anticonvulsant and convulsant effects of organic solvents. Pharmacol. Biochem. Behav. 41, 79-82.

*Smyth H.F., Smyth H.F.* (1928) Inhalation experiments with certain lacquer solvents journal of industrial hygiene. 10(8), 261-271 (cyt. za ACGIH, 1999).

*Smyth H.F., Carpenter C.S.* (1962) Range finding toxicity data: List VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. 23, 95-107.

*Solomin G.I.* i in. (1975) Toxicological evaluation of ethyl acetate in the atmospheres of sealed cabins. Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina, 9(2), 40-44 (cyt. za IUCLID).

*Sommer S.* (1957) Klin. Mbl. Augenheilk. 30, 105-110. (cyt. za IUCLID).

*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), 3069-85.

*Tham R.* (1984) Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 54(1), 58-63, 1984.

*Takenaka T.* Parfum. Cosm. Sav. 13, 699-706 (cyt. za IUCLID).

TLVs and BEIs (1999) Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices. Cincinnati OH.

*Valvo A., Spagna C., Parlato G.* (1967) Ocular pathology of industrial solvents united hospitals of rome (Translated from Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica, 93, 799-807).

*Vangala R.R.* i in. (1991) Acute experimental exposures to acetone and ethyl acetate. Archives of Toxicology, Supplement 14, 259-262, 1991

*Zimmermann F.K.* i in. (1988) Aprotic polar solvents that affect porcine brain tubulin aggregation in vitro induce aneuploidy in yeast cells growing at low temperatures. Mutat-Res. 201(2), 431-42.

*Zimmermann F.K.* i in. (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), 339-51.

ŚŁAWOMIR CZERCZAK, MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

### **Ethyl acetate**

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

Ethyl acetate is a clear volatile and highly flammable liquid, with a characteristic fruity odour. Ethyl acetate is used as a solvent for varnishes, aeroplane dops, lacquers and nirocellulose, artificial fruit essences; it is also used in the manufacture of artificial silk and leather, perfumes, and photographic films and plates.

The acute toxicity of ethyl acetate for laboratory animals is low by all routes of administration. The 6-hour rat inhalation LC<sub>50</sub> is 57600 mg/m<sup>3</sup>. The subcutaneous LD<sub>50</sub> for the cat is 3000 mg/kg, and the oral LD<sub>50</sub> for the rat is 5600 mg/kg.

The liquid and vapour phases of ethyl acetate are irritating to the eyes, skin and mucous membranes. Effects on the CNS, respiratory tract, liver and kidney occur at high concentrations. Due to the rapid enzymatic cleavage into acetic acid and ethanol, even by the epithelial cells of the respiratory tract, ethyl acetate is unlikely to cause systemic effects at low exposure levels.



It was suggested that at 1468 mg/m<sup>3</sup> ethyl acetate is mildly irritating to mucous membranes and that some individuals exposed for the first time may find the odour objectionably strong at 734 mg/m<sup>3</sup>. The irritancy of airborne ethyl acetate was later confirmed in an experimental study on volunteers exposed to 1468 mg/m<sup>3</sup> ethyl acetate for 4 hours which pointed to some irritation and annoyance occurring at this level.

Based on the LOAEL of 1464 mg/m<sup>3</sup> the Expert Group recommended MAC value for ethyl acetate of 250 mg/m<sup>3</sup>, and considering its irritative effects the MAC-STEEL of 500 mg/m<sup>3</sup>.



**Tabela 3.****Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na octan etylu po jednorazowym i wielokrotnym narażeniu**

Gatunek	Dawka/ stężenie	Droga podania	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Świnka morska	345600 mg/m <sup>3</sup> (stężenie pary nasyco- nej)	inhalacyjna	5 min	głęboka narkoza	<i>von Oettingen</i> , 1960
Kot	155000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	14 ÷ 16 min	głęboka narkoza i śmierć	<i>Patty</i> , 1981; <i>von Oettingen</i> , 1960; <i>Proctor, Hughes</i> , 1978
Kot	72000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	45 min	depresja OUN przejawiająca się głęboką narkozą, zwierzęta wyzdrowiały	<i>Patty</i> , 1981; <i>von Oettingen</i> , 1960; <i>Proctor, Hughes</i> 1978
Kot	43000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	5 h	najmniejsze stężenie powodujące narkozę u kotów	<i>von Oettingen</i> , 1960
Mysz	36000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	45 min	zmętnienie rogówki i stupor oraz śmierć niektórych zwierząt	<i>von Oettingen</i> , 1960
Królik	35000 ÷ 62000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	8 h/dzień, 5 dni w tygo- dniu/7 tygodni	znamienne obniżenie masy ciała, obrzęk powiek i spojówek, zmniejszający się w trakcie trwania narażenia	<i>Sommer</i> , 1957
Kot	32500 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	8 h	podrażnienie górnych dróg oddechowych oraz zaburzenia oddychania	<i>von Oettingen</i> , 1960
Królik	30000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	1 h/dzień/40 dni	przekrwienie płuc, wątroby, nerek i śledziony, przewlekłe zapalenie oskrzeli, zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, hiperplazja układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby, zwyrodnienie nabłonka kanalików nerkowych, atrofia grudek limfatycznych śledziony	<i>von Oettingen</i> , 1960
Kot	29000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	20 min	podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych	<i>von Oettingen</i> , 1960
Mysz	18000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	3 ÷ 4 h	zmętnienie rogówki i stupor – zmiany odwracalne	<i>von Oettingen</i> , 1960
Mysz	18000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	190 ÷ 240 min	najmniejsze stężenie powodujące narkozę u myszy	<i>von Oettingen</i> , 1960
Kot	15000 ÷ 16000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	6 h/dzień/7 dni	ślinotok, łzawienie, trudności w oddychaniu, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, wzrost liczby erytrocytów	<i>Lehmann, Flury</i> , 1943
Szczur	16000 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	1 h/dzień/40 dni	wtórna anemia z leukocytozą, przekrwienie, obrzęk i zwyrodnienie tłuszczowe narządów wewnętrznych, uszkodzenie wątroby i nerek	<i>von Oettingen</i> , 1960
Szczur, królik	14600 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	LOEC dla działania układowego wg ekspertów niemieckich		DFG, 1996

cd. tabeli 3

Gatunek	Dawka/ stężenie	Droga podania	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Świnka morska	7300 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	4 h/dzień/65 dni	nie obserwowano zmian masy ciała, liczby erytrocytów i leukocytów, zmian w moczu	<i>Smyth</i> 1928, cyt. za ACGIH, 1999
			NOEC dla działania układowego wg ekspertów niemieckich		
Mysz	7200 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	17 h	podrażnienie nosa i oczu oraz trudności w oddychaniu	DFG, 1996 <i>von Oettingen</i> , 1960
Mysz	7200 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	20 min	znaczące obniżenie aktywności lokomocyjnej	<i>Bowen, Balster</i> , 1997
Mysz	2250 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	15 min	RD <sub>50</sub>	<i>Kane</i> i in., 1980
Mysz	2120 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	5 min	RD <sub>50</sub>	<i>DeCeurritz</i> i in., 1981
Szczur	1100 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	8 h/dzień/7 dni	brak zmian aktywności enzymów: fosfatazy zasadowej w leukocytach i surowicy	<i>Li</i> i in., 1986
Królik	4493 mg/kg m.c.	dożołądkowa	jednorazowo	ND <sub>50</sub>	<i>Munch</i> , 1972
Szczur	3600 mg/kg m.c./dzień	dożołądkowa	90 dni	LOEL dla narażenia dożołądkowego – znamienne zmniejszenia masy ciała i narządów wewnętrznych oraz spożycia paszy u samców	EPA, 1986 cyt. IRIS, 1999
Szczur	900 mg/kg/m.c./dzień	dożołądkowa	90 dni	NOEL dla narażenia dożołądkowego	EPA, 1986 cyt. IRIS, 1999

