

10.12.2001

2- FENOKSIETANOLI

Ehdotus HTP -arvoiksi

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	122-99-6
EEC No:	603-098-00-9
EINECS No:	204-589-7
Kaava:	$C_8H_{10}O_2$
Synonyymit:	Fenyylisellosolvi Etyleeniglykolimonofenyylieetteri Etyleeniglykolifenyylieetteri beta- Hydroksietyylifenyylieetteri 1-Hydroksi-2-Fenoksietaani Fenylimonoglykolieetteri
Molekyylipaino:	138,2
Muuntokerroin:	1 ppm = 5,5 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,18 ppm
Tiheys:	1,11
Sulamispiste:	14 C
Kiehumispiste:	242 C
Höyrynpaine:	0,04 hPa (20 C)
2-Fenoksietanoli on keltainen, ruskea tai kirkas neste.	
Varoitusmerkki:	Xn
R-lauseet:	22-36

Esiintyminen ja käyttö

2-Fenoksietanolia käytetään säilytysaineena mm. kosmetiikassa ja rokotteissa, hajavesien fiksatiivina , leikkuunesteissä sekä anesteettisena aineena kalanviljelylaitoksissa.

Aineenvaihdunta

2-Fenoksietanoli imeytyy helposti ihon läpi. Se absorboituu myös hengitysteitse. Alko-holidehydrogenaasin vaikutuksesta siitä muodostuu elimistössä fenoksietikkahappoa. Mikrosomaaliset P450- entsyymit hapettavat glykolieetterit vastaaviksi glykoleiksi, jotka trikarboksyylihappokierron jälkeen erittyvät osittain hiilidioksidina.

2-Fenoksietanolin erittyminen tapahtuu osittain konjugoituneessa muodossa, ja yli 90 % sen aineenvaihduntatuotteista erittyy nopeasti virtsaan.

Terveysvaikutukset

Eläimiä koskevat havainnot

2-Fenoksietanoli ärsyttää ihoa ja voimakkaasti silmiä. Sen välitöntä myrkyllisyyttä kuvaava LD50 suun kautta rotilla on 1260- 1902 mg/kg, ja ihon kautta kaniineilla 5000 mg/kg.

Annettaessa 2-fenoksietanolia suun kautta rotille kestoaltaan subkroonisessa tutkimuk- sessa havaittiin maksan, munuaisten ja kilpirauhasen painonousua. Annostasoja ei rapor- tissa ilmoitettu (Anon., 1990).

Ihon kautta 14 päivän ajan annostellusta 0,91 ml/kg annoksesta 2-fenoksietanolia aiheutui 7 kaniinille kymmenestä kuolema kahdeksan päivän sisällä. Myrkyllisyyden kuvaan kuului ihon värjäytyminen, verenpunavirtsaisuus, kalpean värinen maksa, tum- mat munuaiset ja perna, hemoglobiinin lasku, hemolyyttinen anemia ja intravaskulaari- nen hemolyysi punasoluissa (EPA, 1985).

Altistettaessa rottia 13 viikon ajan havaittiin keskushermostolamaa sekä maksa- ja munu- aisvaurioita (Unilever, 1991). NOAEL- arvoksi saatiin noin 160 mg/kg/pv.

Lisääntymisterveyttä selvitelleessä tutkimuksessa tiineitä kaniineita altistettiin 6.- 18. päivänä ihon kautta annoksilla 300, 600 ja 1000 mg/kg/pv. Annoksesta 600 mg/ kg/pv alkaen havaittiin emoissa myrkytysoireita, kuten tummaa virtsaa, tummat munuaiset, keltaisuutta ja intravaskulaarista hemolyysiä. Jälkeläisissä ei havaittu poikkeavaa. Emoista 5/25 kuoli annoksella 600 mg/kg ja 9/25 annoksella 1000 mg/ kg (Scortichini ja muut, 1987).

Lisääntymisterveyttä ja hedelmällisyyttä tutkittiin hiirillä, joille annettiin 0, 0,25, 1,25 tai 2,5 % 2-fenoksietanolia ravinnon mukana (0- 4g/kg) 7+98 päivän ajan (Heindel ja muut, 1990). Jälkeläisissä havaittiin lisääntyntä kuolleisuutta imetysajasta puberteettiin sekä painon laskua.

Kaniineille annettiin suun ja ihon kautta 2-fenoksietanolia. Suun kautta annettu 100, 300, 600 tai 1000 mg/kg aiheutti annoksesta riippuvaisesti intravaskulaarista hemolyyt- tistä anemiaa, jonka kuvaan kuului alentunut punasolumäärä, hemoglobiinin lasku, verenpunavirtsaisuus, pernan verentungos ja munuaistiehyen vaurio (Breslin ja muut, 1991). 2-Fenoksietanoli näyttää pystyvän aineenvaihduntatuotettaan fenoksietikkahappoa huomattavasti voimakkaammin vaurioittamaan punasoluja.

Pitempiketjuiset etyleeniglykolin eetterit, kuten butyyli- ja fenyyლისellosolvi aiheuttavat rotilla punasolujen hajoamista (ECETOC, 1995). Ihmisen punasolut vaikuttaisivat vähemmän herkiltä näiden yhdisteiden vaikutuksille.

Fenoksietanolin neurotoksiset vaikutukset on *in vitro* kokein *Xenopus* oosyyteillä liitetty sen antagonistiseen vaikutukseen N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptoreihin (Musshoff ja muut, 1999). Useimmat NMDA-antagonistit aiheuttavat tutkijoiden mukaan käyttäytymis- ja hermostomyrkyllisiä vaikutuksia (Musshoff ja muut, 2000). Näiden *in vitro*-havaintojen merkitystä ihmisten kannalta on toistaiseksi vaikea arvioida (Schmuck ja muut, 2000).

Ihmisiä koskevat tiedot

2-Fenoksietanoli on yksittäistapauksissa aiheuttanut allergisia ihoreaktioita (Lovell ja muut, 1984; Vogt ja muut, 1998).

Lohenviljelylaitoksen kolmelle työntekijälle ilmaantui keskushermosto-oireita, kuten päänsärkyä, käsien ja sormien tuntohäiriöitä ja suorituskyvyn laskua, mitkä yhdistettiin laitoksella anesteettisena aineena käytössä olleeseen 2-fenoksietanoliin (Morton, 1990).

Ehdotus HTP-arvoiksi

2-Fenoksietanolin HTP-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen vaikutukset punasoluihin ja mahdollisesti hermostoon. Sen vaikutukset muistuttavat butoksietanolin vaikutuksia, minkä vuoksi yhdenmukaisesti butoksietanolin kanssa sen työilmaraaja-arvoksi 8 tunnin altistuksessa esitetään 20 ppm ja 15 minuutin altistuksessa 50 ppm.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa, että 2-fenoksietanolin pitkäaikaisen altistuksena HTP-arvoksi vahvistettaisiin 20 ppm eli 110 mg/m³ vertailuaikana 8 tuntia ja lyhytaikaisen altistuksen HTP-arvoksi 50 ppm eli 290 mg/m³ vertailuaikana 15 minuuttia.

Neuvottelukunta ehdottaa lisäksi, että HTP-luetteloon 2-fenoksietanolin kohdalle otettaisiin Huomautus-sarakkeeseen iho-merkintää.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman epäpuhtauden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika			Huomautus		
		8 h	15 min	Hetkellinen			
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Suomi	2000	-	-	-	-	-	-

Ruotsi	2000	-	-	-	-	-	-	-
Norja	2001	-	-	-	-	-	-	-
Tanska	2000	-	-	-	-	-	-	-
Hollanti	2000	-	-	-	-	-	-	-
Saksa, MAK (DFG)*	2000	20	-	40	-	-	-	iho
Kühlschmierstoffe	2000	-	10	-	-	-	-	7, 29, TRGS 901-72
Englanti, OES	2001	-	-	-	-	-	-	-
ACGIH	2001	-	-	-	-	-	-	-
EU	2000	-	-	-	-	-	-	-
Ehdotus, Suomi	2002	20	110	50	290	-	-	iho

* Näitä lukuarvoja ei ole mainittu TREGS 900:ssa. Näiden sijaan on leikkuunesteille annettu raja-arvo.

Viitteet

Anon. (1990): Final Report on Safety Assessment of Phenoxyethanol, *J Am Coll Toxicol* **9**, 259-277.

Breslin, W.J., Phillips, J.E., Lomax, L.G., ja muut (1991): Hemolytic Activity of Ethylene Glycol Phenyl Ether (EGPE) in Rabbits, *Fundam Appl Toxicol* **17**, 466-481.

ECETOC (1995): The Toxicology of Glycol Ethers and Its Relevance to Man, ECETOC Technical Report, 348 ss.

EPA (1985): 2-Phenoxyethanol: Two-Week Dermal Probe Study in Female New Zealand White Rabbits to Assess Hematological Effects, EPA, Doc 878216053.

Heindel, J.J., Gulati, D.K., Russell, N.S., ja muut (1990): Assessment of Ethylene Glycol Monobutyl and Monophenyl Ether Reproductive Toxicity Using a Continuous Breeding Protocol in Swiss CD-1 Mice, *Fundam Appl Toxicol* **15**, 683-696.

Lovell, C.R., White, I.R. ja Boyle, J. (1984): Contact Dermatitis from Phenoxyethanol in Aqueous Cream BP, *Contact Dermatitis* **11**, 187.

Morton, W.E. (1990): Occupational Phenoxyethanol Neurotoxicity: A Report of Three Cases, *JOM* **32**, 42-45.

Musshoff, U., Madeja M., Binding, U., ja muut (1999): Effect of 2-Phenoxyethanol on N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) Receptor- Mediated Ion Currents, *Arch Toxicol* **73**, 55-59.

Musshoff, U., Madeja, M., Binding, U., ja muut (2000): 2-Phenoxyethanol: A Neurotoxicant?- Reply, *Arch Toxicol* **74**, 284-287.

Schmuck, G., Steffens, W. ja Bomhard, E. (2000): 2-Phenoxyethanol- A Neurotoxicant?, *Arch Toxicol* **74**, 281-283.

Scortichini, B.H., Quast, J.F. ja Rao, K.S. (1987): Teratological Evaluation of Phenoxyethanol in New Zealand White Rabbits Following Dermal Exposure, *Fundam Appl Toxicol* **8**, 272-279.

Unilever (1991): in 2-Phenoxyethanol. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Nachtrag 2000, MAK, 30. Lieferung, VCH, Weinheim.

Vogt, T., Landthaler, M. ja Stolz, W. (1998): Generalized Eczema in an 18-Month-Old Boy due to Phenoxyethanol in DPT Vaccine, *Contact Dermatitis* **38**, 50-51.

HTLM-päivitys 18.2.2002
Antti Zitting