

mgr HANNA GRUNT
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Butan-2-on

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 450 mg/m³
NDSCh: 900
NDSP: –
DSB: 1,5 mg butan-2-onu na litr moczu
I – substancja drażniąca
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2002

Słowa kluczowe: butan-2-on, drażniący, wchłania się przez skórę, NDS.

Key words: 2-butanone, irritation, skin notation, MAC-value.

Butan-2-on jest bezbarwną, łatwopalną cieczą o przenikliwym słodkawym zapachu, podobnym do ketonu metylowego. Należy do rodziny alkanonów, tzn. nasyconych ketonów alifatycznych.

Butan-2-on jest wykorzystywany głównie jako rozpuszczalnik do różnych powłok powierzchniowych, np. winylowych, nitrocelulozowych czy akrylowych. Znalazł również zastosowanie przy odparafinowaniu olejów smarowych oraz przy produkcji: bezbarwnych syntetycznych żywic, sztucznej skóry, gumy, lakierów, klejów i folii aluminiowej. Ponadto jest wykorzystywany w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym. W naturze butan-2-on występuje w owocach i warzywach. Stosowany jest zwykle w mieszaninie z acetonem, octanem etylu, n-heksanem, toluenem oraz alkoholami.

Butan-2-on szybko się wchłania przez drogi oddechowe i skórę. Według *Fisherovej-Bergerovej* szybkość penetracji butan-2-onu przez skórę wynosi 2,45 mg/cm²/h, związek nie ma zdolności kumulacji w organizmie.

Głównym skutkiem działania butan-2-onu u ludzi po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące na skórę, błony śluzowe oczu, nosa oraz gardła. Próg działania drażniącego dla oczu i nosa u ludzi (50% odpowiedzi) ustalono na poziomie około 590 mg/m³ (200 ppm). Ostry zapach butan-2-onu jest wyczuwany, gdy jego stężenie wynosi poniżej 16 mg/m³ (5,4 ppm), a podrażnienie błon śluzowych nosa powinno być ostrzeżeniem i zapobiegać szkodliwym skutkom działania związku. Podczas przewlekłego narażenia na butan-2-on o dużym stężeniu mogą wystąpić objawy depresyjne ze strony ośrodkowego układu nerwowego, natomiast przedłużony

* Wartości NDS i NDSCh butan-2-onu są zgodne z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia butan-2-onu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach PN-77/Z-04107/01 i PN-79/Z-04107/02.

kontakt ze skórą może doprowadzić do stanu zapalnego, objawiającego się zaczerwienieniem, wysuszeniem oraz pękaniem skóry.

W NIOSH ustalono, że wartość stężenia butan-2-onu bezpośrednio zagrażająca zdrowiu i życiu (IDLH) wynosi 8820 mg/m³ (3000 ppm).

U zwierząt doświadczalnych butan-2-on wykazuje działanie drażniące na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, oczy i skórę, a także działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, natomiast jego duże dawki mogą powodować padnięcie zwierząt z powodu niewydolności oddechowej. Ze względu na wielkości letalne u zwierząt doświadczalnych, butan-2-on nie jest klasyfikowany jako substancja szkodliwa. Stężenie 31 590 mg/m³ butan-2-onu przyjęto za wartość RD₅₀ u myszy.

Na podstawie wyników badań na szczurach szczepu F344 – narażanych inhalacyjnie na butan-2-on w ciągu 90 dni 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu – za wartość NOAEL (wartość najwyższego stężenia, które nie powoduje szkodliwych zmian) przyjęto stężenie 7500 mg/m³ (2500 ppm) związku.

Nie ma dowodów działania rakotwórczego butan-2-onu na ludzi i zwierzęta. Związek nie wykazywał również działania mutagennego ani uczulającego, natomiast wykazywał słabe działanie fetotoksyczne.

Przyjmując za efekt krytyczny działanie układowe butan-2-onu, przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy i wątrobę, do wyliczenia wartości NDS butan-2-onu zastosowano wyznaczoną w 90-dniowym eksperymencie inhalacyjnym na szczurach wartość NOAEL równą 7500 mg/m³ i przyjęto za wartość NDS stężenie równe około 450 mg/m³. Ustalona wartość NDS jest zgodna z przyjętą zasadą, że wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia substancji ustalona na podstawie ostrego działania drażniącego powinna mieścić się w granicach 1/100 ÷ 1/10 wartości RD₅₀, tj. w przedziale 315 ÷ 3159 mg/m³.

Proponowana przez nas wartość NDS butan-2-onu jest mniejsza od wartości NDS obowiązujących w większości państw Unii Europejskiej, które przyjęły wartość TLV równą około 600 mg/m³, ale jest zgodna z wartością NDS w Finlandii, w której obowiązuje wartość 440 mg/m³. Należy zwrócić uwagę, że w Danii i Szwecji obowiązują jeszcze mniejsze, wynoszące około 150 mg/m³, wartości normatywów higienicznych butan-2-onu. W celu zminimalizowania działania drażniącego i ostrego zapachu butan-2-onu proponuje się przyjąć wartość NDSCh związku równą 900 mg/m³.

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników narażonych na butan-2-on przed działaniem drażniącym związku oraz jego potencjalnym działaniem neurotoksycznym.

Autorzy dokumentacji proponują przyjąć wartość dopuszczalnego stężenia butan-2-onu w materiale biologicznym (DSB) równą 1,5 mg na litr moczu, a ze względu na jego szybką absorpcję przez skórę proponują także oznaczyć butan-2-on literami „Sk” oznaczającymi substancję wchłaniającą się przez skórę oraz literą „I” oznaczającą substancję o działaniu drażniącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka butan-2-onu (CHEMINFO 2006; HSDB 2006; RTECS 2006; Patty`s... 2001):

– nazwa chemiczna	butan-2-on
– wzór sumaryczny	C ₄ H ₈ O
– wzór strukturalny	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$
– nazwa CAS	2-butanone

– numer CAS	78-93-3
– numer UN	1193
– numer EC	606-002-00-3
– numer EINECS	201-159-0
– synonimy:	metyloetyloketon, keton metyloowo-etylowy, MEK, etylometryloketon, metyloaceton i 2-butanon.

Klasyfikacja butan-2-onu jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): F; R11; Xi; R36; R66; R67. Oznaczenia te informują, że: F – produkt wysoce łatwopalny, z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie – R11 – produkt wysoce łatwopalny; Xi – produkt drażniący, z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie – działa drażniąco na oczy – R36; R66 – powtarzające się narażenie może powodować wysuszenie lub pęknięcie skóry; R67 – pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne butan-2-onu (CHEMINFO 2006; HSDB 2006):

– postać i wygląd	bezbarwna ciecz o przenikliwym słodkawym zapachu podobnym do zapachu ketonu metylowego
– masa cząsteczkowa	72,12
– temperatura topnienia	-86,3 °C
– temperatura wrzenia	79,6 °C (1013 hPa)
– gęstość w temp. 20 °C (woda = 1)	0,805
– gęstość par	2,41 (powietrze = 1)
– prężność par	10,33 kPa w temp. 20 °C (2,1 mmHg)
– stężenie pary nasyconej	około 300 000 mg/m ³ w temp. 20 °C (102 000 ppm), (CHEMINFO 2006)
– współczynnik podziału oktanol/woda	log P _{ow} = 0,29
– rozpuszczalność w wodzie	26,8 ÷ 9 mg/100 ml w temp. 20 °C
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się w etanolu, acetonie, eterze dietylowym, benzenie, olejach oraz w innych rozpuszczalnikach organicznych
– temperatura zapłonu	-4 °C (metoda tygła zamkniętego)
– temperatura samozapłonu	515,6 °C (1013 hPa)
– granice wybuchowości z powietrzem	12% – górna; 1,8 % – dolna (ACGIH 2006)
– próg wyczuwania zapachu w powietrzu	15,87 mg/m ³ (5,4 ppm), (ACGIH 2006).
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 2,95 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,34 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Butan-2-on jest otrzymywany podczas destylacji acetylooctanu metylu i kwasu siarkowego lub przez utlenianie drugorzędowego alkoholu butylowego (HSDB 2006).

Butan-2-on jest stosowany głównie jako rozpuszczalnik do takich różnych powłok powierzchniowych, jak np.: winylowych, nitrocelulozowych czy akrylowych. Znalazł także zastosowanie przy odparafinowaniu olejów smarowych oraz przy produkcji: bezbarwnych syntetycznych żywic, sztucznej skóry, gumy, lakierów, klejów i folii aluminiowej. Ponadto jest stosowany w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym. W naturze występuje w owocach i w warzywach. Jest zwykle stosowany w mieszaninie z acetonem, octanem etylu, n-heksanem, toluenem oraz alkoholami (HSDB 2006).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Narażenie przez 3 ÷ 5 min 10 osób na pary butan-2-onu o stężeniu 295 mg/m³ (100 ppm) wywołuje lekkie podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła, a o stężeniu 590 mg/m³ (200 ppm) – słabe podrażnienie oczu, natomiast związek o stężeniu 1030 mg/m³ (350 ppm) powoduje już wystąpienie wyraźnych objawów podrażnienia. Stężenie butan-2-onu równe 590 mg/m³ (200 ppm), na które byli narażeni pracownicy przez 8 h dziennie w ciągu zmiany roboczej, było rozważane jako stężenie tolerowane związku (*Nelson i in.* 1943).

Przyjęto, że próg działania drażniącego butan-2-onu dla oczu i błon śluzowych nosa u ludzi (50% odpowiedzi) wynosi około 590 mg/m³ (200 ppm). Związek o większym stężeniu może wywołać depresję czynności ośrodkowego układu nerwowego objawiającą się bólami głowy, nudnościami, zawrotami głowy, sennością i dezorientacją. Narażenie na działanie związku o ekstremalnie dużym stężeniu może doprowadzić do utraty przytomności, a nawet do śmierci (ACGIH 2006).

W innym badaniu eksperymentalnym dwie grupy liczące po 20 lub 16 osób narażano na butan-2-on o stężeniu 588 mg/m³ (200 ppm) przez 4 h i nie stwierdzono u narażanych osób istotnych statystycznie różnic w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (*Dick* 1984).

Grupie 24 ochotników zaaplikowano na skórę 20-procentowy butan-2-on w petrolatum i w ciągu 48 h nie zaobserwowano żadnych objawów podrażnienia – wynik testu płatkowego był negatywny, nie wykazano także działania uczulającego związku (*Opdyke* 1977).

Butan-2-on o stężeniu 9702 mg/m³ (3300 ppm) miał bardzo ostry zapach i powodował umiarkowane drażnienie oczu i nosa u pracowników. Chwilowe narażenie na butan-2-on o stężeniu 29 400 mg/m³ (10 000 ppm) spowodowało trudne do wytrzymania drażnienie oczu i nosa (*Patty's...* 2001; *Grant* 1993).

Grant napisał w swoich doniesieniach o 15 kobietach pracujących przy produkcji płaszczy przeciwdeszczowych, które były narażone na pary butan-2-onu. W trakcie wykonywania pracy nie obserwowano u kobiet żadnych objawów podrażnienia, natomiast wieczorem kobiety odczuwały ból oczu i uskarżały się na niewyraźne widzenie, co było spowodowane uszkodzeniem nabłonka rogówki (*Grant* 1993).

U kobiety, która przypadkowo spożyła butan-2-on, doszło do hiperwentylacji i utraty przytomności. Poszkodowana trafiła do szpitala z powodu ostrej kwasicy mlekowej, ale nie ma zgodnych opinii co do przyczyny tych objawów (*Kopelman* 1983). Przypuszcza się, że połknięcie butan-2-onu może spowodować objawy depresyjne ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia zawodowego na butan-2-on jest działanie drażniące jego par na skórę, błony śluzowe oczu, nosa oraz gardła. Podczas przewlekłego narażenia na butan-2-on o dużym stężeniu stwierdzono objawy depresyjne ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz działanie narkotyczne. Wśród zgłaszanych objawów wymienia się: bóle i zawroty głowy, wymioty oraz drętwienie kończyn. Przedłużony kontakt butan-2-onu ze skórą może doprowadzić do stanu zapalnego objawiającego się jej wysuszeniem, zaczerwienieniem oraz swędzeniem (Patty`s... 2001). Wyczuwany ostry zapach butan-2-onu o stężeniu poniżej 16 mg/m^3 ($5,4 \text{ ppm}$) oraz podrażnienie błon śluzowych nosa powinny być ostrzeżeniem i zapobiegać szkodliwym skutkom działania związku (ACGIH 2000).

U pracowników amerykańskich zatrudnionych w fabryce przy produkcji tkanin powlekanych i narażonych przewlekłe na butan-2-on o stężeniach $885 \div 1770 \text{ mg/m}^3$ ($300 \div 600 \text{ ppm}$) stwierdzono stan zapalny skóry oraz drętwienie palców i ramion (DFG 1996). *Smith i Mayers* ustalili, że w powyższym zakresie stężeń butan-2-on wykazuje niski stopień toksyczności (ACGIH 2006).

We Włoszech 51 mężczyzn narażano przez okres $5 \div 18$ lat na butan-2-on o stężeniach $30 \div 60 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 20 \text{ ppm}$). Narażeni mężczyźni uskarżali się na bóle głowy, zmęczenie, zmiany żołądkowo-jelitowe, utratę apetytu i spadek masy ciała. Nie stwierdzono u nich istotnych różnic, w porównaniu z objawami, jakie zaobserwowano u 39 osób w grupie kontrolnej. Ponadto wyniki tych badań nie kwalifikują się do szacowania ryzyka ze względu na nieprecyzyjne dane o poziomach narażenia (*Freddi i in.* 1982).

Varigos i Nurse (1986) opisali tylko jeden przypadek dermatozy u 48-letniego mężczyzny, który pracował przez 3 lata jako malarz i był narażony na butan-2-on. Wynik przeprowadzonego skórniego testu płatkowego nieokluzyjnego był pozytywny. Najsilniejsze objawy wystąpiły po 15 min narażenia. Na podstawie tych obserwacji autorzy przypuszczają, że butan-2-on może wywołać alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.

Callender opisał przypadek 31-letniego pracownika laboratorium kontroli jakości, który był narażony na dymy butan-2-onu powstające podczas pirolizy włókien szklanych. Stwierdzono u niego zaburzenia ze strony ośrodkowego i wegetatywnego układu nerwowego oraz postępującą encefalopatię (Patty`s... 2001).

Mężczyzna 27-letni narażony przez 2 lata wyłącznie na butan-2-on uskarżał się na zawroty głowy, osłabienie, anoreksję oraz spadek masy ciała. Mężczyzna był hospitalizowany (Patty`s... 2001).

Nieokluzyjna aplikacja butan-2-onu w dawce $0,1 \text{ ml}$ (80 mg) dziennie przez 18 dni nie spowodowała żadnych trwałych rumieni ani obrzęków. Natomiast kontakt ze skórą butan-2-onu w dawce $1,5 \text{ ml}$ (1200 mg) przez 5 min wywoływał przejściowe zblednięcie skóry (DFG 1996).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych z badań epidemiologicznych dotyczących skutków narażenia na butan-2-on.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Butan-2-on wykazuje działanie drażniące błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz skórę zwierząt. Ponadto ma działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Związek w dużych dawkach może być przyczyną śmierci z powodu niewydolności oddechowej.

W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych butan-2-onu dla zwierząt.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych LD₅₀ (mg/kg m.c.) i stężeń śmiertelnych LC₅₀ (mg/m³) butan-2-onu dla zwierząt (RTECS 2006; CHEMINFO 2006; WHO 1993)

Gatunek zwierzęcia	Droga podania			
	<i>per os</i>	na skórę	dootrzewnowo	inhalacyjnie
Szczur	2737		607	23 500/8 h 34 000/4 h
Mysz	4050		616	32 000/4 h
Królik		6480 5000 8000		

Butan-2-on po podaniu *per os* jest mało toksyczny. Wielkości dawek letalnych po podaniu dożołądkowym dla myszy i szczurów mieszczą się w granicach 2000 ÷ 6000 mg/kg masy ciała (WHO 1993). Według różnych źródeł wartości LD₅₀ butan-2-onu po podaniu na skórę królika wahały się w granicach 5000 ÷ 8000 mg/kg m.c. (WHO 1993; RTECS 2006; CHEMINFO 2006). Biorąc pod uwagę wartości LD₅₀ i LC₅₀ butan-2-onu u zwierząt doświadczalnych, stwierdzono, że związek nie jest klasyfikowany jako substancja szkodliwa.

Po wykonaniu pomiaru redukcji częstości oddechu w badaniach na myszach wykazano działanie drażniące butan-2-onu w porównaniu z wynikami otrzymanymi w grupie kontrolnej. Na podstawie wyników badań na myszach szczepu Swiss-OF1 narażanych na butan-2-on przez 5 min wyznaczono wartość RD₅₀** równą 31 590 mg/m³ (10 745 ppm), (Bos i in. 1992; de Ceaurriz i in. 1981).

W innym doświadczeniu na myszach szczepu CF1 wyznaczono wartość RD₀*** równą 10 551 mg/m³ (3589 ppm) oraz dla 30-minutowego narażenia wartość równą 7402 mg/m³ (2518 ppm), (Hansen i in. 1994).

Jednorazowe 8-godzinne narażenie szczurów na butan-2-on o stężeniu 29 400 mg/m³ (10 000 ppm) doprowadziło do padnięć zwierząt, chociaż świnki morskie przeżyły 4-godzinne narażenie w takich samych warunkach (WHO 1993).

Świnki morskie były narażane inhalacyjnie na butan-2-on o stężeniach 9700 ÷ 29 000 mg/m³ (3300 ÷ 100 000 ppm) przez 13,5 h. Po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu nie zaobserwowano żadnych zmian ani podczas narażenia, ani po jego zakończeniu. Po narażeniu na butan-2-on o stężeniu 29 400 mg/m³ (100 00 ppm) po około 2 min wystąpiły pierwsze objawy działania drażniącego, po 40 min wystąpiło łzawienie, po 90 min obserwowano zaburzenia koordynacji, a po około 4 h zwierzęta traciły przytomność. Natomiast w czasie 180-minutowego narażenia na butan-2-on o stężeniu 97 020 mg/m³ (33 000 ppm) wystąpiły zaburzenia oddychania. Padnięcia zwierząt następowały po około 4 h narażenia na związek o tym stężeniu (CHEMINFO 2006; Toxicology... 1991).

** Wartość stężenia, po którym następuje spadek częstości oddechów o 50%.

*** Maksymalne stężenie substancji, które nie powoduje statystycznie znaczącej redukcji częstości oddechów w czasie pierwszych 2 min narażenia.

U szczurów po jednorazowym podaniu dawki 1000 mg/kg m.c. zaobserwowano zmiany w kanalikach nerkowych (WHO 1993).

W 7-dniowym teście neurobehawioralnym przeprowadzonym na 4 dwuletnich małpach narażanych na butan-2-on o stężeniu 294 mg/m³ (100 ppm) zauważono u zwierząt wydłużenie czasu reakcji na bodźce wzrokowe już w pierwszym z 7 dni narażenia. U 2 z 4 zwierząt czas reakcji wracał do normy w 6. dniu eksperymentu, co może świadczyć o adaptacji zwierząt do nowych warunków (WHO 1993).

W doświadczeniu behawioralnym przeprowadzonym na 6 szczurach Sprague-Dawley zbadano wpływ wielkości narażenia inhalacyjnego na częstość naciskania dźwigni. Narażenie na butan-2-on o stężeniu 74 mg/m³ (25 ppm) spowodowało wzrost częstości odpowiedzi, tzn. zwiększenie częstości naciśnień na dźwignię u 4 szczurów (WHO 1993).

Po naniesieniu nierozcieńczonego butan-2-onu w ilości 0,01 ml (8 mg) na ogoloną skórę samców białego królika nowozelandzkiego zaobserwowano po 24 h skutki na pograniczu łagodnego i umiarkowanego drażnienia (*Smyth* i in. 1962). Aplikacja na skórę królika albinosa butan-2-onu w ilości 0,5 ml (400 mg) spowodowała skutki łagodnego i średniego działania drażniącego (DFG 1996). W teście naskórkowym nieokluzyjnym na ogoloną skórę świnki morskiej i królika podawano przez 10 dni czysty butan-2-on w ilości 0,1 ml (80 mg) i już po 24 ÷ 76 h zaobserwowano rumień i obrzęk skóry (DFG 1996).

Wyniki badań działania drażniącego butan-2-onu na oczy są mało spójne. Po aplikacji 0,005 ml (4 mg) butan-2-onu do worka spojówkowego królika obserwowano uszkodzenie oczu – od umiarkowanego do poważnego, co było spowodowane oparzeniem chemicznym. W skali 10-stopniowej obserwowane reakcje są charakterystyczne dla 5. stopnia, co należy interpretować jako ostre poparzenie spowodowane aplikacją 0,005 ml czystego związku (*Smyth* 1962). Według danych WHO podanie do oka królika butan-2-onu w ilości 0,1 ml (80 mg) nie wywołało poważnych zmian (WHO 1993), chociaż w innych badaniach taka sama ilość, tj. 0,1 ml, spowodowała łagodne i umiarkowane podrażnienie oczu (DFG 1996).

W teście Draize podanie do oka królika czystego butan-2-onu wywołało średnie oraz ostre działanie drażniące, natomiast 30-, 10- lub 1-procentowe roztwory butan-2-onu wywołały łagodne podrażnienia (*Kennah* 1989).

Wynik uczuleniowego testu płatkowego na 12 myszach szczepu CD-1 po aplikacji butan-2-onu na skórę ucha był negatywny (DFG 1996).

Toksyczność przewlekła

Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na butan-2-on po jednorazowym i wielokrotnym narażeniu przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na butan-2-on po jednorazowym i wielokrotnym narażeniu

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga podania	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Mysz Swiss OF ₁	31 590 (10 745 ppm)	inhalacyjna	5 min	RD ₅₀ – stężenie powodujące spadek częstości oddechów o 50%	<i>de Ceaurriz</i> 1981
Mysz CF-1	10 551 (3589 ppm)	inhalacyjna	2 min	RD ₀ – maksymalne stężenie substancji, które nie powoduje statystycznie znamiennej redukcji częstości oddechów w czasie pierwszych 2 min narażenia	<i>Hansen</i> 1992

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga podania	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Świnka morska	9702 ÷ 29 4000 (3300 ÷ 100 000 ppm)	inhalacyjna	13,5 h	związek o mniejszym stężeniu nie powodował żadnych zmian, a po 2 min narażenia na związek o stężeniu 29 400 mg/m ³ obserwowano pierwsze objawy działania drażniącego, po 40 min łzawienie, po 90 min zaburzenia koordynacji, a po 4 h utrata przytomności 20-minutowe narażenie na MEK o stężeniu 97 020 mg/m ³ było przyczyną zaburzeń oddychania, natomiast po 45 min narażenia zwierzęta padły	Patty's... 2001
Szczur F344	3700 (1250 ppm)	inhalacyjna	90 dni/ 5 dni w tygodniu/ 6 h/dzień	odnotowano nieznaczny wzrost masy ciała, zmniejszenie masy mózgu oraz spadek bezwzględnej masy śledziony u samic przyrost bezwzględnej masy wątroby	Cavender 1983
Szczur F344	7500 (2500 ppm)	inhalacyjna	90 dni/ 5 dni w tygodniu/ 6 h/dzień	nieznaczny wzrost masy ciała, zmniejszenie masy mózgu oraz spadek bezwzględnej masy śledziony dawka NOAEL (najwyższe stężenie niepowodujące szkodliwych zmian)	Cavender 1983
Szczur F344	14 000 (5000 ppm)	inhalacyjna	90 dni/ 5 dni w tygodniu/ 6 h/kldzień	u samic przyrost względnej masy wątroby, a u samców odnotowano statystycznie znamienne przyrost bezwzględnej i względnej masy wątroby oraz przyrost względnej masy nerek, nie obserwowano zmian histopatologicznych tych narządów	Cavender 1983
Szczur F344				podwyższenie parametrów hematologicznych (wzrost aktywności enzymów w osoczu oraz zwiększenie średniej zawartości hemoglobiny w krwince)	Cavender 1983
Małpa (pawian)	294 (100 ppm)	inhalacyjna	7 dni	w teście neurobehawioralnym w pierwszym dniu zaobserwowano wydłużenie czasu reakcji na bodźce wzrokowe, u 2 z 4 zwierząt czas reakcji wracał do normy w 6. dniu eksperymentu	WHO 1993

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga podania	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur Wistar	17 640 ÷ 29 400 (6000 ÷ 10 000 ppm)	inhalacyjna	7 tygodni (planowa- no 15 tygodni)	podczas całego eksperymentu widoczne były objawy zaburzeń koordynacji mięśniowej i poruszania się, wielkość stężenia zmniejszono do 17 500 mg/m ³ z powodu objawów ciężkiego podrażnienia górnych dróg oddechowych; doświadczenie przerwano po 7 tygodniach, ponieważ zwierzęta padły na skutek odoskrzelowego zapalenia płuc	<i>Altenkirch</i> 1978
Szczur Sprague-Dawley	3300 (1125 ppm)	inhalacyjna	5 miesięcy /24 h	nie stwierdzono działania neurotoksycznego nie wystąpiły żadne zmiany morfologiczne w nerwach obwodowych	<i>Saida</i> 1976

Szczury szczepu F344 narażano inhalacyjnie przez 90 dni/6 h/dzień/5 dni w tygodniu na butan-2-on o stężeniach: 3750 (1250); 7500 (2500) i 14000 mg/m³ (5000 ppm). Nie odnotowano padnięć zwierząt po narażeniu na butan-2-on o tym zakresie stężeń. Po narażeniu na butan-2-on o stężeniach 3750 i 7500 mg/m³ u osobników obu płci odnotowano nieznaczny wzrost masy ciała. U samic zwiększenie bezwzględnej masy wątroby odnotowano po narażeniu na butan-2-on o wszystkich stężeniach, natomiast zwiększenie względnej masy wątroby zaobserwowano tylko po narażeniu na związek o większych stężeniach. Ponadto u samic po narażeniu na butan-2-on o dużych stężeniach stwierdzono zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy mózgu oraz zmniejszenie bezwzględnej masy śledziony. U samców tylko po narażeniu na związek o większych stężeniach wykazano statystycznie znamienne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby oraz względnej masy nerek. Nie obserwowano zmian histopatologicznych tych narządów (*Cavender* i in. 1983). Analiza parametrów biochemicznych wykazała, że u samic po narażeniu na butan-2-on o większych stężeniach następuje wzrost aktywności enzymów z grupy transaminaz (o stężeniu 7500 mg/m³) i fosfataz (o stężeniu 14 000 mg/m³) w osoczu krwi oraz zwiększenie średniej zawartości hemoglobiny w krwince. Natomiast u samców po narażeniu na związek o większych stężeniach zaobserwowano zwiększenie średniej zawartości hemoglobiny w krwince. Ponieważ w wymienionych narządach nie stwierdzono zmian histologicznych, autorzy badań interpretują te wyniki jako fizjologiczną adaptację narządów. Opierając się na tych wynikach, uznano stężenie butan-2-onu równe co najmniej 7500 mg/m³ (2500 ppm) za wartość NOAEL, tj. najwyższe stężenie, na które narażenie nie powoduje szkodliwych zmian u szczurów (*Cavender* i in. 1983).

W eksperymencie na szczurach szczepu Wistar narażano 5 samców 8 h dziennie przez 7 dni w tygodniu na butan-2-on początkowo o stężeniu 29 400 mg/m³ (10 000 ppm), a następnie z powodu objawów ciężkiego podrażnienia górnych dróg oddechowych zmniejszono to stężenie do 17 640 mg/m³ (6000 ppm). Przez cały czas trwania narażenia widoczne były przejściowe, niewielkie objawy zaburzeń koordynacji ruchowej oraz nieznaczne zmniejszenie masy ciała. Eksperyment przerwano w 7. tygodniu (z planowanych 15 tygodni),

ponieważ wszystkie zwierzęta padły na skutek odoskrzelowego zapalenia płuc. Nie zaobserwowano u zwierząt zmian neurologicznych (Altenkirch 1978).

W innym doświadczeniu 12 szczurów szczepu Sprague-Dawley narażano przez 5 miesięcy nieprzerwanie 24 h dziennie na butan-2-on o stężeniu 3307 mg/m³ (1125 ppm) i nie stwierdzono żadnego działania neurotoksycznego związku, nie wystąpiły też żadne zmiany morfologiczne w nerwach obwodowych (Saida i in. 1976).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Butan-2-on nie wykazywał działania mutagennego w teście in vitro na limfocytach ludzkich, zarówno w warunkach aktywacji metabolicznej, jak i bez niej (HSDB 2006; CHEMINFO 2006). Nie stwierdzono również zmian mutagennych w badaniach in vivo w cytogenetycznym teście mikrojądrowym u myszy szczepu CD1, w którym dootrzewnowo wstrzyknięto butan-2-on w dawce 1,96 ml/kg m.c. (WHO 1993), a także u chomika po dawce 411 mg/kg m.c. (WHO 1993). W badaniach NTP nie stwierdzono aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wynik testu był negatywny (HSDB 2006).

Butan-2-on nie wykazywał działania mutagennego u *Salmonella*, *Escherichia coli* i u drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Tylko w dwóch wypadkach wynik testu mutagennego u *Saccharomyces cerevisiae* był pozytywny (Zimmermann 1985; CHEMINFO 2006).

Działanie rakotwórcze

Butan-2-on nie został sklasyfikowany jako kancerogen dla ludzi. Nie ma dowodów działania rakotwórczego związku na ludzi i zwierzęta (IRIS 2006). W badaniach, którymi objęto 446 mężczyzn pracujących przy usuwaniu wosku i narażonych na butan-2-on, nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu zgonów (46 zgonów, w tym 13 z powodu nowotworów, z czego 2 to przypadki raka gardła). Przeciętny okres narażenia wynosił 14 lat. Ze względu na małą liczebną kohortę i względnie krótki czas narażenia, wyniki tych badań nie są wiarygodne (DFG 1996).

Myszom C3H/He (15 samcom) podawano na skórę dwa razy w tygodniu przez rok roztwór zawierający 17% butan-2-onu, 50% dodecylbenzenu i 33% dekaliny. U jednego samca po 51 tygodniach rozwinął się brodawczak. Gdy zastosowano roztwór zawierający 25% butan-2-onu i 70% dodecylbenzenu nie zaobserwowano żadnych objawów narażenia (DFG 1996).

Nie ma innych danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania rakotwórczego butan-2-onu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Niektórzy naukowcy twierdzą, że narażenie kobiet będących w ciąży na rozpuszczalniki (m.in. na butan-2-on) może prowadzić do wrodzonych wad u potomstwa tych kobiet. Dane te są trudne do interpretacji, ponieważ butan-2-on występuje zazwyczaj łącznie z innymi rozpuszczalnikami i nie można jednoznacznie wskazać, że to właśnie on jest odpowiedzialny za działanie teratogenne. W Skandynawii zaobserwowano, że wśród potomstwa kobiet, które

w pierwszym trymestrze ciąży były narażone na rozpuszczalniki organiczne zawierające m.in. butan-2-on, dochodziło częściej do uszkodzenia OUN (*Holmberg, Nurminen* 1980).

Altenkirch donosi, że narażenie ciężarnych szczurów na butan-2-on o stężeniu 2352 mg/m³ (800 ppm) lub 4600 mg/m³ (1500 ppm) było przyczyną wzrostu liczby resorpcji w porównaniu z grupą zwierząt nienarażanych (*Altenkirch* 1978).

Fetotoksyczność butan-2-onu była obserwowana u szczurów i myszy w trzech doświadczeniach. W jednym z nich nie wystąpiła toksyczność u matek, a w dwóch pozostałych była bardzo nieznaczna. W badaniach na zwierzętach 44 ciężarne samice szczura szczepu Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na butan-2-on od 6. do 15. dnia ciąży przez 7 h dziennie. Grupa kontrolna liczyła 43 samice. Szczury podzielono na dwie grupy – 23 samice narażano na pary butan-2-onu o stężeniu 2950 mg/m³ (1000 ppm) i 21 samic narażano na butan-2-on o stężeniu 8820 mg/m³ (3000 ppm). Masa ciała płodów samic z grupy narażanej na pary butan-2-onu o stężeniu 2950 mg/m³ (1000 ppm) była mniejsza niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Skutku tego nie stwierdzono u potomstwa samic narażanych na związek o większym stężeniu. U płodów z grupy narażanej na butan-2-on o stężeniu 8820 mg/m³ (3000 ppm) ujawniono większą częstość występowania wad wrodzonych (brak ogona, zarośnięty odbyt, małozuchwie). Analiza częstości występowania wad wrodzonych w tej grupie pozwoliła stwierdzić, że mimo iż poszczególne wady ocenione indywidualnie nie występowały istotnie częściej niż w grupie kontrolnej, to jednak porównanie częstości miotów z wadami w grupie kontrolnej i narażanej na butan-2-on o stężeniu 8820 mg/m³ (3000 ppm) ujawniło istotny wzrost ich częstości w następstwie narażenia na testowany związek (*Schwetz* i in. 1974). U płodów samic z grupy narażanej na związek o stężeniu 8820 mg/m³ (3000 ppm) stwierdzono także działanie fetotoksyczne butan-2-onu przejawiające się opóźnieniem procesu kostnienia. Narażenie na butan-2-on w obu zastosowanych stężeniach nie powodowało jednak toksycznych skutków u matek (*Schwetz* i in. 1974).

Wykonane w tym samym laboratorium badanie rozwoju prenatalnego myszy narażanych w okresie organogenezy na butan-2-on 7 h dziennie o stężeniach: 1174; 2950 i 8820 mg/m³ (400; 1000 i 3000 ppm) nie ujawniło efektów embriotoksycznych. Niewielki efekt fetotoksyczny w postaci zmniejszonej masy ciała obserwowano jedynie u potomstwa płci męskiej z grupy narażanej na związek o największym stężeniu. U potomstwa samic narażanych na butan-2-on o stężeniu 1174 mg/m³ (400 ppm) stwierdzono wprawdzie rozszczep podniebienia, a o stężeniu 2950 mg/m³ (1000 ppm) i 8820 mg/m³ (3000 ppm) – fuzję żeber, brak kręgów i zrośnięcie palców, to jednak różnice te były nieistotne statystycznie. Autorzy pracy w podsumowaniu uzyskanych wyników podali, że badany szczep myszy CD-1 okazał się relatywnie mało wrażliwy na teratogenne działanie butan-2-onu (*Schwetz* i in. 1991).

Kolejne badanie embriotoksyczności i fetotoksyczności butan-2-onu wykonano w tym samym laboratorium (*Schwetz* i in. 1981). Samice szczurów narażano 7 h dziennie od 6. do 15. dnia ciąży na związek o stężeniach: 1174; 2950 i 8820 mg/m³ (400; 1000 i 3000 ppm). U samic narażanych na związek o największym stężeniu wystąpiły toksyczne efekty działania związku u matek w postaci zmniejszenia przyrostu masy ciała w czasie ciąży i mniejszego dobowego spożycia wody. Stwierdzono ponadto działanie fetotoksyczne butan-2-onu przejawiające się opóźnieniem procesu kostnienia u płodów narażanych na butan-2-on o stężeniu 8820 mg/m³ (3000 ppm).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Butan-2-on łatwo wchłania się do organizmu w postaci ciekłej przez skórę i z przewodu pokarmowego oraz po podaniu dootrzewnowym, a w postaci par przez drogi oddechowe.

Ustalono, że po 4 h narażenia inhalacyjnego ochotników na butan-2-on o stężeniu 600 mg/m^3 (200 ppm) jego retencja w płucach wynosi $41 \div 56\%$ (Toxicology... 1991; DFG 1996).

Szybkość wchłaniania butan-2-onu przez skórę była badana na ochotnikach, którym na przedramię podawano ciekły butan-2-on. W powietrzu wydychanym był on wykrywany po 3 min od momentu aplikacji na skórę (ACGIH 2000). Według *Fisherovej-Bergerovej* szybkość penetracji butan-2-onu przez skórę wynosi $2,45 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (ACGIH 2006).

Metabolizm i wydalanie

Butan-2-on nie ma zdolności kumulacji w organizmie. Metabolizm związku badano na samcach świnki morskiej po jednorazowym podaniu dootrzewnowym dawki 450 mg/kg oraz na szczurach po podaniu *per os* dawki $2,1 \text{ ml/kg}$ (ACGIH 2006). Butan-2-on jest metabolizowany w wątrobie, a następnie wydalany z moczem. Najpierw jest on utleniany do 3-hydroksy-butan-2-onu, a następnie ulega redukcji do 2,3-butanediolu. Mała ilość butan-2-onu ulega bezpośrednio redukcji do 2-butanolu, ale ten z kolei szybko utlenia się ponownie do butan-2-onu. Małe ilości butan-2-onu są wydalane w postaci niezmienionej z powietrzem wydychanym z płuc – 3% i z moczem – 0,1% (WHO 1993). Butan-2-on i jego metabolity są całkowicie wydalane z organizmu w ciągu 24 h; okres wydalania butan-2-onu u ludzi wynosi $49 \div 96 \text{ min}$ (Toxicology... 1991).

Zależność między wydalaniem niezmienionego butan-2-onu a wielkością narażenia na ten związek badano u osób zawodowo narażonych na butan-2-on. Badaniom poddano 65 pracowników, którzy byli narażeni na butan-2-on. Metodą dozymetrii pasywnej mierzono przez 4 h stężenia butan-2-onu, które mieściły się w zakresie do 882 mg/m^3 (300 ppm). Mocz pobierano w ciągu pierwszych 4 h narażenia. Wyliczono, że narażeniu na butan-2-on o stężeniu 588 mg/m^3 (200 ppm) odpowiadało stężenie związku w moczu wynoszące $2,2 \text{ mg/l}$ w czasie pierwszych 4 h narażenia (*Ghittori* i in. 1987).

Podobnym badaniom poddano 62 pracowników zatrudnionych w przemyśle drukarskim. Monitorowane przez 8 h z zastosowaniem osobistych dozymetrów pasywnych wartości stężeń butan-2-onu w powietrzu wynosiły poniżej 294 mg/m^3 (100 ppm). Próbkę moczu pobierano przed rozpoczęciem pracy i po zakończeniu zmiany roboczej. Autorzy badań zaobserwowali liniową zależność między wielkością narażenia na butan-2-on a jego ilością wydalaną z moczem. Średniemu stężeniu butan-2-onu w powietrzu wynoszącemu 588 mg/m^3 (200 ppm) odpowiadało wydalanie z moczem $5,3 \text{ mg/l}$ butan-2-onu (*Miyasaka* i in. 1982).

Prebellini (1984) przeprowadził badania u 27 pracowników narażonych na mieszaninę zawierającą butan-2-on. Wyliczył on z zależności liniowej, że średniemu stężeniu butan-2-onu w powietrzu wynoszącemu 588 mg/m^3 odpowiada wydalanie z moczem $2,1 \text{ mg/l}$ butan-2-onu.

Przeprowadzono także badania narażenia na butan-2-on u 59 pracowników drukarni. Wielkość narażenia na butan-2-on była mierzona przez całą zmianę roboczą. Pod koniec zmiany pobierano do analizy próbkę krwi, próbkę moczu oraz próbkę powietrza wydychanego. Wielkość narażenia na butan-2-on ustalono w zakresie $29,4 \div 882 \text{ mg/m}^3$ ($104 \div 300 \text{ ppm}$). Wyliczono, że po narażeniu na butan-2-on o stężeniu 588 mg/m^3 (200 ppm) z moczem wydalano się $3,5 \text{ mg/l}$ butan-2-onu (*Ong* i in. 1991).

Ong i in. (1991) uważają, że uzyskane w omówionych badaniach rozbieżne wielkości butan-2-onu wydalonego z moczem mogą wynikać z: indywidualnych różnic w metabolizmie, zróżnicowanego obciążenia wysiłkiem oraz możliwej absorpcji dermalnej. Bardziej prawdopodobne wydają się wyniki badań *Ghittoriego* i *Perbelliniego*, na których podstawie wyliczono zależność, że po narażeniu na butan-2-on o stężeniu 588 mg/m^3 (200 ppm) z moczem jest wydalany butan-2-on w ilości 2 mg związku na litr moczu. Na podstawie

wyników tych badań w ACGIH ustalono wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) butan-2-onu na poziomie 2 mg na litr moczu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego butan-2-onu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Altenkirch opisał przypadek neuropatii u tzw. "wączaczy klejów", którzy celowo wdychali rozcieńczalniki do klejów zawierające m.in. 11% butan-2-onu, 29% toluenu, 18% octanu etylu i 16% n-heksanu. Ta postać polineuropatii charakteryzowała się szybko postępującym uszkodzeniem nerwów obwodowych oraz zanikiem mięśni. Obserwowano również zaburzenia układu wegetatywnego (Patty`s... 2001).

Opisano trzy przypadki polineuropatii obwodowej wśród pracowników fabryki obuwia, którzy byli narażeni na rozpuszczalniki w klejach zawierające m.in. butan-2-on. Jedna z kobiet pracująca przez 6,5 roku w narażeniu m.in. na butan-2-on (51%) i toluen (27%) uskarżała się na: osłabienie, zmęczenie, uczucie ciężkości w klatce piersiowej i zawroty głowy. Ponadto stwierdzono u niej również nadwrażliwość dotykową, drżenie kończyn, zmniejszenie prędkości przewodzenia bodźców w nerwach ruchowych oraz zaburzenia czucia odsiebnych części kończyn. Dwaj inni pracownicy uskarżali się na drętwienie kończyn oraz bóle głowy (Patty`s... 2001).

Zależność dawka-efekt badano wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji odzieży sportowej, których podzielono na trzy grupy w zależności od stanowiska pracy i wielkości narażenia na rozpuszczalniki. Mieszanina rozpuszczalników zawierała głównie butan-2-on (63%), toluen (25%) i keton metyloizobutyłowy (12%). Wśród zatrudnionych na stanowisku, na którym występowało największe stężenie butan-2-onu, zaobserwowano podrażnienie skóry, błon śluzowych oczu i gardła oraz zaburzenia ze strony OUN objawiające się zmęczeniem, bólem głowy i ospałością. Po narażeniu na butan-2-on o średnim stężeniu wystąpiło tylko podrażnienie błon śluzowych. W przedstawionych badaniach szerokie spektrum stężeń (150 ÷ 450 ppm) butan-2-onu, obecność innych rozpuszczalników oraz brak monitoringu stężeń uniemożliwiają wiarygodne oszacowanie i jednoznaczne uznanie butan-2-onu za związek powodujący pojawienie się szkodliwych skutków ze strony OUN i polineuropatię obwodową (DFG 1996).

Smith i *Mayers* (WHO 1993) opisali dwa przypadki zawodowej ostrej toksyczności u młodych kobiet zatrudnionych przy produkcji płaszczy przeciwdeszczowych i narażonych na żywicę rozpuszczoną w acetonie lub butan-2-onie. Wielkości stężeń na stanowisku pracy wynosiły dla butan-2-onu 1174 ÷ 1655 mg/m³ (398 ÷ 561 ppm) oraz dla acetonu 785 ÷ 1178 mg/m³ (330 ÷ 495 ppm). Obie kobiety zemdlały podczas wykonywania pracy, a także obserwowano u nich wcześniej wystąpienie licznych (przejściowych) objawów neurologicznych.

Przez 4 lata 33 drukarzy było narażonych inhalacyjnie na mieszaninę rozpuszczalników zawierających m.in.: butan-2-on, aceton, octan etylu, toluen, ksylen i trichloroetylen. Na początku tego 4-letniego okresu stężenie butan-2-onu wynosiło 308 mg/m³ (105 ppm), natomiast pod koniec okresu narażenia – 402 mg/m³ (137 ppm). W surowicy oznaczano

poziom enzymu wątroby transpeptydazy i nie zaobserwowano zmian w funkcji wątroby. Nie stwierdzono także istotnej zależności dawka-odpowiedź (DFG 1996).

Pracownicy (43 osoby) zatrudnieni w przemyśle skórzanym i narażani średnio przez 10,5 roku na pyły skóry i rozpuszczalniki, m.in. butan-2-on, uskarżali się na: bóle głowy i w klatce piersiowej, zaburzenia snu, zawroty głowy oraz ospałość. Nie mierzono wielkości stężeń związków (DFG 1996).

Wśród 19 pracowników zatrudnionych przy produkcji taśm video i narażonych na mieszaninę rozpuszczalników zawierającą głównie butan-2-on o stężeniach $30 \div 373 \text{ mg/m}^3$ ($11 \div 127 \text{ ppm}$) przez 3,5 roku nie stwierdzono zależności dawka-odpowiedź. Oprócz butan-2-onu mieszanina zawierała także tetrahydrofuran, toluen i cykloheksanon. Pracownicy uskarżali się na podrażnienie oczu i nosa oraz męczący kaszel, jednak ze względu na obecność innych związków nie można było stwierdzić, że to właśnie butan-2-on był odpowiedzialny za te skutki (DFG 1996).

U 55-letniego pacjenta, który był narażony na rozpuszczalniki alkoholowe zawierające butan-2-on, pary fenolu oraz żywice fenolowe, wystąpiło zaczerwienienie i obrzmienie nosa, gardła i krtani. Po 2-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na butan-2-on o stężeniu równym $1/3$ wartości MA, tj. 196 mg/m^3 (66 ppm), obserwowano u pacjenta objawy w postaci stanu zapalnego śluzówki nosa i gardła oraz krtani, które pojawiły się w ciągu 48 h po zakończeniu narażenia. Diagnoza kliniczna i wyniki badań histologicznych wykazały oznaki chronicznego zapalenia zatok z eozynofilią i infiltracją limfomonocytową. Wyniki testu alergicznego Pricka i testu wewnątrznosowego z użyciem najczęściej występujących alergenów były negatywne (DFG 1996).

Wyniki badań krwi i moczu po 4 h narażenia osób na mieszaninę *m*-ksylenu 434 mg/m^3 (100 ppm) i butan-2-onu 600 mg/m^3 (200 ppm) wskazują na zahamowanie metabolizmu ksylenu. Stężenie ksylenu we krwi znacznie wzrosło, natomiast wydzielanie kwasu metylohipurowego w moczu było znacznie zmniejszone, co stanowiło przesłankę dla autorów, że butan-2-on blokuje system monooksygenaz (DFG 1996).

Mutti (WHO 1993) objął badaniem 95 włoskich pracowników (24 mężczyzn i 71 kobiet w wieku od $16 \div 62$ lat) zatrudnionych w fabryce obuwia od roku do 25 lat (średnio 9 lat). Przez ponad 2 lata stężenia rozpuszczalników w strefie oddychania wynosiły średnio: 115 mg/m^3 (39 ppm) butan-2-onu; 317 mg/m^3 (90 ppm) *n*-heksanu; 315 mg/m^3 (92 ppm) cykloheksanu oraz 205 mg/m^3 (57 ppm) octanu etylu. Pracownicy uskarżali się na: ospałość, zawroty głowy, osłabienie oraz zaburzenia czucia (parestezja).

Grupa 143 ochotników narażanych inhalacyjnie przez 4 h na rozpuszczalniki zawierające butan-2-on o stężeniu 590 mg/m^3 (200 ppm) uskarżała się na: podrażnienie gardła, nieprzyjemny zapach, nudności i bóle głowy. Kobiety zdecydowanie częściej uskarżały się na wymienione dolegliwości. Dane te jednak nie były istotne statystycznie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (*Dick* i in. 1992).

Grupa ochotników była narażana na rozpuszczalniki zawierające m.in. butan-2-on o stężeniach $265 \div 795 \text{ mg/m}^3$ ($90 \div 270 \text{ ppm}$) przez 4 h dziennie w ciągu 4 dni. Zaobserwowano u narażanych osób nieznaczne zaburzenia czasu reakcji (*Nakaaki* 1974).

W testach behawioralnych u ludzi nie odnotowano istotnych różnic przy łącznym narażeniu na butan-2-on o stężeniu 147 mg/m^3 (50 ppm) i toluen o stężeniu 376 mg/m^3 (100 ppm), (*Dick* i in. 1984).

Badania neurobehawioralne przeprowadzono na 137 ochotnikach narażonych przez 4 h na rozpuszczalniki zawierające butan-2-on o stężeniu 590 mg/m^3 (200 ppm). W testach bio-

chemicznych, psychomotorycznych, sensomotorycznych i psychologicznych nie zaobserwowano istotnych statystycznie efektów neurobehawioralnych (*Dick i in.* 1989; 1988).

Na podstawie wyników badań na ochotnikach zauważono, że podanie etanolu w dawce 0,8 g/kg i jednocześnie narażenie inhalacyjne na butan-2-on spowodowało inhibicję metabolizmu butan-2-onu, a tym samym wzrost stężenia tego związku we krwi (*Toxicology...* 1991).

W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach stwierdzono, że łączne występowanie butan-2-onu z niektórymi takimi związkami, jak: n-heksan, keton n-butyłmetylowy oraz 2,5-heksanedion – wyraźnie potęgowało działanie neurotoksyczne tych związków (*Altenkirch* 1978; *Saida i in.* 1976; WHO 1993).

Po dodaniu tetrachlorku węgla oraz chloroformu zaobserwowano u szczurów także synergistyczne działanie toksyczne butan-2-onu na wątrobę i nerki (*DFG* 1996).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Narażenie ludzi na pary butan-2-onu o stężeniu 295 mg/m³ (100 ppm) trwające do 5 min wywołuje lekkie podrażnienie nosa i gardła, a o stężeniu 590 mg/m³ (200 ppm) – słabe podrażnienie oczu, natomiast po narażeniu na pary o stężeniu 1030 mg/m³ (350 ppm) objawy podrażnienia były bardzo wyraźne (*Nelson i in.* 1943).

Chwilowe narażenie pracowników na butan-2-on o stężeniu 29 400 mg/m³ (10 000 ppm) spowodowało trudne do wytrzymania drażnienie oczu i nosa (*Patty's...* 2001; *Grant* 1993).

Szczury szczepu F344 narażano inhalacyjnie w ciągu 90 dni 6 dniennie przez 5 dni w tygodniu na butan-2-on o stężeniach: 3750 mg/m³ (1250 ppm); 7500 mg/m³ (2500 ppm) oraz 14 000 mg/m³ (5000 ppm). Nie odnotowano padnięć zwierząt po narażeniu na butan-2-on o tym zakresie stężeń. Po narażeniu na butan-2-on o stężeniach 3750 lub 7500 mg/m³ u osobników obu płci odnotowano nieznaczny wzrost masy ciała. U samic wzrost bezwzględnej masy wątroby odnotowano po narażeniu na związek o wszystkich badanych stężeniach, natomiast wzrost względnej masy wątroby zaobserwowano tylko po narażeniu na związek o większych stężeniach. Ponadto u samic narażanych na butan-2-on o większych stężeniach stwierdzono zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy mózgu oraz zmniejszenie bezwzględnej masy śledziony. U samców tylko po narażeniu na związek o większych stężeniach wykazano statystycznie znamienne wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby i względnej masy nerek. Nie obserwowano zmian histopatologicznych tych narządów (*Cavender i in.* 1983). Analiza parametrów biochemicznych wykazała, że u samic po narażeniu na związek o większych stężeniach butan-2-onu następuje wzrost aktywności enzymów z grupy transaminaz (o stężeniu 7500 mg/m³) i fosfataz (o stężeniu 14 000 mg/m³) w osoczu krwi oraz wzrost średniej zawartości hemoglobiny w krwince. Natomiast u samców narażanych na butan-2-on o większych stężeniach zaobserwowano wzrost średniej zawartości hemoglobiny w krwince. Ponieważ w wymienionych narządach nie stwierdzono zmian histologicznych, autorzy badań interpretują te wyniki jako fizjologiczną adaptację narządów. Opierając się na tych wynikach, wyznaczono wartość NOAEL, tj. największe stężenie butan-2-onu, które u szczurów nie powoduje szkodliwych zmian, na poziomie co najmniej 7500 mg/m³ (2500 ppm), (*Cavender i in.* 1983).

W badaniach na myszach narażanych inhalacyjnie na butan-2-on przez 5 min wyznaczono stężenie 31 590 mg/m³ (10 745 ppm), po którym następuje spadek częstości oddechów o 50% (wartość RD₅₀), (*Bos* 1992; *de Ceaurriz* 1981).

W doświadczeniu na myszach szczepu CF1 wyznaczono maksymalne stężenie wynoszące 10 551 mg/m³ (3589 ppm), które nie powoduje statystycznie znamiennej redukcji częstości oddechów (RD₀) w czasie pierwszych 2 min narażenia, a także stężenie wynoszące 7402 mg/m³ (2518 ppm), które nie powoduje statystycznie znamiennej redukcji w czasie 30 min narażenia (Hansen 1994).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce obowiązuje dla butan-2-onu wartość NDS równa 200 mg/m³, a wartość NDSCh równa 850 mg/m³.

Zestawienie wartości normatywów higienicznych butan-2-onu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 3. Wartości normatywów higienicznych ketonów alifatycznych w wykazie NDS w Polsce zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 3

Wartości normatywów higienicznych butan-2-onu w poszczególnych państwach (RTECS 2006; Guide... 2006; Dyrektywa 2000/39/WE)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Australia	445 (150)	885 (300)
Belgia	590 (200)	885 (300)
Dania	145 (50)	–
UE (dyrektywa 2000/39/WE)	600	900
Finlandia	295 (100)	–
Francja	600 (200)	–
Niemcy	600 (200) Skóra	–
Norwegia	220 (75)	–
Polska	200	850
Szwajcaria	590 (200)	1180 (400)
Szwecja	150 (50)	300 (100)
Wielka Brytania	600 (200)	885 (300) Skóra
USA:		
– ACGIH (1996)	590 (200)	885 (300)
– NIOSH	590 (200)	885 (300)
– OSHA	590 (200)	–

Tabela 4.**Wartości normatywów higienicznych ketonów alifatycznych w wykazie najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) w Polsce**

Nazwa ketonu alifatycznego	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)	Efekt krytyczny
Aceton	600 (250)	1800 (750)	działanie drażniące
Heksan-2-on (metylo-n-butyloketon)	10 (2,5)	50 (12,5)	działanie neurotoksyczne
Butan-2-on (metyloetyloketon)	200 (67)	850 (283)	brak dokumentacji
4-Metylopentan-2-on (metyloizobutyloketon)	83	200	działanie drażniące
Pentan-2-on (metylopropyloketon)	100 (28,6)	800 (229)	brak dokumentacji
2,6-Dimetyloheptan-4-on (diizobutyloketon)	150 (25)	300 (50)	działanie drażniące
Heptan-2-on (metylowo-amylowy keton)	240 (50)	480 (100)	działanie drażniące
Heptan-4-on (dipropyloowy keton)	230 (50)	–	słabe działanie drażniące
Heptan-3-on (butylowoetyloowy keton)	95 (20)	–	słabe działanie drażniące
5-Metyloheptan-3-on (amylowo-etyloowy keton)	50 (10)	100 (20)	działanie drażniące

W większości państw Unii Europejskiej oraz w USA (ACGIH, NIOSH i OSHA) przyjęto wartość NDS butan-2-onu równą 600 mg/m³.

W ACGIH zaproponowano wartość TLV butan-2-onu równą 590 mg/m³ (200 ppm) oraz wartość STEL równą 885 mg/m³ (300 ppm) w celu zminimalizowania drażniącego działania związku i jego uciążliwego zapachu oraz zabezpieczenia przed szkodliwym działaniem na OUN.

W NIOSH zalecono, zgodnie z propozycją ACGIH, przyjęcie wartości TWA butan-2-onu wynoszącej 590 mg/m³ (200 ppm) oraz wartości STEL wynoszącej 885 mg/m³ (300 ppm) w celu zabezpieczenia przed działaniem drażniącym związku, a w dużych stężeniach także przed działaniem narkotycznym.

W OSHA przyjęto, zgodnie z propozycją ACGIH i NIOSH, wartość TWA butan-2-onu równą 590 mg/m³ (200 ppm), natomiast nie przyjęto wartości STEL (1993).

W Niemczech przyjęto wartość TWA butan-2-onu równą 600 mg/m³ (200 ppm), uzasadniając, że wartość ta powinna zapobiegać skutkom działania drażniącego związku, a ponadto butan-2-on o tym stężeniu nie powinien wywoływać żadnych skutków embriotoksycznych i tertaogennych. W Niemczech zaliczono butan-2-on do grupy C, co oznacza, że nie ma uzasadnionych podstaw do obaw związanych z ryzykiem zaburzeń rozwoju zarodka lub płodu, gdy nie są przekraczane dopuszczalne poziomy narażenia na butan-2-on – MAK-PEAK – kategoria I, do której zalicza się substancje miejscowo drażniące. Ze względu na duży stopień absorpcji butan-2-onu przez skórę, na liście MAK został on oznaczony literami "Sk".

Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) butan-2-onu zalecana przez ACGIH wynosi 2 mg związku na litr moczu, natomiast w Niemczech – 5 mg na litr moczu.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Efektem krytycznym narażenia na butan-2-on po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące par tego związku na spojówki oczu i błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.

Przyjmując za efekt krytyczny działanie układowe butan-2-onu, przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy i wątrobę, do wyliczenia wartości NDS butan-2-on proponuje się wykorzystanie, wyznaczonej w 90-dniowym eksperymencie inhalacyjnym na szczurach, wartości NOAEL równej 7500 mg/m^3 , a także współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 2$, współczynnik uwzględniający potencjalne działanie fetotoksyczne.

Po podstawieniu wartości do wzoru obliczono wartość NDS butan-2-onu:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot E} = \frac{7500 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = 468,7 \text{ mg/m}^3 \approx 450 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia butan-2-onu, ustalona na podstawie ostrego działania drażniącego związku, powinna się zawierać w granicach $1/100 \div 1/10$ wartości RD_{50} , tj. w przedziale $315 \div 3159 \text{ mg/m}^3$ i właśnie wartość NDS butan-2-onu wyliczona na podstawie wartości NOAEL z działania układowego mieści się w tym przedziale.

Proponowana wartość NDS butan-2-onu jest mniejsza od normatywnych wartości w większości państw Unii Europejskiej, które przyjmują wartość NDS związku równą około 600 mg/m^3 , ale jest zgodna z wartością NDS w Finlandii, w której obowiązuje wartość 440 mg/m^3 . Należy zwrócić uwagę, że w Danii i w Szwecji obowiązują dla butan-2-onu jeszcze mniejsze, wynoszące około 150 mg/m^3 , wartości normatywów higienicznych.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh butan-2-onu, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące związku, przyjęto równanie:

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

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

w którym:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach $1,5 \div 2,0$)
- $\log S_g$ – w granicach $0,18 \div 0,30$
- uFs – współczynniki niepewności.

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ 1,859 \cdot 450 \text{ mg/m}^3 &\div 2,888 \cdot 450 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 836,55 \div 1299,60 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

W celu zminimalizowania działania drażniącego i ostrego zapachu butan-2-onu zaproponowano przyjęcie wartości NDSCh równej 900 mg/m³. Taka sama wartość NDSCh butan-2-onu obowiązuje obecnie w Unii Europejskiej.

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników narażonych na butan-2-on przed jego działaniem drażniącym oraz potencjalnym działaniem neurotoksycznym.

Ze względu na liniową zależność między wielkością narażenia na butan-2-on a jego ilością wydalaną z moczem, proponujemy wyliczenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) związku z proporcji, przyjmując za podstawę wyniki badania *Ghitorriego* u osób narażonych zawodowo na butan-2-on. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że średniemu stężeniu butan-2-onu w powietrzu wynoszącemu 588 mg/m³ (200 ppm) odpowiada wydalanie butan-2-onu z moczem w ilości 2 mg/litr. Biorąc za podstawę tę zależność, wyliczono, że narażeniu na butan-2-on o stężeniu 450 mg/m³ (153 ppm) odpowiadało stężenie butan-2-onu w moczu wynoszące 1,5 mg/l w próbkach moczu pobranego przed zakończeniem pracy. Na tej podstawie zaproponowano przyjęcie wartości DSB butan-2-onu równej 1,5 mg związku na litr moczu.

Opierając się na wartościach medialnych dawek śmiertelnych po podaniu substancji na skórę królika, które według różnych źródeł wynoszą 5000 ÷ 8000 mg/kg m.c., nie ma podstaw do oznaczenia butan-2-onu literami „Sk”. Ponieważ jednak w badaniach na ochotnikach wykazano, że butan-2-on był wykrywany w powietrzu wydychanym już po 3 min od momentu aplikacji na skórę, dlatego proponuje się oznakowanie substancji w wykazie NDS literami „Sk” (substancja wchłania się przez skórę). Ze względu na działanie drażniące butan-2-onu zaproponowano substancję oznaczyć także literą "I".

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

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
 Badanie neurologiczne w zależności od wskazań, badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, badania czynności wątroby oraz zdjęcie rtg klatki piersiowej w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badanie neurologiczne w zależności od wskazań, badanie psychologiczne w zależności od wskazań, badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, badania czynności wątroby oraz rtg. płuc w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badanie neurologiczne w zależności od wskazań, badanie psychologiczne w zależności od wskazań, badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, badania czynności wątroby oraz rtg. płuc w zależności od wskazań.

Układy (narządy) krytyczne

Ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, wątroba, błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Depresje, choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, choroby wątroby przebiegające z uszkodzeniem miąższu wątroby, przewlekłe zanikowe i przerostowe nieżyty w górnych drogach oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz przewlekłe choroby skóry.

U w a g a

Butan -2-on wchłania się przez skórę.

Ze względu na działanie drażniące związku na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku palenia tytoniu.

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.

PIŚMIENICTWO

ACGIH (2006) TLVs and BEIs, Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Methyl ethyl ketone. 6th ed. Cincinnati OHIO.

Altenkirch H. i in. (1978) Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl ethyl ketone. *Journal of Neurology* 219 (3), 159-170 (cyt. za WHO 1993; Toxicol. Profile 1991).

Bos P. i in. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *Crit. Rev. Toxicol.* 21, 423-450.

Cavender F.L. i in. (1991) A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fundam. and Appl. Toxicol.* 3 (7-8), 264-270, 1983 (cyt. za WHO 1993; DFG 1996; Toxicol. Profile 1991).

CHEMINFO (2006) Canadian Centre for Occupational Health and Safety [Komputerowa baza danych].

Commission Directive 2000/39/EC of 8 June 2000 establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work.

Deacon M.M. i in. (1981) Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59, 620-622 (cyt. za DFG 1996).

de-Ceaurriz J., Micillino J.C. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.* 9, 137-143.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996) Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values & classification of carcinogens for methyl ethyl ketone. Vol. 12, ed. by Helmuth Greim. Commission for Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Wiley-VCH.

Dick R.B. i in. (1984) Effect of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 91-109 (cyt. za DFG 1996).

Dick R.B. i in. (1988) Effect of short duration exposures to acetone and methyl ketone *Toxicol. Lett.* 43, 31-49 (cyt. za DFG 1996).

Dick R.B. i in. (1989) Neurobehavioural effects of short duration exposures to acetone and methyl ketone *Br.J. Ind. Med.* 46, 111-121 (cyt. za DFG 1996).

Dick R.B. i in. (1992) Neurobehavioural effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundamental & Applied Toxicol.* 19 (3), 453-473 (cyt. za DFG 1996; CHEMINFO 2002).

Freddi A. i in. (1982) Indagine clinico-elltromiografica su sogetti esposti a vapori di metil-etil-chetone. *Ann. Med. Perugia* 73, 111-136 (cyt. za DFG 1996).

Ghittori i in. (1987) The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 786-790.

Grant M.D. (1993) Toxicology of the eye. 4 ed., 2, 978-979.

Hansen L.F., Nielsen G.D. (1994) Sensory irritation effects of n-methyl ketones: receptor activation mechanisms and relationships with threshold limit values. *Archives of Toxicology* 68, 193-202.

Holmberg P.C., Nurminen M. (1980) Congenital defect of the central nervous system and occupational factors during pregnancy: a case-referent study. *Am. J. Ind. Med.* 1, 167-176.

HSDB (2006) [Komputerowa baza danych].

IRIS (2006) [Komputerowa baza danych].

- John J.A.* i in. (1980) Teratogenic evaluation of methyl ethyl ketone in the rat. *Teratology* 21, 47A (cyt. za DFG 1996).
- Kennah H.E.* (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fund. Appl. Toxicol.* 12 (2), 258-268.
- Kopelman P.G.* i in. (1983) Severe metabolic acidosis after ingestion of butanone. *Br. Med. J.* 286, 21-22 (cyt. za CHEMINFO 2006).
- Miyasaka M.* i in. (1982) Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone by means of urinalysis for methyl ethyl ketone itself. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 50, 131-137.
- Nakaaki K.* (1974) Experimental study on the effect of organic solvent vapors on human subjects. *Journal of Labor Science (Rodo Kagaku)* 50, (2), 89-96.
- Nelson K.W.* i in. (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 282-285 (cyt. za DFG 1996).
- Ong C.N.* i in. (1991) Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 63, 319-324.
- Opdyke D.L.J.* (1977) Methyl ethyl ketone. *Fragrance raw materials monographs. Food and Cosmetics Toxicology* 15(6), 627-632 (cyt. za CHEMINFO 2006).
- Patty's toxicology (2001) 5 ed., vol. 6. New York, Interscience Publication 119-194.
- Perbellini L.* i in. (1984) Methyl ethyl ketone. Exposure in industrial workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 73-81.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1676.
- RTECS (2006) [Komputrowa baza danych].
- Saida K.* i in. (1976) Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35, 207-225 (cyt. za DFG 1996).
- Schwetz B.A., Leong B.K.J.* (1974) Embryo and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 28, 452-464.
- Schwetz B.A.* i in. (1991) Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in swiss mice. *Fundam. and Applied Toxicol.* 16, 742-748.
- Smyth H.F.* (1962) Range-finding toxicity data: list VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95-107.
- Toxicology profile for 2-butanone. U.S. Department of Health & Human Services, ATSDR 1991.
- Varigos G.A., Nurse D.S.* (1986) Contact urticaria from methyl ethyl ketone. *Contact Dermatitis* 15, 259-260. (cyt. za DFG 1996).
- WHO (1993) IPCS. Environmental health criteria 143. Methyl ethyl ketone. Genewa.
- Zimmermann F.K.* i in. (1985) Acetone, MEK, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 149, 339-351.

HANNA GRUNT, SŁAWOMIR CZERCZAK

2-Butanone

A b s t r a c t

2-Butanone is a colourless liquid with a characteristic odour. The nervous system and liver are critical organs in animals' 90-day exposure to 2-butanone.

The MAC (TWA) value was calculated on the basis of the NOAEL value (7500 mg/m³) for systemic effects in rats. A MAC (TWA) value at the level of 450 mg/m³ was established. Because of the irritant effect of this compound a MAC-STEL value of 900 mg/m³ was suggested.

The "I" (irritation substance) notation and "Sk" (substance absorbed through the skin) were proposed.

We suggest accepting a BEI value on the level of 1.5 mg of 2-butanone/litre of urine.