

# Eter *tert*-butylowo-etylowy

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

Ethyl *tertiary*-butyl ether

Documentation of suggested occupational exposure limits (OELs)

---

prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA  
e-mail:jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl  
dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER  
e-mail:elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. J. Muszyńskiego 1  
90-151 Łódź

NDS: 100 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: 200 mg/m<sup>3</sup>  
NDSP: -  
DSB: -  
I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2013 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2014 r.

**Słowa kluczowe:** eter *tert*-butylowo-etylowy, ETBE, narażenie zawodowe, toksyczność, działanie drażniące, NDS, NDSCh.

**Keywords:** ethyl *tertiary*-butyl ether, ETBE, occupational exposure, toxicity, irritation, MAC-TWA, MAC-STEL.

---

<sup>1</sup> Przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSCh eteru *tert*-butylowo-etylowego zostały w 2013 r. przedłożone (wniosek nr 91) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

## Streszczenie

Eter *tert*-butyloowo-etylowy (ETBE, 2-etoksy-2-metylopropan, nr CAS: 637-92-3) jest bezbarwną, palną cieczą o charakterystycznym zapachu, otrzymywaną w reakcji izobutenu z etanolem. ETBE jest stosowany w ilości do 15% jako dodatek poprawiający właściwości utleniające i podwyższający liczbę oktanową benzyn. W Polsce ETBE produkują PKN ORLEN S.A. i Grupa LOTOS, łącznie ponad 170 000 t rocznie. Narażenie pracowników (najczęściej drogą inhalacyjną) występuje w czasie wytwarzania, mieszania ETBE z benzynami oraz jego transportu i dystrybucji. Nie ma danych na temat liczby osób narażonych na ETBE w Polsce oraz wielkości stężeń, na jakie są narażeni.

ETBE łatwo wchłania się do organizmu drogą inhalacyjną. Jego eliminacja z krwi jest procesem 4-fazowym (dwie pierwsze fazy są bardzo szybkie,  $t_{1/2} = 2$  i 18 min). ETBE jest szybko metabolizowany przez utlenianie przy udziale cytochromów P-450 do: alkoholu *tert*-butylowego (TBA), 2-metylo-1,2-propandiolu (MPD) i kwasu 2-hydroksymasłowego (HBA, występującego w postaci soli). W drugiej fazie metabolizmu TBA ulega sprzężaniu (głównie z kwasem glukuronowym). ETBE wydalana się z powietrzem wydychanym w postaci niezmienionej (około 45 ÷ 50% dawki) lub jako TBA (około 3% dawki). Powstałe metabolity (stanowiące około 40 ÷ 70% dawki) są wydalane z moczem.

Istnieje niewiele danych o działaniu ETBE na ludzi. U ochotników narażonych inhalacyjnie na ETBE o stężeniu 106 lub 212 mg/m<sup>3</sup> (25 lub 50 ppm) przez 2 h notowano podrażnienie błon śluzowych nosa i górnych dróg oddechowych, istotne statystycznie po narażeniu na ETBE o stężeniu 212 mg/m<sup>3</sup> oraz niewielkie zmiany w parametrach określających funkcje płuc.

Wartości DL<sub>50</sub> po dożołądkowym podaniu ETBE szczurom przekraczały 2000 mg/kg mc. Związek wykazywał działanie drażniące na skórę i oczy u królików. Test maksymalizacji wykonany na świnkach morskich wykazał, że ETBE nie działa uczulająco.

W doświadczeniach krótkoterminowych na zwierzętach, niezależnie od drogi narażenia (dożołądkową lub inhalacyjną), notowano zależny od wielkości dawki (600 ÷ 1800 mg/kg

mc./dzień, przez 14 dni) lub stężenia (2090 ÷ 16 720 mg/m<sup>3</sup>, przez 4 tygodnie) wzrost względnej masy wątroby i nerek, ale bez zmian histopatologicznych w tych narządach.

Do skutków inhalacyjnego podprzewlekłego narażenia szczurów na ETBE o stężeniach 2090 ÷ 20 900 mg/m<sup>3</sup>, które były zależne od wielkości stężenia związku, zaliczono: zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie masy wątroby i nerek. W nerkach samców notowano zmiany histopatologiczne i zaburzenia w funkcjonowaniu nerek spowodowane gromadzeniem się  $\alpha_2$ -mikroglobuliny w komórkach kanalików proksymalnych. ETBE o stężeniach 7315 ÷ 20900 mg/m<sup>3</sup> u szczurów powodował ponadto zwiększenie poziomu azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Po 13-tygodniowym narażeniu szczurów na ETBE o stężeniach 2090 ÷ 20900 mg/m<sup>3</sup> zanotowano objawy działania neurotoksycznego związku.

Na podstawie wyników 2-letnich badań na zwierzętach, którym ETBE podawano z wodą do picia, za wartość LOAEL przyjęto stężenie związku w wodzie wynoszące 625 ppm (625  $\mu$ g/l), po którym u szczurów stwierdzono uszkodzenie nerek.

ETBE nie wykazywał ani działania genotoksycznego, ani rakotwórczego (w ACGIH zaliczono związek do grupy 4A), nie wpływał także na płodność i rozrodczość zwierząt laboratoryjnych oraz nie powodował działania embriotoksycznego i teratogennego.

Podstawą do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla ETBE były wyniki badań wykonanych na ochotnikach, u których po narażeniu na ETBE o stężeniu 212 mg/m<sup>3</sup> (LOAEL) obserwowano: podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i górnych dróg oddechowych oraz niewielkie zaburzenia funkcji płuc. Po uwzględnieniu współczynników niepewności, zaproponowano: przyjęcie stężenia 100 mg/m<sup>3</sup> za wartość NDS eteru *tert*-butyloowo-etylowego, a stężenia 200 mg/m<sup>3</sup> za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku, a także oznakowanie związku literą „I”, ze względu na jego działanie drażniące.

## Summary

Ethyl *tertiary*-butyl ether (ETBE, 2-ethoxy-2-methylpropane, CAS: 637-92-3) is a colorless, flammable liquid with a characteristic odor, which is obtained in a reaction of isobutene with ethanol. ETBE is used in an amount up to 15% as an additive, which improves the oxidizing properties and the octane number of gasoline. In Poland, PKN ORLEN SA and LOTOS Group produce ETBE (more than 170000 tonnes per year). Exposure of workers (usually by inhalation) occurs during manufacturing of ETBE, blending gasolines, and its transport and distribution. There are no data on the number of people exposed to ETBE in Poland and the concentrations, to which they are exposed. ETBE is readily absorbed into the body by inhalation. Its elimination from the blood is a four-phase process (the first two phases are very fast,  $t_{1/2} = 2$  and 18 min). ETBE is rapidly metabolized by oxidation involving cytochrome P-450 to *tert*-butyl alcohol (TBA), 2-methyl-1,2-propanediol (MPD) and 2-hydroxybutyric acid (HBA). In the second phase of metabolism, TBA is coupled, mainly with glucuronic acid. Unchanged ETBE is excreted in the expired air (about 45 - 50% of the dose) or as TBA (about 3% of the dose). The metabolites (representing approximately 40 to 70% of the dose) in the urine are excreted. There is little data on the effect of ETBE in humans. In volunteers exposed to ETBE by inhalation at the concentration of 106 or 212 mg/m<sup>3</sup> (25 or 50 ppm), the mucous membrane of the nose and upper respiratory tract were irritated. After exposure to ETBE at the concentration of 212 mg/m<sup>3</sup> irritation and slight changes in the parameters defining the functions of the lungs were recorded. After intragastric administration of ETBE to rats, LD<sub>50</sub> values 2000 mg/kg of body weight were exceeded. The compound was irritant to the skin and eyes of rabbits. No allergic effect was noted (maximization test on guinea pigs). In short-term

experiments on animals, regardless of the route of exposure (inhalation or intragastric), dose-related (600 - 1800 mg/kg/day for 14 days) or concentration (2090 - 16720 mg/m<sup>3</sup> for 4 weeks) increases in the relative weight of the liver and kidneys, but without histopathological changes in these organs were reported. After subchronic inhalation of rats to ETBE at the concentrations 2090 - 20900 mg/m<sup>3</sup>, reduced body weight gain and an increase in the mass of the liver and kidneys were observed. In the kidneys of males, histopathological changes and disorders in the functioning of the kidneys caused by the accumulation of  $\alpha_2$ -microglobulin in proximal tubular cells were reported. ETBE at the concentrations 7315 - 20900 mg/m<sup>3</sup> caused an increase in urea nitrogen (BUN) in the blood of rats. After 13-week exposure of rats to ETBE at the concentrations 2090 - 20900 mg/m<sup>3</sup>, effects of neurotoxicity were noted. On the basis of a two-year study, in which ETBE was administered to animals in drinking water, the LOAEL value (kidney damage in rats) was 625 ppm (625  $\mu$ g/l of water). No genotoxic nor carcinogenic effects were noted. ACGIH classifies ETBE as group 4A. ETBE did not affect the fertility and reproductive in laboratory animals, and did not cause embryotoxicity and teratogenicity. The value of the maximum admissible concentration (MAC) for ETBE was based on the results of tests carried out on volunteers. After exposure to ETBE at the concentration of 212 mg/m<sup>3</sup> (LOAEL), the irritation of the mucous membranes of the eyes, nose and upper respiratory tract and a slight dysfunction of the lungs were observed. The Expert Group for Chemicals Agents suggest a MAC-TWA value of 100 mg/m<sup>3</sup>. Due to the irritant potential of ETBE, a MAC-STEL value of 200 mg/m<sup>3</sup> (2 x MAC-TWA) has been proposed. It has been also proposed to label the substance with "I" (irritant).

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

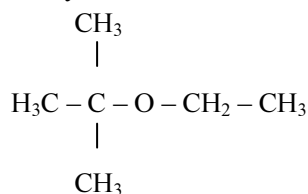
### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE), (RTECS 2013; IUCLID

2000; ACGIH 2001; 2013; HSDB 2013; Toxicol. Rev. 2009):

– wzór sumaryczny C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O

– wzór strukturalny



– nazwa

zwyczajowa eter *tert*-butylowo-etylowy

– nazwa

chemiczna CAS ethyl *tertiary*-butyl ether

– numer CAS 637-92-3

– numer RTECS KN 4730200

– numer EINECS 211-309-7

– synonimy: 2-etoksy-2-metylopropan; eter etylowo-1,1-dimetyloetylowy; tlenek etylowo-*tert*-butylowy; ETBE.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1) i rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 10.08.2012 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji chemicznych i ich mieszanin (DzU z dnia 14.09.2012 r., poz. 1018), eter *tert*-butylowo-etylowy nie jest substancją lub mieszaniną klasyfikowaną jako niebezpieczna.

Firmy produkujące i stosujące ETBE w opracowanych kartach charakterystyki podają następującą klasyfikację i oznakowania: F – produkt wysoce łatwopalny; R11 – produkt wysoce łatwopalny; R67 – pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy; H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary; H336 – może wywoływać uczucie senności lub zawroty

głowy (karty charakterystyki: ORLEN S.A. 2010; Neste Oil 2013).

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) (IUCLID 2000; ACGIH 2001; 2013; HSDB 2013; RTECS 2013; Toxicol. Rev... 2009):

– wygląd ciecz od bezbarwnej do jasnożółtej, palna, o charakterystycznym, silnym zapachu, przypominającym eter lub benzynę

– masa cząsteczkowa 102,1748 g/mol

– próg wyczuwalności zapachu 0,054 mg/m<sup>3</sup> (0,013 ppm)

– granica rozpoznawalności zapachu 0,1 mg/m<sup>3</sup> (0,024 ppm)

– temperatura wrzenia 70 ÷ 72,8 °C

– temperatura topnienia -94 °C

– temperatura zapłonu -19 °C (metoda tygła zamkniętego)

– temperatura samozapłonu: 310 °C (ACGIH 2013); 375 °C (HSDB 2013; IUCLID 2000)

– gęstość względna (masa właściwa) d<sub>4</sub><sup>20</sup> 0,7364 g/cm<sup>3</sup> (woda = 1)

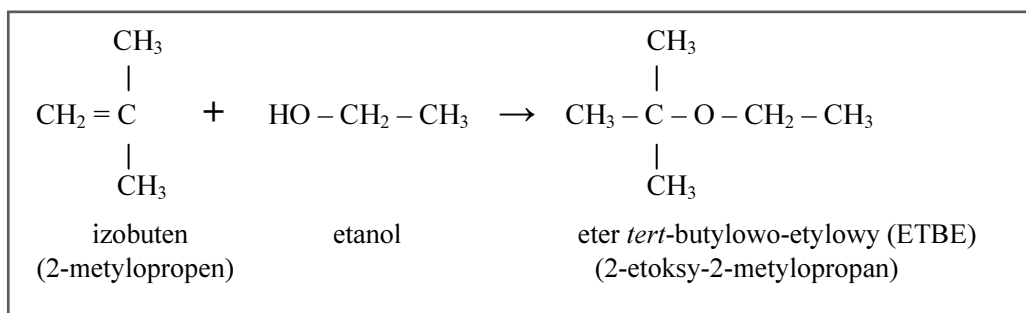
– gęstość par (powietrze = 1) > 1 (ORLEN 2010); 3,52 (Sax 1963)

– prężność par: 12,8 kPa (w temp. 20 °C); 17,3 kPa (w temp. 25 °C); 34 kPa (w temp. 37,8 °C)

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– granice stężeń<br/>wybuchowych<br/>(obj. % w<br/>powietrzu): 1 ÷ 6,8% (ACGIH<br/>2001; 2013);<br/>1,24 ÷ 7,7% (HSDB 2013)</li> <li>– współczynnik<br/>podziału oktanol/<br/>woda: Log K<sub>ow</sub> = 1,48 (<i>Mont<br/>gomery</i> 1994);<br/>1,74 (<i>Drogos, Diaz</i> 2002);<br/>1,92 (HSDB 2013)</li> <li>– rozpuszczalność<br/>w wodzie 12 g/l w temperaturze<br/>20 °C (2% wagowe)</li> <li>– rozpuszcza<br/>się w: etanolu, acetonie (≥ 100 g/l<br/>w temp. 21 °C), eterze</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– współczynniki<br/>przeliczeniowe<br/>w warunkach<br/>normalnych<br/>(w temp. 25 °C,<br/>ciśn. 101,3 kPa),<br/>(ACGIH 2001) 1 ppm = 4,18 mg/m<sup>3</sup>;<br/>1 mg/m<sup>3</sup> = 0,24 ppm.</li> </ul> |
|---|--|

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Eter *tert*-butylowo-etylowy (ETBE) jest otrzymywany w reakcji izobutenu (zawartego we frakcji C4 węglowodorów alifatycznych) z etanolem. Proces ten zachodzi przy udziale katalizatora typu kwaśnych żywic jonowymiennych (rys. 1.):



Rys. 1. Proces otrzymywania eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE)

ETBE jest stosowany w przemyśle petrochemicznym jako dodatek (zgodnie z normą EN 228 w ilości do 15% wagowych) do benzyn silnikowych, podwyższający ich liczbę oktanową. Związek ten zwiększa także właściwości utleniające bezołowiowych benzyn, poprawiając proces ich spalania w silniku oraz parametry przeciwstukowe, a także ograniczając wydzielanie CO do środowiska. Produkcja ETBE jest bardziej kosztowna niż MTBE (eteru *tert*-butylowo-metylowego) i etanolu, które były do niedawna częściej stosowane jako dodatki do benzyn niż ETBE.

Największym producentem ETBE w Polsce jest PKN ORLEN S.A wytwarzający go

od stycznia 2001 r., a stosujący od marca 2001 r. Związek jest dodawany w ilościach do 15% do produkowanych przez koncern benzyn: ES 95E, Super Plus 98 i Verva. W latach 2005-2010 PKN ORLEN S.A. produkował 115 000 t ETBE rocznie i zastąpił nim w swoich benzynach MTBE (do 2004 r. wytwarzany w podobnych ilościach, czyli 120 000 t rocznie), (ORLEN 2010). W 2009 r. w gdańskiej rafinerii Grupy LOTOS zużyto około 57 000 t ETBE. Wykorzystano je m.in. do produkcji benzyn Super Plus 98 (LOTOS 2009).

Narażenie zawodowe na ETBE jest związane głównie z jego produkcją, mieszaniami z

benzynami oraz transportem i dystrybucją. Najbardziej prawdopodobną drogą narażenia ludzi na ETBE jest narażenie inhalacyjne (Toxicol. Rev.... 2009). Pomimo powszechnego stosowania związku, nie ma informacji na temat liczby osób narażonych na ETBE w Polsce.

Potencjalnym, znacznie mniejszym źródłem

narażenia na ETBE w wodzie pitnej, mogą być rury z tworzyw sztucznych, zwłaszcza PEX (polietylen usieciowany silanem). Stężenia ETBE w wodzie wynosiły od 23 do ponad 140 µg/l. Zapach związku był wyczuwalny, gdy stężenie ETBE w wodzie wynosiło 5 µg/l (Durand, Dietrich 2007).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne.

#### Zatrucia ostre u ludzi

Ośmiu ochotników (mężczyźni w wieku od 21 do 41 lat) narażano inhalacyjnie przez 2 h na eter *tert*-butylowo-etylowy (ETBE) o stężeniach: 21; 106 lub 212 mg/m<sup>3</sup> (5; 25 lub 50 ppm). W trakcie narażenia ochotnicy wy-

konywali lekkie ćwiczenia na ergometrze rowerowym (Nihlen i in. 1998a), (tab. 1.). Ochotnicy swoje odczucia zapachowe określali subiektywnie – od „niewyczuwalny” (zapach) do określenia „nie do zniesienia”. Odczuwanie zapachu u ochotników zmniejszało się wraz z wydłużeniem czasu narażenia na ETBE i ustępowało po jego zakończeniu.

Tabela 1.

Skutki ostrego narażenia ochotników na eter *tert*-butylowo-etylowy (ETBE)

Osoby narażone	Narażenie	Stężenie		Skutki działania ETBE	Piśmiennictwo
		mg/m <sup>3</sup>	ppm		
Ochotnicy, mężczyźni <i>n</i> = 8	drogą oddechową 2 h, przy lekkim wysiłku fizycznym	21	5	brak skutków działania związku (NOAEL dla zaburzeń funkcjonowania płuc); zwiększenie częstości mrugania powiekami (nieistotne statystycznie)	Nihlen i in. 1998a
		106	25	wyczuwalny zapach, wzrost częstości mrugania powiekami w czasie narażenia (16 ÷ 103 min narażenia), nieprzyjemny smak w ustach, podrażnienie gardła i dróg oddechowych, obrzęk błon śluzowych nosa; zaburzenia wskaźników funkcji płuc: obniżenie VC <sup>a</sup> o 3,2%, FVC <sup>b</sup> o 3,6% i FEV <sub>1</sub> <sup>c</sup> o 1,9% były zbliżone do występujących fizjologicznie (należnych i wystąpiły 35 ÷ 50 min po zakończeniu narażenia)	
		212	50	bardzo wyraźny, nieprzyjemny zapach, podrażnienie błony śluzowej oczu (wzrost częstości mrugania powiekami o 50% po 60 min narażenia oraz do 2 h po zakończeniu narażenia), nieprzyjemny smak w ustach; podrażnienie (dyskomfort) gardła i dróg oddechowych (40 ÷ 120 min po zakończeniu narażenia), obrzęk błon śluzowych nosa (zmiany istotne statystycznie), niewielkie zaburzenia funkcji płuc: obniżenie VC o 3,4%, FVC o 4,4% i FEV <sub>1</sub> o 2,2% (35 ÷ 50 min po zakończeniu narażenia), zawroty głowy	

Objaśnienia:

<sup>a</sup> VC – pojemność życiowa (*vital capacity*).

<sup>b</sup> FVC – natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity*).

<sup>c</sup> FEV<sub>1</sub> – natężona objętość oddechuwa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 second*).

U ochotników ETBE powodował słabe działanie drażniące na błony śluzowe oczu, co przejawiało się zwiększeniem (nieistotnym statystycznie) częstotliwości mrugania powiekami. Objawy takie po dwóch mniejszych stężeniach obserwowano w czasie narażenia, a po największym stężeniu ( $212 \text{ mg/m}^3$ ) także do 2 h po jego zakończeniu. Po narażeniu ochotników na ETBE o stężeniach 106 lub  $212 \text{ mg/m}^3$  (25 lub 50 ppm) stwierdzono ponadto nieprzyjemny smak w ustach oraz niewielkie zaburzenia funkcji płuc (zmiany w parametrach oceniających ich pracę mieściły się w granicach wartości fizjologicznych), (Nihlen i in. 1998a; ACGIH 2013). U ochotników istotne podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła oraz uczucie dyskomfortu w drogach oddechowych obserwowano tylko wówczas, gdy stężenie ETBE wynosiło  $212 \text{ mg/m}^3$  (tab. 1.). Analiza popłuczyn z nosa wykonana celem oceny markerów stanu zapalnego (albuminy, lizozym, eozynofile, mieloperoksydazy, interleukina 8) wykazała sporadyczne (nieistotne statystycznie) zmiany w poziomach tych parametrów. Zwykle występowały one 1 ÷ 2 h po zakończeniu narażenia (Nihlen i in. 1998a).

W eksperymencie wykonanym u 6 kobiet przez Vetrano (1993) wskaźnikiem wielkości narażenia na ETBE było subiektywne wyczuwanie zapachu. Na podstawie wyników badań

wykazano, że próg wyczuwalności zapachu związku w powietrzu wynosił  $0,054 \text{ mg/m}^3$  (0,013 ppm), a próg jego rozpoznawalności  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (0,024 ppm). Okazało się, że poziomy te były 4-krotnie niższe od progów zapachowych dla MTBE. Substancje o progu wyczuwania zapachu poniżej 1 ppm są klasyfikowane jako bardzo pachnące.

Dwukrotnie niższe w porównaniu z MTBE były też granice wyczuwania zapachu ETBE (0,049 ppm, czyli  $49 \text{ }\mu\text{g/l}$ ) i jego rozpoznania (0,106 ppm, czyli  $106 \text{ }\mu\text{g/l}$ ) w wodzie. W badaniu określono także próg wykrywania smaku ETBE w wodzie, który wyniósł  $47 \text{ }\mu\text{g/l}$  (0,047 ppm), co było poziomem 3-krotnie niższym niż w przypadku MTBE.

### Zatrucia przewlekłe u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji o przewlekłym narażeniu ludzi na eter tert-butyloowo-etylowy (ETBE).

### Badania epidemiologiczne

Na temat wyników badań epidemiologicznych eteru-tert-butyloowo-etylowego (ETBE) nie ma informacji w dostępnym piśmiennictwie.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Eter tert-butyloowo-etylowy (ETBE) w doświadczeniach na zwierzętach wykazywał małą toksyczność ostrą. Wartości  $DL_{50}$  dla szczurów i myszy po podaniu dożołądkowym ETBE wahały się w granicach  $> 2000 \div 7150 \text{ mg/kg mc.}$  Dane te wskazują, że ETBE nie jest klasyfikowany jako substancja toksyczna. Mediana stężenia śmiertelnego po narażeniu inhalacyjnym

szczurów i myszy wynosiła ponad  $5880 \text{ mg/m}^3$  (tab. 2.).

W badaniach oceniających toksyczność ostrą ETBE u szczurów (samców i samic) stosowane dawki  $500 \div 5000 \text{ mg/kg mc.}$  (podawane sondą do żołądka) nie spowodowały padnięć zwierząt ani zmian morfologicznych w narządach. Tylko u jednej samicy po podaniu dawki  $2500 \text{ mg/kg mc.}$  ETBE obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała (MB Researc... 1988a).

ETBE, podobnie jak inne etery alifatyczne, może wykazywać działanie ogólnie znieczulające. Skutki takie zanotowano m.in. po 30 min inhalacyjnego narażenia myszy. Narażenie na ETBE o stężeniu wynoszącym 71 528 mg/m<sup>3</sup> (17 112 ppm) powodowało anestezję u 50% myszy. Za wartość CL<sub>50</sub> dla ETBE przyjęto stężenie 122 616 mg/m<sup>3</sup> (29 334 ppm), (*Marsh, Leake* 1950).

Toksyczność ostrą ETBE oceniano także po naniesieniu dawki 2000 mg/kg mc. związku na skórę królików. U zwierząt obserwowano skutki działania drażniącego ETBE: obrzęk, rumień oraz owrzodzenia. Ponieważ nie obserwowano padnięć zwierząt, dawkę ETBE powyżej 2000 mg/kg mc. przyjęto za wartość DL<sub>50</sub> (IIT Research... 1989b), (tab. 3).

**Tabela 2.**

**Mediana dawek i stężeń śmiertelnych eteru *tert*-butyloowo-etylowego (ETBE) dla zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Mediana dawek śmiertelnych DL <sub>50</sub> , mg/kg	Mediana stężeń śmiertelnych CL <sub>50</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Szczer	dożoładkowa	> 2000 > 5000 7150		HSDB 2013; IUCLID 2000 <i>McGregor</i> 2007 RTECS 2013
	dootrzewnowa inhalacyjna (4 h)	2320	> 5880 36200	RTECS 2013 RTECS 2013; HSDB 2013 RTECS 2013
Mysz	dożoładkowa inhalacyjna	6710	24 950 (2 h) 122 616 (30 min) 123 000 (15 min)	RTECS 2013 RTECS 2013 <i>Marsh, Leake</i> 1950 RTECS 2013; IUCLID 2000
Świnka morska	dootrzewnowa	3400		RTECS 2013
Królik, New Zealand	skórna	> 2000		RTECS 2013; HSDB 2013

**Tabela 3.**

**Wyniki badań działania drażniącego eteru *tert*-butyloowo-etylowego (ETBE) na zwierzęta laboratoryjne**

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Działanie drażniące na skórę				
Narażenie jednorazowe				
Królik, New Zealand 5♀, 5♂	2000 mg/kg	raz na skórę	bez padnięć zwierząt, DL <sub>50</sub> > 2000 mg/kg, podrażnienie skóry (obrzęk, rumień, owrzodzenia, strupy); bez zmian patologicznych w narządach wewnętrznych	IIT Research Institute 1989
Królik, New Zealand 5♀, 5♂	2000 mg/kg	raz na skórę	1 królik padł, DL <sub>50</sub> > 2000 mg/kg, podrażnienie skóry, biegunka, łzawienie, żółte zabarwienie okolic nosa, zmiany w obrębie odbytu i narządów płciowych	MB Research Laboratories 1988b
Królik, New Zealand n = 6	0,5 ml (368 mg)	raz na skórę	po 24, 48 i 72 h podrażnienie skóry (średnio oceniane na 3,08 pkt. w skali 8-stopniowej), po 7 dniach ustępowało	MB Research Laboratories 1988c
Świnka morska	brak danych	raz na skórę	niewielkie podrażnienie skóry	<i>Roudabush</i> 1966



cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Narażenie wielokrotne				
Szczur, Sprague-Dawley, 10♀, 10♂	0,05 ml/kg (37 mg/kg) 0,25 ml/kg (184 mg/kg) 1 ml/kg (737 mg/kg)	28 dni (5 dni/tyg.), na skórę	bardzo słabe działanie drażniące na skórę; NOAEL < 0,05 ml/kg mc./dzień słabe działanie drażniące na skórę  objawy działania drażniącego na skórę od nieznacznych do umiarkowanych; NOAEL dla zmian ogólnoustrojowych	UBTL Inc. 1994
Działanie drażniące na błony śluzowe oczu				
Królik, New Zealand, n = 9	0,1 ml (74 mg)	raz do worka spojówkowego oka	działanie drażniące na oczy (lekkie zmętnienie rogówki, zapalenie tęczówki, podrażnienie spojówek)	MB Research Laboratories 1988d

W podobnym doświadczeniu, po naniesieniu królikom na skórę dawki 2000 mg/kg mc. ETBE, u połowy zwierząt zanotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała. Oprócz działania drażniącego ETBE u zwierząt obserwowano także: biegunkę, łzawienie, zmiany w obrębie odbytu i narządów płciowych oraz żółte zabarwienie okolic nosa (MB Research... 1988b).

Po naniesieniu ETBE na skórę królików w ilości 0,5 ml objawy podrażnienia skóry notowano po: 24, 48 oraz 72 h. Objawy te ustępowały po 7 dniach obserwacji (MB Research... 1988c).

ETBE naniesiony do worka spojówkowego oka królika w ilości 0,1 ml (tab. 3.) powodował działanie drażniące (MB Research... 1988d).

Na podstawie analizy testu maksymalizacji, który przeprowadzono na świnkach morskich, wykazano, że ETBE nie działa uczulająco (Pharmakon... 1994a).

### Toksyczność krótkoterminowa

Ocenę toksyczności krótkoterminowej eteru tert-butylo-etylowego (ETBE) wykonano

po dożołądkowym i inhalacyjnym narażeniu szczurów (tab. 4.). Po 14 dniach podawania sondą do żołądka samców dawki 600 mg/kg mc./dzień ETBE nie stwierdzono żadnych zmian.

Dawki 1200 lub 1800 mg/kg mc./dzień ETBE spowodowały u zwierząt wzrost względnej masy wątroby i nerek (*de Peyster* i in. 2009). Po 28 dniach inhalacyjnego narażenia szczurów na ETBE o stężeniach 8360 ÷ 16 960 mg/m<sup>3</sup> (2000 ÷ 4000 ppm) również stwierdzono zwiększenie względnej masy wątroby. Po narażeniu na ETBE o stężeniu 16 960 mg/m<sup>3</sup> (4000 ppm) zanotowano ponadto: wzrost względnej masy nerek, nadnerczy, niewielkie zmiany hematologiczne (zmniejszenie liczby leukocytów u samic) oraz objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego (prześciowa ataksja, uspokojenie), (*White* i in. 1995).

Po 28 dniach dożołądkowego podawania dawek 250 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ETBE (tab. 4.) samicom szczurów nie stwierdzono działania immunotoksycznego związku (*Banton* i in. 2011).

**Tabela 4.**

**Skutki krótkoterminowego narażenia zwierząt doświadczalnych na eter *tert*-butylo-etylowy (ETBE)**

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka/stężenie		Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne					
	Stężenie				
	mg/m <sup>3</sup>	ppm			
Szczury ♀, ♂ Sprague-Dawley; 10/dawka/płeć	2090 8360  16720	500 2000  4000	4 tygodnie 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian (NOAEL) bez zmian masy ciała, wzrost względnej masy wątroby (o 10% u ♀ i o 16% u ♂) oraz spadek liczby leukocytów u samic bez zmian masy ciała i zmian histopatologicznych; wzrost względnej masy wątroby (o 16% u ♂ i o 12,5% u ♀), nerek (o 12,8% u ♂) i nadnerczy (o 13,7% u ♂), spadek liczby leukocytów u samic, objawy depresji OUN (ataksja, uspokojenie), które mijają 15 min po przerwaniu narażenia, spadek temp. ciała (o ok. 2% u samców po 5 dniach)	<i>White</i> i in. 1995
Podanie dożołądkowe					
	Dawka, mg/kg mc./dzień				
Szczur, F344, ♂	600 1200  1800		14 dni	bez zmian wzrost względnej masy wątroby (o 18%) i nerek (o 17%) wzrost względnej masy wątroby (o 22%) i nerek (o 17%)	<i>de Peyster</i> i in. 2009
Szczury, ♀ CrI: CD(SD)	250 500 1000		28 dni	bez zmian: masy ciała, śledziony, grasicy, brak działania immunotoksycznego; NOAEL dla immunotoksyczności = 1000 mg/kg mc./dzień	<i>Banton</i> i in. 2011

### Toksyczność podprzewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej wykonano na szczurach i myszach (tab. 5.), które nara-

żano inhalacyjnie na eter *tert*-butylo-etylowy (ETBE) o stężeniach 2090 ÷ 20 900 mg/m<sup>3</sup> (500 ÷ 5000 ppm).

**Tabela 5.**

**Skutki podprzewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt doświadczalnych na eter *tert*-butylo-etylowy (ETBE)**

Gatunek zwierząt, płeć	Stężenie		Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
	mg/m <sup>3</sup>	ppm			
Szczur, ♀ ♂ F344	2090 7315  20 900	500 1750  5000	13 tygodni	bez zmian u samców i samic (NOAEL) u samców: zmiany w wątrobie (nasilenie czynności mitotycznej komórek) i zaburzenia funkcji nerek ( $\alpha_2$ -mikroglobulina w moczu) u samców: zmiany w wątrobie (nasilenie czynności mitotycznej komórek) i zaburzenia funkcji nerek ( $\alpha_2$ -mikroglobulina w moczu), bez nefropatii u samic	<i>Wolf</i> i in. 1997

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt, płęć	Stęzenie		Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
	mg/m <sup>3</sup>	ppm			
Szczur, ♀ ♂ F344 48/płęć/ grupę	2090	500	13 tygodni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	wzrost masy serca (o 10,1%) i spadek poziomu bilirubiny w surowicy ♀, zmiany histopatologiczne w nerkach ♂	<i>Medinsky i in.</i> 1999
	7315	1750		przejsiowy spadek masy ciała w 1. tygodniu narażenia, wzrost masy wątroby (o 14,2% u ♂) i nerek (o 9,8% u ♂ i 12,2% u ♀), zmiany histopatologiczne w nerkach samców, zmiany w szpiku kostnym u ♀, spadek MCHC <sup>a</sup> i stęzenia Cl <sup>-</sup> w surowicy ♂, wzrost liczby płytek krwi u ♂ i MCV <sup>b</sup> u ♀	
	20 900	5000		przejsiowa ataksja (trwająca < 1 h), przejsiowy spadek masy ciała w 1. tygodniu narażenia, wzrost masy wątroby (o 32,4% u ♂ i 25,8% u ♀), nerek (o 19,3% u ♂ i 21,3% u ♀) i nadnerczy (o 34,3% u ♂ i 17,8% u ♀), wzrost masy serca (o 12,3% u ♀), zmiany histopatologiczne w nerkach samców, zmiany w szpiku kostnym u samic, spadek MCHC u ♂, wzrost liczby płytek krwi i MCV u ♂ oraz wzrost MCV u ♀	
Szczur, ♀ ♂ F344 12/płęć/ grupę	2090	500	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	zwiększenie siły przyczepności tylnych kończyn u samców, osłabienie siły chwytu kończyn przednich u samic (niezależne od stęzenia)	<i>Dorman i in.</i> 1997
	7315	1750		przejsiowa ataksja (poniżej 1 h, po zakończeniu narażenia samców przez 5 pierwszych tygodni), wzrost masy ciała ♀; bez działania neurotoksycznego (aktywność ruchowa, testy behawioralne, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, histopatologia układu nerwowego)	
	20 900	5000			
Mysz, ♀ ♂ CD-1	2090	500	13 tygodni	bez zmian u samców i samic (NOAEL)	<i>Wolf i in.</i> 1997
	7315	1750		u samców: zmiany w wątrobie (nasilenie czynności mitotycznej komórek) i zaburzenia funkcji nerek (α <sub>2</sub> -mikroglobulina w moczu)	
	20 900	5000		u samców: zmiany w wątrobie (nasilenie czynności mitotycznej komórek) i zaburzenia funkcji nerek (α <sub>2</sub> -mikroglobulina w moczu), bez nefropatii u samic	
Mysz	2090 7315 20 900	500 1750 5000	13 tygodni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian masy ciała i śledziony, zaburzenia układu odpornościowego: zależny od dawki spadek liczby komórek CD3+, CD4+ i CD8+T oraz odsetka limfocytów CD4+T i CD4+/CD8+, bez zmian w liczbie: komórek NK <sup>c</sup> , B i makrofagów oraz całkowitej liczbie splenocytów – ETBE selektywnie wpływał na liczbę komórek T śledziony	<i>Li i in.</i> 2011
Mysz, ♀ ♂ CD-1	2090	500	13 tygodni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	zmniejszenie stęzenia jonów Cl <sup>-</sup> w surowicy samców	<i>Medinsky i in.</i> 1999
	7315	1750		wzrost względnej masy wątroby (o 12,2% u ♂ i 19% u ♀), wzrost stęzenia hemoglobiny i hematokrytu oraz spadek stęzenia jonów Cl <sup>-</sup> u ♂, wzrost stęzenia azotu mocznikowego we krwi u ♀	
	20 900	5000		ataksja po zakończeniu narażenia, wzrost względnej masy wątroby (o 18% u ♂ i 32,6% u ♀), zmiany histopatologiczne w wątrobie (rozrost centralnej strefy zrazików), wzrost stęzenia białka całkowitego w surowicy ♂ i ♀ oraz albumin u ♀	

Objaśnienia:

<sup>a</sup> MCHC – średnie stęzenie hemoglobiny w erytrocytach (*mean corpuscular hemoglobin concentration*).

<sup>b</sup> MCV – wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (*mean corpuscular volume*).

<sup>c</sup> NK – komórki NK (*natural killer* – naturalni zabójcy).

U samców szczurów po narażeniu inhalacyjnym na ETBE o stężeniu 2090 mg/m<sup>3</sup> obserwowano zaburzenia funkcji nerek. Skutki te były nasilone, gdy stężenia związku były większe. Nefrotoksycznego działania ETBE nie zanotowano u samic (*Medinsky i in.* 1999). Po narażeniu szczurów na związek o stężeniach 7315 ÷ 20 900 mg/m<sup>3</sup> (1750 ÷ 5000 ppm) stwierdzono ponadto: wzrost względnej masy wątroby (*Wolf i in.* 1997; *Medinsky i in.* 1999), u samic zmiany w szpiku kostnym oraz niewielkie zaburzenia hematologiczne (*Medinsky i in.* 1999).

U samców myszy narażanych na ETBE o stężeniach 7315 ÷ 20 900 mg/m<sup>3</sup> (1750 ÷ 5000 ppm) przez 13 tygodni obserwowano zmiany w wątrobie i nerkach (*Wolf i in.* 1997) oraz niewielkie zaburzenia hematologiczne (*Medinsky i in.* 1999). Po stężeniu ETBE 20 900 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) zanotowano ponadto przejściową ataksję (po zakończeniu narażenia), (*Medinsky i in.* 1999).

Po inhalacyjnym, 90-dniowym narażeniu szczurów na ETBE o stężeniach 2090 ÷ 20 900 mg/m<sup>3</sup> (500 ÷ 5000 ppm) nie stwierdzono zmian w: aktywności ruchowej zwierząt, testach behawioralnych, przewodnictwie nerwowo-mięśniowym, badaniach histopatologicznych układu nerwowego (ośrodkowego, obwodowego i autonomicznego) oraz w masie mózgu. U szczurów obserwowano jedynie (tab. 5.) zmiany w sile przyczepności tylnych kończyn i chwytu kończyn przednich (*Dorman i in.* 1997).

### Toksyczność przewlekła

Po 23 tygodniach dożołądkowego podawania (tab. 6.) samcom szczurów dawki 1000 mg/kg mc./dzień eteru *tert*-butylo-etylowego (ETBE) zanotowano: zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz wzrost względnej masy: wątroby, nerek, nadnerczy, tarczycy i jąder (*Hagiwara i in.* 2011).

**Tabela 6.**

**Skutki przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na eter *tert*-butylo-etylowy (ETBE)**

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka		Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
	w wodzie do picia, ppm <sup>a</sup>	mg/kg mc./dzień			
Szczur F344; 50 ♀, 50 ♂	625	28 ♂ 46 ♀	104 tygodnie	u samców: zmniejszenie spożycia wody (o 19%) i paszy (o 3%), spadek przyrostu masy ciała (o 4%), wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi; u samic: zmniejszenie spożycia wody (o 23%) i paszy (o 4%), spadek przyrostu masy ciała (o 10%), spadek MCV w surowicy, istotny wzrost względnej masy nerek	<i>Suzuki i in.</i> 2012
	2500	121 ♂ 171 ♀		rozrost błony śluzowej dróg moczowych; u samców: zmniejszenie spożycia wody (o 15%) i paszy (o 3%), spadek przyrostu masy ciała (o 7%), istotny wzrost względnej masy nerek; u samic: zmniejszenie spożycia wody (o 27%) i paszy (o 3%), spadek przyrostu masy ciała (o 11%), istotny wzrost względnej masy nerek	

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt, płęć	Dawka		Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
	w wodzie do picia, ppm <sup>a</sup>	mg/kg mc./dzień			
	10 000	542 ♂ 560 ♀		rozrost błony śluzowej dróg moczowych; u samców: zmniejszenie spożycia wody (o 6%) i paszy (o 4%), spadek przyrostu masy ciała (o 9%); działania nefrotoksyczne (wzrost stężenia azotu mocznikowego w surowicy, istotny wzrost względnej masy nerek), wzrost poziomu całkowitego cholesterolu, triglicerydów, fosfolipidów, spadek stężenia białka całkowitego i albuminy, spadek pH moczu; u samic: zmniejszenie spożycia wody (o 42%) i paszy (o 5%), spadek przyrostu masy ciała (o 17%), spadek poziomu MCV, istotny wzrost względnej masy nerek	
Szczur F344; 12 ♂		1000 (sondą)	23 tyg.	zmniejszenie przyrostu masy ciała, wzrost względnej masy narządów (tarczycy, wątroby, nerek, nadnerczy i jąder)	Hagiwara i in. 2011

Objaśnienia:

<sup>a</sup> - 1 ppm w wodzie do picia odpowiada stężeniu wyrażonemu jako 1 µg/l.

W przewlekłym, 2-letnim doświadczeniu, w którym ETBE podawano szczurom w wodzie do picia o stężeniach 625 ÷ 10 000 ppm (625 ÷ 10 000 µg/l), u zwierząt obserwowano: zmniejszone spożycie wody i paszy oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała. U samców po podaniu dawki 28 mg/kg mc./dzień ETBE notowano uszkodzenie nerek oraz stwierdzono wzrost poziomu azotu mocznikowego we

krwi, które nasilało się wraz ze wzrostem dawki związku (Suzuki i in. 2012). Za nefrotoksyczny skutek działania związku u samic uznano wzrost względnej masy nerek (tab. 6).

Podawanie szczurom dawek 121 ÷ 542 mg/kg mc./dzień (samce) oraz 171 ÷ 560 mg/kg mc./dzień (samice) ETBE spowodowało także rozrost błony śluzowej dróg moczowych (Suzuki i in. 2012).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Ocenę aktywności mutagennej eteru tert-butylo-etylowego (ETBE) przeprowadzono m.in. na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby świnki morskiej (tab. 7.). Po narażeniu na ETBE o wszystkich stosowanych w badaniach stężeniach, wynoszących 100 ÷

10 000 µl/płytkę, nie stwierdzono mutagennego działania związku (Zeiger i in. 1992). Genotoksycznego działania związku nie zanotowano w badaniach wykonanych na komórkach jajnika (mutacje i aberracje chromosomowe) i V79 (mutacje) chomika chińskiego. W badaniach w warunkach in vivo wykonanych na myszach nie stwierdzono także dodatnich wyników w teście mikrojądrowym (tab. 7.).

**Tabela 7.**

**Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE)**

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenia ETBE	Wynik	Piśmiennictwo
Badania w warunkach in vitro					
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535 <i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98; TA 1535; TA 1537; TA 1538 <i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98; TA 100; TA 1535; TA 1537; TA 1538	100 ÷ 10 000 µg/płytkę 500 µg/płytkę 500 µg/płytkę	– (–S9) – (+S9) – (–S9) – (+S9) – (–S9) – (+S9)	<i>Zeiger</i> i in. 1992 Institut Pasteur de Lille 1992a Pharmakon Europe 1994b
Mutacje	chomik chiński	komórki jajnika/HGPRT	0,1 ÷ 5 mg/ml	– (–S9) – (+S9)	<i>Vergnes, Kubena</i> 1995b
Mutacje	chomik chiński	komórki V79 <i>hprt locus</i>	5000 µg/ml	– (–S9) – (+S9)	<i>Vergnes, Kubena</i> 1995b
Aberracje chromosomowe	chomik chiński	komórki jajnika CHO	0,1 ÷ 5 mg/ml	– (–S9) – (+S9)	<i>Vergnes</i> 1995;
Badania w warunkach in vivo					
Test mikrojądrowy	mysz ♀♂, szpik kostny	inhalacja 5 dni 6 h/dzień	1672; 8360; 20900 mg/m <sup>3</sup> (400; 2000; 5000 ppm)	–	<i>Vergnes, Kubena</i> 1995a
Test mikrojądrowy	mysz ♀♂, szpik kostny	podanie 1-razowe	5000 mg/kg mc.	–	Institut Pasteur de Lille 1992b

Objaśnienia:

„–” – ujemny wynik testu.

+S9 – dodanie frakcji S-9 z wątroby świnki morskiej.

–S9 – brak frakcji S-9 z wątroby świnki morskiej.

Aktywność genotoksyczną ETBE badano na myszach C57BL (6 samców i 6 samic), które przez 13 tygodni narażano na związek o stężeniach: 2090; 7315 lub 20 900 mg/m<sup>3</sup> (500; 1750 lub 5000 ppm). U samców narażanych na wszystkie trzy poziomy stężenie i u samic narażonych na ETBE o stężeniu 20 900 mg/m<sup>3</sup> zanotowano oksydacyjne uszkodzenie DNA w hepatocytach. Autorzy badań stwierdzili, że samce są bardziej wrażliwe na toksyczne działanie związku niż samice (*Weng* i in. 2012).

Aldehyd octowy – metabolit ETBE – jest związkiem genotoksycznym i potencjalnie rakotwórczym. W badaniach wykonanych na myszach była oceniana m.in. aktywność dehydrogenazy aldehydowej-2 (ALDH2), która uczestniczy w detoksykacji ETBE. Analizy

wykonane przez *Weng*'a i in. (2013) wykazały, że samce myszy były bardziej wrażliwe niż samice na genotoksyczne działanie metabolitów ETBE. Po 13-tygodniowym narażeniu samców na ETBE o stężeniach: 2090; 7315 lub 20 900 mg/m<sup>3</sup> (500; 1750 lub 5000 ppm) obserwowano bowiem zależną od dawki większą częstość uszkodzeń DNA (test kometowy, test mikrojądrowy). U samic skutek taki notowano tylko po narażeniu na związek o stężeniu 20 900 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm).

### Działanie rakotwórcze

W przewlekłych doświadczeniach, w których eter *tert*-butylowo-etylowy (ETBE) podawano szczurom przez 104 tygodnie, przeprowadzono badania w kierunku określenia ewentual-

nego działania rakotwórczego (tab. 8). Eksperymenty wykonane przez *Suzuki* i in. (2012) oraz *Nagano* i in. (2011), w których związek podawano w wodzie do picia o stężeniach: 625; 2500 lub 10 000 ppm ( $\mu\text{g/l}$ ) nie stwierdzono rakotwórczego działania ETBE.

Po 23 tygodniach dożołądkowego podawania dawek 1000 mg/kg mc./dzień związku u 2 z 12 samców szczurów zanotowano brodawczakowatość w pęcherzu moczowym (*Hagiwara* i in. 2011).

W doświadczeniu wykonanym przez *Maltoni* i in. (1998) stwierdzono, że po 2 latach podawania dawek 250 mg/kg mc./dzień ETBE u 10% samic wystąpiły złośliwe guzy macicy oraz u 14/60 samców nowotwory przedżołądka (grupa kontrolna 8/60). Po dawce 1000 mg/kg mc./dzień ETBE u samców obserwowano przypadki nowotworów błony śluzowej jamy ustnej i przedżołądka (u

9/60 samców, grupa kontrolna 8/60). W badaniach tych nie zaobserwowano zmian zależnych od wielkości dawki, a duża śmiertelność ( $8 \div 20\%$ ) utrudniała ocenę działania rakotwórczego (tab. 8.).

Po inhalacyjnym narażeniu szczurów na ETBE o stężeniu 2090 lub 6270  $\text{mg/m}^3$  (500 lub 1500 ppm) przez 2 lata odpowiednio u 4 oraz 2% samców stwierdzono wystąpienie gruczolaka wątrobowokomórkowego. Po największym stężeniu ETBE wynoszącym 20 900  $\text{mg/m}^3$  nowotwory wątroby zanotowano u 18% samców. W przeprowadzonych badaniach (tab. 8.) u samic nie stwierdzono działania rakotwórczego ETBE (*Nagano* i in. 2011).

W ACGIH (2013) zaliczono ETBE do grupy 4A, czyli czynników nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

**Tabela 8.**

**Występowanie nowotworów u zwierząt doświadczalnych po narażeniu na eter tert-butyloowo-etylowy (ETBE)**

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka/stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podawanie dożołądkowe					
	Dawka				
	w wodzie do picia, ppm <sup>a</sup>	mg/kg mc./dzień			
Szczur F344; 50 ♀, 50 ♂	625	28 ♂ 46 ♀	104 tygodnie	bez działania rakotwórczego	<i>Suzuki</i> i in. 2012
	2500	121 ♂ 171 ♀			
	10 000	542 ♂ 560 ♀			
Szczur F344; 50 ♀, 50 ♂	625		104 tygodnie	bez działania rakotwórczego	<i>Nagano</i> i in. 2011
	2500				
	10 000				
Szczur F344; 12 ♂		1000	23 tygodnie (sondą)	brodawczakowatość w pęcherzu moczowym u 2 szczurów	<i>Hagiwara</i> i in. 2011
Szczur Sprague-Dawley 60 ♀, 60 ♂		250	104 tygodnia 4 dni/tyg. (sondą)	złośliwe guzy macicy ( <i>malignant schwannomsa</i> ) u 10% samic, nowotwory przedżołądka u 14/60 samców (grupa kontrolna 8/60)	<i>Maltoni</i> i in. 1999

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka/stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		1000		przypadki nowotworów błony śluzowej jamy ustnej (u samców), przedłożadka u 9/60 samców (grupa kontrolna 8/60) i macicy (u 2/60 samic); brak zależności od dawki, duża liczba padnięć zwierząt (8 ÷ 20%) utrudnia ocenę działania kancerogennego	
Narażenie inhalacyjne					
	Stężenie				
	mg/m <sup>3</sup>	ppm			
Szczur F344; 50 ♀, 50 ♂	2090	500	104 tygodnie 6 h/dziennie 5 dni/tyg.	samce: wzrost częstości występowania nowotworów wątroby (u 2 szczurów gruczolak wątrobowokomórkowy) samce: wzrost częstości występowania nowotworów wątroby (u 1 szczura gruczolak wątrobowokomórkowy) samce: wzrost częstości występowania nowotworów wątroby (u 9 szczurów gruczolak wątrobowokomórkowy); bez istotnych zmian u samic	Nagano i in. 2011
	6270	1500			
	20900	5000			

Objaśnienia:

<sup>a</sup> - 1 ppm w wodzie do picia odpowiada stężeniu wyrażonemu jako 1 µg/l.

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Ocenę wpływu eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) na rozrodczość badano u samców (tab. 9.) i samic (tab. 10.) szczurów i myszy. Po inhalacyjnym narażeniu samców szczurów na ETBE o stężeniach: 2090; 8360 lub 16 720 mg/m<sup>3</sup> (500; 2000 lub 4000 ppm) przez 4 tygodnie nie stwierdzono zmian w: jądrach, pęcherzykach nasiennych oraz prostatie (IIT 1991; White i in. 1995). Po 3-miesięcznym narażeniu szczurów na ETBE o stężeniach: 7315 lub 20 900 mg/m<sup>3</sup> (1750 lub 5000 ppm) zanoto-

wano zależne od stężenia zwiększenie odsetka nieprawidłowych splenocytów w pęcherzykach nasiennych samców szczurów F344 (Medinsky i in. 1999; CIT 2003). U innego szczepu szczurów (SD) narażanych na związek o stężeniu 20 900 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) zaobserwowano tylko niewielkie zwyrodnienie nabłonka w pęcherzykach nasiennych (METI 2008e).

W 3-miesięcznych inhalacyjnych doświadczeniach, którym poddano myszy, nie zanotowano wpływu związku na narządy rozrodcze samców (Medinsky i in. 1999; CIIT 1996b).

Tabela 9.

Objawy działania toksycznego eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) w badaniach funkcji rozrodczych samców

Gatunek zwierząt	Stężenie/dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne					
	Stężenie				
	mg/m <sup>3</sup>	ppm			
Szczur, Sprague-Dawley, 10/dawkę	2090	500	4 tygodnie 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (prostatie, jądrach, pęcherzykach nasiennych)	IIT 1991; White i in. 1995
	8360	2000			
	16720	4000			



cd. tab. 9.

Gatunek zwierząt	Stężenie/ dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, F344, 12/dawkę	2090 7315 (7420)	500 1750	13 tyg. 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian masy jąder zwiększenie odsetka zmienionych splenocytów w pęcherzykach nasiennych (o 7,8%) zwiększenie odsetka zmienionych splenocytów w pęcherzykach nasiennych (o 12,7%)	<i>Medinsky i in.</i> 1999; CIT 2003
Szczur, Crl; CD(SD), 10/dawkę	20 900 (21 200)	5000			
	627 2090 6270	150 500 1500	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (prostacie, jądrach, najądrzach, pęcherzykach nasiennych)	METI 2008e
	20 900	5000		niewielkie zwyrodnienie nabłonka w pęcherzykach nasiennych	
Mysz, CD-1, 15/dawkę	2090 7315 20 900	500 1750 5000	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (prostacie, jądrach, najądrzach, pęcherzykach nasiennych)	<i>Medinsky i in.</i> 1999; CIIT 1996b
Podawanie dożołądkowe					
	Dawka, mg/kg mc./dzień		Czas narażenia		
Szczur, F 344, 12/dawkę	600  1200  1800		14 dni	bez zmian w masie i histopatologii jąder; wzrost stężenia testosteronu (o 50%) i estradiolu (o 28%) we krwi bez zmian w masie i histopatologii jąder; wzrost stężenia testosteronu (o 26%) i estradiolu (o 106%) we krwi bez zmian w masie i histopatologii jąder; spadek stężenia testosteronu (o 33%) i wzrost estradiolu (o 105%) we krwi	<i>de Peyster i in.</i> 2009
Szczur, F 344, 12/dawkę	50 250 500 1000		12 tygodni	bez zmian w masie ciała, nasilenie wydzielania śliny (u 1/12); bez zmian w gonadach i płodności	CIT 2003
Szczur, Sprague-Dawley, 12/dawkę	50 250 500 1000		12 tygodni	bez zmian w masie ciała, nasilenie wydzielania śliny (u 6/12); bez zmian w gonadach i płodności (NOAEL)	CIT 2003
Szczur, Sprague-Dawley, 15/dawkę	5 25 100 400		180 dni	bez zmian w masie ciała, nasilenie wydzielania śliny (u 10/12); bez zmian w gonadach i płodności (NOAEL)	METI 2008f
Narażenie dermalne					
Szczur, Sprague-Dawley, 10/dawkę	0,05 ml/kg/dz. 0,25 ml/kg/dz. 1 ml/kg/dz.		28 dni 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (prostacie, jądrach, najądrzach, pęcherzykach nasiennych)	UBTL, Inc. 1994
Badania w warunkach in vitro					
Szczur, komórki Leydiga	50 µmol/l 100 µmol/l			spadek produkcji testosteronu o 33% spadek produkcji testosteronu o 46%	<i>de Peyster i in.</i> 2009

Po dożołądkowym podawaniu szczurom dawek ETBE: 5; 25; 100 lub 400 mg/kg mc./dzień (METI 2008f) przez 180 dni nie stwierdzono niekorzystnego wpływu związku na płodność dawek 50; 250; 500 lub 1000 mg/kg mc./dzień przez 12 tygodni (CIT 2003) oraz

samców. Skutku takiego nie było także po nanoszeniu na skórę szczurów (tab. 9.) dawek: 0,05; 0,25 lub 1 ml/kg mc./dzień ETBE przez 28 dni (UBTL Inc. 1994).

W badaniach oceniających poziomy hormonów płciowych we krwi szczurów, którym ETBE podawano dożołądkowo przez 14 dni, obserwowano wzrost stężenia estradiolu po dawce ETBE wynoszącej 600 lub 1800 mg/kg mc./dzień oraz obniżenie stężenia testosteronu po największej dawce wynoszącej 1800 mg/kg mc./dzień. Nie zanotowano wtedy zmian histopatologicznych w jądrach (*de Peyster* i in. 2009). Autorzy badań wykonali także doświadczenia w warunkach *in vitro*, w których wykorzystali komórki Leydiga szczura. Zaobserwowali oni (tab. 9.) zależny od wielkości stężenia (50 lub 100  $\mu\text{mol/l}$ ) spadek produkcji testosteronu, odpowiednio o 33 oraz 46% (*de Peyster* i in. 2009).

Po inhalacyjnym narażeniu samic szczurów na ETBE o stężeniach: 2090; 8360 lub 16 720  $\text{mg/m}^3$  (500; 2000 lub 4000 ppm) przez 4 tygodnie nie zanotowano zmian (tab. 10.) w narządach rozrodczych (jajnikach, macicy, pochwie) oraz gruczołach sutkowych (IIT 1991; *White* i in. 1995). Po 13-tygodniowym narażeniu na ETBE o stężeniach 2090 ÷ 20 900  $\text{mg/m}^3$  (500 ÷ 5000 ppm) nie zaobserwowano zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych samic szczurów (szczepów F344 i SD – Sprague-Dawley) oraz myszy (*Medinsky* i in. 1999; CIIT 1996a; METI 2008e).

Po dożołądkowym podawaniu samicom szczurów dawki 450 mg/kg mc./dzień (0,3% w wodzie do picia) ETBE przez 2 tygodnie nie stwierdzono wpływu związku na jakość gamet, po zapłodnieniu plemnikami nienarażonych samców (*Berner, Horner* 2003). Nie zanotowano także zmian w rozrodczości samic, które przez 180 dni otrzymywały dozo-

łądkowo dawki 5 ÷ 400 mg/kg mc./dzień ETBE (METI 2008f). Narażenie samic na związek przez 10 tygodni (od dwóch tygodni przed zapłodnieniem do zakończenia okresu laktacji) na dawki 50 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ETBE nie wpływało na: płodność, rozwój zarodka i płodu oraz przebieg porodu. Po największej ze stosowanych dawek (1000 mg/kg mc./dzień) u samic zaobserwowano jedynie zmniejszenie przyrostu masy ciała w czasie ciąży oraz zwiększone wydzielanie śliny (CIT 2003).

ETBE nie wpływał także (tab. 10.) na funkcje rozrodcze samic, którym substancję nanoszono na skórę (UBTL Inc. 1994).

Ocenę toksycznego działania ETBE na ciężarne matki i płody wykonano po dożołądkowym podawaniu związku szczurom i królikom (tab. 11.). Samice szczurów otrzymywały dawki 100 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ETBE (między 5. a 19. dniem ciąży). Nawet największa z podawanych dawek (1000 mg/kg mc./dzień) nie spowodowała żadnych zmian u matek oraz płodów, dlatego też przyjęto ją za wartość NOAEL (*Aso* i in. 2014; CIT 2004a; METI 2008b). Tylko w jednym raporcie zaobserwowano, że po podaniu dawki ETBE 1000 mg/kg mc./dzień zanotowano u matek zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 11%), dlatego wartość tę przyjęto za LOAEL (CIT 2004a).

Dożołądkowe podawanie ETBE między 6. a 27. dniem ciąży u samic królików nie spowodowało żadnych zaburzeń w rozwoju płodów, nawet po dawce 1000 mg/kg mc./dzień, którą przyjęto za wartość NOAEL (*Asano* i in. 2011; METI 2008c; METI 2008d). Za wartość NOAEL dla matek uznano dawkę 300 mg/kg mc./dzień. U narażonych samic po podaniu dawki 1000 mg/kg mc./dzień ETBE (LOAEL) obserwowano (tab. 11.) zmniejszenie przyrostu masy ciała i spadek spożycia paszy (*Asano* i in. 2011; METI 2008d).

**Tabela 10.**

**Objawy działania toksycznego eteru tert-butyloowo-etylowego (ETBE) w badaniach funkcji rozrodczych samic**

Gatunek zwierząt	Stężenie/ dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne					
	Stężenie				
	mg/m <sup>3</sup>	ppm			
Szczur, Sprague- -Dawley, 10/dawkę	2090 8360 16720	500 2000 4000	4 tygodnie 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (jajnikach, macicy, pochwie, gruczołach sutkowych)	IIT 1991; <i>White</i> i in. 1995
Szczur, F344, 12/dawkę	2090 7315 (7420) 20 900 (21200)	500 1750 5000	13 tyg. 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian masy jajników	<i>Medinsky</i> i in. 1999; CIIT 1996a
Szczur, CrI;CD (SD), 10/dawkę	627 2090 6270 209 00	150 500 1500 5000	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (jajnikach, macicy, pochwie, gruczołach sutkowych)	METI 2008e
Mysz, CD-1, 15/dawkę	2090 7315 20 900	500 1750 5000	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (jajnikach, macicy, pochwie, gruczołach sutkowych)	<i>Medinsky</i> i in. 1999; CIIT 1996b
Podawanie dożołądkowe					
	Dawka, mg/kg mc./dzień		Czas narażenia		
Szczur, Sprague- -Dawley	450 (0,3% w wodzie do picia)		2 tygo- dnie	oocyty pobrane od narażonych samic zapłodnio- no (in vitro) plemnikami od nienarażonych sam- ców; nie zanotowano wpływu na jakość gamet	<i>Berger, Horner</i> 2003
Szczur, Sprague- -Dawley, 24/dawkę	50 250 500 1000		ok. 10 tyg. (2 tyg. przed kojarze- niem + kojarzenie + ciąża + laktacja = 68 dni)	bez zmian masy ciała w okresie ciąży i laktacji oraz w spożyciu paszy (w porównaniu z grupą kontrolną) bez zmian przyrostu masy ciała w okresie laktacji i zmniejszenie przyrostu (o 6%) w czasie ciąży, bez zmian w spożyciu paszy, wzrost wydzielania śliny (1/12) w ciąży i laktacji; NOAEL dla matek bez zmian przyrostu masy ciała w okresie laktacji i zmniejszenie przyrostu masy ciała w czasie ciąży, bez zmian w spożyciu paszy, wzrost wydzielania śliny (przed kojarzeniem u 3/12, w ciąży u 8/12, laktacji u 6/12); bez zmian w czynności gonad, płodności, rozwoju zarodka i płodu, przebiegu porodu; NOAEL dla płodów, LOAEL dla matek	CIT 2003
Szczur, Sprague- -Dawley, 15/dawkę	5 25 100 400		180 dni	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (jajnikach, macicy, pochwie, gruczołach sutkowych)	METI 2008f
Narażenie dermalne					
Szczur, Sprague- -Dawley, 10/dawkę	0,05 ml/kg/dz. 0,25 ml/kg/dz. 1 ml/kg/dz.		28 dni 5 dni/tyg.	bez zmian w masie i histopatologii narządów rozrodczych (jajnikach, macicy, pochwie, gruczołach sutkowych)	UBTL, Inc. 1994

**Tabela 11.**

**Badania toksyczności rozwojowej u płodów zwierząt narażanych na eter *tert*-butyloowo-etylowy (ETBE) podczas ciąży**

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Skutki działania ETBE	Piśmiennictwo
Szczur, ♀	100 300 1000	między 5. a 19. dniem ciąży	bez skutków działania związku u matek; bez zmian u zarodków i płodów (zewnątrznych, trzewnych, szkieletowych) NOAEL dla matek i płodów = 1000 mg/kg mc./dzień	<i>Aso</i> i in. 2014
Szczur, ♀, Sprague-Dawley 24/dawkę	250 500 1000	między 5. a 19. dniem ciąży	bez zmian w przyroście masy ciała matek; bez zmian w rozwoju zarodków i płodów; NOAEL dla toksyczności matczynej = 500 mg/kg mc./dzień zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 11%); bez zmian w rozwoju zarodków i płodów; NOAEL dla płodów = 1000 mg/kg mc./dzień	CIT 2004b
Szczur, ♀, Sprague-Dawley 24/dawkę	250 500 1000	między 5. a 19. dniem ciąży	bez zmian w liczbie ciałek żółtych, strat preimplantacyjnych, implantacji, wczesnych i późnych resorpcji, śmiertelności płodów, masie ciała matek i płodów, stosunku płci; bez zmian teratogennych; NOAEL dla matek i płodów = 1000 mg/kg mc./dzień	METI 2008b
Królik, ♀, New Zealand, 24/dawkę	100 300 1000	między 6. a 27. dniem ciąży	bez zmian u matek i płodów (NOAEL dla toksyczności matczynej = 300 mg/kg mc./dzień) matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 28%) i spożycia paszy (o 15%); bez zmian klinicznych; płody: bez zmian w ilości ciałek żółtych, strat preimplantacyjnych, implantacji, wczesnych i późnych resorpcji, śmiertelności płodów, masie ciała płodów, stosunku płci, różnic w występowaniu płodów z wadami i kostnieniem szkieletu; NOAEL dla płodów = 1000 mg/kg mc./dzień	<i>Asano</i> i in. 2011
Królik, ♀, New Zealand, 6/dawkę	30 100 300 1000	między 6. a 27. dniem ciąży	bez zależnych od dawki zmian w przyroście masy ciała matek i płodów, liczbie ciałek żółtych, implantacji, liczby resorpcji i płodów martwych, masy macicy, stosunku płci, spożyciu paszy przez matki, bez teratogenności; NOAEL dla matek i płodów = 1000 mg/kg mc./dzień	METI 2008c
Królik, ♀, New Zealand, 24/dawkę	100 300 1000	między 6. a 27. dniem ciąży	bez zmian u matek i płodów; NOAEL dla toksyczności matczynej = 300 mg/kg mc./dzień matki: spadek spożycia paszy i zmniejszenie przyrostu masy ciała; bez zmian u płodów NOAEL dla płodów = 1000 mg/kg mc./dzień	METI 2008d

Do oceny toksyczności reprodukcyjnej ETBE wykonano 2-pokoleniowe badania na szczurach (tab. 12). W doświadczeniu przeprowadzonym na 2 różnych szczepach szczurów (Sprague-Dawley i Fischer 344) zaob-

serwowano, że największa z podawanych dożyłkowo (przez 12 tygodni) dawek związku (1000 mg/kg mc./dzień) spowodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała matek szczepu F344. Dla szczepu Sprague-Dawley

dawkę ETBE 1000 mg/kg mc./dzień przyjęto za wartość NOAEL. Po dawce tej u obu szczepów szczurów nie stwierdzono działania embriotoksycznego związku (CIT 2003).

W doświadczeniu, w którym szczurom przez 10 tygodni (przed okresem kojarzenia, w czasie zapłodnienia i ciąży) podawano dawki 100 ÷ 300 mg/kg mc./dzień ETBE, nie zanotowano skutków toksycznych w pokole-

niu rodziców i u młodych. U samic i samców po podaniu dawki 1000 mg/kg mc./dzień ETBE nie stwierdzono zmian w reprodukcji i zachowaniach seksualnych. W pokoleniu matek narażonych na ETBE zdarzały się przypadki poronień. Nie zaobserwowano zmian w rozwoju pokolenia F<sub>1</sub> (METI 2008a), (tab. 12.).

**Tabela 12.**

**Objawy działania toksycznego eteru tert-butylo-etylowego (ETBE) w badaniach wielopokoleniowych toksyczności reprodukcyjnej**

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg/dz.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, Sprague-Dawley, F344, 12/płeć/dawkę/szczep	50 250 500 1000	12 tyg. badania dwupokoleniowe	bez zmian u matek i płodów; NOAEL dla toksyczności matczynej = 500 mg/kg/dz.  F344: zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (LOAEL); NOAEL dla reprodukcji dla szczurów SD; NOAEL dla embriotoksyczności (dla SD i F344)	CIT 2003
Szczur, ♀ ♂ Crl: CD(SD), 24/płeć/dawkę	100 300 1000	10 tyg. (przed kojarzeniem, zapłodnieniem, ciążą) badania 1-pokoleniowe	bez zmian F <sub>0</sub> : ♀ ♂ NOAEL, NOAEL dla przeżycia młodych F <sub>0</sub> : zwiększenie przypadków utraty miotu, nasilenie ślinienia się; bez zmian w cyklu estralnym u samic, bez zmian w plemnikach, bez zmian w reprodukcji i zachowaniach seksualnych; F <sub>1</sub> : bez zmian w rozwoju	METI 2008a
Szczur, ♀ ♂ Crl: CD(SD), 24/płeć/dawkę	100 300 1000	16 tyg. ♂, 17 tyg. ♀ (10 tyg. przed kojarzeniem, zapłodnieniem, ciążą, laktacja) badania 2-pokoleniowe	bez zmian w F <sub>0</sub> i F <sub>1</sub> bez zmian w F <sub>0</sub> i F <sub>1</sub> (NOAEL) F <sub>0</sub> : przejściowe ślinienie się (prawdopodobnie z powodu gorzkiego smaku) po podaniu, wzrost względnej masy wątroby i nerek (u ♀ i ♂), tarczycy, nadnerczy najądrzy (u ♂), wzrost aktywności enzymów metabolicznych; bez zmian w przyroście masy ciała, spożyciu paszy, bez wpływu na płodność i rozrodczość; F <sub>1</sub> : nieznacznie zmniejszona żywotność młodych we wczesnym okresie laktacji	Fujii i in. 2010
Szczur, ♀ ♂ Sprague-Dawley, 25/płeć/dawkę	250  500	16 tyg. ♂, 18 tyg. ♀ (10 tyg. przed kojarzeniem, zapłodnieniem, ciążą, laktacja) badania 2-pokoleniowe	F <sub>0</sub> : nadmierne wydzielania śliny (w zależności od dawki); wzrost względnej masy nerek (o 11% u ♂ i o 6% u ♀); bez wpływu na kojarzenie, płodność, przebieg ciąży, rozwój płodów w okresie ciąży, rozwoju młodych w czasie laktacji F <sub>0</sub> ♂ : brak wpływu na parametry nasienia, zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 29%), wzrost względnej masy wątroby (o 6%) i nerek (o 18%) w 85. ÷ 113. dniu podawania; F <sub>0</sub> ♀ : wzrost względnej masy wątroby (o 8%) i nerek (o 5%) w 85. ÷ 113. dniu podawania; F <sub>1</sub> ♂ : zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 7%), wzrost względnej masy wątroby (o 11%) i nerek (o 19%) w 85. ÷ 113. dniu podawania; F <sub>1</sub> ♀ : wzrost względnej masy wątroby (o 6%) i nerek (o 6%) w 85. ÷ 113. dniu podawania	CIT 2004a

cd. tab. 12.

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg/dz.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	1000		<p>F<sub>0</sub> ♂ : zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 22%), wzrost względnej masy wątroby (o 24%) i nerek (o 28%) w 85. ÷ 113. dniu podawania; umiarkowane zmiany histopatologiczne w nerkach;</p> <p>F<sub>0</sub> ♀ : wzrost względnej masy wątroby (o 4%) i nerek (o 3%) w 85. ÷ 113. dniu podawania;</p> <p>F<sub>1</sub> ♂ : zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 13%), wzrost względnej masy wątroby (o 25%) i nerek (o 58%) w 85. ÷ 113. dniu podawania; umiarkowane zmiany histopatologiczne w nerkach; nasilenie wydzielania śliny u połowy zwierząt, bez zmian rozwojowych i neurobehawioralnych;</p> <p>F<sub>1</sub> ♀ : wzrost względnej masy wątroby (o 9%) i nerek (o 10%) w 85. ÷ 13. dniu podawania; nasilenie wydzielania śliny u połowy zwierząt; bez zmian rozwojowych i neurobehawioralnych</p>	

W 2-pokoleniowych badaniach szczurów, którym podawano (przez 16 ÷ 17 tygodni) dawki 100 lub 300 mg/kg mc./dzień ETBE, nie zanotowano zmian w pokoleniu F<sub>0</sub> i F<sub>1</sub> (Fujii i in. 2010). Po największej ze stosowanych dawek ETBE 1000 mg/kg mc./dzień w pokoleniu F<sub>0</sub> obserwowano nadmierne wydzielanie śliny w krótkim czasie po podaniu związku, spowodowane prawdopodobnie gorzkim smakiem podawanego związku. Nie zanotowano zmian w: przyroście masy ciała, spożyciu paszy oraz w parametrach reprodukcyjnych. Stwierdzono: wzrost względnej masy wątroby, nerek, tarczycy oraz najądrzy. W pokoleniu F<sub>1</sub> zaobserwowano (tab. 12.) nieznacznie obniżoną aktywność ruchową młodych we wczesnym okresie laktacji (Fujii i in. 2010).

W innym doświadczeniu 2-pokoleniowym, w którym szczury otrzymywały (przez 16 ÷

18 tygodni) dożołądkowo dawki 250 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ETBE, nie zanotowano wpływu związku na: kojarzenie, płodność, przebieg ciąży, rozwój płodów i młodych w okresie karmienia mlekiem matki (CIT 2004a). Jedynymi niekorzystnymi zmianami, oprócz zwiększonego wydzielania śliny, były: zmniejszenie przyrostu masy ciała (w pokoleniu F<sub>0</sub>) oraz wzrost względnej masy wątroby i nerek (w pokoleniach F<sub>0</sub> i F<sub>1</sub>). Po dawce 1000 mg/kg mc./dzień ETBE stwierdzono umiarkowane zmiany histopatologiczne w nerkach samców w pokoleniach F<sub>0</sub> i F<sub>1</sub> (tab. 12). Autorzy opracowania zaproponowali przyjęcie dawki 1000 mg/kg mc./dzień ETBE za wartość NOAEL dla skutków związanych z płodnością i rozrodem, a za wartość LOAEL dla zmian w nerkach przyjęto dawkę 250 mg/kg mc./dzień (CIT 2004a).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) i jego rozmieszczenie w organizmie człowieka i szczurów przebiega podobnie. Badania dotyczące toksykokinetyki związku wykonano po narażeniu inhalacyjnym ludzi i

szczurów (Nihlen i in. 1998b; Amberg i in. 2000; Dekant i in. 2001a).

Po 2-godzinym narażeniu inhalacyjnym ochotników (8 mężczyzn) na ETBE o stężeniach: 21; 106 lub 212 mg/m<sup>3</sup> (5; 25 lub 50 ppm) zaobserwowano szybkie wchłanianie związku przez płuca. Retencja w drogach

oddechowych w ciągu 2 h narażenia wynosiła 32 ÷ 34% podanej dawki (Nihlen i in. 1998b). W ciągu pierwszych 30 min narażenia stężenie ETBE we krwi bardzo szybko rosło, osiągając maksymalny poziom po 2 h (pod koniec okresu narażenia). Stężenie związku we krwi było zależne od stężenia ETBE, na które byli narażeni ochotnicy, i wynosiło odpowiednio: 1,1; 5,4 oraz 10 µmol/l (tab. 13). W doświadczeniu tym zanotowano prostoliniową zależność wzrostu wartości AUC (pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia substancji we krwi a poziomem narażenia) w zakresie stosowanych stężeń (5 ÷ 50 ppm, czyli 21 ÷ 212 mg/m<sup>3</sup>). Po zakończeniu narażenia stężenie ETBE we krwi szybko spadało.

Nihlen i in. (1998b) zaproponowali cztery fazy eliminacji ETBE z krwi ludzi: dwie szybkie (o  $t_{1/2}$  = 2 i 18 min), jedną średnio szybką, o  $t_{1/2}$  = 1,7 h oraz jedną fazę powolną o  $t_{1/2}$  = 28 h (wartości uśrednione na podstawie wyników uzyskanych po narażeniu ludzi na

ETB o trzech różnych stężeniach).

W badaniach wykonanych przez Amberg (Amberg i in. 2000) na ochotnikach (3 kobietach i 3 mężczyznach) stwierdzono, po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na ETBE o stężeniu 19 mg/m<sup>3</sup> (4,5 ppm) lub 172 mg/m<sup>3</sup> (40,6 ppm), że maksymalne stężenie związku we krwi zostało osiągnięte pod koniec okresu narażenia i wynosiło odpowiednio do poziomu narażenia: 1,3 oraz 12 µmol/l. Autorzy ci zaproponowali (tab. 13. i 14.) 2-fazowy przebieg eliminacji ETBE z krwi (po większym stężeniu). Różnica w porównaniu z badaniami wykonanymi przez Nihlena (Nihlen i in. 1998b) była spowodowana inną metodą pobierania krwi. W badaniach kierowanych przez Amberg (Amberg i in. 2000) pobierano krew od ochotników po zakończeniu narażenia, przez co nie udało się wychwycić dwóch pierwszych, bardzo szybkich faz eliminacji ETBE z krwi.

Tabela 13.

Wybrane parametry kinetyczne po inhalacyjnym narażeniu ludzi na eter tert-butyloowo-etylowy (ETBE)

Osoby narażane, czas i rodzaj narażenia	Stężenia		Wybrane parametry kinetyczne	Piśmiennictwo
	mg/m <sup>3</sup>	ppm		
Ochotnicy – 8 mężczyzn, 2 h narażenia, lekki wysiłek fizyczny	21	5	ETBE we krwi: $C_{max}$ = 1 µmol/l pod koniec okresu narażenia $t_{1/2}$ : 1,8 ± 0,1 min (1. faza); $t_{1/2}$ : 20 ± 11 min (2. faza); $t_{1/2}$ : 2,1 ± 0,6 h (3. faza); $t_{1/2}$ : 33 ± 6 h (4. faza) TBA <sup>a</sup> we krwi: $C_{max}$ – nie mierzone	Nihlen i in. 1998b
	106	25	ETBE we krwi: $C_{max}$ = 5,4 µmol/l pod koniec okresu narażenia $t_{1/2}$ : 1,2 ± 0,8 min (1. faza); $t_{1/2}$ : 15 ± 9,1 min (2. faza); $t_{1/2}$ : 1,5 ± 0,5 h (3. faza); $t_{1/2}$ : 24 ± 9,7 h (4. faza) TBA we krwi: $C_{max}$ – 6,9 µmol/l; 0,5 h po zakończeniu narażenia $t_{1/2}$ : 12 ± 2,2 h	
	212	50	ETBE we krwi: $C_{max}$ = 10,2 µmol/l pod koniec okresu narażenia $t_{1/2}$ : 2 ± 1,3 min (1. faza); $t_{1/2}$ : 19 ± 9,3 min (2. faza); $t_{1/2}$ : 1,5 ± 0,2 h (3. faza); $t_{1/2}$ : 27 ± 11 h (4. faza) TBA we krwi: $C_{max}$ = 12 µmol/l; 0,5 h po zakończeniu narażenia $t_{1/2}$ : 12 ± 1,2 h	

cd. tab. 13.

Osoby narażane, czas i rodzaj narażenia	Stężenia		Wybrane parametry kinetyczne	Piśmiennictwo
	mg/m <sup>3</sup>	ppm		
Ochotnicy – 3 mężczyzn, 3 kobiety, 4 h narażenia	19	4,5	ETBE we krwi: $C_{max} = 1,3 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ pod koniec okresu narażenia $t_{1/2} : 1,1 \pm 0,2 \text{ h}$ TBA we krwi: $C_{max} = 1,8 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$ pod koniec okresu narażenia $t_{1/2} : 8,2 \pm 2,2 \text{ h}$	<i>Amberg i in.</i> 2000
	172	40,6	ETBE we krwi: $C_{max} = 12,1 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ pod koniec okresu narażenia $t_{1/2} : 1,1 \pm 0,1 \text{ h}$ (1. faza); $t_{1/2} : 6,2 \pm 3,3 \text{ h}$ (2. faza) TBA we krwi: $C_{max} = 13,9 \pm 2,2 \mu\text{mol/l}$ pod koniec okresu narażenia $t_{1/2} : 9,8 \pm 1,4 \text{ h}$	

Objaśnienia:

<sup>a</sup>TBA – alkohol *tert*-butylowy, *tert*-butanol.

**Tabela 14.**

**Wybrane parametry kinetyki eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) po narażeniu inhalacyjnym ludzi oraz szczurów przez 4 h (*Amberg i in.* 2000)**

Parametry kinetyczne	Ludzie (3 kobiety, 3 mężczyzn)		Szczury (5 samców, 5 samic)	
	19 mg/m <sup>3</sup> (4 ppm)	172 mg/m <sup>3</sup> (40 ppm)	19 mg/m <sup>3</sup> (4 ppm)	172 mg/m <sup>3</sup> (40 ppm)
Stężenie ETBE we krwi po zakończeniu narażenia, $\mu\text{mol/l}$	$1,3 \pm 0,7$	$12,1 \pm 4$	$1 \pm 0,7$	$5,3 \pm 1,2$
Stężenie TBA we krwi po zakończeniu narażenia, $\mu\text{mol/l}$	$1,8 \pm 0,2$	$13,9 \pm 2,2$	$5,7 \pm 0,8$	$21,7 \pm 4,9$
$t_{1/2}$ TBA we krwi, h	$8,2 \pm 2,2$	$9,8 \pm 1,4$		
$t_{1/2}$ eliminacji metabolitów z moczem, h	$10,2 \div 28,3$		$2,6 \div 4,7$	
$t_{1/2}$ wydalania ETBE z moczem, h	$3,5 \div 5,6$		nie wykryto	
Wydalanie z moczem metabolitów, % dawki	$41 \div 43$		$50 \div 53$	

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat rozmieszczenia związku w poszczególnych tkankach organizmu. W badaniach wykonanych w warunkach *in vitro* wyznaczono dla ETBE współczynniki podziału: krew/powietrze = 11,7, olej/ powietrze = 190. ETBE ulega bardzo szybkiemu metabolizmowi do alkoholu *tert*-butylowego (TBA), który ma niski współczynnik podziału olej/woda(krew) = 0,36, co powoduje, że jest on lepiej rozpuszczalny w wodzie w organizmie (*Johanson i in.* 1995).

W innym doświadczeniu współczynniki podziału wynosiły: krew/mózg – 2,34, krew/mięśnie – 1,78, krew/tkanka tłuszczowa –

11,6, krew/płuca – 0,835, krew/nerki – 1,42 oraz krew/wątroba – 1,44 (*Nihlen i in.* 1995).

Objętość dystrybucji ETBE u ludzi wynosiła  $6,4 \pm 1,4 \text{ l/kg}$ , a klirens we krwi –  $0,6 \div 0,87 \text{ l/h/kg}$  (*Nihlen i in.* 1998b).

Z powodu bardzo szybkiego metabolizmu ETBE, duże stężenia we krwi osiągał jego metabolit – TBA. Po inhalacyjnym narażeniu ochotników oraz szczurów na ETBE o stężeniu 19 lub 172 mg/m<sup>3</sup> (4,5 lub 40,6 ppm) przez 4 h, stężenia TBA we krwi po zakończeniu narażenia wynosiły odpowiednio: u ludzi  $1,8 \pm 0,2$  oraz  $13,9 \pm 2,2 \mu\text{mol/l}$ , a u szczurów  $5,7 \pm 0,8$  i  $21,7 \pm 4,9 \mu\text{mol/l}$  (tab. 13. i 14.). Wartość  $t_{1/2}$  dla TBA we krwi ludzi wynosiła  $8,2 \div 9,8 \text{ h}$  (*Amberg i in.* 2000).



Po narażeniu inhalacyjnym ludzi na ETBE o stężeniach  $21 \div 212 \text{ mg/m}^3$  ( $5 \div 50 \text{ ppm}$ ) przez 2 h (tab. 15.) uśredniony półokres eliminacji TBA we krwi po zakończeniu narażenia wynosił 12 h (Nihlen i in. 1998b).

**Tabela 15.**

**Parametry kinetyczne dla eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) i jego metabolitu alkoholu *tert*-butylowego (TBA) po narażeniu inhalacyjnym ochotników (8 mężczyzn) przez 2 h (Nihlen i in. 1998b)**

Parametry kinetyczne dla ETBE	Wartości parametrów
Retencja w płucach	$34 \pm 2,7\%$ dawki
Wydalenie z powietrzem wydychanym	$47 \pm 3,1\%$ dawki
Klirens metaboliczny	$0,39 \pm 0,06 \text{ l/h/kg}$
Klirens wydychania	$0,35 \pm 0,06 \text{ l/h/kg}$
Objętość dystrybucji	$6,4 \pm 1,4 \text{ l/kg}$
$t_{1/2}$ eliminacji we krwi (ostatniej fazy)	$29 \pm 5,4 \text{ h}$
$t_{1/2}$ w moczu (1. faza)	$0,14 \pm 0,04 \text{ h}$
$t_{1/2}$ w moczu (2. faza)	$8,6 \pm 1,7 \text{ h}$
Wydalenie z moczem	$0,08 \pm 0,02\%$ dawki
Parametry kinetyczne dla TBA (metabolitu)	Wartości parametrów
Wydalenie z powietrzem wydechowym	$2,9 \pm 1\%$ dawki
$t_{1/2}$ we krwi	$12 \pm 1,5 \text{ h}$
$t_{1/2}$ w moczu	$7,9 \pm 1,5 \text{ h}$
Wydalenie z moczem	$0,76 \pm 0,22\%$ dawki
Klirens nerkowy	$0,00080 \pm 0,00034 \text{ l/h/kg}$

## Metabolizm i wydalanie

Z danych piśmiennictwa wynika, że metabolizm eteru *tert*-butylowo-etylowego (ETBE) u ludzi i szczurów jest podobny, przebiega bardzo szybko i nie jest zależny od płci (Nihlen i in. 1998b; Amberg i in. 2000; Dekant i in. 2001a; 2001b; Bernauer i in. 1998). ETBE podlega w organizmie utlenieniu przy udziale monooksygenaz związanych z cytochromem P-450. Największą aktywność w tej reakcji wykazuje izomer CYP 2A6, a także CYP 2B6 i CYP 3A4 (Hong i in. 1999). Bardzo dużą aktywność metaboliczną (37 razy większą niż w wątrobie) CYP 2A6 zanotowano w części wydechowej błony śluzowej nosa (Dekant i in. 2001b). W wyniku utleniania ETBE powstaje TBA, który podlega sprzęgnięciu z aktywnym siarczanem i glukuronianem (rys. 2.). Po narażeniu szczurów na ETBE o stęże-

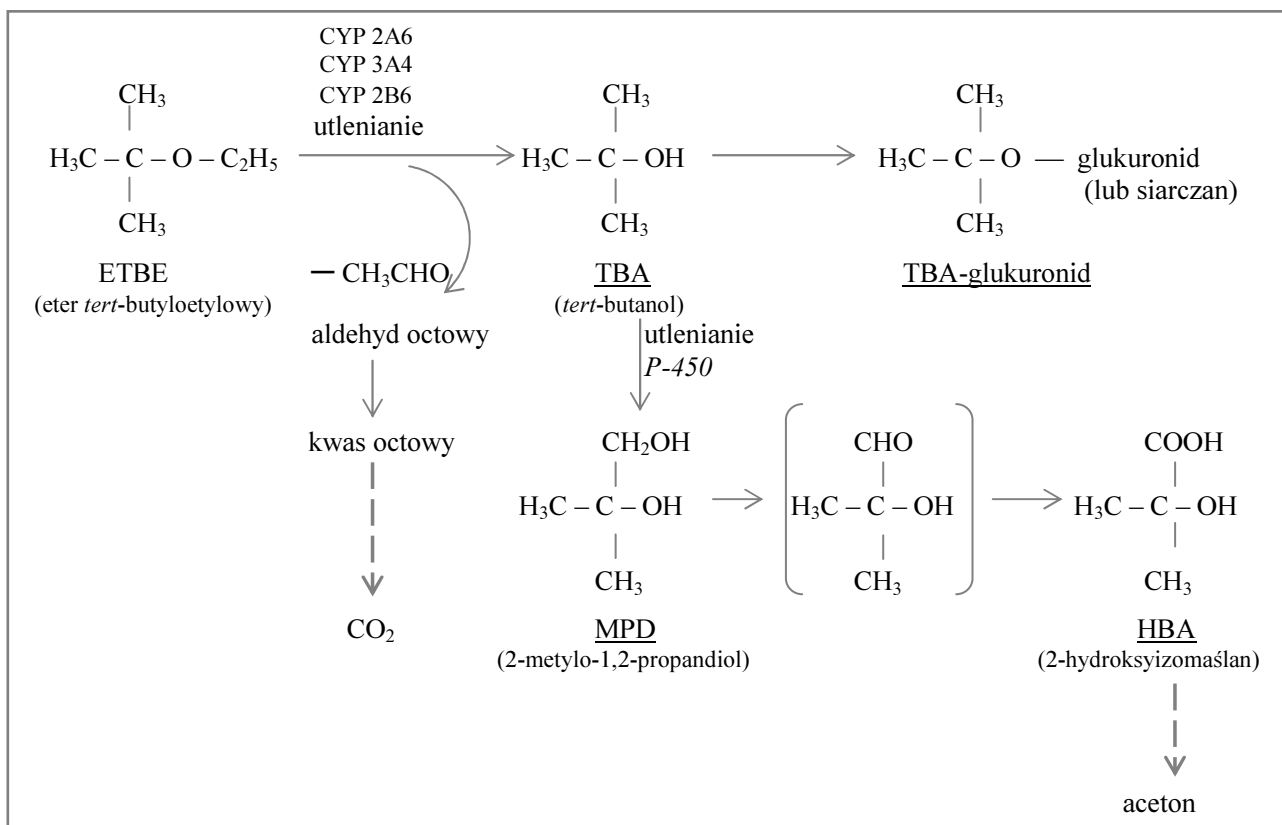
niu  $8360 \text{ mg/m}^3$  (2000 ppm) zanotowano znaczne zwiększenie ilości metabolitów wydanych w postaci glukuronianów (Dekant i in. 2001b). TBA może być także dalej utleniany przy udziale cytochromów P-450 do 2-metylo-1,2-propandiolu (MPD), który następnie przechodzi w kwas 2-hydroksyizo-masłowy (2-hydroksymaślan, HBA). Metabolizm ETBE nie zależy ani od gatunku czy płci narażanych, ani od drogi narażenia (Dekant i in. 2001a; 2001b).

Metabolizm i wydalanie ETBE są procesem szybkim, nie ma więc kumulacji ETBE w organizmie ludzi i zwierząt (Dekant i in. 2001b).

Wydalenie ETBE może zachodzić z powietrzem wydychanym, z którym jest usuwane  $45 \div 50\%$  dawki (Nihlen i in. 1998b). Tą samą drogą może być także wydalany TBA ( $2,9 \pm 1\%$  przyjętej dawki).

Powstałe metabolity, stanowiące u ludzi około 40 ÷ 70% wchłoniętej dawki, mogą być wydalane z moczem ( $t_{1/2}$  poniżej 20 h), (*Dekant* i in. 2001a). W moczu ludzi stwierdzono obecność niezmienionego ETBE (w ilości 0,08% przyjętej dawki), a także: TBA, 2-me-

tylo-1,2-propandiolu, 2-hydroksyzomaślanu i nieznaczne ilości acetonu (*Nihlen* i in. 1998b). Śladowe ilości tych związków mogą być pochodzenia endogennego (*Dekant* i in. 2001b). Wydalanie ETBE z kałem jest nieistotne.



**Rys. 2.** Schemat metabolizmu eteru *tert*-butylo-etylowego (ETBE) u ssaków; podkreślone metabolity w moczu (*Dekant* i in. 2001a)

Wśród metabolitów wydalanych z moczem przeważają 2-hydroksyzomaślan (HBA) i 2-metylo-1,2-propandiol (MPD). Molowe współczynniki wydalania ETBE i jego metabolitów (ETBE: TBA: MPD: HBA) u ludzi wynosiły: 1: 17: 45: 435 (po 19  $\text{mg}/\text{m}^3$ , 4,5 ppm) oraz 1: 25: 107: 580 (po 172  $\text{mg}/\text{m}^3$ , 40,6 ppm), (*Amberg* i in. 2000).

Wydalane z moczem metabolity u ludzi stanowiły około 41 ÷ 43%, a u szczurów – 50 ÷ 53% przyjętej dawki. Półokres eliminacji ( $t_{1/2}$ ) ETBE z moczem ludzi wynosi 3,5 ÷ 5,6 h. Dla metabolitów w moczu  $t_{1/2}$  u ludzi to 10,2 ÷ 28,3 h, a u szczurów – 2,6 ÷ 4,7 h (*Amberg* i in. 2000).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o mechanizmie toksycznego dzia-

łania eteru *tert*-butylo-etylowego (ETBE) na układ nerwowy i wątrobę.

Niekorzystne działanie ETBE na nerki jest związane z gromadzeniem się  $\alpha_2$ -mikroglobuliny w komórkach kanalików nerkowych.  $\alpha_2$ -Mikroglobulina to niskocząsteczkowe białko, które w dużych ilościach (około 50 mg/dzień) jest syntetyzowane w wątrobie szczurów (McGregor 2007). Białko to jest wydzielane do krwi pod wpływem testosteronu.  $\alpha_2$ -Mikroglobulina podlega filtracji kłębkowej, a później jest resorbowana (w około 60%) w kanalikach nerkowych. W komórkach kanalików nerkowych białko jest przekształcane do aminokwasów i peptydów. Proces katabolizmu przebiega dość wolno (w prawidłowo funkcjonujących nerkach). Wiele związków che-

micznych może łączyć się z  $\alpha_2$ -mikroglobuliną, tworząc kompleks, który jest oporny na działanie enzymów proteolitycznych. Może to prowadzić do gromadzenia się  $\alpha_2$ -mikroglobuliny w komórkach kanalików nerkowych (w formie kompleksu z hialiną). Skutkiem tego nagromadzenia może być śmierć komórek kanalikowych (martwica, mineralizacja w brodawkach nerkowych, złuszczenie komórek nabłonka światła kanalików nerkowych) oraz zaburzenia w proliferacji komórek. Nefropatia związana z gromadzeniem kompleksu  $\alpha_2$ -mikroglobuliny była obserwowana tylko u samców (McGregor 2007).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Przegląd danych w piśmiennictwie na temat łącznego narażenia na eter tert-butyloowo-etylowy (ETBE) i inne związki chemiczne odnosi się tylko do łącznego narażenia z benzyną (Toxicol. Review. ... 2009). Łączne narażenie na benzynę i ETBE (B/ETBE) zostało przebadane przez Huntingdon Life Science (2002). Doświadczenia dotyczyły podprzewlekłej toksyczności inhalacyjnej (13 tygodni, 5 dni w tygodniu, 6 h/dzień) oraz wykonanych w jej trakcie (po 4 tygodniach narażenia) badań oceniających działanie immunotoksyczne (White 2002) i genotoksyczne (Gudi, Brown 2002; Mason 2002). Mieszanina, na którą były narażane szczury (samce i samice Sprague-Dawley), była przygotowana w taki sposób, by skład fazy gazowej był zbliżony do składu fazy gazowej z nadpalniwa w zbiorniku samochodowym, w temperaturze optymalnej dla pracy silnika. W ten sposób uzyskane stężenia mieszaniny benzyna/ETBE przyjęto jako: 2000; 10 000 lub 20 000 mg/m<sup>3</sup>.

Na podstawie pola powierzchni pod krzywą (metoda chromatografii gazowej – *headspace*) autorzy eksperymentu oszacowali stę-

żenie ETBE, które stanowiło 16,3%, oraz benzenu i innych węglowodorów o wysokich temperaturach wrzenia – 2,1% całego składu mieszaniny. Po 13 tygodniach narażenia szczurów na mieszaninę benzyna/ETBE o stężeniu 10 000 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzono żadnych skutków działania toksycznego (wartość NOAEL). Po narażeniu na mieszaninę o stężeniu 20 000 mg/m<sup>3</sup> u zwierząt nie zanotowano zaburzeń neurologicznych i zmian w aktywności ruchowej. U samic stwierdzono przejściowy spadek przyrostu masy ciała (między 4. a 12. tygodniem narażenia), a u samców wzrost względnej masy nerek (który ustępował w 4. tygodniu po zakończeniu narażenia) oraz zmiany histopatologiczne w nerkach związane z gromadzeniem się  $\alpha_2$ -mikroglobuliny w komórkach kanalików proksymalnych nerek. Autorzy opracowania zastrzegli jednak, że benzyna bezołowiowa jest substancją nefrotoksyczną, więc trudno jednoznacznie stwierdzić, że w mieszaninie benzyna/ETBE za niekorzystny wpływ na nerki odpowiada sam ETBE (Huntingdon... 2002).

Po 4 tygodniach narażenia szczurów (samców i samic, SD) na mieszaninę benzyna/ETBE ocena działania immunotoksycznego wykazała, że bezpiecznym stężeniem było stężenie 2000 mg/m<sup>3</sup> (wartość NOAEL). Po narażeniu na mieszaninę o stężeniu 10 000 lub 20 000 mg/m<sup>3</sup> zanotowano zmniejszenie produkcji przeciwciał przeciwko SRBCs (erytrocytom owiec, które wstrzyknięto szczurom dożylnie w celu wywołania uczulenia) oraz zmniejszenie aktywności limfocytów śledziony. Nie zanotowano wtedy jednak zmian w masie śledziony i grasicy oraz w całkowitej liczbie leukocytów śledziony (*White* 2002).

Badania oceniające genotoksyczność mieszaniny benzyna/ETBE wykonano po 4-tygodniowym inhalacyjnym narażeniu szczurów (samców i samic, Sprague-Dawley) na ETBE o stężeniu 2000 ÷ 20 000 mg/m<sup>3</sup>, wykorzystu-

jąc krew obwodową (a nie szpik kostny). Analizy wykonano, stosując test mikrojądrowy (*Mason* 2002) i wymianę chromatyd siostrzanych (*Gudi, Brown* 2002). Nie zaobserwowano istotnych zmian w SCE. W teście mikrojądrowym zanotowano wzrost liczby mikrojąder w erytrocytach samic (3,8 wobec 0,8 w grupie kontrolnej po narażeniu na mieszaninę o stężeniu 10 000 mg/m<sup>3</sup>) i samców (2,0 wobec 0,8 w grupie kontrolnej po narażeniu na mieszaninę o stężeniu wynoszącym 20 000 mg/m<sup>3</sup>; wyniki nieznamiennie statystycznie). Uzyskane wyniki trudno jednoznacznie zinterpretować, bowiem w benzynie, którą stosowano w badanej mieszaninie, był obecny także benzen (w ilości 2,1%). Nie wiadomo więc, czy tylko ETBE był odpowiedzialny za działanie genotoksyczne.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane o toksycznym działaniu eteru *tert*-butylo-etylowego (ETBE) u ludzi są ograniczone do jednego eksperymentu, w którym po inhalacyjnym narażeniu ochotników przez 2 h badano losy związku w organizmie, oceniając przy okazji skutki toksyczne (*Nihlen* i in. 1998a). Z danych tych wynika, że po narażeniu ochotników na ETBE o stężeniu 21 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) jedynym objawem działania toksycznego było zwiększenie częstości mrugania powiekami (przez autorów pracy określone jako objaw nieistotny statystycznie). Po narażeniu ochotników na ETBE o większych stężeniach: 106 lub 212 mg/m<sup>3</sup> (25 lub 50 ppm) obserwowano: podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i górnych dróg oddechowych oraz niewielkie zaburzenia funkcji płuc (ze zmianami mierzonych parametrów zbliżonymi do poziomów fizjologicznych). Tylko po narażeniu na ETBE o największym stężeniu (212 mg/m<sup>3</sup>) obserwowane u ochotników objawy działania drażniącego

w postaci dyskomfortu w gardle oraz drogach oddechowych były istotne statystycznie.

Więcej informacji o toksycznym działaniu ETBE pochodzi z doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych. Analiza różnych poziomów narażenia, przy których występowały niekorzystne skutki, wykazuje, że oprócz zmniejszenia przyrostu masy ciała narażanych zwierząt, narządem szczególnie podatnym na działanie związku były u samców nerki oraz – w mniejszym stopniu – wątroba (tab. 16.).

W doświadczeniach krótkoterminowych na zwierzętach, niezależnie od drogi narażenia (dożołądkowej lub inhalacyjnej), notowano, zależny od wielkości dawki (600 ÷ 1800 mg/kg mc./dzień, przez 14 dni), (*de Peyster* i in. 2009) lub stężenia (2090 ÷ 16 720 mg/m<sup>3</sup>, przez 4 tygodnie), (*White* i in. 1995) wzrost względnej masy wątroby i nerek, ale bez zmian histopatologicznych w tych narządach.

Po podprzewlekłym inhalacyjnym narażeniu szczurów na ETBE o stężeniach  $2090 \div 20\,900 \text{ mg/m}^3$  skutkami działania związku były zależne od wielkości stężenia następujące zmiany: zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie mas wątroby i nerek. W nerkach samców notowano także zmiany histopatologiczne. Uszkodzenie nerek było spowodowane gromadzeniem się  $\alpha_2$ -mikroglobuliny w komórkach kanalików proksymalnych (Medinsky i in. 1999).

W 13-tygodniowych doświadczeniach wykonanych u myszy zanotowano zależny od stężenia ( $7315 \div 20\,900 \text{ mg/m}^3$ ) wzrost względnej masy wątroby i zmiany histopatologiczne w niej (po narażeniu na ETBE o stężeniu  $20\,900 \text{ mg/m}^3$ ). Obserwowane zwiększenie poziomu azotu mocznikowego (BUN) we krwi świadczyło także o zaburzeniu funkcji nerek (Medinsky i in. 1999).

Tabela 16.

Proponowane wartości NOAEL i LOAEL dla eteru tert-butyloowo-etylowego (ETBE), (dane na podstawie wyników doświadczeń pochodzących z piśmiennictwa)

Gatunek zwierząt, płęć	Czas narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			LOAEL	Skutki działania toksycznego dla LOAEL	
Narażenie drogą pokarmową i inhalacyjną – doświadczenia krótkoterminowe					
Szczur, ♀ ♂	4 tyg.	$2090 \text{ mg/m}^3$	$8360 \text{ mg/m}^3$	wzrost względnej masy wątroby, spadek liczby leukocytów u ♀	White i in. 1995
Szczur, ♀	28 dni	$1000 \text{ mg/kg/dz.}$	–	bez działania immunotoksycznego	Banton i in. 2011
Szczur, ♂	14 dni	$600 \text{ mg/kg/dz.}$	$1200 \text{ mg/kg/dz.}$	wzrost względnej masy wątroby i nerek	de Peyster i in. 2009
Narażenie drogą inhalacyjną – podawanie wielokrotne					
Szczur, ♀ ♂	13 tyg.	$2090 \text{ mg/m}^3$	$7315 \text{ mg/m}^3$	♂ : zmiany w wątrobie, zaburzenia funkcji nerek.	Wolf i in. 1997
Szczur, ♀ ♂	13 tyg.	–	$2090 \text{ mg/m}^3$	♂ : zaburzenia funkcji nerek ( $\alpha_2$ -mikroglobulina w moczu) ♀ : wzrost masy serca, spadek poziomu bilirubiny w surowicy	Medinsky i in. 1999
Szczur, ♀ ♂	90 dni	–	$2090 \text{ mg/m}^3$	działanie neurotoksyczne: zaburzenia siły przyczepności tylnych kończyn (u ♂) i chwytu kończyn przednich (u ♀)	Dorman i in. 1997
Mysz, ♀	13 tyg.	$2090 \text{ mg/m}^3$	$7315 \text{ mg/m}^3$	♂ : uszkodzenie wątroby i zaburzenia funkcji nerek	Wolf i in. 1997
Mysz, ♀	13 tyg.	–	$2090 \text{ mg/m}^3$	niewielkie zaburzenia układu odpornościowego	Li i in. 2011
Mysz, ♀	13 tyg.	$2090 \text{ mg/m}^3$	$7315 \text{ mg/m}^3$	♂ : zmiany hematologiczne ♀ : wzrost względnej masy wątroby, zaburzenia funkcji nerek	Medinsky i in. 1999
		–	$2090 \text{ mg/m}^3$	♂ : spadek stężenia jonów $\text{Cl}^-$ w surowicy	
Szczur, ♀ ♂	104 tyg.	–	$28 \text{ mg/kg/dz.}$ (♂)	♂ : uszkodzenie nerek (wzrost BUN <sup>a</sup> we krwi)	Suzuki i in. 2012
		–	$46 \text{ mg/kg/dz.}$ (♀)	♀ : wzrost względnej masy nerek	
Szczur, ♂	104 tyg.	–	$1000 \text{ mg/kg/dz.}$	wzrost: względnej masy wątroby, nerek, tarczycy, nadnerczy, jader	Hagiwara i in. 2011

cd. tab. 16.

Gatunek zwierząt, płeć	Czas narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			LOAEL	Skutki działania toksycznego dla LOAEL	
Toksyczność prenatalna – drogą dożołądkową					
Szczur, ♀	5. ÷ 19. dzień ciąży	1000 mg/kg/dz.	–	NOAEL dla matek i płodów	<i>Aso</i> i in. 2013
Szczur, ♀	5. ÷ 19. dzień ciąży	500 mg/kg/dz. 1000 mg/kg/dz.	1000 mg/kg/dz. –	matki: spadek przyrostu masy ciała NOAEL dla płodów	CIT 2004b
Szczur, ♀	5. ÷ 19. dzień ciąży	1000 mg/kg/dz.	–	NOAEL dla matek i płodów	METI 2008b
Królik, ♀	6. ÷ 27. dzień ciąży	300 mg/kg/dz. 1000 mg/kg/dz.	1000 mg/kg/dz. –	matki: spadek przyrostu masy ciała NOAEL dla płodów	<i>Asanto</i> i in. 2011; METI 2008d
Królik, ♀	6. ÷ 27. dzień ciąży	1000 mg/kg/dz.	–	NOAEL dla matek i płodów	METI 2008c
Toksyczność rozrodcza dla samców					
Szczur, ♂	13 tyg.	2090 mg/m <sup>3</sup>	7315 mg/m <sup>3</sup>	uszkodzenie jąder (wzrost odsetka zmienionych splenocytów)	<i>Medinsky</i> i in. 1999
Szczur, ♂	90 dni	6270 mg/m <sup>3</sup>	20900 mg/m <sup>3</sup>	niewielkie zwyrodnienie nabłonka w pęcherzykach nasiennych	METI 2008e
Szczur, ♂	12 tyg.	1000 mg/kg/dz.	–	bez zmian w narządach płciowych	CIT 2003
Szczur, ♂	14 dni	– 600 mg/kg/dz.	600 mg/kg/dz. 1200 mg/kg/dz.	wzrost poziomu estradiolu w osoczu spadek poziomu testosteronu w osoczu	<i>de Peyster</i> i in. 2009
Szczur, ♂	28 dni	16720 mg/m <sup>3</sup>	–	bez zmian	IIT 1991; <i>White</i> i in. 1995
Szczur, ♂	90 dni	20900 mg/m <sup>3</sup>	–	bez zmian	METI 2008e; <i>Medinsky</i> i in. 1999
Mysz, ♂	90 dni	20900 mg/m <sup>3</sup>	–	bez zmian	<i>Medinsky</i> i in. 1999; CIIT 1996b

Objaśnienia:

<sup>a</sup> BUN – azot mocznikowy we krwi (*blood urea nitrogen*).

Po 2-letnich eksperymentach, w których ETBE podawano szczurom w wodzie do picia (o stężeniach 625 ÷ 10 000 ppm, czyli 625 ÷ 10 000 µg/l), zanotowano zależne od wielkości dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała. Po dwóch największych stężeniach ETBE (2500 lub 10 000 ppm w wodzie) stwierdzono ponadto wzrost względnej masy nerek. Po największym stężeniu ETBE u samców obserwowano także zwiększenie stężenia BUN we krwi, a także zaburzenia w gospodarce lipidowej. W doświadczeniu tym za wartość LOAEL można przyjąć najmniejsze stężenie związku w wodzie (625 ppm, czyli 625 µg/l), które powodowało pierwsze objawy uszko-

dzenia nerek i odpowiadało u samców dawce 28 mg/kg mc./dzień, a u samic – 46 mg/kg mc./dzień (*Suzuki* i in. 2012).

Z doświadczeń oceniających wpływ ETBE na rozrodczość samców wynika, że zmiany związane z uszkodzeniem jąder i zwiększeniem liczby zmienionych splenocytów zaobserwowano po narażeniu na ETBE o dużych stężeniach w powietrzu (równych lub większych od 7315 mg/m<sup>3</sup>), na które szczury narażano przez 13 tygodni (*Medinsky* i in. 1999; METI 2008e).

Po dożołądkowym podawaniu ETBE szczurom przez 12 tygodni lub 180 dni w dawkach 5 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień nie zanotowano

wpływu związku na płodność samców i samic (CIT 2003; METI 2008f).

ETBE nie powodował działania embriotoksycznego i teratogennego u szczurów i królików, które były narażone w okresie ciąży na dawki ETBE 30 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień (tab. 11.). U matek notowano jedynie zmniejszenie przyrostu masy ciała (u szczurów i królików) oraz spożycia paszy (u królików) po dawce 1000 mg/kg mc./dzień (tab. 11. i 16.).

Na podstawie wyników badań 2-pokoleniowych, w których szczurom podawano dożłdkowo przez 16 ÷ 18 tygodni dawki 250 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ETBE, notowano jedynie zależny od dawki wzrost względnej masy wątroby i nerek oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała (w pokoleniu F<sub>0</sub>). Po dwóch największych dawkach (500 lub 1000 mg/kg mc./dzień) skutki takie, choć słabiej zaznaczone, obserwowano także w pokoleniu F<sub>1</sub> (CIT 2004a).

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Najwyższe dopuszczalne stężenia eteru tert-butylo-etylowego (ETBE) w powietrzu (wartość NDS i NDSCh) przedstawiono w tabeli 17. Wartości te wyznaczyło tylko kilka państw.

W Belgii oraz w Hiszpanii wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia TLV-TWA przyjęto na poziomie 21 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm), a w Finlandii na poziomie 25 mg/m<sup>3</sup>. W 2001 r. w ACGIH przyjęto za podstawę do ustalenia wartości TLV (*threshold limit value*) dla eteru stężenie 21 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm), na podstawie m.in. obserwacji ludzi i zwierząt.

W 2013 r. ACGIH podwyższyło wartość TLV dla eteru do 105 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm), przyjmując za podstawę normatywu:

- zaburzenia w układzie nerwowym u szczurów narażanych inhalacyjnie na ETBE przez 4 tygodnie oraz wartość NOAEL ustaloną w tym badaniu na poziomie 2090 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm), (*White i in. 1995*)
- zmiany w wątrobie u szczurów narażanych inhalacyjnie na ETBE przez 90 dni oraz wartość NOAEL ustaloną w tym

badaniu na poziomie 2090 mg/m<sup>3</sup> 500 ppm (*Medinsky i in. 1999*)

- podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i górnych dróg oddechowych u ochotników po narażeniu na ETBE o stężeniu 212 mg/m<sup>3</sup> przez 2 h.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, w 2013 r. ACGIH przyjęło stężenie 105 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) za wartość TLV-TWA dla eteru.

Zwiększenie częstości występowania gruczolaków wątroby (guzy niezłośliwe) obserwowano u samców szczurów narażonych inhalacyjnie na ETBE o stężeniu 5000 ppm przez dwa lata (JPEC 2010). Zmian takich nie zanotowano u samic. Po podawaniu dożłdkowym ETBE samcom i samicom szczurów przez 2 lata nie stwierdzono działania rakotwórczego związku. Również wyniki badań działania genotoksycznego związku w warunkach in vivo oraz in vitro dały wyniki ujemne. Na tej podstawie w ACGIH zaliczono związek do grupy A4 rakotwórczości, czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

Zgodnie z rozporządzeniem REACH, dla związku ustalono wartości DNEL – pochodne

poziomy niepowodujące zmian w stanie zdrowia człowieka (GESTIS Substance Database, dostęp: [http://dnel-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/dnel\_en/000000.xml?f=templates\$fn=default.htm\$vid=dneleng:ddbeng\$3.0]):

- dla narażenia inhalacyjnego długotrwałego, działanie miejscowe DNEL: 105 mg/m<sup>3</sup>
- dla narażenia inhalacyjnego długotrwałego, działanie układowe DNEL: 352 mg/m<sup>3</sup>.

Inne wartości DNEL dla eteru umieszczone w bazie ECHA:

- DNEL: 352 mg/m<sup>3</sup> dla toksyczności powtarzanej wyprowadzony z NOAEC ( $UF = 3$ )
- DNEL: 1680; 2800 mg/m<sup>3</sup> dla neurotoksyczności
- DNEL: 105 mg/m<sup>3</sup> dla działania drażniącego na układ oddechowy wyprowadzony z wartości NOAEC = 105 mg/m<sup>3</sup> ( $UF = 1$ )
- DNEL: 6767 mg/kg mc./dzień narażenie przez skórę (z NOAEL,  $UF = 12$ )
- DNEL: 6 mg/kg mc./dzień dla podania drogą pokarmową (z NOAEL,  $UF = 20$ ).

Tabela 17.

Wartości dopuszczalnych stężeń eteru *tert*-butylo-etylowego (ETBE) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2001; 2013; HSDB 2013; RTECS 2013; IUCLID 2000)

Państwo	Wartości NDS		Wartości NDSch		Uwagi
	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	
Belgia (2002)	21	5	–	–	
Finlandia (2011)	25	5	–	–	
Hiszpania (2012)	21	5	–	–	
USA:			–	–	
– ACGIH (2013)	105	25	–	–	A4 <sup>a</sup>

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Grupa A4 rakotwórczości wg ACGIH – związki nieklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS dla eteru *tert*-butylo-etylowego (ETBE) proponujemy przyjęcie wyników badań *Nihlana* i in. (1998a). Ochotnicy byli narażeni inhalacyjnie na ETBE o stężeniach: 21; 106 lub 212 mg/m<sup>3</sup> przez 2 h. Stężenie 212 mg/m<sup>3</sup> ETBE przyjęto za wartość LOAEL, ponieważ po narażeniu na związek o tym stężeniu u

ochotników obserwowano objawy podrażnienia: błon śluzowych oczu, nosa i górnych dróg oddechowych oraz niewielkie zaburzenia funkcji płuc, mieszczące się w granicach wartości fizjologicznych.

Po wprowadzeniu do wzoru przyjętych wartości współczynników niepewności obliczamy wartości NDS ETBE:

$$NDS = \frac{LOAEL}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{212 \text{ mg/m}^3}{1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{212 \text{ mg/m}^3}{2} = 106 \text{ mg/m}^3 \approx 100 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $A = 1$  – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- $B = 1$  – różnice międzygatunkowe i droga podania,

$C = 1$  – współczynnik dla badań przewlekłych (z uwagi na fakt, że działanie drażniące ujawnia się w krótkim czasie od rozpoczęcia narażenia, nie ma potrzeby wprowadzania innej wartości tego współczynnika),



$D = 2$  – zastosowanie wartości LOAEL,  
 $E = 1$  – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych na temat toksyczności oraz potencjalnych długoterminowych skutków narażenia ludzi).

Na podstawie zastosowanych obliczeń zaproponowano przyjęcie stężenia  $100 \text{ mg/m}^3$  eteru tert-butyloowo-etylowego za wartość NDS związku, co jest zgodne z wartością przyjętą w ACGIH oraz z wartością DNEL ( $105 \text{ mg/m}^3$ ) ustaloną przez producentów

ETBE dla zmian miejscowych w drogach oddechowych przy narażeniu inhalacyjnym długotrwałym. Ze względu na działanie drażniące eteru tert-butyloowo-etylowego zaproponowano również przyjęcie wartości NDSCh na poziomie  $200 \text{ mg/m}^3$  oraz oznakowanie związku literą „I” (substancja o działaniu drażniącym). Ze względu na brak danych o wchłanianiu ETBE przez skórę nie ma podstaw do oznakowania normatywu literami „Sk” (substancja wchłania się przez skórę).

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Institut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i błony śluzowe oczu.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i błony śluzowe oczu.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to

niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i błony śluzowe oczu.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

### Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe oraz spojówki oczu.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

## U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu 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, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Ethyl *tert*-butyl ether (2001). ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Ethyl *tert*-butyl ether (2013).
- Amberg A., Rosner E., Dekant W. (2000) Biotransformation and kinetics of excretion of ethyl *tert*-butyl ether in rats and humans. *Toxicol. Sci.* 53, 194–201.
- Asano Y., Ishikura T., Kudoh K., Haneda R., Endoh T. (2011) Prenatal developmental toxicity study of ethyl *tertiary*-butyl ether in rabbits. *Drug Chem. Toxicol.* 34(3), 311–317.
- Aso S., Miyata K., Takakura S., Hoshuyama S., Muroi T., Kusune Y., Ajimi S., Furukawa K. (2014) Prenatal developmental toxicity study of ethyl *tertiary*-butyl ether in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 37(1), 17–24.
- Banton M.I., Peachee V.L., White K.L., Padgett E.L. (2011) Oral subchronic immunotoxicity study of ethyl *tertiary* butyl ether in the rat. *J. Immunotoxicol.* 8(4), 298–304.
- Berger T., Horner C.M. (2003) *In vivo* exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. *Reprod. Toxicol.* 17, 273–281.
- Bernauer U., Amberg A., Scheutzow D., Dekant W. (1998) Biotransformation of <sup>12</sup>C- and 2-<sup>13</sup>C-labeled methyl *tert*-butyl ether, ethyl *tert*-butyl ether, and *tert*-butyl alcohol in rats: identification of metabolites in urine by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance and gas chromatography/mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.* 11, 651–658.
- CCRIS, Chemical Carcinogenesis Research Information System (2013).
- CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1996a) Ethyl *tertiary* butyl ether (ETBE): ninety-day vapor inhalation toxicity study in Fischer 344 rats. Chemical Industry Institute of Toxicology final report 95029 for ARCO Chemical Company, PA, Research Triangle Park, NC [cyt. za: de Peyster 2010].
- CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1996b) Ethyl *tertiary* butyl ether (ETBE): ninety-day vapor inhalation toxicity study in CD-1 mice. Chemical Industry Institute of Toxicology final report 95030 for ARCO Chemical Company, PA, Research Triangle Park, NC [cyt. za: de Peyster 2010].
- CIT, Centre Industry de Toxicologie (2003) Ether *tertiary* butyl ether (ETBE), CAS nr 637-92-3: reproduction/developmental toxicity dose-range finding/probe study by the oral (gavage) route in two strains of rat. CIT Study nr 24168 RSR. Unpublished study for Totalfinaelf on behalf of the ETBE Producers' Consortium, Evreux, France [cyt. za: de Peyster 2010].
- CIT, Centre Industry de Toxicologie (2004a) Ether *tertiary* butyl ether (ETBE): Two-generation study (reproduction and fertility effects) by the oral route (gavage) in rat. CIT Study nr 24859 RSR. Unpublished study for Totalfinaelf on behalf of the ETBE Producers' Consortium, Evreux, France [cyt. za: de Peyster 2010].
- CIT, Centre Industry de Toxicologie (2004b) Ether *tertiary* butyl ether (ETBE): Prenatal developmental toxicity study by the oral route (gavage) in rats. CIT Study nr 24860 RSR. Unpublished study for Totalfinaelf on behalf of the ETBE Producers' Consortium, Evreux, France [cyt. za: de Peyster 2010].
- de Peyster A. (2010) Ethyl *t*-butyl ether: review of reproductive and developmental toxicity. *Birth Defects Res. (Part B)* 89, 239–263.
- de Peyster A., Stanard B., Westover C. (2009) Effect of ETBE on reproductive steroids in male rats and rat Leydig cell cultures. *Toxicol. Lett.* 190, 74–80.
- Dekant W., Bernauer U., Rosner E., Amberg A. (2001a) Biotransformation of MTBE, ETBE, and TAME after inhalation or ingestion in rats and humans. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 102, 29–71, discussion 95–109.

- Dekant W., Bernauer U., Rosner E., Amberg A. (2001b) Toxicokinetics of ether used as fuel oxygenates. *Toxicol. Lett.* 124, 37–45.
- Dorman D.C., Struve M.F., Wong B.A., Morgan K.T., Janszen D.B., Gross E.B., Bond J.A. (1997) Neurotoxicological evaluation of ethyl tertiary-butyl ether following subchronic (90-day) inhalation in the Fischer 344 rat. *J. Appl. Toxicol.* 17(4), 235–242.
- Drogos D.L., Diaz A.F. (2002) Appendix A: physical properties of fuel oxygenates and additives. [W:] Oxygenates in gasoline: environmental aspects. [Red.] A.F. Diaz, D.L. Drogos. Washington, D.C., American Chemical Society/Oxford University Press 258–279 [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- Durand M.L., Dietrich A.M. (2007) Contributions of silane cross-linked PEX pipe to chemical/solvent odours in drinking water. *Water Sci. Technol.* 55(5), 153–160 [cyt. za: Toxicological Review ... 2009].
- Fujii S., Yabe K., Furukawa M., Matsuura M., Aoyama H. (2010) A one-generation reproductive toxicity study of ethyl tertiary butyl ether in rats. *Reprod. Toxicol.* 30; 414–421.
- Gudi R., Brown C.M. (2002) *In vivo-in vitro* rat peripheral lymphocyte sister chromatid exchange assay in gasoline RTBE vapour condensate. Bio-Reliance under control Huntingdon Life Sciences, Rockville, MD. AA40NY.130.BTL, Sponsor 006129. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- Hagiwara A., Doi Y., Imai N., Nakashima H., Ono T., Kawabe M., Furukawa F., Tamano S., Nagano K., Fukushima S. (2011) Medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay of ethyl tertiary-butyl ether in rats. *Toxicology* 289, 160–166.
- Hong J.-Y., Wang Y.-Y., Bondoc F.Y., Lee M., Yang C.S., Hu W.-Y., Pan J. (1999) Metabolism of methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes and heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6 as a major catalyst. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 160, 43–48.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2013) National Library of Medicine, Bethesda, Maryland.
- Huntingdon Life Sciences (2002) Gasoline ETBE vapour condensate: a 13-week whole-body inhalation toxicity study in rats with neurotoxicity assessments and 4-week in vitro genotoxicity and immunotoxicity assessments. Huntingdon Life Sciences under contract to American Petroleum Institute, East Millstone, NJ, Study No. 00-6129, Sponsor No. 211-ETBE-S. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review ... 2009].
- IIT Research Institute (Illinois Institute of Technology Research Institute) (1991) Four-week inhalation toxicity study of ethyl tert-butyl ether (ETBE) in rats. IIT Research Institute, Life Sciences Research under contract to Amoco Corporation, Chicago, IL; Study No. 1544. Unpublished report [cyt. za: de Peyster 2010].
- IIT Research Institute (Illinois Institute of Technology Research Institute) (1989) Acute dermal toxicity study of ethyl tert-butyl ether (ETBE) in rabbits. IIT Research Institute, Life Sciences Research under contract to Amoco Corporation, Chicago, IL; Study No. 1495. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- Institut Pasteur de Lille (1992a) Recherche de mutagenicite sur *Salmonella typhimurium* His selon la technique de BN Ames. Report IPL-R 920506 for Total Raffinage Distribution, 25 May [cyt. za: McGregor 2007].
- Institut Pasteur de Lille (1992b) Etude de l'activite genotoxique par la technique du micronucleus chez la souris sur le produit ether ETBE. Report IPL-R 921009 for Total Raffinage Distribution, 30 October [cyt. za: McGregor 2007].
- IUCLID (2000) IUCLID Dataset, 2-ethoxy-2-methylpropane. European Commission, European Chemical Bureau.
- Johanson G., Nihlén A., Löf A. (1995) Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. *Toxicol. Lett.* 82/83, 713–718.
- JPEC, Japanese Petroleum Energy Center (2010) Micronucleus tests and carcinogenicity studies with ETBE (cyt. za ACGIH 2013).
- Li Q., Kobayashi M., Inagaki H., Hirata Y., Hirata K., Shimizu T., Wang R.S., Suda M., Kawamoto T., Nakajima T., Kawada T. (2011) Effects of subchronic inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether on splenocytes in mice. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 24(4), 837–847.
- LOTOS (2009) Raport roczny 2009. Dostępny on-line: [www:2009.raportroczny.lotos.pl/index.php?option=content&view=article&id=305&Itemid=288&lang=pl].
- Maltoni C., Belpoggi F., Soffritti M., Minardi F. (1999) Comprehensive long-term experimental project of carcinogenicity bioassays on gasoline oxygenated additives: plan and first report of results from the study on ethyl-tertiary-butyl ether (ETBE). *Eur. J. Oncol.* 4; 493–1508 [cyt. za: McGregor 2007; Toxicological Review ... 2009].

- Manson C.E. (2002) Satellite procedure gasoline ETBE vapour condensate rat micronucleus test. Huntingdon Life Sciences under contract to American Petroleum Institute, East Millstone, NJ, Study No. 00-6129, ERC Report No. APT 007/022682. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review ... 2009].
- Marsh D.F., Leake C.D. (1950) Comparative anaesthetic activity of the aliphatic ethers. *Anesthesiology* 11; 455–1463.
- MB Research Laboratories, Inc. (Millenium Bioresearch Research Laboratories) (1988 a) Single dose oral toxicity in rats/LD<sub>50</sub> in rats. MB Research Laboratories, Inc. under contact to ARCO Chemical Company, Spinnerstown, PA; Laboratory Project ID MB 88-9137A. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- MB Research Laboratories, Inc. (Millenium Bioresearch Research Laboratories) (1988 b) Acute dermal toxicity in rabbits/LD<sub>50</sub> in rabbits. MB Research Laboratories, Inc. under contact to ARCO Chemical Company, Spinnerstown, PA; Laboratory Project ID MB 88-9107B. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- MB Research Laboratories, Inc. (Millenium Bioresearch Research Laboratories) (1988 c) Primary dermal irritation in rabbits. MB Research Laboratories, Inc. under contact to ARCO Chemical Company, Spinnerstown, PA; Laboratory Project ID MB 88-9107C. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- MB Research Laboratories, Inc. (Millenium Bioresearch Research Laboratories) (1988 d) Eye irritation in rabbits. MB Research Laboratories, Inc. under contact to ARCO Chemical Company, Spinnerstown, PA; Laboratory Project ID MB 88-9107D. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].
- McGregor D. (2007) Ethyl tertiary-butyl ether: A toxicological review. *Crit. Rev. Toxicol.* 37, 287–312.
- Medinsky M.A., Wolf D.C., Cattley R.C., Wong B., Janszen D.B., Farris G.M., Wright G.A., Bond J.A. (1999) Effects of thirteen-week inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether on Fischer-344 rats and CD-1 mice. *Toxicol. Sci.* 51, 108–118.
- METI, Ministry of Economy, Trade and Industry (2008a) Single generation oral toxicity study in rats. [W:] Risk Assessment of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). Full report in Japanese can be accessed through the Japan Petroleum Energy Center website [cyt. za: *de Peyster* 2010].
- METI, Ministry of Economy, Trade and Industry (2008b) Prenatal developmental toxicity test in rats. [W:] Risk Assessment of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). Full report in Japanese can be accessed through the Japan Petroleum Energy Center website [cyt. za: *de Peyster* 2010].
- METI, Ministry of Economy, Trade and Industry (2008c) Preliminary prenatal developmental toxicity test in rabbits. [W:] Risk Assessment of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). Full report in Japanese can be accessed through the Japan Petroleum Energy Center website [cyt. za: *de Peyster* 2010].
- METI, Ministry of Economy, Trade and Industry (2008d) Final prenatal developmental toxicity test in rabbits. [W:] Risk Assessment of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). Full report in Japanese can be accessed through the Japan Petroleum Energy Center website [cyt. za: *de Peyster* 2010].
- METI, Ministry of Economy, Trade and Industry (2008e) 90-day repeated inhalation toxicity test in rats. [W:] Risk Assessment of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). Full report in Japanese can be accessed through the Japan Petroleum Energy Center website [cyt. za: *de Peyster* 2010].
- METI, Ministry of Economy, Trade and Industry (2008f) 180-day repeated oral toxicity test in rats. [W:] Risk Assessment of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). Full report in Japanese can be accessed through the Japan Petroleum Energy Center website [cyt. za: *de Peyster* 2010].
- Montgomery C.R. (1994) n-Octanol/water partition co-efficient (K<sub>ow</sub>) for ethyl tertiary butyl ether (ETBE) at 25°C +/- 1°C. Biodevelopment Laboratories, inc. under contract to ARCO Chemical Company, Cambridge, M.A., Project Identification 57374-2. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review ... 2009].
- Nagano K., Nishizawa T., Yamazaki K., Noguchi T., Hagiwara A., Nishimaki F., Iida S., Komiya K., Fukushima S. (2011) Hepatotumorigenicity of ethyl tertiary-butyl ether (ETBE) by inhalation exposure but not oral administration in F344 rats. SOT, Annual Meeting, 332.
- Neste Oil (2013) Safety data sheet, ETBE (Ethyl tert-butyl ether), ETBEZ. 07.02.2013, Finland.
- Nihlén A., Löf A., Johanson G. (1995) Liquid/air coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl methyl ether, and t-butyl alcohol. *J. Expo Anal. Environ. Epidemiol.* 5(4), 573–582 [cyt. za: Toxicological Review ... 2009].
- Nihlén A., Löf A., Johanson G. (1998a) Controlled ethyl tert-butyl ether (ETBE) exposure to male

- volunteers. II. Acute effects. *Toxicol. Sci.* 46, 143–150.
- Nihlén A., Löf A., Johanson G. (1998b) Controlled ethyl tert-butyl ether (ETBE) exposure to male volunteers. I. Toxicokinetics. *Toxicol. Sci.* 46, 1–110.
- ORLEN S.A. (2010) Karta charakterystyki, benzyny silnikowe bezołowiowe, 25.11.2010.
- ORLEN w liczbach (2010), dostępny on-line: [www: raportroczny.orlen.pl/pub/files/PL\_2010/ORLEN\_w\_liczbach\_PL.pdf].
- Pharmakon Europe (1994a) Test article: ETBE. Test to elevate sensitising potential in the guinea pig. Pharmakon Europe, Luxemburg. Report No. 76393 for Elf Aquitaine [cyt. za: *Tiesjema, Baars* 2009].
- Pharmakon Europe (1994b) Test article: ETBE. *Salmonella typhimurium*/mammalian microsome plate incorporation assay (Ames test). Report nr 76593 for Elf, 18 April [cyt. za: *McGregor* 2007].
- Roudabush R.L. (1966) Toxicity and health hazard summary. Laboratory of Industrial Medicine of Eastman Kodak Company, Rochester, NY, ACC nr 907320; Lab nr 59-516. Unpublished report [cyt. za: *Toxicological Review...* 2009].
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2013) National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.
- Sax N.I. (1963) Dangerous properties of industrial materials. 2<sup>nd</sup> ed. Reinhold Publishing Corporation, New York.
- Suzuki M., Yamazaki K., Kano H., Aiso S., Nagano K., Fukushima S. (2012) No carcinogenicity of ethyl tertiary-butyl ether by 2-year oral administration in rats. *J. Toxicol. Sci.* 37(6), 1239–1246.
- Tiesjema B., Baars A.J. (2009) Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. Appendix A7: Ethyl-tertiary-butylether (ETBE). RIVM Report 711701092/2009, 49-57. National Institute for Public Health and the Environment, RIVM 2009.
- Toxicological Review of ethyl tertiary butyl ether (CAS nr 637-92-3) (2009). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. EPA. IRIS, Toxicological review of ethyl tertiary butyl ether (ETBE), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-08/019A. Dostęp on-line: [http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?id=199331].
- UBTL, Utah Biomedical Testing Laboratory, Inc. (1994) Twenty-eight (28) day dermal toxicity in rats administered test article F-266. UBTL, Inc. under contract to ARCO, Salt City, UT; UBTL Study nr 66894, Protocol No. ATX-92-0114, 1-174. Unpublished report [cyt. za: *de Peyster* 2010; *Toxicological Review ...* 2009].
- Vegnes J.S. (1995) Ethyl tertiary butyl ether: *in vitro* chromosome aberrations assay in Chinese hamster ovary cells. Bush Run Research Center, Union Carbide Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Export, PA, Laboratory Project ID 94N1425. Unpublished report [cyt. za: *Toxicological Review...* 2009; *McGregor* 2007].
- Vegnes J.S., Kubena M.F. (1995a) Ethyl tertiary butyl ether: bone marrow micronucleus test in mice. Bush Run Research Center, Union Carbide Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Export, PA, Laboratory Project ID 94N1426. Unpublished report [cyt. za: *Toxicological Review...* 2009].
- Vegnes J.S., Kubena M.F. (1995b) Ethyl tertiary butyl ether: mutagenic potential in the CHO/HGPRT forward mutation assay. Bush Run Research Center, Union Carbide Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Export, PA, Laboratory Project ID 94N1424. Unpublished report [cyt. za: *Toxicological Review...* 2009; *McGregor* 2007].
- Vetrano K.M. (1993) Final report to ARCO Chemical Company on the odor and taste threshold studies performed with methyl tertiary-butyl ether (MTBE) and ethyl tertiary-butyl ether (ETBE). TRC Environmental Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Windsor, CT, Project 13442-M31. Unpublished report [cyt. za: *Toxicological Review...* 2009].
- Weng Z., Suda M., Ohtani K., Mei N., Kawamoto T., Nakajima T., Wang R.S. (2013) Subchronic exposure to ethyl tertiary butyl ether resulting in genetic damage in Aldh2 knockout mice. *Toxicology* 311(3), 107–114.
- Weng Z., Suda M., Ohtani K., Mei N., Kawamoto T., Nakajima T., Wang R.-S. (2012) Differential genotoxic effects of subchronic exposure to ethyl tertiary butyl ether in the livers of Aldh2 knockout and wild-type mice. *Arch. Toxicol.* 86, 675–682.
- White K.L. (2002) Immunotoxicological evaluation of gasoline ETBE vapour condensate in female Sprague-Dawley rats using the plaque forming cell assay. ImmunoTox, Inc. under contract to Huntingdon Life Sciences, Richmond, VA. Project nr ITI

901. Unpublished report [cyt. za: Toxicological Review... 2009].

White R.D., Daughtrey W.C., Wells M.S. (1995) Health effects on inhaled tertiary amyl methyl ether end ethyl tertiary butyl ether. Toxicol. Lett. 82/83, 719–724.

Wolf D.C., Wong B., Medinsky M.A., Bond J.A. (1997) Cell proliferation in F344 rat kidney and CD-1 mouse liver following inhalation of ethyl tertiary butyl ether (ETBE). SOT, Annual Meeting, 338.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. (1992) *Salmonella* mutagenicity tests.

V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 19 (suppl. 21), 2–141 [cyt. za: CCRIS 2013; Toxicological Review ... 2009; McGregor 2007].

## Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

BUN	azot mocznikowy we krwi (ang.: <i>blood urea nitrogen</i> )	MCV	wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (ang.: <i>mean corpuscular volume</i> )
ETBE	eter <i>tert</i> -butylowo-etylowy	MPD	2-metylo-1,2-propandiol
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość oddechowa pierwszosekundowa (ang.: <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )	MTBE	eter <i>tert</i> -butylowo-metylowy
FVC	natężona pojemność życiowa (ang.: <i>forced vital capacity</i> )	NK	komórki NK (ang.: <i>natural killer</i> – naturalni zabójcy)
HBA	kwas 2-hydroksyizomasłowy (2-hydroksy-maślan)	SD	Sprague-Dawley (szczep szczurów)
MCHC	średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach (ang.: <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i> )	TBA	<i>tert</i> -butanol (alkohol <i>tert</i> -butylowy)
		TLV	najwyższe dopuszczalne stężenia (USA), (ang.: <i>threshold limit value</i> )
		VC	pojemność życiowa (ang. <i>vital capacity</i> )