

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

Pentanal

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 118 mg/m³

NDSCh: 300 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.11.2006

Słowa kluczowe: pentanal, aldehyd walerianowy, substancja drażniąca, narażenie zawodowe, NDS.

Key words: pentanal, valeraldehyde, irritant, occupational exposure, OEL.

Pentanal (aldehyd walerianowy) jest bezbarwną, lotną cieczą o charakterystycznym, gryzącym zapachu stosowaną jako półprodukt w reakcjach chemicznych, przy produkcji alkoholi, kwasów, estrów, amin i innych związków organicznych, a ponadto: modyfikator polimerów, przyspieszacz wulkanizacji, a także monomer dla żywic acetalowych. Pentanal jest również powszechnie używany jako składnik naturalnych i sztucznych aromatów nadający produktom główną nutę zapachową.

Narażenie na pentanal następuje drogą oddechową, pokarmową oraz przez skórę. Związek i jego pary mogą wywoływać podrażnienia skóry, oczu, nosa oraz układu oddechowego. Narażenie na pary związku o dużym stężeniu może spowodować: nudności, wymioty i ból głowy. Pentanal wykazuje słabą toksyczność ostrą. Nie zaobserwowano reakcji uczuleniowej w testach przeprowadzonych na świnkach morskich. Nie ma danych na temat narażenia przewlekłego ludzi i zwierząt na działanie pentanal.

Pentanal nie wykazywał działania mutagennego u *S. typhimurium* szczepów: TA100, TA1535, TA97, TA98 i TA1537, nie zaobserwowano także wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach. Wyniki negatywne uzyskano również w testach naprawy

* Wartości normatywów pentanal są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia pentanal w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2007, nr 1(51).

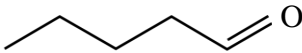
DNA z zastosowaniem: *B. subtilis* oraz *S. typhimurium* szczepu TA1535, a także w teście pęknięć DNA bakteriofaga PM2. Wynik pozytywny uzyskano natomiast w teście pęknięć DNA na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) oraz w teście mutacji pierwotnych z zastosowaniem komórek płuc chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej. W teście na nieplanową syntezę DNA (UDS) uzyskano wynik pozytywny na szczurzych hepatocytach, negatywny zaś na ludzkich hepatocytach. Powyższe wyniki nie wykluczają zatem możliwości genotoksycznego działania pentanalu. Nie znaleziono danych na temat odległych skutków działania pentanalu na zwierzęta i na ludzi.

Efektym krytycznym toksyczności tego związku jest działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz skórę. Wobec braku obserwacji dotyczących skutków narażenia ludzi na pentanal, a także braku prac opisujących skutki narażenia przewlekłego u zwierząt, wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) obliczono na podstawie toksyczności ostrej. Najmniejsze wartości RD_{50} wynoszą 1121 ppm (3946 mg/m^3) u myszy szczepu Swiss-Webster. Na podstawie wartości RD_{50} oraz współczynnika 0,03 proponuje się przyjęcie wartości NDS pentanalu wynoszącej 118 mg/m^3 i wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) wynoszącej 300 mg/m^3 oraz oznakowanie związku literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka pentanalu (Hawley's... 1993; Patty's... 2001; ICSC 2002; Sax's... 2004; HSDB 2005; ACGIH 2006):

– wzór sumaryczny	$C_5H_{10}O$
– wzór strukturalny	
– nazwa chemiczna	n-pentanal
– numer CAS	110-62-3
– numer RTECS	YV3600000
– numer WE	203-784-4
– synonimy:	aldehyd walerianowy, aldehyd amyłowy, valeraldehyde, valeric aldehyde, n-valeric aldehyde, valerianic aldehyde, valeric acid aldehyde, valerylaldehyde, amył aldehyde, butyl formal i valeral.

Pentanal nie znajduje się w wykazach substancji stwarzających zagrożenie zamieszczonych w załączniku VI do Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 127/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz UE L 353 z dnia 31.12.2008 r.).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne pentanal (Patty's... 2001; The Merc... 2001; ICSC 2002; Sax's... 2004; CHEMINFO 2005; HSDB 2005; ACGIH 2006;):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna ciecz o charakterystycznym, gryzącym zapachu
– masa cząsteczkowa	86,13
– temperatura topnienia	-91,5 °C
– temperatura wrzenia	103 °C
– prężność par	3,4 kPa (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	3
– stężenie par nasyconych w powietrzu	6,6% (w temp. 25 °C)
– lepkość	0,54 mPa/s (w temp. 20 °C)
– gęstość	0,81 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	1,4 g/100 ml (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w rozpuszczalnikach:	etanolu, eterze etylowym, glikolu propylenowym
– temperatura zapłonu	12,2 °C (metoda tygła otwartego) i 6 °C (metoda tygła zamkniętego)
– temperatura samozapłonu	222 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda jako log Pow	1,31
– granice wybuchowości	dolna 1,4%, górna 7,2%
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 1013 hPa):	1 mg/m ³ ≈ 0,284 ppm i 1 ppm ≈ 3,52 mg/m ³ .

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Pentanal jest otrzymywany przez destylację walerianianu wapnia i mrówczanu wapnia, redukcję kwasu walerianowego, utlenianie alkoholu arylowego, a także przez hydroformylowanie butenu. W celu uzyskania naturalnych aromatów pentanal może być produkowany z pentanolu w enzymatycznym procesie biotechnologicznym z wykorzystaniem metylotroficznych drożdży *Pichia pastoris* (HSDB 2005; NTP 2005).

Pentanal jest używany jako półprodukt w reakcjach chemicznych podczas produkcji: alkoholi, kwasów, estrów, amin i innych związków organicznych (Celanese 2003). Jako substrat w syntezie organicznej pentanal ulega utlenieniu do kwasu walerianowego i aminacji do 1-aminopentanu (NTP 2005). Pentanal jest powszechnie używany jako składnik naturalnych i sztucznych aromatów nadający produktom główną nutę zapachową (owocową lub orzechową). Wchodzi również w skład olejku różanego używanego do aromatyzowania żywności, napojów oraz tytoniu do żucia (NTP 2005; HSDB 2005). Jest on ponadto stosowany jako modyfikator polimerów, przyspieszacz wulkanizacji oraz w syntezie żywic jako monomer dla żywic acetalowych (Patty's... 2001; The Merc... 2001; HSDB 2005; NTP 2005; ACGIH 2006).

Produkcja pentanal w USA w 1972 r. wynosiła 0,454 t, a w 1976 r. 2,27 t. W latach 80. zaobserwowano gwałtowny wzrost produkcji tej substancji, a obecnie aldehyd ten należy do grupy związków, których roczna produkcja w Stanach Zjednoczonych wynosi 450 t (HSDB 2005; NTP 2005).

Narażenie na pentanal następuje drogą oddechową, pokarmową oraz w kontakcie ze skórą. Według danych zebranych przez NIOSH w latach 1981-1983, 1557 pracowników (w tym 276 kobiet) było potencjalnie narażonych na ten związek. Dane te nie zawierają jednak informacji o wielkości i czasie narażenia (NTP 2005; NOES). Niewiele jest danych ilościowych na temat stężenia pentanal występującego na stanowiskach pracy, choć zebrane informacje wskazują na niewielkie wartości jego stężeń. Badania poziomu lotnych związków organicznych uwalniających się w zakładzie meblarskim w Homecrest Industries w miejscowości Wadena w stanie Minnesota wykazały w powietrzu środowiska pracy obecność pentanal o niewielkim stężeniu 0,03 ppm (0,1 mg/m³), (HETA 1995).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych (DL₅₀ i LC₅₀)

Gatunek zwierząt	Wartość narażenia	Droga/sposób narażenia	Piśmiennictwo
Szczur	3200 mg/kg m.c. DL ₅₀	pokarmowa	Eastman... 1991; Celanese 2003
Szczur	4590 mg/kg m.c. DL ₅₀	pokarmowa	Smith i in., 1969
Mysz	6400 mg/kg m.c. DL ₅₀	pokarmowa	Eastman... 1991; RTECS 2006; Opdyke 1979
Szczur	400 mg/kg m.c. DL ₅₀	dootrzewnowo	Eastman... 1991, RTECS (2006)
Mysz	200 mg/kg m.c. DL ₅₀	dootrzewnowo	RTECS (2006)
Świnka morska	20 g/kg m.c. DL ₅₀	dermalna	Opdyke 1979
Królik	4890 mg/kg m.c. DL ₅₀	dermalna	Smith i in. 1969
Królik	4850 mg/kg m.c. DL ₅₀	dermalna	Celanese 2003
Królik	4050 mg/kg m.c. DL ₅₀	dermalna	RTECS (2006)
Szczur	14,08 mg/dm ³ padnięcia zwierząt 3/6; 4 h	oddechowa, przez nos	Smith i in. 1969
Szczur	14 mg/dm ³ LC ₅₀ ; 4 h	oddechowa, całe ciało	RTECS 2006
Szczur	14,3 mg/ dm ³ LC ₅₀ ; 4 h	oddechowa	Celanese 2003

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre i przedłużone

Pentanal i jego pary mogą wywoływać podrażnienia skóry, oczu, nosa oraz układu oddechowego. Narażenie na pary związku o dużej stężeniu aldehydu może powodować: nudności, wymioty i ból głowy (Eastman... 1991, cyt. za NTP 2005). Nie zaobserwo-

wano działania uczulającego pentanal. Wynik 48-godzinnego testu płatkowego z zastosowaniem 2-procentowego roztworu pentanal w parafinie przeprowadzonym na ochotnikach był ujemny, jak również nie zaobserwowano reakcji uczuleniowej u 22 ochotników w teście maksymalizacji z zastosowaniem pentanal o tym stężeniu (*Opdyke* 1979).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych informujących o badaniach toksyczności przewlekłej pentanal u ludzi.

Badania epidemiologiczne

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie informacji na temat przeprowadzonych badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na pentanal.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości dawek letalnych pentanal przedstawiono w tabeli 1. Pentanal wykazuje słabą toksyczność ostrą. Dawka letalna DL_{50} pentanal dla szczura podana drogą pokarmową wynosi 4590 mg/kg m.c. (5,66 ml/kg). Wartość DL_{50} tego aldehydu podana na skórę królika wynosi 4890 mg/kg m.c. (6 ml/kg). Maksymalny czas, po którym nie zaobserwowano padnięć zwierząt po narażeniu inhalacyjnym na stężone pary pentanal, wynosi 15 min. Szczury narażano inhalacyjnie na aldehyd walerianowy o stężeniu 14,08 mg/dm³ (4000 ppm) przez 4 h i zaobserwowano padnięcie 3 z 6 zwierząt (*Smyth* i in. 1969).

Pentanal wywoływał lekkie podrażnienie skóry u królików po naniesieniu 0,01 ml na skórę/24 h, natomiast silne podrażnienie po podaniu 0,6 ml aldehydu/24 h (*Smyth* i in. 1969; 1962; *Opdyke* 1979). Silne podrażnienie skóry zaobserwowano także u świnek morskich po 24-godzinnym narażeniu dermalnym na pentanal o stężeniu 1-procentowym (Eastmann 1991; *Opdyke* 1979). Pentanal działa również drażniąco na oczy. Silne podrażnienie wystąpiło po podaniu 0,1 ml pentanal/24 h (*Opdyke* 1979). Po wprowadzeniu 1 kropli zarówno nierozcieńczonego aldehydu, jak i jego 50-procentowego roztworu w glikolu propylenowym, zaobserwowano natychmiastowe podrażnienie oraz uszkodzenie rogówki (Eastman 1991; *Smyth* i in. 1969; 1962).

Wynik standaryzowanych testów uczuleniowych przeprowadzonych na świnkach morskich był ujemny (0/5).

W badaniach toksyczności porównawczej myszy, świnki morskie oraz króliki narażano inhalacyjnie na aerozol 13 aldehydów alifatycznych nasyconych i nienasyconych przez 10 h lub do czasu padnięcia zwierząt. Wyniki eksperymentu przedstawiono w tabeli 2. Spośród 50 myszy, 20 świnek morskich i 5 królików narażanych na aerozol pentanal o stężeniu 2359 mg/m³ zaobserwowano padnięcie 2 myszy w trakcie narażenia, a po jego zakończeniu padnięcie 2 myszy i 5 świnek morskich. Wszystkie aldehydy wykazywały w tym eksperymencie działanie drażniące na drogi oddechowe. Zaobserwowano obrzęk i przekrwienie płuc oraz obecność płynu w jamie opłucnej u wszystkich

narażanych zwierząt. U zwierząt, które padły w wyniku narażenia, wystąpiło ponadto powiększenie wątroby i obecność płynu w jamie otrzewnej. Autorzy pracy przypuszczają, że toksyczność inhalacyjna nasyconych aldehydów alkilowych zmniejsza się w miarę wydłużania oraz zwiększania stopnia nasycenia łańcucha węglowego (*Salem, Cullumbine* 1960). Zależność struktura-aktywność opisano między budową lotnych związków organicznych, w tym również aldehydów, a działaniem drażniącym, wskaźnikiem RD₅₀ (*Alarie i in.* 1998).

Badania w warunkach *in vitro* przeprowadzone na komórkach nabłonkowych żyły pepowinowej wykazały brak cytotoksycznego działania pentanal. Jednocześnie obserwowano cytotoksyczność dla szeregu aldehydów, która zwiększała się w miarę wzrastania stopnia nienasycenia, jak również wydłużania łańcucha węglowego (*Kaneko i in.* 1988).

Wyniki porównania toksyczności ostrej po narażeniu inhalacyjnym zamieszczono w tabeli 2. (*Salem, Cullumbine* 1960). Tabela zawiera również inne wartości toksyczności ostrej zebrane na podstawie dostępnych baz danych.

W celu ustalenia wartości RD₅₀ (zmniejszenie szybkości oddychania o 50%) myszy rasy B6C3F1 i Swiss-Webster narażano na pentanal. Grupy 3 ÷ 4 zwierząt narażano inhalacyjnie przez 10 min na pentanal o zakresie stężeń 2640 ÷ 14800 mg/m³ (750 ÷ 4200 ppm). Wartość RD₅₀ u myszy szczepu B6C3F1 wyniosła 4189 mg/m³ (1190 ppm), a u myszy szczepu Swiss-Webster – 3946 mg/m³ (1121 ppm), (*Stienhagen, Barrow* 1984).

Tabela 2.

Porównanie toksyczności wybranych aldehydów wraz z obowiązującymi w Polsce wartościami normatywnych higienicznych (*Salem, Cullumbine* 1960; *Smyth i in.* 1969; *Stienhagen, Barrow* 1984; RTECS 2006; DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833 z późn. zm.)

Aldehyd		Średnia dawka śmiertelna, mg/min/m ³ · 10 ⁵			Średnie stężenie, mg/m ³	CL ₅₀ , mg/m ³	DL ₅₀ , mg/kg.m.c			RD ₅₀ , mg/m ³	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	NDSP, mg/m ³	Oznaczenie
		mysz	świnka morska	królik			szczur inh.	szczur per os	królik Sk					
Formaldehyd	parę	–	–	–	19		800	220						A, C, Ft, Sk
	aerozol	–	–	–	20	578	100	270	3,94	0,5	1	–		
Akroleina	parę	0,7	1,3	1,4	5225									C, Sk
	aerozol	0,6	1,1	1,2	4624	18	26	200	2,36	0,05	0,1	–		
Aldehyd krotonowy	parę	1,1	2,0	1,9	2925									I, Sk
	aerozol	1,7	2,3	2,1	2663	870	80	323	10,2	6	12	–		
Acetaldehyd	parę	4,8	4,9	4,8	5887									Ft, I
	aerozol	3,3	6,9	3,9	2151	23 940	1930	3540	5121	5	–	45		
Propionaldehyd	aerozol	7,9	–	7,4	2868	brak danych	1410	2460	4863	–	–	–	–	–
Izobutyraldehyd	aerozol	14,5	26,2	22,7	8967	brak danych	2810	7130	8867	100	–	–	–	–
Butyraldehyd	aerozol	26,7	–	24,1	7823	18 860	2490	2884	2994	–	–	–	–	–
Pentanal	aerozol	–	–	–	2359	14 000	4590	4890	3946	–	–	–	–	–
Izopentanal	aerozol	–	–	–	6176	30 860	5165	brak	2665	–	–	–	–	–

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej pentanal u zwierząt.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Wyniki testów genotoksyczności pentanal zamieszczono w tabeli 3. Aldehyd ten nie wykazywał działania mutagennego u *S. typhimurium* szczepów: TA100, TA1535, TA97, TA98 i TA1537 zarówno z aktywacją, jak i bez aktywacji metabolicznej (NTP 1988; Florin i in. 1980; Sasaki, Endo 1978). Nie zaobserwowano również wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w teście przeprowadzonym na ludzkich limfocytach bez aktywacji metabolicznej (Obe, Beek 1979), choć Tucker i in. (1993) uznali wynik ten za niewystarczający do właściwej oceny tego testu. Wyniki negatywne uzyskano także w testach naprawy DNA: na *B. subtilis* oraz na *S. typhimurium* szczepu TA1535 (test umu) z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej (Ono i in. 1991; Matsui i in. 1989), a także w teście do oceny pojedynczych i podwójnych pęknięć nici DNA w DNA bakteriofaga PM2 (Becker i in. 1996). Zwiększenie częstości występowania pojedynczych pęknięć nici DNA, w zależności od wielkości stężenia pentanal, zaobserwowano natomiast po przeprowadzeniu testu oceny pęknięć nici DNA na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), (Marinari i in. 1984). W teście na nieplanową syntezę DNA (UDS) uzyskano wynik pozytywny w szczurzych hepatocytach, negatywny zaś w hepatocytach ludzkich (Martelli i in. 1994). Zwiększenie częstości mutacji wraz ze wzrostem zastosowanego stężenia zaobserwowano w teście mutacji pierwotnych przeprowadzonym na komórkach płuc chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej (Brambilla i in. 1989). Przedstawione wyniki nie wykluczają zatem możliwości genotoksycznego działania pentanal.

Tabela 3.

Wyniki testów badań mutagenności i genotoksyczności pentanal

Typ testu	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	–	–	Florin i in. 1980
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA97 i TA98	–	–	NTP 1988
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	–	–	Sasaki, Endo 1978
SCE, wymiany chromatyd siostrzanych, ludzkie limfocyty	–	n.b.	Obe, Beek 1979
Test naprawy DNA <i>B. subtilis</i>	–	–	Matsui i in. 1989
Test naprawy DNA (test umu); TA1535 <i>S. typhimurium</i>	–	–	Ono i in. 1991
Test do oceny pojedynczych i podwójnych pęknięć DNA; bakteriofag PM2	–	n.b.	Becker i in. 1996

cd. tab. 3.

Typ testu	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Test do oceny pojedynczych i podwójnych pęknięć DNA; komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	+	n.b.	<i>Marinari i in. 1984</i>
Test na nieplanową syntezę DNA (UDS)			<i>Martelli 1994</i>
ludzkie hepatocyty	–	n.b.	
szczurze hepatocyty	+	n.b.	
Test mutacji pierwotnych komórek płuc V-79 chomika chińskiego	+	n.b.	<i>Brambilla i in. 1989</i>

+ wynik pozytywny; – wynik negatywny; n.b. – nie badano.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących badań epidemiologicznych nad pentanalem.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących działania rakotwórczego pentanalu na zwierzęta.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących działania embriotoksycznego czy teratogennego działania pentanalu ani jego wpływu na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Pentanal może wchłaniać się drogą oddechową oraz pokarmową, ale brak jest danych ilościowych na ten temat. Nie znaleziono także w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących wchłaniania pentanalu przez skórę.

Metabolizm i wydalanie

Aldehydy są metabolizowane na drodze utlenienia do kwasu, redukcji do alkoholu lub sprzęgania z takimi związkami sulfhydrylowymi, jak glutation. W komórkach ssaków związki te są metabolizowane przez dehydrogenazy aldehydowe, reduktazy aldehydowe i dehydrogenazy alkoholowe. Najbardziej efektywnym szlakiem jest jednak utlenienie. Utworzony kwas może być wydalony w postaci wolnej lub związanej z CoA, tworząc

acyloCoA. Zarówno obniżenie poziomu glutationu, jak i zahamowanie aktywności dehydrogenazy aldehydowej może zwiększyć toksyczne skutki ostrego i przewlekłego narażenia na aldehydy (*Bassi i in. 1997; Patty's... 2001*).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych na temat mechanizmu działania toksycznego pentanal. Właściwości elektrofilowe aldehydów wskazują jednak na możliwość oddziaływania z takimi makrocząsteczkami obecnymi w komórkach, jak białka czy kwasy nukleinowe. Wiązanie molekuł o istotnych funkcjach może wywoływać skutki cytotoksyczne, genotoksyczne, a nawet kancerogenne, które obserwowano w przypadku niektórych aldehydów (*Bassi i in. 1997*).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat łącznego działania pentanal z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie znaleziono danych w dostępnym piśmiennictwie potwierdzających zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Istniejące wartości normatywów higienicznych przedstawiono w tabeli 4. Wartość odpowiadająca najwyższemu dopuszczalnemu stężeniu w większości państw, w których wartość ta obowiązuje, wynosi $175 \div 176 \text{ mg/m}^3$ (50 ppm). Zaproponowana w 2001 r. przez ACGIH wartość ta ma w pełni zabezpieczyć przed działaniem drażniącym pentanal na oczy, skórę oraz górne drogi oddechowe (ACGIH 2006). Wobec braku danych liczbowych na temat narażenia ludzi, a także doświadczeń na zwierzętach narażanych przewlekle, oszacowano wartość TLV na podstawie toksyczności ostrej, wartości RD_{50} (*Stienhagen, Barrow 1984*) oraz szeregu toksyczności aldehydów (*Salem, Cullumbine 1960*). W tabeli 5. porównano wskaźniki RD_{50} oraz istniejące wartości normatywów higienicznych w Polsce i na świecie dla szeregu aldehydów.

Tabela 4.

Istniejące normatywy higieniczne pentanal (GESTIS 2005; RTECS 2006)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Oznaczenia
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Australia	50	175	–	–	–
Austria	50	175	100	350	–
Belgia (2002)	50	179	–	–	–

cd. tab. 4.

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Oznaczenia
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Francja	50	175	–	–	–
Finlandia (2005)	30	110	–	–	–
Holandia	50	175	–	–	–
Niemcy	50	175	100	350	–
Szwajcaria	50	175	–	–	–
USA:			–	–	–
– ACGIH (2001)	50	176	–	–	–
– OSHA	–	–	–	–	–
– NIOSH	50 ^a	175 ^a	–	–	–

^a Stężenie średnie ważone dla 10-godzinnego czasu pracy.

Tabela 5.

Porównanie wskaźnika RD₅₀ oraz istniejących normatywów higienicznych aldehydów w Polsce i na świecie (*Steinhagen, Barrow* 1984; DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833 z zm.; GESTIS 2005; RTECS 2006)

Aldehyd	Normatywy w Polsce				Normatywy na świecie		
	RD ₅₀ , mg/m ³	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	NDSP, mg/m ³	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	NDSP, mg/m ³
Propionaldehyd	4863	–	–	–	–	–	–
Izobutyraldehyd	8867	100	–	–	–	–	–
Butyraldehyd	2994	–	–	–	64 Austria 64 Niemcy	–	–
Pentanal	3946	–	–	–	175 patrz tab. 4.	265 350 patrz tab. 4.	–
Izopentanal	2665	–	–	–	39 Austria 39 Niemcy	39 Austria	–

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Efektem krytycznym toksyczności pentanalalu jest działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz na skórę. Brak jest obserwacji klinicznych dotyczących narażenia na pentanal u ludzi. Nie znaleziono również prac opisujących skutki narażenia przewlekłego na ten aldehyd u zwierząt, wobec czego wartość NDS obliczono na podstawie toksyczności ostrej. Najmniejsza wartość RD₅₀ wyniosła 3946 mg/m³ (1121 ppm) u myszy szczepu Swiss-Webster (*Steinhagen, Barrow* 1984). Wartość NDS pentanalalu ustalono na podstawie ekstrapolacji wskaźnika RD₅₀ w zakresie 0,01 ÷ 0,1 tej wartości, tj. 39,5 ÷ 395 mg/m³ (11 ÷ 112 ppm). W pracy *Alarie* (1981) opisano, że z podanego wcześniej zakresu największy współczynnik korelacji (0,92) opisuje zależność między zlogarytmowanymi wartościami: 0,03 · RD₅₀ a normatywami higienicznymi. Autor wnioskował zatem, że do oszacowania wartości normatywu higienicznego na podstawie wskaźnika RD₅₀ można zastosować współczynnik równy 0,03 (*Alarie*

1981; Alarie i in. 2000). Przyjmując do wyliczenia najwyższego dopuszczalnego stężenia najmniejsze uzyskane stężenie RD₅₀ oraz współczynnik wyznaczony przez Alarie i in. (1998) równy 0,03, oblicza się wartość NDS pentanal:

$$\text{NDS} = 0,03 \cdot \text{RD}_{50} = 0,03 \cdot 3946 \text{ mg/m}^3 = 118,4 \text{ mg/m}^3.$$

Bos i in. (1992) poddali w wątpliwość stosowanie jednakowego współczynnika do szacowania wartości OEL (*occupational exposure limit*) na podstawie wartości RD₅₀. Zdaniem autorów, wartości RD₅₀ uzyskane w krótszym czasie niż 30 min często nie osiągają poziomu plateau i istnieje możliwość, iż są zbyt duże. Z drugiej jednak strony pentanal wykazuje stosunkowo małą toksyczność w porównaniu z innymi aldehydami o krótszym łańcuchu węglowym (tab. 2.). Istniejące wartości normatywów higienicznych, obowiązujące dla tego aldehydu od ponad 20 lat i niezmiennie pomimo dokonywanych weryfikacji (ACGIH – 2001 r.; Holandia – 2003 r.), wskazują ponadto, że nawet wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia na poziomie 175 mg/m³ powinna zabezpieczyć pracowników narażonych na działanie pentanal. Zatem, zgodnie z powyższym wyliczeniem, proponuje się przyjęcie stężenia 118 mg/m³ za wartość NDS pentanal.

Ze względu na działanie drażniące aldehydu proponuje się przyjęcie także wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) pentanal.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh pentanal przyjęto równanie:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)}, \end{aligned}$$

w którym:

- $u(P)$ – 1,53, wartość współczynnika związanego z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej
- Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5 ÷ 2,0)
- $\log Sg$ – w granicach 0,18 ÷ 0,3

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 118 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 118 \text{ mg/m}^3 = 219,4 \text{ mg/m}^3 \div 340,8 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie stężenia 118 mg/m³ za wartość NDS pentanal oraz stężenia 300 mg/m³ za wartość NDSCh związku. Nie ma podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) pentanal. Proponuje się także oznakowanie normatywu literą „I” – substancja o działaniu drażniącym. Zaproponowane wartości zabezpieczą osoby zawodowo narażone na pentanal przed jego drażniącym działaniem.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

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 do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

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 (2006) Guide to occupational exposure values. Threshold limit values for chemical substances in the work environment n-valeraldehyde.

Alarie Y. (1981) Dose-response analysis in animal studies. Prediction of human response. Environ. Health Persp. 42, 9–13.

- Alarie Y., Nielsen G.D., Schaper M.* (2000) Animal bioassays for evaluation of indoor air quality. [W:] Indoor air quality handbook 23.1-23.39.
- Alarie Y.* i in. (1998) Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Archives of Toxicology* 72 (3), 125–140.
- Bassi A.M.* i in. (1997) Comparative evaluation of cytotoxicity and metabolism of four aldehydes in two hepatoma cell lines. *Drug. Chem. Toxicol.* 20(3), 173–87.
- Becker T.W.* i in. (1996) DNA single and double strand breaks induced by aliphatic and aromatic aldehydes in combination with copper(II). *Free Rad. Res.* 24, 325–32.
- Bos P.M.* i in. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *Crit. Rev. Toxicol.* 21(6), 423–50.
- Brambilla G., Cajelli E., Canonero R.* (1989) Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of n-alkanals produced by lipid peroxidation. *Mutagenesis* 4, 277–279.
- Celanese chemicals (2003) Material Safety Data Sheet, n-Valeraldehyde.
- CHEMINFO (2005) Chemical Profiles Created by Canadian Centre for Occupational Health Safety.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 217, poz. 1833 z późn. zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 127/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz. UE L 353 z 31.12.2008 r., 1)
- Eastman Kodak Co. (1991) Toxicity and health hazard summary, material safety data sheet, and toxicity report on pentanal. (EPA/OTS Doc. #86-92000053), Eastman Kodak Health and Safety Laboratory 16 [cyt. za NTP 2005].
- Florin I.* i in. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology* 18, 219–232.
- GESTIS (2005) International limit values BG-Institute for Occupational Safety and Health – BGIA [http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html].
- Hawley's condensed chemical dictionary (1993) [Red.] R.J. Lewis Sr. 12th ed. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 1207.
- Health Hazard Evaluation (1995) Report HETA 94-0309-2514 Homecrest Industries Incorporated Wadena, Minnesota, July.
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2005) [komputerowa baza danych].
- ICSC (2002) Database System – ICSC card valeraldehyde.
- Kaneko T., Kaji K., Matsuo M.* (1988) Cytotoxicities of a linoleic acid hydroperoxide and its related aliphatic aldehydes toward cultured human umbilical vein endothelial cells. *Chem.-Biol. Interact.* 67, 295–304.
- Marinari U.M.* i in. (1984) DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese hamster ovary cells. *Cell Biochem. Function* 2, 243–8.

Martelli A. i in. (1994) Cytotoxic and genotoxic effects of five n-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutat Res.* 323(3), 121–6.

Matsui S., Yamamoto R., Yamada H. (1989) The *Bacillus subtilis*/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Sci Techno.* 21, 875–87.

NOES, National Occupational Exposure Survey (1981-1983) Estimated Numbers of Employees Potentially Exposed to Specific Agents by Occupation within 2-Digit Standard Industrial Classification (SIC)* [<http://www.cdc.gov/noes/noes4/B0122sco.html>].

NTP (1988) Genetic toxicity studiem. *Salmonella* study summary. [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=110-62-3].

NTP (2005) Summary of Data for Chemical Selection n-Valeraldehyde Chemical Selection Working Group (CSWG) of the National Cancer Institute (NCI) National Toxicology Programme. [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Valeraldehyde.pdf].

Obe G., Beek B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug. Alcohol Depend.* 4(1-2), 91–94.

Ono Y., Somiya I., Kawamura M. (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci. Techno.* 23, 329–38.

Opdyke D.L.J. (1979) Monographs of fragrance raw materials. n-Valeraldehyde. *Food Cosmet. Toxicol.* 17 (suppl), 919–21.

Patty's Toxicology (2001) Vol. 2, 68, vol. 5, 964, 969, 1001–1002, vol. 8, 1273. 5th ed. Interscience. New York, John Wiley Sons.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2006).

Salem H., Cullumbine H. (1960) Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2, 183–187.

Sasaki Y., Endo R. (1978) Mutagenicity of aldehydes in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 54 (2), 251–252.

Sax's Dangerous properties of industrial materiale. 11th ed. New York, Van Nostrand Reinhold 3, 3653–3654.

Smyth H.F. i in. (1962) Range-finding toxicity data. List VI. *AIHA J* 23, 95.

Smyth H.F. i in. (1969) Range-finding toxicity data. List VII. *AIHA J* 30, 470.

Steinhagen W.H., Barrow C.S. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72(3), 495–503.

The British Industrial Biological Research Association (1986) Valeraldehyde.

The Merck Index (2001) [Red.] S. Budavari. Ed. 14th. N.J., Rahway, Merck 9965.

Tucker J.D. i in. (1993) Sister-chromatid exchange: second report of the Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 297(2), 101–80.

Valeraldehyde. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits, Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands. The Hague, 3 March 2003. 2000/15OSH/066.

Yoshino K. i in. (1990) Studies on the formation of aliphatic aldehydes in the plasma and liver of vitamin E-deficient rats. Tokyo, Chem. Pharm. Bull. 38(8), 2212–5.

ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

Pentanal

A b s t r a c t

Pentanal (valeraldehyde) is colourless, volatile liquid, with a characteristic, pungent odour. It is used as an intermediate in chemistry, in the manufacture of alcohols, acids, esters, amines and other organic compounds. Pentanal is also applied as a polymer modifier, rubber accelerator and monomer for acetal resin. Valeraldehyde is extensively used as a natural and synthetic flavouring agent, a top note for flavour.

There are three routes of exposure to pentanal: inhalation, ingestion and skin. Valeraldehyde liquid and vapour are capable of causing irritation to the skin, eyes and respiratory system. Very high vapour exposure may cause nausea, vomiting and headache. Pentanal reveals mild acute toxicity. This compound is not sensitizing to guinea pigs. There is no data about chronic exposure of pentanal to humans or animals.

Pentanal was not mutagenic in *S. typhimurium* strains TA100, TA1535, TA97, TA98, TA1537, and had no effect on the rate of sister chromatid exchanges in human lymphocytes. Valeraldehyde was negative for the induction of DNA repair using *B. subtilis* and *S. typhimurium* strain TA1535, and also DNA double and single breaks in PM2 bacteriophage DNA. However pentanal produced increase in DNA single strand breaks in Chinese hamster ovary (CHO) and forward mutation frequency in Chinese hamster lung cells without metabolic activation. The unscheduled DNA synthesis (UDS) assay was positive with rat hepatocytes and negative with human hepatocytes. Therefore the mentioned above results do not exclude genotoxic action of pentanal. The data about carcinogenicity or reprotoxicity of pentanal in animals or humans was not found.

The critical toxic effect of this compound is irritation of mucous membranes of eyes and upper inhalation tract and skin. There was no observation concerning human exposure and animal chronic exposure effects, then the OEL values have been calculated based on acute toxicity. The lowest RD₅₀ value is 1121 ppm (3946 mg/m³) for Swiss-Webster mice. On the basis RD₅₀ value and factor - 0,03, the TWA value has been established as 118 mg/m³, the STEL value as 300 mg/m³, with „I” symbol (irritant).

