

2-Metylopentano-2,4-diol – pary, frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

2-Methylpentane-2,4-diol – vapours, inhale fraction

Documentation of proposed values of occupational
exposure limits (OELs)

dr RENATA SOĆKO

e-mail: socko@imp.lodz.pl

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

e-mail: dobecka@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	50 mg/m ³
NDSCh	100 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
I	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 1.10. 2014 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.01.2015 r.

Słowa kluczowe: 2-metylopentano-2,4-diol, glikol heksylenowy, narażenie
zawodowe, NDS.

Keywords: 2-methylpentane-2,4-diol, hexylene glycol, occupational
exposure, MAC.

¹ Wartości NDS i NDSCh 2-metylopentano-2,4-diolu zostały w dniu 14.01.2015 r. przyjęte na 77. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i zostały przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 93) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

2-Metylopentano-2,4-diol (glikol heksylenowy) w temperaturze pokojowej jest bezbarwną cieczą. Jest produktem pośrednim w syntezach chemicznych. Stosowany jest także jako selektywny rozpuszczalnik oraz w przemyśle środków czyszczących używanych w gospodarstwie domowym. 2-Metylopentano-2,4-diol posiada klasyfikację zharmonizowaną jako działający drażniąco na oczy oraz na skórę.

Substancja charakteryzuje się względnie małą toksycznością po narażeniu ostrym.

2-Metylopentano-2,4-diol po podaniu dożołądkowym wywołuje u badanych zwierząt głównie depresję ośrodkowego układu nerwowego, która się przejawia: zmniejszeniem aktywności zwierząt, zaburzeniami koordynacji mięśniowej, wiotkością mięśni, stroszeniem sierści oraz opadaniem powiek. Stwierdzano ponadto działanie znieczulające oraz narkotyczne związku.

W doświadczeniu paszowym opisano działanie nefro- i hepatotoksyczne, manifestujące się obrzmieniem wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i rozszerzeniem proksymalnych kanalików nerkowych.

Narażenie na 2-metylopentano-2,4-diol o stężeniu 240 mg/m³ w warunkach kontrolowanych powodowało u ochotników

po 15-minutowym narażeniu podrażnienie oczu, natomiast 5-minutowe narażenie o stężeniu 400 mg/m³ prowadziło do podrażnienia błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Związek o stężeniach 480 lub 4850 mg/m³ (stężenia mierzone w powietrzu przesyconym parami 2-metylopentano-2,4-diolu) powodował: podrażnienie oczu, gardła i dyskomfort oddychania.

Związek nie wywiera działania mutagennego i genotoksycznego w warunkach *in vitro*. Wykazuje działanie fetotoksyczne i teratogenne u zwierząt eksperymentalnych tylko w dawkach toksycznych dla matek.

Za skutek krytyczny działania 2-metylopentano-2,4-diolu uznano miejscowe działanie drażniące związku na oczy oraz działanie układowe. Wartość NDS przyjęto jako średnią wartość uzyskaną z badań na ochotnikach i badań doświadczalnych na zwierzętach, tj. 50 mg/m³. Aby zabezpieczyć pracowników przed stężeniami pikowymi ustalono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla 2-metylopentano-2,4-diolu równą dwukrotnej wartości NDS, tj. 100 mg/m³. Zaleca się oznakowanie substancji symbolem „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Summary

2-Methylpentane-2,4-diol (hexylene glycol) is a liquid used as a chemical intermediate, selective solvent and industrial cleaning/washing agent and disinfectant. It irritates eyes and skin. 2-Methylpentane-2,4-diol has a relatively low acute toxicity. The clinical effects observed in animals acutely intoxicated were predominately of central nervous system depression and included decreased activity, muscle incoordination and flaccidity, palpebral closure, piloerection, narcosis and anaesthesia. Hepatotoxic and nephrotoxic effects manifested by swelling of intrahepatic bile ducts and proximal renal tubular extension were described during the administration of the substance with feed. 2-Methylpentane-2,4-diol does not induce gene mutations. Fetotoxicity is observed at maternally toxic dose levels. Systemic effect and local

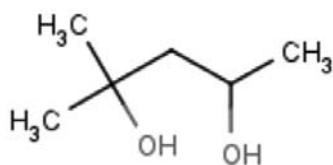
irritation of eyes were adopted as critical effects of 2-methylpentane-2,4-diol. Exposure at 240 mg/m³ in air for 15 minutes produced a slight odor and a few volunteer subjects noticed eye irritation. At 400 mg/m³ for 5 minutes, the odor was plainly detectable, and slight nasal and respiratory discomfort was noted by some of the subjects. MAC value of 50 mg/m³ as the average value obtained from studies in human volunteers and experimental animals was established. 2-Methylpentane-2,4-diol is a rapidly acting substance – in volunteers effects such as irritation of nose and breathing difficulties were observed after only 5 minutes of exposure. It is proposed to determine the STEL of 100 mg/m³. It is recommended to label the substance with symbol „I” (irritant)

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-metylopentano-2,4-diolu (ACGIH 2010; HSDB 2014; OECD 2001):

- wzór sumaryczny $C_6H_{14}O_2$
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 2-metylopentano-2,4-diol
- nazwa CAS 2-methyl-2,4-pentanediol
- numer WE 203-489-0
- numer CAS 107-41-5
- numer indeksowy 603-053-00-3
- nazwa IU-PAC 2-metylopentano-2,4-diol
- synonimy: 2,4-dihydroxy-2-metylopentan; 2-metylo-2,4-pentanodiol; 4-metylo-2,4-pentano-diol; 1,2-heksanodiol; hexylene glycol; 1,2-hexanediol; 2,4-dihydroxy-2-methylpentane; alpha, alpha, alpha'-trimethyltrimethylene glycol; 2-butyno-2,4-diol

- nazwy handlowe: Diolane, Isol, Pinakon
- nazwa zwyczajowa glikol heksylenowy.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 2-metylopentano-2,4-diolu (ACGIH 2010; HSDB 2014; Draft... 2010; OECD 2001; GESTIS... 2014):

- postać w temperaturze pokojowej bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu
- względna gęstość 0,9216 (w temp. 20 °C; woda = 1)
- masa cząsteczkowa 118,18
- temperatura topnienia -50 °C
- temperatura wrzenia 197,5 °C (ciśn. 1013 hPa)
- prężność par 0,07 hPa (w temp. 20 °C)
- gęstość względna par 4,07 (powietrze = 1)
- temperatura zapłonu: 99 ÷ 102 °C (metoda tygła otwartego); 93 °C (metoda tygła zamkniętego), pary mogą tworzyć mieszaniny wybuchowe z powietrzem powyżej punktu zapłonu

- temperatura samozapłonu 306 °C (ciśn. 1013 hPa)
- granice wybuchowości z powietrzem 1% obj. (52 g/m³) – dolna;
9,9% obj. (490 g/m³) – górna
- stężenie par nasyconych 320 mg/m³ (w temp. pokojowej)
- gęstość 0,923 g/cm³ (w temp. 20 °C)
- lepkość 36 mPa · s (w temp. 20 °C)
- współczynnik podziału logKow 0,58
- rozpuszczalność: bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w eterze etylowym, w niższych węglowodorach alifatycznych i w większości innych rozpuszczalników organicznych
- reaktywność: niebezpiecznie reaguje z czynnikami utleniającymi, redukującymi, kwasem azotowym i innymi mocnymi kwasami
- czas półtrwania w atmosferze 9 h

- próg wyczuwania zapachu 240 mg/m³
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm = 4,91 mg/m³ (1013 mbar; w temp. 20 °C);
1 mg/m³ = 0,206 ppm.

Substancja 2-metylopentano-2,4-diol jest zaklasyfikowana urzędowo w Unii Europejskiej jako stwarzająca zagrożenia (rozporządzenie 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 dyrektywę 67/648 EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009) i oznakowana:

- Skin Irrit. 2 H315
- hasło ostrzegawcze: Uwaga
- piktogram GHS07 (rys. 1.)



Rys. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-Metylopentano-2,4-diol jest produkowany w Europie we Francji i w Belgii (Arkema oraz Rhodia Operations France; Monument Chemical_OR Belgia). Związek został zarejestrowany w ECHA w ilości 10 000 ÷ 100 000 t/r.

2-Metylopentano-2,4-diol jest produkowany z: odczynników achiralnych, alkoholu diacetonowego i wodoru, które tworzą równe ilości produktów enancjomerycznych. Handlowy 2-metylopentano-2,4-diol zawiera > 99% 2-metylo-2,4-pentanodiolu i jest określany jako mieszanina racemiczna zawierająca równe ilości dwóch enancjomerów. 2-Metylopentano-2,4-diol jest produktem pośrednim w syntezach chemicznych, stosowanym jako: selektywny rozpuszczalnik w procesach rafinacji olejów, składnik płynów hydraulicznych, kosmetyków i barwników tekstylnych oraz rozpuszczalnik farb, szczególnie w przemyśle drukarskim, a także dodatek do cementu. 2-Metylopentano-2,4-diol jest powszechnie stosowany w przemyśle środków czyszczących używanych w gospodarstwie domowym. Jest również składnikiem niektórych maści z kortykosteroidami (ACGIH 2010; *Kinnunen, Hannuksela* 1989; OECD 2001).

W 2000 r. oszacowano, że produkcja 2-metylopentano-2,4-diolu w USA wynosiła 7000 t, a w Europie 8000 t (OECD 2001).

W Polsce, według danych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy,

nie notowano w: 2007 r., 2010 r. i 2012 r., przekroczeń obowiązującej wartości NDSP 120 mg/m³ (GIS 2007; 2010; 2012). Wniosek dotyczący konieczności weryfikacji obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) został zgłoszony do Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy przez lidera sprzedaży bezpośredniej w Polsce kosmetyków oraz innych produktów kierowanych głównie do kobiet. We wniosku podkreślono, że 2-metylopentano-2,4-diol jest powszechnie używanym składnikiem w produkcji kosmetyków w Polsce. Właściwości toksyczne 2-metylopentano-2,4-diolu, w ocenie ekspertów firmy produkującej kosmetyki, nie uzasadniają ustalenia dla związku wartości pułapowej. Wskazano, że klasyfikacja 2-metylopentano-2,4-diolu jako związku wyłącznie drażniącego skóry i skórę nie daje podstawy do ustalenia dla niej wartości pułapowej. W Polsce w 2004 r. ustalono wartość NDSP dla 2-metylopentano-2,4-diolu, co spowodowało, że związek znalazł się w grupie takich substancji toksycznych, jak: cyjanki, tribromek boru, fluorek boru czy chloroaceton, dla których zostały ustalone wartości pułapowe. Według informacji otrzymanych z firmy, nie odnotowano zgłoszeń o negatywnym działaniu substancji od około 250 pracowników obszaru naważania i mieszania, którzy są narażeni na działanie 2-metylopentano-2,4-diolu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

W piśmiennictwie opisano przypadki śpiączki w Południowej Afryce związane z użyciem opatrunków impregnowanych 2-metylopentano-2,4-diolem u pacjentów po oparzeniach. *Procter* pierwszy odnotował występowanie niewyjaśnionej śpiączki na dziecięcym oddziale szpitalnym (dzieci do lat 12), a następnie śmierć dzieci, u których leczono oparzenia (*Procter* 1966). W ciągu 29 miesięcy, w latach 1963-1965, leczono 605 przypadków oparzeń, w tym w 483 przypadkach zastosowano opatrunki na oparzenia. W skład typowego opatrunku wchodziły: wosk pszczeli do 5%, myrystynian izopropylu do 5% i około 80% 2-metylopentano-2,4-diolu. Podczas przeprowadzonego dochodzenia ustalono, że łącznie wystąpiło 605 zgonów z powodu oparzeń dużej powierzchni ciała. Na niewyjaśnioną śpiączkę zapadło 36 dzieci, w tym 15 dzieci zmarło, przy czym oparzenia u tych pacjentów obejmowały 10 ÷ 20% powierzchni ciała, natomiast opatrunek z 2-metylopentano-2,4-diolem pokrywał 80% powierzchni ciała. U zmarłych osób w badaniu sekcyjnym stwierdzono uszkodzenia nerek. Uszkodzenia nerek przejawiały się martwicą kanalików nerkowych. Na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono także uszkodzenie komórek wątrobowych. U wybudzonego pacjenta śpiączka powracała po wymianie opatrunków. Stosowanie opatrunków przerwano i w kolejnych 7 miesiącach nie obserwowano przypadków śpiączki wśród 151 dzieci leczonych na oddziale. *Procter* zauważył również, że w latach 1964-1965 odnotowano 8 przypadków niewyjaśnionych

przypadków śpiączki u osób dorosłych, których oparzenia przykryto opatrunkiem nasyconym 2-metylopentano-2,4-diolem (*Procter* 1966).

Fisher i in. opisali przypadek dorosłego, poparzonego mężczyzny, u którego stosowano opatrunki zawierające 2-metylopentano-2,4-diol (*Fisher* i in. 1968). U mężczyzny stwierdzono: niezdolność ruchową, majaczenie, a następnie śpiączkę.

W piśmiennictwie są dostępne słabo udokumentowane dane pochodzące z badań, którym poddano ochotników. Brak jest w nich szczegółowych informacji o warunkach narażenia oraz obserwowanych skutkach.

W badaniach *Hine* i in. na nieznaczne podrażnienie oczu uskarżał się jeden z 7 ochotników narażonych na pary 2-metylopentano-2,4-diolu, generowane na gorącej płytce przez 5 min przed wejściem ochotników do komory (*Hine* i in. 1955). Stężenie pary w komorze wynosiło około 480 mg/m³ (100 ppm). Zapach odczuwało 5 narażonych, 4 uskarżało się na słabe podrażnienie nosa, a 1 narażony zgłosił dyskomfort oddychania. Żaden z badanych ochotników nie zgłaszał objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U ochotników nie obserwowano żadnych zmian podczas oględzin oczu i badań lekarskich klatki piersiowej.

Silverman i in. przeprowadzili badania, w których ochotnicy (12 kobiet i 12 mężczyzn) byli narażani przez 15 min na pary 2-metylopentano-2,4-diolu o stężeniu 240 mg/m³ (50 ppm) – czyli przybliżone stężenie pary nasyconej w temperaturze 25 °C (*Silverman* i in. 1946). Podczas badań osoby narażane oglądały fotografie, w celu odwrócenia

uwagi od zanieczyszczonego powietrza, którym oddychali podczas narażenia. Badani odczuwali słaby zapach związku, a większość osób zgłaszała lekkie podrażnienie oczu. Ocena stopnia podrażnienia była subiektywna, bez niezależnej oceny klinicznej oczu. Nie zgłaszano objawów sugerujących podrażnienie nosa lub gardła. 2-Metylopentano-2,4-diol o bliżej nieokreślonych stężeniach ($> 240 \text{ mg/m}^3$) powodował już podrażnienie nosa i gardła, dlatego stężenie 240 mg/m^3 (50 ppm) 2-metylopentano-2,4-diolu przyjęto za maksymalne stężenie tolerowane.

Jacobson podawał przez 24 dni 2-metylopentano-2,4-diol doustnie codziennie 5 ochotnikom w łącznej dawce 37 g (szacowana dzienna dawka $14 \div 28 \text{ mg/kg mc.}$) i nie zaobserwował żadnych subiektywnych objawów, które można przypisać spożyciu 2-metylopentano-2,4-diolu (Jacobson 1958). U badanych nie stwierdzono również zmian w parametrach moczu.

Działanie drażniące i uczulające

Niewielkiego stopnia podrażnienie skóry wywołane 2-metylopentano-2,4-diolem zaobserwowano wśród osób ze zdrową skórą, natomiast nasilone działanie drażniące związku na skórę stwierdzono wśród ludzi z chorobami skóry.

W badaniu przeprowadzonym u 37 i 39 osób o zdrowej skórze, którym naniesiono na skórę czysty 2-metylopentano-2,4-diol pod opatrunkiem okluzyjnym na 4 h, również nie stwierdzono działania drażniącego związku (CIR 1985).

Działanie drażniące i uczulające 2-metylopentano-2,4-diolu badano u 823 pacjentów z wypryskiem alergicznym skóry. U pacjentów przeprowadzono test naskórkowy (płatkowy), nakładając na 48 h opatrunek

okluzyjny nasycony roztworem wodnym zawierającym 30-procentowy lub 50-procentowy 2-metylopentano-2,4-diol. Obrzęk i zaczerwienienie skóry wystąpiło u 23 z 823 badanych osób (2,8%). Wśród 23 pacjentów badanych w takich samych warunkach u 2 pacjentów wystąpiła reakcja na 1-procentowy roztwór 2-metylopentano-2,4-diolu. 2-Metylopentano-2,4-diol aplikowany bez okluzji nie wykazywał działania drażniącego (test ROAT, *repeated open application test* – test powtarzanej otwartej aplikacji) u 2 badanych, u których wcześniej wystąpiła reakcja na 1-procentowy roztwór pod opatrunkiem okluzyjnym. Przeprowadzono także ocenę mikrokrążenia, w celu wykazania reakcji podrażnienia, gdy zmiany skórne są mało uchwytnie makroskopowo. W badaniu laserowym skórno przepływu krwi przepływomierzem Dopplera (LDF, *laser Dopplerflowmeter*) wykazano, że w przypadku zastosowania na 24 h opatrunku okluzyjnego z 50-procentowym 2-metylopentano-2,4-diolem, przepływ włóściwkowy erytrocytów wzrastał o ponad 50%. 2-Metylopentano-2,4-diol nie zwiększał transepidermalnej utraty wody (TEWL, *transepidermal water loss*), (Kinnunen, Hannuksela 1989).

U 230 osób zatrudnionych w zakładach metalurgicznych przy obróbce skrawaniem Alomar i in. przeprowadzili 48-godzinne, okluzyjne testy naskórkowe (Alomar i in. 1985). U tych osób stwierdzono dermatozy zawodowe. Na podstawie występujących objawów zaklasyfikowano osoby badane do 4 grup: zmiany rumieniowo-grudkowe na przedramionach, grudkowo-pęcherzykowe na dłoniach i palcach, przewlekłe zmiany w postaci wyprysku zliszajowaciącego i popękanej skóry dłoni oraz chroniczny toczeń tarczowaty (*discoïd eczema*) na grzbietowej stronie dłoni i palców. U 119/230 badanych (47,82%) poddanych testowi na oleje do

cięcia zawierające 2-metylopentano-2,4-diol i 9/230 badanych (3,9%) narażanych na 10-procentowy roztwór wodny 2-metylopentano-2,4-diolu wystąpiły reakcje uczuleniowe skóry.

W teście maksymalizacji u 33 ochotników, którym na skórę naniesiono 20-procentowy roztwór 2-metylopentano-2,4-diolu w wazelinie na okres 48 h, uzyskano wynik negatywny, u osób narażanych nie wystąpiły zmiany chorobowe skóry świadczące o działaniu uczulającym związku. Nie zaobserwowano także skutków drażniącego działania związku (Epstein 1976).

W teście płatkowym okluzyjnym przeprowadzonym zgodnie z wymaganiami ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*) nie obserwowano działa-

nia uczulającego 1-procentowego roztworu 2-metylopentano-2,4-diolu w wazelinie u 52 badanych zatrudnionych w kontakcie z płynami obróbkowymi do metali (Angelini, Meneghini 1977).

Zatrucia przewlekłe i podprzewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat przewlekłych zatruc ludzi 2-metylopentano-2,4-diolem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na 2-metylopentano-2,4-diol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

2-Metylopentano-2,4-diol charakteryzuje się względnie małą toksycznością po narażeniu ostrym. Wartości mediany dawki śmiertelnej drogą pokarmową dla ssaków mieszczą się w przedziale 2000 ÷ 5000 mg/kg mc. 2-Metylopentano-2,4-diol po podaniu dożołądkowym wywoływał u badanych zwierząt głównie depresję ośrodkowego układu nerwowego, która przejawiała się: obniżeniem aktywności zwierząt, zaburzeniami koordynacji mięśniowej, wiotkością mięśni, stroszeniem sierści oraz opadaniem powiek. Stwierdzono ponadto działanie znieczulające i narkotyczne związku (Woodard i in. 1945; Smyth, Carpenter 1948; Opdyke 1978; Gardner 1996a; 1996b; IBTL 1970; Carbide... 1949; Rowe, Wolf 1982).

W przypadku narażenia drogą dermalną, wartość LD₅₀ wynosi > 5000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu. W jednym badaniu opisano występowanie takich objawów, jak: krwotoki w płucach i w wątrobie, uszkodzenie nerek, przekrwienie błony śluzowej żołądka i jelita, zaczerwienienie w miejscu kontaktu związku (7875 mg/kg mc. = 8,56 ml/kg mc.) z ogoloną skórą królika pod opatrunkiem okluzyjnym (Carbide... 1949). W innych pracach opisano tylko występowanie zaczerwienienia w miejscu aplikacji 2-metylopentano-2,4-diolu po dawce 1800 ÷ 10 000 mg/kg mc. (IBTL 1970; Shell 1958).

Na podstawie wyników badania sekcyjnego nie wykazano zmian makroskopowych w badanych narządach (wątroba, płuca, nerki) u szczurów otrzymujących 2-metylopentano-2,4-diol drogą pokarmową lub miejscowo na skórę po dawce

2000 mg/kg mc. (Gardner 1996a; 1996b; Woodard i in. 1945).

Wartość LC_{50} dla szczura po narażeniu drogą inhalacyjną na stężenie pary nasyconej 2-metylopentano-2,4-diolu wynosi $245 \div 295 \text{ mg/m}^3$ ($50 \div 60 \text{ ppm}$, w tem-

peraturze pokojowej), (Smyth, Carpenter 1948).

Wartości dawek/stężeń śmiertelnych 2-metylopentano-2,4-diolu po narażeniu zwierząt różnymi drogami zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Toksyczność ostra 2-metylopentano-2,4-diolu po narażeniu zwierząt (OECD 2001; Smyth, Carpenter 1948; Woodard i in. 1945; Wenzel, Koff 1956; Sanderson 1959; Carbide... 1949; IBTL 1970; Rowe, Wolf 1982)

Gatunek – droga podania	Wartości LD_{50} lub LC_{50}
Szczur – inhalacja	$> 310 \text{ mg/m}^3/1 \text{ h}$
Świnka morska – inhalacja	772 mg/m^3 (160 ppm)
Szczur – inhalacja	$245 \div 295 \text{ mg/m}^3$ ($50 \div 60 \text{ ppm}$, w temp. pokojowej)
Szczur – dożołądkowo	$> 2000 \text{ mg/kg mc.}$
Szczur – dożołądkowo	4470 mg/kg mc.
Szczur – dożołądkowo	3700 mg/kg mc.
Szczur – dożołądkowo	4700 mg/kg mc.
Szczur – dożołądkowo	3680 mg/kg mc. (4,0 ml/kg)
Mysz – dożołądkowo	4140 mg/kg (4,5 ml/kg)
Mysz – dożołądkowo	3500 mg/kg mc. (3,8 ml/kg)
Mysz – dożołądkowo	3097 mg/kg mc.
Mysz – dożołądkowo	3900 mg/kg mc.
Mysz – dożołądkowo	3500 mg/kg mc.
Królik – dożołądkowo	2940 mg/kg mc. (3,2 ml/kg)
Świnka – dożołądkowo	3600 mg/kg mc.
Królik – na skórę	$> 5000 \text{ mg/kg mc.}$
Królik – na skórę	$> 10\,000 \text{ mg/kg mc.}$
Królik – na skórę	$12\,300 \text{ mg/kg mc.}$ (13,3 ml/kg)
Królik – na skórę	8068 mg/kg mc. ($> 9,4 \text{ ml/kg}$)
Królik – na skórę	7900 mg/kg mc. (8,56 ml/kg)
Szczur – dootrzewnowo	$1300 \div 1500 \text{ mg/kg mc.}$
Mysz – dootrzewnowo	$1300 \div 1500 \text{ mg/kg mc.}$

Fisher i in. przeprowadzili na myszach badania wpływu składników opatrunku stosowanego w czasie oparzeń u ludzi, w związku z opisanymi w piśmiennictwie przypadkami śpiączki pacjentów po zastosowaniu u nich opatrunków impregnowanych 2-metylopentano-2,4-diolem (Fisher i in. 1968). Skład typowego opatrunku,

to: wosk pszczeli do 5%, myrystynian izopropylu do 5% i 2-metylopentano-2,4-diol do około 80%. Dawkę 4 g/kg mc. każdej substancji podawano dootrzewnowo myszom (5 sztuk).

W przypadku wosku i myrystynianu nie obserwowano skutków związanych z narażeniem. Podanie 5 myszom dawki

4000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu dootrzewnowo spowodowało śpiączkę w ciągu 30 s od podania i następnie padnięcia zwierząt w ciągu 24 h. Ci sami autorzy dawkę 2000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu aplikowali na uszkodzoną skórę pod opatrunek: psom, królikom, świnkom morskim i szczurom. U wszystkich narażanych zwierząt obserwowano: senność podczas pierwszej godziny po narażeniu, niezdolność ruchową, brak koordynacji ruchowej, a następnie stan odrętwienia. Wymienione objawy cofały się w różnym czasie. Po 4 dniach od narażenia padły, z niewyjaśnionych przyczyn, jedynie króliki.

Działanie drażniące na skórę

Po aplikacji 2-metylopentano-2,4-diolu na skórę królika stwierdzono podrażnienie skóry od słabego do umiarkowanego. W badaniach, przeprowadzonych zgodnie z metodą OECD nr 404, na skórę 3 królików aplikowano 0,5 ml czystego 2-metylopentano-2,4-diolu na 4 h pod opatrunek półokluzyjny. U zwierząt stwierdzono rumień, w ocenie punktowej reakcji skóry uzyskano maksymalny wynik 0,4 w skali od 0 do 1, natomiast nie stwierdzono obrzęku (*Parcel* 1995).

Działania drażniące 2-metylopentano-2,4-diolu nie stwierdzono u szczurów po aplikacji na skórę dawki 2000 mg/kg mc./24 h nierozcieńczonego związku (*Gardner* 1996a; 1966b). W innych badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano działania drażniącego 2-metylopentano-2,4-diolu na skórę (*Parcel* 1995; *Gardner* 1996) lub obserwowano niewielkie podrażnienie skóry (*Guillot* i in. 1982).

Według TSCA aplikacja dawki 200 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu na skórę królika spowodowała w miejscu kontaktu obrzęk i zaczerwienienie skóry (TSCA 1992).

Działanie drażniące na oczy

Podany do worka spojówkowego królika 2-metylopentano-2,4-diol w postaci nierozcieńczonej wywierał działanie drażniące i powodował wolno gojące się uszkodzenie rogówki (*Parcel* 1995).

Podczas badań, przeprowadzonych zgodnie z metodą OECD nr 405, do worka spojówkowego oka królika wkroplono nierozcieńczony 2-metylopentano-2,4-diol. Oczy badano po: 1, 24, 48 i 72 h, od podania substancji badanej. W każdym badanym punkcie czasowym stwierdzano zmiany w narządzie wzroku: zmętnienie rogówki, które w skali punktowej wynosiło 0,8, zapalenie tęczęwki – 0, zapalenie spojówek – 0,9, obrzęk spojówek – 0,9. Wszystkie wymienione objawy były najbardziej nasilone po 72 h u 2 królików, a u 3. królika dopiero po 8 dniach (*Gardner* 1996c).

Podczas badań, przeprowadzonych zgodnie z metodą GLP, wkroplono do worka spojówkowego oka królika 0,2 ml 2-metylopentano-2,4-diolu. Oczy badano po: 24, 48 i 72 h, od podania substancji badanej. W każdym badanym punkcie czasowym stwierdzano zmiany w narządzie wzroku: zmętnienie rogówki, które w skali punktowej wynosiło 1,4, zapalenie tęczęwki – 0,8, zaczerwienienie spojówek – 1,8 i obrzęk spojówek – 1,4 (*Coombs* 1978).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że 2-metylopentano-2,4-diol wykazuje działanie drażniące na oczy.

Działanie uczulające

Działanie uczulające 2-metylopentano-2,4-diolu badano metodą Büehlera (OECD 406) na świnkach morskich, zgodnie z procedurami GLP. 2-Metylopentano-2,4-diol nierozcieńczony stosowano miejscowo w celu indukcji i prowokacji. 2-Metylopentano-2,4-diol nie działał jak czynnik

alergizujący u badanych świnek morskich metodą Büehlera (*Gardner 1996d*).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki uzyskane z badań doświadczalnych na zwierzętach narażanych podprzewlekłe i przewlekłe na 2-metylopentano-2,4-diol zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach narażanych na 2-metylopentano-2,4-diol

Gatunek/ szczep, płeć, liczba zwierząt	Stężenie/ dawka/ warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Objawy	Piśmiennic- two
Szczur CrI CD, (5 samic, 5 samców w grupie	30; 300; 1000; 3000 mg/kg mc./dzień przez 28 dni, droga dożołąd- kowa (przez zgłęb- nik)	NOAEL = 300 mg/kg mc./dzień (skutki ukła- dowe) LOAEL = 1000 mg/kg mc./ dzień (skutki układowe)	nie stwierdzono: przypadków padnięć zwierząt, żadnych klinicznych objawów związanych z narażeniem ani zmniejszenia masy ciała narażanych zwierząt; istotne zwiększenie spożytego pokarmu (samce) wraz z dawką; nieistotne zwiększenie spożytego pokarmu po dawkach 30 i 300 mg/kg mc./dzień (samice); u zwierząt obu płci wystąpiło, zależnie od dawki, zwiększenie masy nerek i nadnerczy; skutek ten był istotny statystycznie po dawce 1000 mg/kg/dzień; zwiększenie masy wątroby obserwowano u wszystkich narażanych samców, bez względu na dawkę oraz po największej dawce u samic; zwiększenie masy wątroby było istotne statystycznie w przypadku zastosowania dawki największej u samców i samic oraz u samców po zastosowaniu dawki średniej; narażenie nie miało wpływu na masę: śledziony, jąder i najądrzy; nie przeprowadzono badań histopatologicznych; badaniem makroskopowym stwierdzono powiększenie wątroby u 1 samca i 1 samicy, narażanych na największą dawkę związku	<i>Clode 1997</i>
Mysz, 12 samców w grupie; szczur, 30 samców po 10 w grupie	szczury: 100 lub 200 mg/ dzień w 10 ml pełnego mleka, średnio przez okres 129 dni; zwierzęta w grupie kontro- lnej otrzy- wały czyste mleko;		u żadnego z badanych szczurów nie zanotowano wpływu narażenia na masę ciała ani zmian histopatologicznych w wątrobie i jądrach; niewielkie zmiany wystąpiły w nerkach w obrębie kanalików nerkowych; u wszystkich narażanych szczurów nie stwierdzono patologicznych zmian ani zaburzeń behawioralnych	<i>Larsen 1958</i>

cd. tab. 2.

Gatunek/ szczep, płeć, liczba zwierząt	Stężenie/ dawka/ warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Objawy	Piśmiennic- two
Szczur CFE, 10 samców i 10 samic	myszy: 5 mg/dzień w 1 ml pełne- go mleka; 10 lub 20 mg/ dzień w 2 ml pełnego mleka przez 57 ÷ 60 dni lub 77 ÷ 81 dni 0; 0,01; 0,05; 0,25 lub 1,25% (0; 8; 40; 200 i 1000 mg/kg/ dzień) przez 89 dni	NOAEL = 40 mg/kg/ dzień (skutki ukła- dowe	na podstawie wyników badań histolo- gicznych narządów pobranych od myszy wykazano niewielkie zmiany w nerkach (20 mg/dzień, 77 ÷ 81 dni); u kilkoro zwierząt zanotowano niewielkie zmiany w nerkach; u wszystkich narażanych myszy nie stwier- dzono żadnych patologicznych zmian ani zaburzeń behawioralnych nie obserwowano wpływu narażenia na: przeżywalność zwierząt, spożycie wody lub paszy, wzrost szczurów i morfologię krwi pobranej z ogona; istotne zmniejszenie masy ciała u samców (15%) oraz zwiększenie masy wątroby i nerek u obu płci (1000 mg/kg/dzień); łagodne obrzmienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i rozszerzenie proksymalnych kanalików nerkowych u 3/4 samców z obrzękiem z hialinizacją (szkliwieniem) wewnątrz komórek (200 oraz 1000 mg/kg/dzień); w pozostałych badanych narządach (serce, śledziona, jądra) nie stwierdzono uszkodzeń	Union... 1961; BIBRA... 1991
Szczur Sprague- -Dawley	50; 150; 450 mg/kg/ dzień przez 90 dni, drogą dożołądkową (przez zgłęb- nik)	NOAEL = 450 mg/kg/ dzień (skutki układowe) NOAEL = 50 mg/kg/ dzień (miejscowe działanie drażniące na błony śluzowe żołądka i przedżołądka)	za pomocą baterii testów czynnościowych (FOB) nie stwierdzono wyraźnych skut- ków neurotoksycznych u zwierząt naraża- nych; po dawce 50 mg/kg/dzień brak zmian w przedżołądku po dawce 150 mg/kg/dzień: rozrost błony śluzowej przedżołądka u 3/10 samców, a nadmierne rogowacenie u 2/10 samców; po dawce 450 mg/kg/dzień: rozrost wystą- pił u 8/10 samców i 4/10 samic; zmiany te były wynikiem miejscowego podrażnienia i cofały się całkowicie lub częściowo po 4 tygodniach; dawka 150 mg/kg/dzień: rozrost komórek wątrobowych, zwiększenie masy wątroby u samców; po dawce 450 mg/kg/dzień: rozrost komó- rek wątrobowych, zwiększenie masy wą- troby u zwierząt obu płci; zmiany w wątrobie były zmianą adaptacyj- ną tego narządu, a nie skutkiem toksycz- nym; po dawkach 150 i 450 mg/kg/dzień: zmia- ny morfologiczne w nerkach (odczyn za- palny w kanalikach nerkowych, występo- wanie kwasochłonnej masy o szklistym wyglądzie w nabłonku kanalików) oraz zwiększenie masy nerek tylko u samców szczura co interpretowano jako specyficz- ną dla samców szczura nefropatię alfa- -2-mikroglobulinową; obserwowane zmia- ny nie są specyficzne dla ludzi; po dawkach 150 i 450 mg/kg/dzień: miej- scowe zmiany w przedżołądku, rozrost, nadmierne rogowacenie, komórki kwaso-	Fabreguettes 1999b

cd. tab. 2.

Gatunek/ szczep, pleć, liczba zwierząt	Stężenie/ dawka/ warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Objawy	Piśmiennic- two
Szczur, 10 obu płci	43 ; 78; 10 mg/kg mc. (0,06; 0,12 i 0,5%) przez 90 dni z paszą		chłonne w nacieku zapalnym błony śluzowej, obrzęk błony śluzowej i podśluzowej, a w części gruczołowej żołądka infiltracja komórek zapalnych oraz obrzęk błony podśluzowej u zwierząt obu płci nie obserwowano: padnięć zwierząt, zmniejszenia spożycia paszy, wpływu narażenia na masę ciała oraz masę narządów/tkanek (płuca, śledziony, jądra, nerek, nadnerczy); u niektórych zwierząt wystąpiło łagodne obrzmienie wewnętrzzwątrobowych przewodów żółciowych, jednak nie było to zależne od dawki	Carbide... 1949
Szczur, 5 samców i 5 samic obu płci	585 mg/kg mc./dzień – samce, 592 mg/kg mc./dzień – samice, przez 8 miesięcy z wodą pitną		nie obserwowano wpływu narażenia na: spożycie wody lub paszy, wzrost szczurów i badane parametry (morfologia krwi z ogona raz/miesiąc, badanie histopatologiczne narządów, badanie mikroskopowe wątroby)	Brown i in. 1955
Szczur, 10 sam- ców	45,3; 423,5 i 1740 mg/kg mc. (0,5; 5 i 20 g/kg pa- szy) przez 28 dni z paszą		1740 mg/kg mc.: zwiększenie względnej masy wątroby, nerek i nadnerczy; u 2/10 wystąpiło przekrwienie i obrzmienie wątroby	IBTL 1970
Królik, samce	461 mg/kg/dzień (0,5 ml/ kg/dz.); 923 mg/kg/dzień (1 ml/kg/dz.) i 1846 mg/kg/ dzień (2 ml/kg/dz.), aplikacja na skórę, 5 dni/ tydz. przez 15 tygodni (90 aplikacji)		I seria badań: po dawce 923 mg/kg/dzień padło 8/10 zwierząt z powodu infekcji dróg oddechowych i biegunki; po dawce 1846 mg/kg/dzień padło 2/11 zwierząt z powodu infekcji dróg oddechowych i biegunki; u 5 zwierząt, które przeżyły, wystąpiło niewielkiego stopnia uszkodzenie wątroby; II seria badań: po dawkach 461; 923 mg/kg/dzień; padło odpowiednio 6/10 i 4/11 królików; badaniem mikroskopowym nie stwierdzono u wszystkich zwierząt narażanych, które przeżyły, zmian w wątrobie i nerkach związanych z narażeniem, a zmiany na skórze opisano jako utrata nabłonka i naskórka	Union... 1950
Szczur Harlan-Wi- star, 0 samic i 10 samców; królik, 1 (brak grupy zwierząt kontrol- nych)	676,2 mg/m ³ (140 ppm) 7 h/dzień; łącznie naraża- no na aerozol (średni rozmiar kropli 1µm) 9 razy w ciągu 2 tygodni		u zwierząt nie stwierdzono żadnych widocznych objawów toksyczności wpływu na masę ciała, wpływu na bezwzględna lub względną masę wątroby czy nerek; badaniem sekcyjnym nie stwierdzono zmian chorobowych w badanych narządach/tkanek (płucach, tchawicy, sercu, wątrobie, nerkach, śledzionie nadnerczach, tarczycy, przytarczycach, przelyku, oskrzelach, gruczołu grasicy i węzłów chłonnych szyi); w badaniu histologicznym u 2 szczurów i u królika wykazano przekrwienie i rozrost łagodny nabłonka tchawicy; zdaniem autorów skutek ten był spowodowany działaniem drażniącym na układ oddechowy	Union... 1976

Badanie toksyczności powtarzanej (28 dni) przeprowadzono na szczurach Crl CD obu płci (5 samców i 5 samic w każdej z grup), którym podawano drogą dożołądkową (przez zgłębnik) dawki: 30; 300; 1000 lub 3000 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu, zgodnie z metodą OECD nr 407. Wśród narażanych zwierząt nie stwierdzono przypadków padnięć ani żadnych klinicznych objawów związanych z narażeniem. Związek nie powodował zmniejszenia masy ciała narażanych zwierząt. U samców wystąpiło istotne wraz z dawką zwiększenie spożytego pokarmu, natomiast u samic zmiana ta była nieistotna po narażeniu na dawki 30 lub 300 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu. U zwierząt obu płci wystąpiło, zależnie od wielkości dawki, zwiększenie masy nerek i nadnerczy. Skutek ten był istotny statystycznie po dawce 1000 mg/kg mc./dzień. Zwiększenie masy wątroby obserwowano u wszystkich narażanych samców, bez względu na dawkę, a także u samic po największej dawce. Zwiększenie masy wątroby było istotne statystycznie w przypadku zastosowania dawki największej u samców i samic oraz u samców po zastosowaniu dawki średniej. Narażenie nie miało wpływu na masę: śledziony, jąder i najądrzy. Nie przeprowadzono badań histopatologicznych. Badaniem makroskopowym stwierdzono powiększenie wątroby u 1 samca i u 1 samicy, narażanych na największą dawkę związku. Wartość NOAEL dla skutków układowych ustalono na poziomie 300 mg/kg mc./dzień, a wartość LOAEL na poziomie 1000 mg/kg mc./dzień (Clode 1997).

Larsen przeprowadził badania podprzewlekłe na myszach i szczurach narażanych drogą pokarmową na 2-metylopentano-2,4-diol (Larsen 1958). Mysiom (samcom 12 sztuk) podawano dożołądkowo dawkę dzienną 5 mg 2-metylo-

pentano-2,4-diolu w 1 ml pełnego mleka. Myszy w grupach, liczących po 12 sztuk, otrzymywały dożołądkowo badany związek w dawce dziennej 10 lub 20 mg w 2 ml pełnego mleka. Po 6 myszy z każdej grupy zabijano między 57. a 60. dniem od rozpoczęcia narażenia, a pozostałe zwierzęta między 77. a 81. dniem. Przeprowadzono badania histologiczne narządów pobranych od myszy narażanych na największą dawkę 2-metylopentano-2,4-diolu i podawaną przez 77 ÷ 81 dni. U kilkorga zwierząt zanotowano niewielkie zmiany w nerkach. Szczurom (30 samców, po 10 w grupie) podawano dożołądkowo dawkę dzienną 100 lub 200 mg 2-metylopentano-2,4-diolu w 10 ml pełnego mleka, średnio przez okres 129 dni. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały czyste mleko. U wszystkich narażanych zwierząt nie zanotowano ani wpływu narażenia na masę ciała, ani zmian histopatologicznych w wątrobie i jądrach. Niewielkie zmiany wystąpiły w nerkach w obrębie kanalików nerkowych. U wszystkich narażanych zwierząt (myszy, szczury) nie stwierdzono zaburzeń behawioralnych (Larsen 1958).

W 89-dniowym badaniu szczurom CFE obu płci (10 samców i 10 samic) podawano z paszą 2-metylopentano-2,4-diol o stężeniach: 0-; 0,01-; 0,05-; 0,25- lub 1,25-procentowych (0; 8; 40; 200 i 1000 mg/kg/dzień), (Union...1961; BIBRA...1991). Nie obserwowano wpływu narażenia na: spożycie wody i paszy oraz wzrost szczurów i morfologię krwi pobranej z ogona. Nie zanotowano przypadków padnięć zwierząt podczas trwania badania. Przeprowadzono badanie histopatologiczne narządów oraz badanie mikroskopowe: nerek, wątroby, serca, śledziony i jąder. Po dawce 1000 mg/kg mc. stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie

masy ciała u samców (15%) oraz zwiększenie masy wątroby i nerek u obu płci. Po dwóch największych dawkach wystąpiło łagodne obrzmienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i rozszerzenie proksymalnych kanalików nerkowych u $\frac{3}{4}$ samców z obrzmieniem z hialinizacją (szkliwieniem) wewnątrz komórek. Dawkę 40 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu przyjęto za wartość NOEL dla działania układowego związku.

Zaburzenia układowe badano u szczurów Sprague-Dawley narażanych przez 90 dni drogą dożołądkową przez zgłębnik na dawki: 50; 150 lub 450 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu, zgodnie z metodą OECD nr 408 (*Fabreguettes* 1999b). Za pomocą baterii testów czynnościowych (FOB) nie stwierdzono wyraźnych skutków neurotoksycznych narażenia zwierząt. Rozrost komórek wątrobowych wraz ze zwiększeniem masy wątroby obserwowano u zwierząt obu płci po narażeniu na dawkę 450 mg/kg/dzień 2-metylopentano-2,4-diolu oraz u samców po dawce 150 mg/kg mc./dzień. Oceniono, że obserwowane zmiany w wątrobie były zmianą adaptacyjną tego narządu, a nie skutkiem toksycznym działania 2-metylopentano-2,4-diolu. Narażenie na dawki 150 lub 450 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu spowodowało: zmiany morfologiczne w nerkach (odczyn zapalny w kanalikach nerkowych, występowanie kwasochłonnej masy o szklistym wyglądzie w nabłonku kanalików) oraz zwiększenie masy nerek tylko u samców szczura, co interpretowano jako specyficzną dla samców szczura nefropatię alfa-2-mikroglobulinową, która nie znajduje odzwierciedlenia u człowieka. Miejscowe zmiany w przedżołądku (rozrost, nadmierne rogowacenie, komórki kwasochłonne w nacieku zapalnym błony

śluzowej, obrzęk błony śluzowej i podśluzowej) i w części gruczołowej żołądka (infiltracja komórek zapalnych oraz obrzęk błony podśluzowej) wystąpiły u zwierząt obu płci narażanych na dawki 150 lub 450 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu. Po dawce 150 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu obserwowano rozrost błony śluzowej przedżołądka u 3/10 samców, a nadmierne rogowacenie wystąpiło u 2/10 samców, natomiast po dawce 450 mg/kg mc./dzień rozrost błony śluzowej wystąpił u 8/10 samców i 4/10 samic. Zmiany te nie wystąpiły u zwierząt narażanych na dawkę 50 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu. Wyniki tego badania są uważane za kluczowe w ocenie długotrwałych skutków wywołanych narażeniem na 2-metylopentano-2,4-diol. Za wartość NOAEL dla działania układowego związku przyjęto dawkę 450 mg/kg mc./dzień, natomiast za wartość NOAEL dla miejscowego działania drażniącego na błony śluzowe żołądka i przedżołądka dawkę 50 mg/kg mc./dzień.

W 90-dniowym badaniu Carbide i Carbon Corporation (1949) na szczurach (po 10 sztuk obu płci), narażanych na dawki: 43; 78 i 310 mg/kg mc. (0,06; 0,12 i 0,5% w paszy) 2-metylopentano-2,4-diolu, nie obserwowano: padnięć zwierząt, zmniejszenia spożycia paszy, wpływu narażenia na masę ciała oraz masę narządów/tkanek (płuca, śledziony, jąder, nerek, nadnerczy) zarówno w badaniu makroskopowym, jak i mikroskopowym. U niektórych zwierząt wystąpiło łagodne obrzmienie przewodów wątrobowych, jednak nie było to zależne od wielkości dawki.

W innym badaniu, szczurom obu płci (5 samców i 5 samic) podawano z wodą do picia przez 8 miesięcy średnie dawki 2-metylopentano-2,4-diolu – 585 mg/kg mc./dzień

(samce) i 592 mg/kg mc./dzień (samice), (*Brown* i in. 1955). Nie obserwowano wpływu narażenia na: spożycie wody lub paszy, wzrost szczurów i badane parametry (morfologia krwi pobranej z ogona raz w miesiącu, badanie histopatologiczne narządów i badanie mikroskopowe wątroby).

Przeprowadzono badania na szczurach (10 samców), którym przez 28 dni podawano z paszą dawki: 45,3; 423,5 oraz 1740 mg/kg mc. (0,5; 5 i 20 g/kg paszy). Po największej dawce obserwowano: zwiększenie względnej masy wątroby, nerek i nadnerczy. U 2/10 wystąpiło przekrwienie i obrzmienie wątroby (IBTL 1970).

Dawki: 46; 923 lub 1846 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu aplikowano w ciągu 15 tygodni na skórę samców królika (10 ÷ 12 królików/dawkę) przez 5 dni/tydz. (90 aplikacji). Substancję w glicerolu delikatnie wcierano co 15 min w ogoloną skórę brzucha królika przez 1 min, w ciągu 1 h dziennie, a następnie zmywano. Dawka początkowa wynosiła 1 oraz 2 ml/kg mc./dzień, co odpowiadało dawce 923 mg/kg mc./dzień oraz 1846 mg/kg mc./dzień, uwzględniając gęstość 2-metylopentano-2,4-diolu równą 923 mg/ml. Wśród 11 królików narażanych na związek padły 2 króliki po dawce największej, z powodu infekcji dróg oddechowych i biegunki oraz 8 królików, wśród 10 narażonych na dawkę 923 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu. Niewielkiego stopnia uszkodzenia wątroby wykazano u 5 zwierząt, które przeżyły.

Kolejna seria obejmowała dawki 1 oraz 0,5 ml/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu (923 mg/kg mc./dzień, 461 mg/kg mc./dzień), po których padło odpowiednio 6/10 i 4/11 królików. U żadnego zwierzęcia, które przeżyło, nie stwierdzono związanych z narażeniem zmian mikroskopowych w wątrobie i nerkach. Zmiany na skórze opisano jako utratę nabłonka i naskórka (Union... 1950).

Badania inhalacyjne przeprowadzono na szczurach Harlan-Wistar (10 samic i 10 samców) oraz na 1 króliku (brak grupy ze zwierzętami kontrolnymi) narażanych na aerozol 2-metylopentano-2,4-diolu (średni rozmiar kropli 1µm) o stężeniu 676,2 mg/m³ (140 ppm) przez 7 h/dzień. Łącznie szczury były narażane 9 razy w ciągu 2 tygodni (Union ... 1976). U zwierząt narażanych nie stwierdzono: żadnych widocznych objawów toksyczności, a także wpływu na masę ciała i na bezwzględną lub względną masę wątroby czy nerek. W badaniu sekcyjnym nie stwierdzono zmian chorobowych w badanych narządach/tkankach (płucach, tchawicy, sercu, wątrobie, nerkach, śledzionie, nadnerczach, tarczycy, przytarczycach, przelyku, oskrzelach, gruczole grasicy i węzłach chłonnych szyi). W badaniu histologicznym u 2 szczurów i u królika wykazano przekrwienie i rozrost łagodny nabłonka tchawicy. Zdaniem autorów, skutki te były wynikiem działania drażniącego 2-metylopentano-2,4-diolu na układ oddechowy.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Mutagenność 2-metylopentano-2,4-diolu badano testem Ames (zgodnie z metodą OECD 471) u kilku szczepów bakte-

rii *Salmonella* Typhimurium: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 zarówno w warunkach z aktywacją metaboliczną (aktywatora – frakcji S9), jak i bez aktywacji metabolicznej oraz u *Escherichia coli*

WP2 uvrA pKM101. Podawano 2-metylopentano-2,4-diol o stężeniach do 4000 µg/ płytkę. Wyniki testu były ujemne, bez względu na zastosowane stężenie związku (Meyer i in. 1985; Brooks i in. 1988). Ujemny był również wynik testu rekombinacji mitotycznej o stężeniach 0,01 ÷ 5 mg/ml 2-metylopentano-2,4-diolu, z zastosowaniem drożdży *Saccharomyces cerevisiae* oraz wynik testu aberracji chromosomalnych w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego w warunkach bez aktywacji metabolicznej lub z aktywacją metaboliczną (aktywatora – frakcji S9) z użyciem 2-metylopentano-2,4-diolu o stężeniach: 1250; 2500 lub 5000 µg/ml (Meyer i in. 1985; Brooks i in. 1988). Wyniki tych testów wskazują, że 2-metylopentano-2,4-diol nie wywiera działania mutagennego i genotoksycznego w warunkach in vitro.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 2-metylopentano-2,4-diolu na zwierzęta.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 2-metylopentano-2,4-diolu na ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Szczurom szczepu Sprague-Dawley podawano zgłębnikiem dożołądkowo 2-metylopentano-2,4-diol w dziennych dawkach: 0; 50; 150 lub 450 mg/kg/dzień przez 90 dni. Nie stwierdzono zmian mikroskopowych w takich badanych elementach układu

rozdrczego, jak: jądrach, prostatie, pęcherzykach nasiennych, najądrzach, jajnikach, pochwie oraz macicy (Fabreguettes 1999a).

Ciężarnym samicom szczura szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo (metoda OECD nr 414) dawki: 30; 300 lub 1000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu między 6. a 15. dniem ciąży (Clode 1997). Wyznaczona w doświadczeniu wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wynosiła 300 mg/kg mc. Dawka 1000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu powodowała u matek zmniejszenie średniej masy ciała oraz spożycia pokarmu. U płodów związek powodował nieistotne statystycznie zmniejszenie masy ciała. U niektórych płodów, których matki narażano na dawkę 1000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu, stwierdzono występowanie opóźnień kostnienia w obrębie szkieletu (niepełne lub opóźnione kostnienie i dodatkowe piersiowo-lędźwiowe żebra). Niektóre z tych zmian były istotne statystycznie. Zdaniem autorów, powodem opóźnionego kostnienia mogło być zmniejszenie przyrostu masy ciała matek.

Wartość NOAEL 2-metylopentano-2,4-diolu dla skutku fetotoksycznego ustalono na poziomie 300 mg/kg mc. W badaniu tym nie wykazano działania teratogennego związku. Wartość LOAEL ustalono na poziomie 1000 mg/kg mc. dla toksyczności matczynej i skutku fetotoksycznego.

Badanie toksyczności rozwojowej zostało przeprowadzone na szczurach szczepu Sprague-Dawley, zgodnie z wytycznymi FDA (Denny 1996). W badaniu tym szczury otrzymywały dożołądkowo dawki: 500; 1200 lub 1600 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu między 6. a 17. dniem ciąży. Dawki 1200 oraz 1600 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu

wywoływały takie objawy zatrucia u matek, jak zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożytego pokarmu. Takich skutków nie obserwowano u samic otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu. Dawkę tę przyjęto za wartość NOAEL związku. Dawka 500 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu nie wykazywała działania fetotoksycznego ani teratogennego. Nieistotne statystycznie wady rozwojowe stwierdzano u potomstwa matek narażanych na dawkę 1200 mg/kg mc./dzień 2-metylopentano-2,4-diolu. Dawka 1600 mg/kg mc./dzień związku powodowała wzrost liczby płodów z opóźnieniem kostnienia i dodatkowymi żebrami, ale nie stwierdzo-

no po niej występowania wad rozwojowych.

Na podstawie wyników omówionych badań stwierdzono, że związek wykazuje działanie fetotoksyczne tylko po dawkach toksycznych dla matek.

Wyznaczona na podstawie doświadczalnia wartość NOAEL 2-metylopentano-2,4-diolu dla toksyczności matczynej wynosi 300 mg/kg mc. Wartość LOAEL 2-metylopentano-2,4-diolu ustalono na poziomie 1000 mg/kg mc. dla toksyczności matczynej i skutku fetotoksycznego. Po dawce 1000 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu (LOAEL) stwierdzono u matek szczura niewielkie zmniejszenie masy ciała.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Na podstawie wyników badań doświadczalnych zwierząt i badań ludzi wykazano, że 2-metylopentano-2,4-diol wchłania się z układu pokarmowego i jest częściowo wydalany z moczem w postaci niezmiennionej oraz w postaci związanej.

Brak jest w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych dotyczących wchłaniania 2-metylopentano-2,4-diolu z dróg oddechowych i przez skórę. W piśmiennictwie opisano przypadki śpiączki związane z użyciem impregnowanych 2-metylopentano-2,4-diolem opatrunków u pacjentów po oparzeniach. Badaniem sekcyjnym u osób zmarłych stwierdzono uszkodzenie nerek (Procter 1966; Fisher i in. 1968). Na podstawie wyników tych badań wykazano, że 2-metylopentano-2,4-diol wchłania się, ale przez uszkodzoną skórę. Na podstawie wyników badania na zwierzętach nie potwierdzono jedno-

znacznie, że 2-metylopentano-2,4-diol jest toksyczny po narażeniu przez skórę. Wartość LD_{50} 2-metylopentano-2,4-diolu w przypadku narażenia drogą dermalną wynosi > 5000 mg/kg mc.

Metabolizm i wydalanie

Dawkę $1 \div 5$ g/dzień 2-metylopentano-2,4-diolu w postaci 10-procentowego roztworu podawano doustnie 5 zdrowym ochotnikom w wieku $50 \div 60$ lat. Po podaniu jednorazowym dawki $1 \div 2$ g 2-metylopentano-2,4-diolu nie zidentyfikowano substancji podstawowej w 100 mg 24-godzinnej zbiorce moczu (granica wykrywalności – LOD, *limit of determination*). Po jednorazowym podaniu dawki 5 g 2-metylopentano-2,4-diolu w ciągu pierwszych 24 h wydalilo się około 0,5 g związku, a $0,2 \div 0,3$ g i $0,1 \div 0,2$ g podczas kolejnych 2 dni. Gdy podawano dawkę 5 g 2-metylopentano-2,4-diolu przez kilka kolej-

nych dni, wydalanie wzrastało do $1,3 \div 1,4$ g w 5. dobie. Po zaprzestaniu spożycia substancja była wydalana przez kolejne $11 \div 13$ dni.

W moczu zidentyfikowano 2-metylopentano-2,4-diol w postaci niezmięnionej oraz w połączeniu z kwasem glukuronowym. Około $20 \div 35\%$ przyjętej dawki było wydalone w postaci sprzężonej w ciągu $5 \div 10$ dni po zaprzestaniu narażenia jednorazowego na 5 g 2-metylopentano-2,4-diolu (Jacobson 1958). Wydalanie w postaci niezmięnionej było zróżnicowane u 5 badanych i wynosiło $19 \div 87\%$, gdy podawano codziennie dawkę 1 g związku przez 12 dni.

Po podaniu pojedynczej dawki 2 g lub ≤ 600 mg/dzień 2-metylopentano-2,4-diolu przez 90 dni nie zidentyfikowano w moczu ani postaci niezmięnionej związku, ani jego połączenia z kwasem glukuronowym (LOD w 100 mg 24-godzinnej zbiórce moczu), (Jacobson 1958).

Myszom podawano dożołądkowo przez 81 dni dawkę dzienną 20 mg 2-metylopentano-2,4-diolu w 2 ml pełnego mleka. Stwierdzono, że około 40% podanej dawki wydaliło się z moczem, z czego 4% jako niezmięniona postać związku i 36% jako połączenia z kwasem glukuronowym (Larsen 1958).

Po narażeniu samców szczura drogą pokarmową na dawkę 200 mg/dzień 2-metylopentano-2,4-diolu w 10 ml pełnego mleka, średnio przez okres 129 dni, z moczem wydalone zostało 40% podanej dawki, w tym około 4% w postaci niezmięnionej związku (Larsen 1958).

W piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wydalania 2-metylopentano-2,4-diolu innymi drogami (OECD 2001). U królików, którym podawano dawkę około 118 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu zgłębnikiem do żołądka, 67% podanej dawki stwierdzono w moczu w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (Gessner i in. 1960.)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu

działania toksycznego 2-metylopentano-2,4-diolu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego

2-metylopentano-2,4-diolu z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na 2-metylopentano-2,4-diol u ludzi. W ta-

beli 3. przedstawiono zależność skutków toksycznych od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na 2-metylopentano-2,4-diol.

Tabela 3.
Zależność skutków toksycznych od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na 2-metylopentano-2,4-diol

Gatunek/ szczep, liczba zwierząt	Stężenie/ dawka/ warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Objawy	Piśmien- nictwo
Szczur Crl CD, 5 samic i 5 sam- ców/grupę	30; 300; 1000 i 3000 mg/kg mc./dzień przez 28 dni, drogą dożołądkową (przez zgłęb- nik)	NOAEL = 300 mg/kg mc./dzień (skutki ukła- dowe) LOAEL = 1000 mg/kg mc./dzień (skutki ukła- dowe)	istotne zwiększenie wraz z dawką spożycia paszy (samce) nieistotne zwiększenie spożycia paszy po dawkach 30 i 300 mg/kg mc./dzień (samice); u zwierząt obu płci wystąpiło zależne od dawki zwiększenie masy nerek i nadnerczy; skutek ten był istotny statystycznie po dawce 1000 mg/kg/dzień; zwiększenie masy wątroby obserwowano u wszystkich narażanych samców, bez względu na dawkę i po największej dawce u samic; zwiększenie masy wątroby było istotne statystycznie w przypadku zastosowania dawki największej u samców i samic oraz u samców po zastosowaniu dawki średniej; narażenie nie miało wpływu na masę: śledziony, jąder i najądrzy; badaniem makroskopowym stwierdzono powiększenie wątroby u 1 samca i 1 samicy, narażanych na największą dawkę związku	Clode 1997
Szczur, CFE, 10 samców i 10 samic	0; 0,01; 0,05; 0,25 lub 1,25% (0; 8; 40; 200 i 1000 mg/kg/ dzień przez 89 dni	NOAEL = 40 mg/kg/dzień (skutki ukła- dowe)	nie obserwowano wpływu narażenia na: przeżywalność zwierząt, spożycie wody lub paszy, wzrost szczurów i morfologię krwi pobranej z ogona; istotne zmniejszenie masy ciała u samców (15%) oraz zwiększenie masy wątroby i nerek u obu płci po dawce 1000 mg/kg/dzień; łagodne obrzmienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i rozszerzenie proksymalnych kanalików nerkowych u ¼ samców z obrzękiem z hialinizacją (szkliwieniem) wewnątrz komórek po dawkach 200 i 1000 mg/kg/dzień; w pozostałych badanych narządach (serce, śledziona, jądra) nie stwierdzono uszkodzeń	Union... 1961; BIBRA... 1991
Szczur Sprague- -Dawley	50; 150 i 450 mg/kg/ dzień przez 90 dni, drogą dożołądkową (przez zgłęb- nik)	NOAEL = 450 mg/kg/ dzień (skutki układowe) NOAEL = 50 mg/kg/ dzień (miejscowe działanie drażniące na błony śluzowe żołądka i przedżołądka	za pomocą baterii testów czynnościowych nie stwierdzono wyraźnych skutków neurotoksycznych u zwierząt narażanych; po dawce 50 mg/kg/dzień brak zmian w przedżołądku; po dawce 150 mg/kg/dzień rozrost błony śluzowej przedżołądka u 3/10 samców, a nadmierne rogowacenie u 2/10 samców; po dawce 450 mg/kg/dzień rozrost wystąpił u 8/10 samców i 4/10 samic, zmiany te były wynikiem miejscowego podrażnienia i cofnęły się całkowicie lub częściowo po 4 tygodniach; po dawce 150 mg/kg/dzień rozrost komórek wątrobowych i zwiększenie masy wątroby u samców; po dawce 450 mg/kg/dzień rozrost komórek wątrobowych i zwiększenie masy wątroby u zwierząt obu płci; zmiany w wątrobie były zmianą adaptacyjną tego narządu, a nie skutkiem toksycznym; po dawkach 150 i 450 mg/kg/dzień zmiany morfologiczne w nerkach (odczyn zapalny w kanalikach nerkowych, występowanie kwasochłonnej masy o szklistym wyglądzie w nabłonku kanalików) oraz zwiększenie masy nerek tylko u samców szczura, co interpretowano jako specyficzną dla samców szczura nefropatię alfa-2-mikroglobulinową; zmian tych nie przekłada się na człowieka; po dawkach 150 i 450 mg/kg/dzień miejscowe zmiany w przedżołądku (rozrost, nadmierne rogowacenie, komórki kwasochłonne w nacieku zapalnym błony śluzowej, obrzęk błony śluzowej i podśluzowej) oraz w części gruczołowej żołądka (infiltracja komórek zapalnych oraz obrzęk błony podśluzowej) u zwierząt obu płci	Fabreguettes 1999b

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIA (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS

W Polsce obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) 2-metylopentano-2,4-diolu w powietrzu środowiska pracy na poziomie 120 mg/m³. Wartość NDSP ustalono na podstawie wyników badań na ochotnikach

narażonych na 2-metylopentano-2,4-diol o stężeniu 480 mg/m³, którzy się skarżyli po 5 min narażenia na podrażnienie błon śluzowych nosa i dyskomfort oddychania (Sitarek 2004). Normatywy higieniczne ustalone w innych państwach podano w tabeli 4.

Tabela 4.

Normatywy higieniczne 2-metylopentano-2,4-diolu w powietrzu środowiska pracy (IFA 2014; OECD 2001; MAK 2013; EH40/2005; Guide... 2013)

Państwo/ publikacja wykazu	Wartość NDS	Wartość NDSCh	Dodatkowe oznaczenia
Australia	–	121 mg/m ³ (C) (25 ppm)	–
Austria (2006)	49 mg/m ³ (10 ppm)	49 mg/m ³ (10 ppm)	–
Belgia (2002)	123 mg/m ³ (25 ppm)	–	–
Dania (2007)	125 mg/m ³ (25 ppm)	125 mg/m ³ (25 ppm)	–
Finlandia (2009)	120 mg/m ³ (25 ppm)	200 mg/m ³ (40 ppm)	–
Francja (2012)	–	125 mg/m ³ (25 ppm)	–
Hiszpania (2012)	–	123 mg/m ³ (25 ppm)	–
Niemcy (2013)	49 mg/m ³ (10 ppm)	98 mg/m ³ (20 ppm) kategoria (I)2	<i>pregnancy risk group D</i>
Polska	frakcja wdychalna i para	(15 min 4 razy w ciągu zmiany roboczej w odstępie 1 h)	–
Szwecja (2005)	–	120 mg/m ³ (C)	–
Szwajcaria (2009)	–	120 mg/m ³ (C), (25 ppm)	–
Wielka Brytania (2007)	49 mg/m ³ (10 ppm)	98 mg/m ³ (20 ppm) kategoria (I)2	–
Unia Europejska	123 mg/m ³ (25 ppm)	123 mg/m ³ (15 min), (25 ppm)	–
USA:	nie ustalono	nie ustalono	–
– ACGIH (2001)	–	–	–
– NIOSH	–	121 mg/m ³ (C), (25 ppm)	–
– OSHA	–	121 mg/m ³ (C), (25 ppm)	–
		121 mg/m ³ (C), (25 ppm)	–

Objaśnienia:

Pregnancy risk group D: – nie ma danych do oceny uszkodzenia zarodka lub płodu, lub obecnie dostępne dane nie są wystarczające do zaliczenia substancji do jednej z grup A-C. (C) – stężenie pułapowe.

W ACGIH (2001) za skutek krytyczny 2-metylopentano-2,4-diolu przyjęto działanie drażniące związku na oczy i górne drogi oddechowe. Zgodnie z dokumentacją ACGIH, podstawą do wyznaczenia wartości pułapowej były wyniki badań ochotników narażonych na 2-metylopentano-2,4-diol o stężeniach: 50; 100 lub 1000 ppm, u których wystąpiło podrażnienie nosa i dyskomfort oddechowy po narażeniu na związek o stężeniach 100 oraz 1000 ppm.

Niemcy zaproponowali wartość MAK 2-metylopentano-2,4-diolu na poziomie 49 mg/m³ (10 ppm), biorąc pod uwagę jego działanie drażniące na oczy u ochotników narażanych na związek o stężeniu 50 ppm przez 15 min. W uzasadnieniu podkreślono, że nie jest to substancją działającą silnie drażniąco, dlatego zaliczono ją do kategorii (I)2 i nie ustalono dla niej wartości pułapowej, a tylko wartość chwilową 98 mg/m³ (20 ppm) – czas pobrania próby 15 min, 4 razy w ciągu zmiany roboczej w odstępie 1 h (MAK 2001). Jednocześnie na podstawie wyników uzyskanych z badań przewlekłych na zwierzętach narażanych na związek drogą dożołądkową, eksperci niemieccy uznali dawkę 40 mg/kg mc. za wartość NOEL dla toksyczności układowej po podaniu dożołądkowym. Zakładając 100-procentową absorpcję 2-metylopentano-2,4-diolu z dróg oddechowych, obliczono, że zawodowe narażenie na związek o stężeniu na poziomie wartości MAK (49 mg/m³) odpowiada dziennej dawce 7,5 mg/kg mc., tj. poniżej wyznaczonej wartości NOEL, dlatego ta ustalona wartość MAK zabezpiecza również przed potencjalnymi skutkami działania układowego 2-metylopentano-2,4-diolu.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wyliczenie wartości NDS

2-metylopentano-2,4-diolu na podstawie wyników badań na ochotnikach

Za skutek krytyczny działania 2-metylopentano-2,4-diolu przyjęto miejscowe działanie drażniące związku na oczy. Ochotnicy narażani na pary 2-metylopentano-2,4-diolu o stężeniu 240 mg/m³ (50 ppm), tj. w przybliżeniu stężenie pary nasyconej w temperaturze 25 °C przez 15 min, odczuwali słaby zapach związku, a większość z nich uskarżała się na lekkie podrażnienie oczu (Silverman i in. 1946). Stężenie 240 mg/m³ (50 ppm) 2-metylopentano-2,4-diolu przyjęto za wartość LOEC dla działania drażniącego związku.

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-metylopentano-2,4-diolu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{240 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{240 \text{ mg/m}^3}{4} = 60 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- $B = 1$ – różnice międzygatunkowe i droga podania,
- $C = 1$ – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (miejscowe działanie drażniące),
- $D = 2$ – zastosowanie wartości LOEC, zamiast wartości NOEC,
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Wyliczenie wartości NDS na podstawie filozofii niemieckiej grupy ekspertów

Za skutek krytyczny działania 2-metylopentano-2,4-diolu przyjęto działanie układowe. Dawkę 40 mg/kg mc. 2-metylopentano-2,4-diolu, wyznaczoną w 89-dniowym badaniu paszowym na szczurach CFE obu płci (10 samców i 10 samic), uznano za wartość NOEL dla toksyczności układowej (Union...1961; BIBRA...1991). Po dwóch największych dawkach 2-metylopentano-2,4-diolu wystąpiło łagodne obrzmienie wewnątrzwartobowych przewodów żółciowych i rozszerzenie proksymalnych kanalików nerkowych u $\frac{3}{4}$ samców z obrzmieniem z hialinizacją (szkliwieniem) wewnątrz komórek.

Dawka wchłonięta przez człowieka w okresie 8 h pracy wynosi:

$$D_c = D_w \frac{W_h}{V_h},$$

gdzie:

W_h – masa człowieka 70 kg,
 V_h – objętość powietrza wdychana przez 8 h – 10 m³

$$D_c = 40 \text{ mg/kg mc.} \cdot \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 280 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDS} = \frac{D_c}{U_F},$$

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{280 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{280 \text{ mg/m}^3}{8} = 35 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

$B = 2$ – różnice międzygatunkowe i droga podania,

$C = 2$ – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (miejscowe działanie drażniące)

$D = 1$ – zastosowanie wartości NOEC

$E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Zatem, postanowiono przyjąć wartość NDS na poziomie średniej z dwóch wyluczonych powyżej wartości NDS, tj. 50 mg/m³. Ponieważ stężenie pary nasyconej w temperaturze otoczenia wynosi 245 ÷ 295 mg/m³ (50 ÷ 60 ppm, temperatura pokojowa), przyjęto, że narażenie na związek o dużym stężeniu obejmuje także narażenie na aerozole danej substancji. Proponuje się zatem przyjęcie wartości NDS dla par i frakcji wdychalnej 2-metylopentano-2,4-diolu na poziomie 50 mg/m³.

2-Metylopentano-2,4-diol jest substancją działającą szybko – u ochotników skutki w postaci podrażnienia nosa i trudności w oddychaniu zaobserwowano już po 5-minutowym narażeniu. Proponuje się ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla 2-metylopentano-2,4-diolu równej dwukrotnej wartości NDS, tj. 100 mg/m³. Zaleca się oznakowanie substancji symbolem „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Komisja Międzyresortowa przyjęła wartość NDS dla par i frakcji wdychalnej 2-metylopentano-2,4-diolu na poziomie 50 mg/m³ oraz wartość NDSCh na poziomie 100 mg/m³, bez ustalenia wartości NDSP i DSB i oznakowanie substancji literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA

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 błonę śluzową górnych dróg oddechowych.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błonę śluzową górnych dróg oddechowych.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 4 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 błonę śluzową górnych dróg oddechowych.

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są przewlekłe zanikowe i przerostowe stany zapalne górnych dróg oddechowych

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 oraz okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values. Hexylene glycol [CD: ACGIH. Documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 2010. Hexylene glycol] Cincinnati, OH.
- Alomar A., Conde-Salazar L.C., Romaguera C.* (1985) Occupational dermatoses from cutting oils. *Contact Dermatitis* 12,129–138.
- Angelini G., Meneghini C.L.* (1977) Dermatitis in engineers due to synthetic coolants. *Contact Dermatitis* 3, 219–220.
- BIBRA, British Industrial Biological Research Association (1991) Toxicity profile hexylene glycol [Reprinting unpublished data from the Mellon Institute (Union Carbide) cyt. za OECD 2001].
- Brooks T.M., Meyer A.L., Hutson D.H.* (1988) The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis* 3(3), 227–232.
- Brown B., Schaffarzick R.W., Dreisbach R.H.* (1955) Aniticonvulsant properties of certain secondary and tertiary alcohols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 115, 230–239.
- Carbide and Carbon Chemicals Corporation (1949) The acute toxicity of methyl pentanediol. Mellon Institute of Industrial Research, Report 12–54 [unpublished report cyt. za MAK 2001].
- CIR Expert Panel (1985) Final report on the safety assessment of butylene glycol, hexylene glycol, ethoxydiglycol and dipropylene glycol. *J. Am. Coll. Toxicol.* 4, 223–248.
- Clode S.A.* (1997) Hexylene glycol: 14 day oral (gavage administration) toxicity study in the rat. Covance Laboratories, Ltd, North Yorkshire England, Report nr CHE121/28. Study sponsored by Shell Chemicals Europe Ltd (Toxicology report nr 97.1195) [cyt. za OECD 2001].
- Coombs A.D.* (1978) Toxicity of solvents. Eye irritation study on hexylene glycol. Shell Research Ltd, Sittingbourne Research Centre, Report nr TLGR.0035.78 [cyt. za OECD 2001].
- Denny K.H.* (1996) Developmental toxicity study in rats. Test article: D1748.01 (hexylene glycol). Report from MPI research formerly International Research and Development Corporation, Mattawan, MI, USA. Study nr 191-1606 to The Procter & Gamble Co [cyt. za OECD 2001].
- Draft Interim REL (2010) [<http://www.arb.ca.gov/consprod/regact/2010ra/hexg107415.pdf>].
- EH40/2005 (2013) Workplace exposure limits containing the list of workplace exposure limits for use with the control of substances hazardous to health regulations (as amended). Health and Safety Executive [15.05.2015 r. <http://www.hse.gov.uk/pUbns/priced/eh40.pdf>].
- Epstein W.L.* (1976) Report to RIFM, August 16 [cyt. za *Opdyke* 1978].
- Fabreguettes C.* (1999a) Hexylene glycol: two-week range-finding toxicity study by oral administration (gavage) in rats. Report from CIT study number 15836 TSR to Elf Atochem. SA, France [cyt. za OECD 2001].
- Fabreguettes C.* (1999b) Hexylene glycol: 13-week study by oral administration (gavage) to rats followed by a four-week treatment-free period. Report from CIT study number 15837 TSR (and addendum) to Elf Atochem. SA, France [cyt. za OECD 2001].
- Fisher A.J.G., Sender B., Engelbrecht J.A., Harris F., van der Riet R.L.S.* (1968) Burn coma due to dressings impregnated with hexylene glycol. *S. Afr. Med. J.* 42, 975–976.
- Gardner J.R.* (1996a) Hexylene glycol. Acute oral toxicity study in the rat. Report nr 1439/15-1032 from Corning Hazelton (Europe) to Shell Chemicals Europe Ltd, October Shell Toxicology Report nr 96.1248 [cyt. za OECD 2001].
- Gardner J.R.* (1996b) Hexylene glycol. Acute dermal toxicity study in the rat. Report nr 1439/16-1032 from Corning Hazelton (Europe) to Shell Chemicals Europe Ltd, October. Shell Toxicology Report nr 96.1249 [cyt. za OECD 2001].
- Gardner J.R.* (1996c) Hexylene glycol eye irritation study in the rabbit. Report nr 1439/17-1032 from Corning Hazelton to Shell Chemicals Europe Ltd, Toxicology report nr. 96.1250 [cyt. za OECD 2001].
- Gardner J.R.* (1996d) Hexylene glycol. Skin sensitisation study in the guinea pig (Buehler method) Report nr 1439/018-1032 from Corning Hazelton to Shell Chemicals Europe Ltd, Toxicology report nr 96.1251. [cyt. za OECD 2001].

- Gessner P.K., Parke D.V., Williams R.T. (1960) Studies in detoxification 80. The metabolism of glycols. *Biochem. J.* 74,1–5.
- GESTIS (2014) International limit values [13.04.2015 r. http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_ueliste.aspx].
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny. Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy za lata 2007, 2010 i 2012 [dane niepublikowane].
- Guide to occupational exposure values (2013) Compiled by ACGIH. Cincinnati.
- Guillot J.P., Martini M.C., Giauffret J.Y., Gonet J.F., Guyot J.Y. (1982) Safety evaluation of some humectants and moisturizers used in cosmetic formulations. *Int. J. Cos. Sc.* 4,67–80.
- Hine C.H., Anderson H.H., Kodama J.K. (1955) Sensory thresholds with certain Shell organic solvents. Report UC 247, University of California Medical School.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2010) Number 1126. Bethesda, National Library of Medicine.
- IBTL, Industrial Bio-Test Laboratories (1970) Data Sheets 12-4/1970. BIO-FAX, Industrial Bio-Test Laboratories Inc. [unpublished report] Northbrook, IL, [cyt. za MAK value documentation 2001].
- IFA (2014) Institut fuer Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung [<http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-f%C3%BCr-c-hemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>].
- Jacobson E. (1958) The excretion of hexylene glycol (2-methyl-2,4-pentane-diol) in man. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 14, 207–213 [cyt. za OECD 2001].
- Kinnunen T., Hannuksela M. (1989) Skin reactions to hexylene glycol. *Contact Dermatitis* 21,154–158.
- Larsen V. (1958) The toxicity of 2-methyl-pentan-2,4-diol (hexylene glycol) by chronic oral administration to rats and mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 14, 341–349.
- MAK (2001) MAK value Documentation hexylene glycol. Published [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10741kske0016/full>]. DOI: 10.1002/3527600418.mb10741kske0016].
- MAK (2013) List of MAK and BAT values. Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim.
- Meyer A.L., Brooks T.M., Wiggins D.E. (1985) Genotoxicity studies with hexylene glycol. Shell Research Ltd., Sittingbourne Research Centre Report nr SBGR.85.253 [cyt. za OECD 2001].
- OECD (2001) SIDS Hexylene glycol. Initial Assessment Report for SIAM 13, UNEP PUBLICATIONS. Sponsor Country: United Kingdom, Bern [15.05. 2015 r. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/Hexylene.pdf>].
- Opdyke D. (1978) Fragrance raw material mammographs. Hexylene glycol. *Food Cosmet. Tox.* 16(1), 777–778.
- Parcell B.I. (1995) Hexylene glycol. Skin irritation in the rabbit. Report nr SLL 302/950034/SE from Huntingdon Research Centre to SIPM B.V. [cyt. za OECD 2001].
- Procter D.S.C. (1966) Coma in burns – the cause traced to dressings. *S. Afr. Med. J.* 40, 1116–1120.
- Rowe V.K., Wolf M.A. (1982) Glycols [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 3rd rev. ed., vol. 2C. Toxicology 3819, 3881–3884 New York, John Wiley & Sons.
- Sanderson D.M. (1959) A note on glycerol formal as a solvent in toxicity testing. *J. Pharm. Pharmacol.* 11, 150–156.
- Shell Chemical Corporation (1958) Hexylene glycol, *Ind. Hyg. Bull.*, SC 57–101, SC 57–102 [cyt. za Rowe, Wolf 1982].
- Silverman L., Schulte H.F., First M.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28(6), 262–266.
- Sitarek K. (2004) 2-Metylopentano-2,4-diol. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2(40), 51–59.
- Smyth H.F., Carpenter C.P. (1948) Further experience with the range-finding test in the industrial laboratory. *J. Ind. Hyg. Tox.* 30(1), 63–68.
- TSCA(1992)8(e)CPnr8EHQ-1092-12673. Acute toxicity studies in rats and rabbits with DM 7664 Cover Letter Dated 101292. Washington [15.05.2015 r. <http://www.epa.gov/oppr001/inerts/2methyl.pdf>].

Union Carbide Corporation (1976) Hexylene glycol 9-day repeated aerosol inhalation by rats. Carnegie-Mellon Institute of Research, Special Report 39–42, April 7, Pittsburgh [unpublished report, cyt. za OECD 2001].

Union Carbide Corporation (1950) Repeated inunction of rabbits with methyl pentane diol. Mellon Institute of Industrial Research. Special report nr 13071 24 Pittsburgh [cyt. za OECD 2001].

Union Carbide Chemicals Company (1961) Results of three months of inclusion of hexylene glycol in the diet of rats. Mellon Institute of Industrial Research, Report 24-31. Pittsburgh [unpublished report, cyt. za OECD 2001].

Wenzel D.G., Koff G.Y. (1956) Anticonvulsant properties of some alkyldiols, alkyldiones and related compounds. J. Am. Pharm. Assoc. 45, 669–672.

Woodard G., Johnson V.D., Nelson A.A. (1954) Acute toxicity of 2-methyl-2,4-penta-nediol. Fedn. Proc. Fedn. Am Soc. Exp. Biol. 4, 142–143.