



# Oksym butan-2-onu

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

### Butan-2-one oxime

### Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA  
<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>  
e-mail: małgorzata.dobacka@imp.lodz.pl

MAREK DOBECKI  
<https://orcid.org/0000-0002-8083-5686>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

<b>NDS</b>	1 mg/m <sup>3</sup> (0,3 ppm)
<b>NDSch</b>	3 mg/m <sup>3</sup> (0,9 ppm)
<b>NDSP</b>	nie ustalono
<b>DSB</b>	nie ustalono
<b>Carc. 1B</b>	substancja o działaniu rakotwórczym kategorii 1B
<b>A</b>	substancja o działaniu uczulającym na skórę
<b>I</b>	substancja o działaniu drażniącym
<b>Skóra</b>	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.10.2022 r.

#### Streszczenie

Oksym butan-2-onu (MEKO) należy do ketoksymów. Znajduje zastosowanie w formulacjach podkładów, lakierów i powłok ochronnych. Od 1 marca 2022 r. MEKO został zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 1B. Wielokrotne, powtarzane lub przewlekłe narażenie drogą inhalacyjną zwierząt laboratoryjnych na MEKO prowadzi do: metemoglobinemii, niedokrwistości hemolitycznej, nienowotworowego działania na wątrobę oraz zmian zwyrodnieniowych nabłonka węchowego w nosie. W badaniach obejmujących cały okres życia obserwowano wpływ MEKO na wątrobę u szczurów i myszy w sposób zależny od stężenia. MEKO nie indukował mutacji w testach na bakteriach, in vitro na komórkach ssaków oraz in vivo. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rakotwórczego działania MEKO u ludzi. Oksym butan-2-onu powodował nowotwory wątroby (gruczolaki i raki) u szczurów F344 i myszy CD-1. Dawkę 600 mg/kg mc./dzień przyjęto za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej u szczurów. W przypadku

<sup>1</sup> Wartości NDS i NDSch oksymu butan-2-onu zostały w dniu 20.10.2022 r. przyjęte na 103. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 119) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr PW.II.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

toksyczności matczynej ustalono wartość LOAEL wynoszącą 25 mg/kg mc./dzień. Podstawą do obliczenia proponowanej wartości NDS były wyniki szacowania ryzyka raka wątroby przeprowadzone przez badaczy niemieckich. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup> oraz NDSC<sub>h</sub> na poziomie 3 · NDS, tj. 3 mg/m<sup>3</sup>. Ze względu na działanie rakotwórcze, drażniące i uczulające substancji oraz wchłanianie przez skórę zaproponowano następujące oznakowanie związku: „Carc. 1B”, „A”, „I”, „skóra”. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

**Słowa kluczowe:** MEKO, substancja rakotwórcza, narażenie zawodowe, NDS, dopuszczalny poziom narażenia zawodowego.

## Abstract

Butan-2-one oxime (MEKO) belongs to ketoximes. It is used in the formulation of primers, varnishes and protective coatings. From March 1, 2022, MEKO has been classified as a category 1B carcinogen. Repeated or chronic inhalation exposure of laboratory animals to MEKO leads to: methaemoglobinaemia, haemolytic anemia, non-neoplastic effects on the liver and degenerative changes of the olfactory epithelium in the nose. Liver effects of MEKO were observed in rats and mice in a concentration-dependent manner in life-long studies. MEKO did not induce mutations in bacterial, in vitro mammalian cell and in vivo tests. No data on the carcinogenicity of MEKO in humans have been found in the available literature. Butan-2-one oxime caused liver tumors (adenomas and carcinomas) in F344 rats and CD-1 mice. A dose of 600 mg/kg/day was taken as the NOAEL for developmental toxicity in rats. For maternal toxicity, a LOAEL of 25 mg/kg/day was established. The base for calculating the proposed MAC value included the results of liver cancer risk estimation carried out by German researchers. It was proposed to adopt the MAC-TWA value at the level of 1 mg/m<sup>3</sup> and MAC-STEL at the level of 3 mg/m<sup>3</sup>. Due to the carcinogenic, irritating and sensitizing effect of the substance as well as skin absorption, the following labeling of the compound was proposed: “Carc. 1B”, “A”, “I”, “skin”. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

**Keywords:** MEKO, carcinogen, occupational exposure, MAC, occupational exposure level.

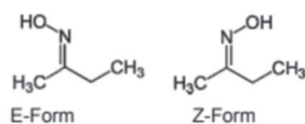
## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Oksym butan-2-onu (MEKO) należy do ketoksymów, związków organicznych o wzorze ogólnym R-C(=NOH)-R. Jest przezroczystą, bezbarwną, palną, oleistą cieczą.

Ogólna charakterystyka MEKO (Begründung... 2013; CLH 2017; RAC 2018):

- wzór sumaryczny C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna    oksym butan-2-onu
- numer CAS            96-29-7
- numer WE             202-496-6
- nazwa w rejestrze CAS            2-butanone oxime

- nazwy handlowe:    Antioxidant B;  
                              Durham CA111;  
                              Exkin 2; MEKO;  
                              SKINO
- nazwa wg IUPAC    (NZ)-N-butan-2-ylidenehydroxylamine (PubChem 2021)
- synonimy:            oksym ketonu metylo-etylowego; ketoksym metylo-etylowy; (2E)-N-hydroksybutano-2-imina; oksym MEK; 2-izonitrozobutan; 2-butanonoksym; etyloketoksym.

W tabeli 1 zamieszczono zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie zgodnie z tabelą 3

**Tabela 1.** Klasyfikacja i oznakowanie oksymu butan-2-onu (MEKO) w Unii Europejskiej  
**Table 1.** Classification and labelling of butan-2-one oxime (MEKO) in European Union

Nazwa chemiczna (oraz synonimy)	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M” oraz ATE <sup>a)</sup>	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Oksym butan-2-onu	616-014-00-0	202-496-6	96-29-7	Acute Tox. 4* Eye Dam. 1 Skin Sens. 1 Carc. 2	H312 H318 H317 H351	GH508 GH505 GH507 Dgr	H312 H318 H317 H351	-	-	do dnia 1.03.2022 r.
Oksym butan-2-onu	616-014-00-0	202-496-6	96-29-7	Carc. 1B Acute Tox. 3 Acute Tox. 4 STOT SE 3 STOT SE 1 STOT RE 2 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 Skin Sens. 1	H350 H301 H312 H336 H370 (górne drogi oddechowe) H373 (układ krwionośny)	GH505 GH506 GH508 Dgr	H350 H301 H312 H336 H370 (górne drogi oddechowe) H373 (układ krwionośny) H315 H318 H317	-	ATE oral, 100 mg/kg  ATE dermal, 1100 mg/kg	od dnia 1.03.2022 r.

Objaśnienia:

<sup>a)</sup> ATE – wartości oszacowanej toksyczności ostrej.

Acute Tox. – toksyczność ostra.

Skin Irrit. – działanie żrące/drażniące na skórę (dot. działania drażniącego – kategoria 2).

Eye Dam. – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy (dot. poważnego uszkodzenia oczu – kategoria 1).

Skin Sens. – działanie uczulające na drogi oddechowe lub skórę (dot. działania na skórę).

Carc. 2 – działanie rakotwórcze kategorii 2.

Carc. 1B – działanie rakotwórcze kategorii 1B.

STOT SE – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe.

STOT RE – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane.

H301 – działa toksycznie po połknięciu.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

H315 – działa drażniąco na skórę.

H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu

H351 – podejrzewa się, że powoduje raka.

H350 – może powodować raka

H336 – może wywoływać uczucie senności lub zawroty głowy.

H370 – powoduje uszkodzenie narządów

H373 – może powodować uszkodzenie narządów.



**Rycina 1.** Piktogram określony w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) ma czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

**Figure 1.** The pictogram set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) has a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1-1355 zezm.), zwanego rozporządzeniem CLP (2008).

Piktogramy stosowane na oznakowaniu przedstawiono na rycinie 1.

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne oksymu butan-2-onu (MEKO), (CLH 2017; EPIWIN Systpro Database 1992; King, Marion 1944; Merck 2022; NTP 1999; Timmermans 1921; Quitzsch i in. 1965):

- masa cząsteczkowa 87,12
- temperatura topnienia  $-29,5^{\circ}\text{C}$
- temperatura wrzenia  $>152^{\circ}\text{C}$
- gęstość względna 0,92
- prężność par: 1,07 kPa  
w temp.  $20^{\circ}\text{C}$ ,  
0,14 kPa  
w temp.  $20^{\circ}\text{C}$
- gęstość par 3 (powietrze = 1)
- rozpuszczalność w wodzie  $>100\text{ g/dm}^3$   
w temp.  $25^{\circ}\text{C}$ ,  
pH 7  
(Handbook... 1983)
- lepkość 15 mPa·s  
w temp.  $20^{\circ}\text{C}$
- temperatura zapłonu  $61,97^{\circ}\text{C}$   
(zamknięty tygiel)
- temperatura samozapłonu  $314 \div 317^{\circ}\text{C}$

- stała dysocjacji około 12,45  
w temp.  $25^{\circ}\text{C}$
- współczynnik podziału oktanol-woda (log Pow) 0,63  
w temp.  $25^{\circ}\text{C}$
- współczynniki przeliczeniowe (w temp.  $20^{\circ}\text{C}$ , 1013 hPa):  
1 ppm =  $3,56\text{ mg/m}^3$   
1  $\text{mg/m}^3$  =  
= 0,276 ppm.

MEKO jest stabilny, miesza się z alkoholem i eterem.

Związek łatwo hydrolizuje (w wyniku ogrzewania) w obecności różnych kwasów nieorganicznych, rozkłada się na odpowiedni keton lub aldehyd i hydroksyloaminę. Reaguje z sodem metalicznym, tworząc aminy.

### Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

#### Otrzymywanie

Oksym butan-2-onu (MEKO) otrzymuje się w reakcji kondensacji hydroksyloaminy z ketonem metylo-etylowym. Reakcja ta przebiega dwuetapowo. Pierwszy etap to addycja nukleofilowa substratów, drugi etap polega na eliminacji cząsteczki wody (CLH 2017).

#### Zastosowanie

Oksym butan-2-onu (MEKO) jest przeciwutleniaczem. Znajduje zastosowanie w formułacjach podkładów, lakierów, powłok ochronnych, w tym farb i żywic alkidowych, oraz żywic epoksydowych i poliuretanów. Najbardziej rozpowszechnione jest stosowanie związku jako środka przeciwkożuszeniu farb alkidowych, podkładów, werniksów

i bejc. MEKO zapobiega wysychaniu oksydacyjnemu i tworzeniu twardych, galaretowatych filmów na powierzchni produktu lakierniczego w pojemniku. W mniejszym stopniu występuje w wielu środkach do konserwacji drewna i farbach przeciwporostowych, a także w niektórych klejach, uszczelniaczach silikonowych i tuszach drukarskich. MEKO o wysokiej czystości może być również stosowany w syntezie silikonowych środków sieciujących i silikonowych środków utwardzających jako surowiec do produkcji utwardzaczy do mieszanek gumy silikonowej i powłok galwanicznych. Ponadto związek jest stosowany jako inhibitor korozji w kotłach przemysłowych i przemysłowych systemach uzdatniania wody oraz służy jako środek blokujący w procesie wytwarzania polimerów uretanowych (Screening Assessment... 2010).

MEKO może być uwalniany z takich produktów budowlanych, jak farby i masy szpachlowe. W rezultacie w pojedynczych przypadkach

w powietrzu pomieszczeń mogą występować znaczne stężenia MEKO (Begrundung... 2013).

### Narażenie

Oksym butan-2-onu (MEKO) został zarejestrowany w Europejskiej Agencji Chemikaliów przez 12 producentów/importerów z państw UE (tj. z: Francji, Irlandii, Szwecji, Niemiec, Holandii, Belgii oraz Włoch) w zakresie tonażu 1 ÷ 10 000 ton (numer rejestracyjny 01-2119539477-28), (ECHA 2021).

Malarze używający farb alkidowych zawierających MEKO byli narażeni na tę substancję o stężeniach <1 ÷ 2 ppm (3,62 ÷ 7,24 mg/m<sup>3</sup>), (AIHA 1990). W badaniu przeprowadzonym przez IFA (2012) oceniono wielkość stężenia MEKO w powietrzu na stanowiskach pracy pracowników z różnych gałęzi przemysłu. Łącznie w latach 1998–2011 wykonano 248 pomiarów. Przeprowadzono zarówno pomiary stacjonarne, jak i w strefie oddychania. Granica oznaczalności wynosiła

**Tabela 2.** Wyniki pomiarów stężeń oksymu butan-2-onu (MEKO) w powietrzu środowiska pracy w różnych gałęziach przemysłu (IFA 2012)

**Table 2.** Results of measurements of concentrations of butan-2-one oxime (MEKO) in the air of the working environment in various industry branches (IFA 2012)

Gałęzie przemysłu	Liczba pomiarów	Stężenie 50 percentyla, mg/m <sup>3</sup>	Stężenie 90 percentyla, mg/m <sup>3</sup>	Stężenie 95 percentyla, mg/m <sup>3</sup>
Produkcja i obróbka powłok	43	-	3	4,46
Przemysł chemiczny i tworzyw sztucznych	12	-	1,24	2,18
Elektrotechnika i mechanika	58	-	0,72	0,91
Obróbka metali i mechaniczna	69	-	1,64	3,275
Prace wewnętrzne, układanie parkietu (drewniane podłogi)	13	0,6	4,12	5,44
Szkoły i administracja	39	0,4	1,47	3,105
Inne gałęzie przemysłu	14	-	3,8	5,3

**Tabela 3.** Wyniki pomiarów stężeń oksymu butan-2-onu (MEKO) w powietrzu środowiska pracy podczas wykonywania różnych czynności przez pracowników w różnych gałęziach przemysłu (IFA 2012)

**Table 3.** Results of measurements of concentrations of butan-2-one oxime (MEKO) in the air of the working environment during various activities performed by employees in various industry branches (IFA 2012)

Gałęzie przemysłu	Liczba pomiarów	Stężenie 50 percentyla, mg/m <sup>3</sup>	Stężenie 90 percentyla, mg/m <sup>3</sup>	Stężenie 95 percentyla, mg/m <sup>3</sup>
Klejenie	18	0,4	1	1,2
Zabezpieczanie powierzchni	28	-	0,98	2,62
Nakładanie pędzlem lub wałkiem	26	0,5	3,8	5
Natryskiwanie/malowanie	51	-	0,8	1,135
Zanurzanie, powlekanie przepływowe	34	-	1,06	1,29
Lekcje, prace biurowe	31	0,35	1,07	1,66
Inne	60	0,3	3,5	4,7

0,4 ÷ 4 mg/m<sup>3</sup> (LOQ). Oceniane według grup obszarów roboczych mediany stężeń MEKO wynosiły 0,35 ÷ 0,5 mg/m<sup>3</sup>, a stężenie 95 percentyla wynosiło 1,1 ÷ 4,7 mg/m<sup>3</sup>, z uwzględnieniem stężeń poniżej odpowiednich granic oznaczalności jako połowa wartości granicznej (tab. 2 i 3).

Model EPA (WPEM – *Wall Paint Exposure Assessment Model*, 2001 wersja 3.3) do oceny narażenia zawodowego przewiduje, że maksymalne stężenie MEKO w pomieszczeniach podczas stosowania farb alkidowych ściennych może wynosić nawet 227 mg/m<sup>3</sup>, a średnie stężenie ważone 8 h – 195 mg/m<sup>3</sup> (Screening Assessment... 2010).

MEKO do 1 marca 2022 r. był zaliczony do kategorii 2 rakotwórczości, tj. substancji, co do których podejrzewa się, że są rakotwórcze dla

człowieka. Od 1 marca 2022 r. MEKO jest zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 1B przy założeniu, że substancja ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach (tab. 1). Do tej daty w Polsce nie było obowiązku przekazywania danych o narażeniu na MEKO do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Czynniki Rakotwórcze i Mutagene w Pracy, prowadzonego przez IMP. Nie jest znana liczba osób narażonych zawodowo na MEKO w Polsce.

W Polsce w latach 2012–2021 nie stwierdzono przypadków chorób zawodowych spowodowanych narażeniem na MEKO (Centralny Rejestr Chorób Zawodowych 2022).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności oksymu butan-2-onu (MEKO) u ludzi.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Na podstawie dostępnych wyników badań stwierdzono, że oksym butan-2-onu (MEKO) wykazywał niską inhalacyjną toksyczność ostrą u szczurów, z wartościami median stężeń śmiertelnych LC<sub>50</sub> wynoszącymi około 4830 ÷ 14 410 mg/m<sup>3</sup>. Typowym objawem zatrucia wziewnego MEKO było pobudzenie, a następnie śpiączka, które występowały po narażeniu na MEKO o stężeniu około 2534 mg/m<sup>3</sup> (700 ppm) i większym (Bayer AG 1969; Kurita 1967). MEKO o stężeniach 1448 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) i większych (narażenie przez 4 h) powodował zwiększenie stężenia methemoglobiny we krwi (Allied 1991). Nie obserwowano padnięć zwierząt po 4 lub 8 h narażenia na parę nasyconą MEKO, wytworzoną w temperaturze 25 lub 100°C (Dow Corning 1963; Servo Delden 1995). U szczurów ChR-CD (6 ♂) narażonych inhalacyjnie na MEKO o stężeniu 800 mg/m<sup>3</sup> (220 ppm) przez 10 dni (4 h/dzień) obserwowano trudności w oddychaniu (DuPont 1966). U szczurów

narażonych na aerozol MEKO w dawce 4 ml/kg mc. przez 10 dni (2 h/dzień) wystąpiła śpiączka, która ustąpiła w ciągu 1 h po zakończeniu narażenia (Allied 1958).

Wartość LD<sub>50</sub> dla szczura i myszy po podaniu MEKO drogą pokarmową wynosi >900 mg/kg mc. U szczurów i myszy obserwowano zmniejszoną aktywność motoryczną oraz senność (Bayer AG 1969; Schulze, Derelanko 1993). Objawy zwykle ustępowały po 2 ÷ 5 dniach (Bayer AG 1969). Autopsja nie wskazała na kierunek działania substancji (Bayer AG 1969; Mooney Chem 1982). W badaniach podostrej toksyczności dożołądkowej MEKO obserwowano przemijające i odwracalne zmiany funkcji neurobehawioralnych wskazujące na depresję OUN (Schulze, Derelanko 1993). Tylko w jednym badaniu, na ciężarnych królikach New Zealand (Derelanko i in. 2003) wyznaczono wartość LD<sub>50 per os</sub> <160 mg/kg mc. U zwierząt obserwowano objawy kliniczne manifestujące się ciemnoczerwonym lub czerwonozielonym kolorem moczu, powiększoną śledzioną,

przebarwionymi płucami. Badanie to było podstawą klasyfikacji MEKO, zgodnie z rozporządzeniem CLP, do 3 kategorii toksyczności ostrej Acute Tox. 3, ze zwrotem H301 – działa toksycznie po połknięciu. Oszacowano wartość toksyczności ostrej ATE jako 100 mg/kg mc.

Wartość LD<sub>50</sub> dla królika, po wchłonięciu MEKO przez skórę, wynosiła 1848 mg/kg mc. Dominującym objawem zatrucia była śpiączka. Działanie methemoglobinoformujące MEKO obserwowano

po podaniu na skórę w dawkach 0,2 lub 2 ml/kg mc. (co odpowiada dawkom 184 lub 1840 mg/kg mc.), (Allied 1991). W innym badaniu podanie związku na skórę szczura w dawce 500 mg/kg mc. nie wywołało objawów zatrucia. Nie obserwowano działania miejscowego związku w narażonych obszarach skóry (Bayer AG 1969).

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych MEKO w zależności od drogi podania przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.** Wartości median dawek (DL<sub>50</sub>) i stężeń (CL<sub>50</sub>) śmiertelnych oksymu butan-2-onu (MEKO) dla zwierząt  
**Table 4.** Values of median lethal doses (DL<sub>50</sub>) and concentrations (CL<sub>50</sub>) of butan-2-one oxime (MEKO) for animals

Droga podania	Gatunek, płeć zwierząt, czas narażenia	Badane stężenia/dawki	Wartość DL <sub>50</sub> /CL <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Inhalacyjna	szczury F344, ♂, ♀ (5/płeć/grupa), 4 h	0 (kontrola); 190; 1450 lub 4830 mg/m <sup>3</sup>	>4830 mg/m <sup>3</sup> /4 h	LOAEC = 190 mg/m <sup>3</sup> ♀: statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała po 14-dniowym okresie obserwacji; 1450 mg/m <sup>3</sup> – tworzenie methemoglobiny; 4800 mg/m <sup>3</sup> – działanie narkotyczne	TL2 1984a
	szczury, ♂, ♀ (6/płeć/grupa), 8 h	największe badane stężenie 10 500 mg/m <sup>3</sup>	>13 200 mg/m <sup>3</sup> /4 h (obliczone)	nie opisano	Bayer AG 1969
	szczury 4 h	1862,82 mg/m <sup>3</sup> (711 ppm)	-	nie obserwowano padnięć zwierząt; sedacja	Bayer AG 1969
	szczury 4 h	2156,26 mg/m <sup>3</sup> (823 ppm)	-	nie obserwowano padnięć zwierząt; zmniejszona aktywność	Bayer AG 1969
	szczury 4 h	6550, 13 100, 26 200 mg/m <sup>3</sup> (2500, 5000, 10 000 ppm)	14 410 mg/m <sup>3</sup> 5500 ppm/4 h	padnięcia zwierząt: 0/4; 3/4; 4/4	DuPont 1965
	królik, mysz, kawia domowa 4 h	2156,26 mg/m <sup>3</sup> (823 ppm)	-	nie obserwowano padnięć zwierząt	Bayer AG 1969
Pokarmowa	szczury Sprague-Dawley, ♂, ♀ (10/płeć/dawka)	0 (kontrola), 100, 300 lub 900 mg/kg mc.	>900 mg/kg mc.	LOEL = 300 mg/kg mc. przejściowe skutki neurobehawioralne (chwiejny chód, zaburzona równowaga)	Schulze, Derelanko 1993
	szczury Sherman-Wistar, ♂, ♀ (5/płeć/dawka)	0 (kontrola), 250, 500, 1000, 2000 lub 4000 mg/kg mc.	♂ ok. 930 mg/kg mc. (95 % CI: 670 ÷ 1310 mg/kg mc.) ♀ ok. 1620 mg/kg mc. (95 % CI: 1230 ÷ 2140 mg/kg mc.)	większość padnięć zwierząt nastąpiła w ciągu kilku godzin; wskaźnik śmiertelności: ♂: 0% – 500 mg/kg, 80% – 1000 mg/kg mc., ♀: 0% – 1000 mg/kg mc., 80% – 2000 mg/kg mc.	Mooney Chem 1982
	szczury Sprague-Dawley, ♂ (>9/dawka)	0 (kontrola), 1500, 1908, 2427, 3089 lub 4999 mg/kg mc.	ok. 2326 mg/kg mc.	1500 mg/kg mc.: brak padnięć zwierząt; 1908 mg/kg mc.: 22,2% padnięć; 2427 mg/kg mc.: 50% padnięć; ≥3089 mg/kg mc.: 100% padnięć (okres obserwacji 48 h)	TL1 1978a
	szczury	-	ok. 2528 mg/kg mc.	nieopisane	Bayer AG 1969

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Droga podania	Gatunek, płeć zwierząt, czas narażenia	Badane stężenia/dawki	Wartość DL <sub>50</sub> /CL <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Pokarmowa	szczury	2300 ÷ 3700 mg/kg mc.	2300 ÷ 3700 mg/kg mc.	nieopisane	Allied 1983b
	myszy	1000 mg/kg mc.	-	padnięcia 1/15	Bayer AG 1969
	myszy	1000 mg/kg mc.	1000 mg/kg mc.	nieopisane	Allied 1983b
	króliki, New Zealand White, ♀ (5/grupa w badaniu wstępnym i 18/grupa w badaniu głównym), czas narażenia: GD6–18	badanie wstępne: 80 mg/kg mc./dzień/2 dni pomiędzy GD8–10; badanie główne: 40 mg/kg mc./dzień przez 4 dni (GD10–11)	♀ ≤160 mg/kg mc.	badanie wstępne: 80 mg/kg mc./dzień/2 dni (dawka skumulowana 160 mg/kg mc.) powodująca padnięcia zwierząt ≤48 h u 2/5 zwierząt i padnięcia zwierząt pomiędzy GD8–10 u 5/5; objawy kliniczne: mocz w kolorze ciemnoczerwonym lub czerwonozielonym, powiększona śledziona, brązowe, przebarwione płuca; 40 mg/kg mc./dzień przez 4 dni (dawka skumulowana 160 mg/kg mc.): powodująca padnięcia u 2/5 ♀, co oznacza 10–11 dzień ciąży (GD10–11)	<i>Derelanko i in.</i> 2003
Dermalna	króliki New Zealand White, ♂,♀ (5/płeć/dawka), czas narażenia: 24 h	-	♂,♀ >1000 mg/kg mc.	brak padnięć zwierząt w ciągu 14-dniowego okresu obserwacji	TL19 1991
	króliki New Zealand White, ♂,♀ (5/płeć/dawka), czas narażenia: 24 h	0,02, 0,2 lub 2,0 ml/kg mc. (18, 185 lub 1848 mg/kg mc.)	♂,♀ = 1848 mg/kg mc.	padnięcia zwierząt w ciągu 48 h; LOAEL = 185 mg/kg mc.; tworzenie się methemoglobiny i erytrofagocytoza śledziona; LOEL = 18 mg/kg mc.; odwracalne skutki narkotyczne	TL2 1984b
	szczury	500 mg/kg mc.	-	brak padnięć zwierząt	Bayer AG 1969

Objaśnienie: GD – dzień ciąży (*gestation day*).

### Działanie żrące/drażniące

Oksym butan-2-onu (MEKO) działał słabo drażniąco na skaryfikowaną i nieskaryfikowaną skórę królików New Zealand White (6/płeć) w teście okluzyjnym trwającym 24 h. PDI (*primary dermal irritation index* – wskaźnik pierwotnego podrażnienia skóry, zgodnie z metodą US CPSC/US OSHA) wynosił około 1,5 (rumień i obrzęk). Reakcja była niecałkowicie odwracalna w ciągu 72 h (TL1 1978b). MEKO nie wykazywał działania drażniącego w badaniu w warunkach *in vivo* po 4 h ekspozycji (w warunkach półokluzyjnych na ogoloną skórę królika, zgodnie z kryteriami CLP (TL3 1971).

W badaniu na szczurach codzienne podawanie związku na skórę o nieznanym stężeniu w wazelinie przez 5 tygodni prowadziło do: zaczerwienienia w 4. dniu badania, powstania pęcherzy i miejscowej erozji w 6. i 7. dniu oraz do powstania strupów 10. dnia. Po 15 dniach

podawania MEKO nadal był widoczny niewielki przerost warstwy rogowej skóry (brak innych szczegółów), (*Kurita* 1967). Z kolei 8 nieokluzyjnych aplikacji nierozcieńczonej substancji na małżowinę ucha szczura nie spowodowało żadnych widocznych skutków (Dow Chem Corp 1968).

Liczne dane z niepublikowanych raportów wskazują, że MEKO powoduje takie silne miejscowe skutki podrażnienia oczu, jak zaczerwienienie powiek i spojówek oraz uszkodzenie rogówki oka, a nawet może to być działanie żrące (Allied 1978; Dow Corning 1963; Dow Chem Corp 1968; *Kurita* 1967).

MEKO powodował w badaniu w warunkach *in vivo*: nieodwracalne zmętnienie rogówki oka, zapalenie tęczówki, przekrwienie spojówki (wynik: ≥2) u 6/6 królików New Zealand White po: 24, 48 i 72 h od zakończenia narażenia. Martwica spojówek wystąpiła u 2/6 zwierząt, nieodwracalna pod koniec 72 h okresu obserwacji (TL1 1978c).



### Działanie uczulające

Wyraźne działanie uczulające oksymu butan-2-onu (MEKO) potwierdzono w testach na kawiach domowych (test maksymalizacji Magnussona-Klingmana GPMT, test okluzyjny Buehlera), (Allied 1983a; 1989; Gad i in. 1986; Gad 1988; TL16 1989). W teście obrzęku ucha myszy (MEST) oceniono, że MEKO działał umiarkowanie uczulająco na skórę. Uzyskano odpowiedź dodatnią u 40% badanych zwierząt, natomiast współczynnik obrzęku ucha myszy wyniósł 120% (Gad i in. 1986; Gad 1988). W testach LLNA (*Local Lymph Node Assay* – test lokalnych węzłów chłonnych) na myszach uzyskano odpowiedź ujemną, stężenia MEKO wynoszące 50 lub 100% skutkowały wskaźnikami stymulacji SI (stosunek średniej proliferacji w każdej grupie poddanej działaniu MEKO do średniej proliferacji w równoległej grupie otrzymującej nośnik) odpowiednio 1,3 i 1,0 (TL13 2009).

W tabeli 5 podsumowano skutki działania uczulającego MEKO u zwierząt.

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności oksymu butan-2-onu (MEKO) po podaniu wielokrotnym przeprowadzono na szczurach i myszach drogą *per os* i inhalacyjną.

### Narażenie inhalacyjne

Wielokrotne, powtarzane lub przewlekłe narażenie drogą inhalacyjną zwierząt laboratoryjnych (myszy, szczury) na oksym butan-2-onu (MEKO)

prowadziło do methemoglobinemii, niedokrwistości hemolitycznej, obejmującej pozaszpikową proliferację komórek krwiotwórczych i hemosyderozę śledziony, nienowotworowego działania na wątrobę (ogniska zasadochłonne i wakuolizacja hepatocytów u szczurów oraz przerost i martwica u myszy) oraz zmian zwyrodnieniowych nabłonka węchowego w nosie, głównie w ujściu grzbietowym. Na zakończenie badania toksyczności przewlekłej na szczurach średnie masy ciała i przyrosty masy ciała były znacząco zwiększone w wyniku narażenia na MEKO zarówno u samców, jak i u samic (Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994).

Wpływ na morfologię krwi obserwowano w badaniach na szczurach i myszach.

U szczurów narażonych na MEKO o stężeniach  $\geq 102$  ppm ( $\geq 360$  mg/m<sup>3</sup>), 6 h/dzień, przez 4 tygodnie stwierdzono zwiększony poziom methemoglobiny we krwi (IHF 1990). Wyznaczona wartość NOAEC wynosiła 25 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>). Podobny wpływ na parametry krwi obserwowano u samic i samców szczurów po narażeniu na MEKO o stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) przez 3 lub 12 miesięcy. Wpływ na śledzionę (zwiększona masa narządu, pozaszpikowa hematopoeza i hemosyderoza) obserwowano przy tym samym stężeniu i czasie trwania narażenia. Nie obserwowano wpływu na parametry krwi i żadnych zmian w śledzionie po 18 miesiącach narażenia u samców lub po 26 miesiącach u obu płci (Rinehart 1993; 1994).

W 4-tygodniowym badaniu na myszach wykazano niewielki wzrost poziomu methemoglobiny, a także zwiększoną masę śledziony przy narażeniu

**Tabela 5.** Ocena działania uczulającego oksymu butan-2-onu (MEKO) u zwierząt

**Table 5.** Evaluation of the sensitizing effect of butan-2-one oxime (MEKO) in animals

Badanie	Gatunek zwierząt	Nośnik	Wynik	Piśmiennictwo
Test maksymalizacji Magnussona-Klingmana GPMT	kawia domowa (n = 10)	glikol propylenowy	+ 9/10	Allied 1983a; Gad i in. 1986; Gad 1988
Test Buehlera	kawia domowa	-	wątpliwie dodatni	Allied 1983b
Test Buehlera	kawia domowa (n = 10)	glikol propylenowy	+ 7/10 9/10	Allied 1989
Test obrzęku ucha (MEST)	mysz (n = 10)	70% etanol	4/10	Gad i in. 1986; Gad 1988
Test lokalnych węzłów chłonnych (LLNA)	mysz	-	- SI 1,3 i 1,0	TL13 2009

na MEKO o stężeniu 400 ppm (1440 mg/m<sup>3</sup>), a wartość NOAEC oszacowano na 100 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>), (IHF 1990). W badaniu 18-miesięcznym na myszach wpływ MEKO na krew był mniej wyraźny niż u szczurów. Po 12 miesiącach narażenia samców na MEKO o stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) obserwowano nieznaczne zwiększenie stężenia methemoglobiny we krwi. Methemoglobina nie tworzyła się u samic, ale występowało znaczne zwiększenie liczby płytek krwi (35%) oraz znaczne zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny krwinkowej (MCHC) o stężeniach MEKO 76 ppm (270 mg/m<sup>3</sup>), (o 2,7 %) i 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>), (o 3,3%). Na zakończenie badania nie obserwowano skutków związanych z narażeniem obejmujących liczbę leukocytów lub erytrocytów (ani u samców, ani u samic myszy).

Najmniejsza wartość LOAEC dla hematotoksycznego działania MEKO została wyznaczona przez autorów eksperymentu na poziomie 15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) na podstawie badań toksyczności przewlekłej przeprowadzonych wg metody OECD TG 453/EU B.33 u obu gatunków (Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994).

Wpływ na układ oddechowy obserwowano w połączonych badaniach toksyczności przewlekłej i rakotwórczości u szczurów i myszy (wg metody OECD TG 453/EU B.33). Myszy były bardziej podatne na działanie MEKO na komórki nabłonka nosa niż szczury.

Za najmniejszą wartość LOAEC (ustaloną przez autorów eksperymentu) dla tego skutku u myszy przyjęto stężenie 15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) zarówno po 12, jak i 18 miesiącach narażenia (Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994).

Wpływ na wątrobę obserwowano w badaniach obejmujących cały okres życia (badania inhalacyjne, połączone badania toksyczności przewlekłej i rakotwórczości u szczurów i myszy). U myszy stwierdzono przerost i martwicę centralnej strefy zrazików wątroby przy stężeniach większych lub równych 15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>), (Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994).

U szczurów narażonych na MEKO o stężeniu 15 ppm (tj. 54 mg/m<sup>3</sup>) działanie toksyczne na wątrobę manifestowało się: zapaleniem torbielowatym wątroby, ogniskami bazofilnymi oraz wakuolizacją. Nie wyznaczono wartości NOAEC dla wpływu na

wątrobę u szczurów, ponieważ uszkodzenie wątroby wystąpiło już przy najniższym stężeniu narażenia. Uznano, że torbielowate (gąbczaste) zwyrodnienie wątroby jest punktem wyjścia do działania rakotwórczego, ale wkładu tego nie można określić ilościowo. W tabeli 6 przedstawiono zależność od stężenia nierakotwórczych skutków działania MEKO na wątrobę u samców i samic szczurów.

Nierakotwórcze działanie na wątrobę było bardziej wyraźne u samców zwierząt w odniesieniu do tworzenia guzów i torbieli oraz występowania gąbczastej tkanki wątrobowej. Masa wątroby była znacząco zwiększona u samców zwierząt z grupy wysokich stężeń w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, ale przyrost masy nie był już znaczący, gdy wykluczono zwierzęta z nowotworami. Masa wątroby samic nie była znacząco zwiększona w porównaniu z kontrolami i była ogólnie mniejsza niż u samców (Rinehart 1993; 1994)

#### **Podanie per os**

Oksym butan-2-onu (MEKO) podawano zwierzętom zgłębnikiem do żołądka i w wodzie do picia. Czas trwania badań wynosił 4 i 13 tygodni u szczurów oraz 13 tygodni u myszy. Głównym celem działania toksycznego MEKO był układ krwiotwórczy (krew) szczurów i myszy. Dalsze obserwowane zmiany obejmowały skutki neurobehawioralne u szczurów oraz zwyrodnienie nabłonka węchowego nosa u szczurów i myszy, a także rozrost nabłonka przejściowego pęcherza moczowego u myszy.

MEKO powodował zależny od dawki wpływ na parametry krwi, wskazujący na niedokrwistość hemolityczną i pozaszpikową hematopoezę w śledzionie i wątrobie. W badaniach na szczurach i myszach wpływ na krew zwiększał się dla MEKO w dawkach  $\geq 10$  mg/kg mc./dzień. U samców i samic szczurów otrzymujących MEKO w dawkach  $\geq 175$  lub 215 mg/kg mc./dzień oraz u samców i samic myszy otrzymujących MEKO w dawkach  $\geq 755$  lub 1010 mg/kg mc./dzień obserwowano poważne skutki działania związku, tj.: methemoglobinemię, tworzenie ciała Heinza, zwiększoną liczbę retikulocytów i proliferację komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym, regeneracyjną proliferację komórek krwiotwórczych w śledzionie i wątrobie, erytrofagocytozę komórek Kupffera w wątrobie

**Tabela 6.** Nierakotwórcze działanie oksymu butan-2-onu (MEKO) na wątrobę u samców i samic szczurów pod koniec przewlekłego badania inhalacyjnego (Rinehart 1993; 1994)**Table 6.** Non-carcinogenic effects of butan-2-one oxime (MEKO) on the liver in male and female rats at the end of a chronic inhalation study (Rinehart 1993; 1994)

Skutki nierakotwórcze	Stężenie							
	0	54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm)	270 mg/m <sup>3</sup> (75 ppm)	1346 mg/m <sup>3</sup> (375 ppm)	0	54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm)	270 mg/m <sup>3</sup> (75 ppm)	1346 mg/m <sup>3</sup> (375 ppm)
	liczba zwierząt, samce				liczba zwierząt, samice			
	50	51	51	51	50	50	50	51
Guzy	1	4	7	21	2	2	4	2
Cysty	0	1	1	14	0	0	0	0
Ogniska bazofilne	22	23	25	35	37	29	40	46
Gąbczastość wątroby	12	18	20	25	1	0	0	4
Wakuolizacja (12-miesięczny okres przejściowy)	0	2	3	8	0	0	0	0
Wakuolizacja (po 18 miesiącach badania)	14	12	22	22	9	12	12	15

i odkładanie się hemosydeminy w kanalikach nerkowych. W 28-dniowym badaniu wyznaczona przez autorów publikacji najmniejsza wartość LOAELsys dla skutku krytycznego, obejmującego wpływ MEKO na krew, wyniosła 20 mg/kg mc./dzień (TL12 1996).

Po podaniu MEKO w dawce 400 mg/kg mc./dzień w 90-dniowym badaniu na szczurach (zgodnym z metodą OECD TG 408) u zwierząt stwierdzono występowanie przemijających zmian neurobehawioralnych (zaburzona równowaga i postawa, upośledzony chód, pobudzenie, reaktywność na bodźce, objawy pobudzenia układu wegetatywnego, np. ślinienie czy wzmożona reakcja na dotyk). Te skutki zinterpretowano jako objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dawka 125 mg/kg mc./dzień MEKO nie wywołała zmian funkcji neurobehawioralnych i autorzy badania przyjęli ją za wartość NOAELsys (Schulze, Derelanko 1993; TL9 1991).

Zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku węchowym nosa szczurów F344 (♂, ♀) odnotowano w badaniach 90-dniowych przy dawce  $\geq 2500$  ppm ( $\geq 175$  lub 215 mg/kg mc./dzień) oraz u samców myszy przy dawce  $\geq 5000$  ppm ( $\geq 755$  mg/kg mc./dzień) i samic myszy przy dawce  $\geq 2500$  ppm ( $\geq 630$  mg/kg mc./dzień). Dawkę MEKO 100 mg/kg mc./dzień autorzy publikacji przyjęli za wartość NOAEL dla wpływu na nabłonek węchowy nosa myszy (NTP 1999).

U samców i samic myszy po podaniu MEKO w wodzie w dawce  $\geq 2500$  ppm ( $\geq 515/630$  mg/kg mc./dzień) przez 13 tygodni wystąpiła hiperplazja nabłonka przejściowego pęcherza moczowego. Wartość NOAELsys dla zmian w pęcherzu moczowym (hiperplazja nabłonka przejściowego związana z reakcjami zapalnymi) autorzy doświadczenia ustalili na 110 mg/kg mc./dzień dla samców myszy oraz 340 mg/kg mc./dzień dla samic myszy (NTP 1999).

Szczury Sprague-Dawley (♂, ♀, 10/płeć/dawkę) narażano na MEKO drogą pokarmową (złębniakiem) w dawkach: 0; 40; 125; 400 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni, 5 dni/tydzień. Przy największej dawce zarówno u samców, jak i u samic obserwowano objawy kliniczne (zmiany przemijające i odwracalne funkcji neurobehawioralnych wynikające z depresji OUN), tj.: hipoaktywność, ataksję, upośledzenie równowagi, ciemny kolor moczu, ślinotok. Za wartość NOAEL dla skutków neurobehawioralnych autorzy badania przyjęli dawkę 125 mg/kg mc./dzień (IHF 1991c; Schulze, Derelanko 1993).

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej MEKO u zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7.** Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej zwierząt narażonych na oksym butan-2-onu (MEKO)  
**Table 7.** Results of subchronic and chronic toxicity studies in animals exposed to butan-2-one oxime (MEKO)

Gatunek, szczerp, pleć, liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Wartość LOAEC/NOAEC	Piśmiennictwo
Szczyry F344, ♂, ♀ (80/pleć/dawkę), zwierzęta zabijano po: 3, 12, 18 lub 26 miesiącach, łączne badanie toksyczności przewlekłej i rakotwórczości	0 (kontrola); 54; 270; 1346 mg/m <sup>3</sup>	6 h/dzień, 5 dni/tydzień/3 miesiące; zwierzęta uśmiercane po 3 miesiącach	Narażenie inhalacyjne dawka 1346 mg/m <sup>3</sup> (374 ppm), ♂, ♀ anemia: – krew: ↑: methemoglobiny (1,2%), MCH (2%), MC (6%), liczba płytek (25%), leukocytów (6%), ↓: Hb (4%), RBC (7%), MCHC (4%), ↑ masy śledziony: (33/33%); – autopsja śledziona: ↑ przekrwienia (♂); histopatologia – barwnik w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych (przypuszczalnie hemosyderyna), pozaszpikowa hematopojeza w śledzienie; – wątroba ♂, ♀: ↑ masy (23/15%); – jądra ♂: ↑ masy (82%)	LOAEC <sub>Sys</sub> , ♂, ♀ = 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm) dla skutków na śledzienie: przekrwienie, zwiększona pigmentacja (hemosyderyna) w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych i hematopojeza pozaszpikowa; LOAEC <sub>Local</sub> , ♂, ♀ = 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm) dla skutków na nabłonek węchowy w nosie	Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994
	narażenie na pary, rozkład wielkości cząstek: MMAD: 2,3 ÷ 2,6 µm (GSD: 2,1 ÷ 2,8); narażenie przez całe ciało	6 h/dzień, 5 dni/tydzień/12 miesięcy; zwierzęta uśmiercane po 12 miesiącach	dawka 1346 mg/m <sup>3</sup> (374 ppm) anemia: – krew: ♂: ↓ Hb, Hct, RBC i płytki, ♀: ↓ Hb, Ht, RBC i płytki, MCV, MCH; – wątroba: ♂: ↑ masy (23/15%); – śledziona: ↑ masy (♂/♀: 33%); autopsja: – śledziona: przekrwienie (♂/♀); histopatologia: śledziona: ↑ hematopojeza pozaszpikowa (♀) dawka ≥ 270 mg/m <sup>3</sup> (75 ppm) – anemia: u samców powiększona śledziona, barwnik w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych, – wątroba: ogniska zasadochłonne i wakuole w hepatocytach (♂), ↓: hiperplazji/prolifracji dróg żółciowych (♂/♀), – wpływ na nabłonek nosa: zwyrodnienie nabłonka węchowego małżowin nosowych charakteryzujące się przemieszczeniem warstw w ujściu grzbietowym w odcinkach małżowin nosowych 2 ÷ 4 (♂/♀) dawka ≥ 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm), (♂/♀) – anemia: ↑ przekrwienia śledziony		

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, szczerp, płęć, liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Wartość LOAEC/NOAEC	Piśmiennictwo
Szczyry F344, ♂, ♀ (80/płęć/dawkę), zwierzęta zabijano po: 3, 12, 18 lub 26 miesiącach, łączne badanie toksyczności przewlekłej i rakotwórczości		6 h/dzień, 5 dni/tydzień/ 18 miesięcy; zwierzęta uśmiercane po 18 miesiącach	dawka 1346 mg/m <sup>3</sup> (374 ppm) anemia: – histopatologia (♀): śledziona: ↑ ilości barwnika w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych, hematopoeza pozaszpikowa; – wątroba: ♂: ogniska zasadochłonne i wakuole w hepatocytach, ↓: hiperplazji/prolifracji przewodu żółciowego i zwłóknienie okołożółciowe; – wpływ na nabłonek nosa: zwyrodnienie nabłonka węchowego w ujściu grzbietowym w odcinkach małżowin nosowych (♂/♀) dawka ≥ 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm) – anemia: ♀: autopsja: śledziona: ↑ przekrwienia		Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994
	6 h/dzień, 5 dni/tydzień/ 26 miesięcy; zwierzęta uśmiercane po 26 miesiącach		dawka 1346 mg/m <sup>3</sup> (374 ppm) – wątroba: ↑ masy (♂: 40%), histopatologia (♂/♀): ↑ ilości ognisk bazoofilowych w hepatocytach, gębczaste zapalenie wątroby, wakuole – jądra: ↑ masy (82%) ♂ dawka ≥ 270 mg/m <sup>3</sup> (75 ppm) – wątroba: ↑ częstości występowania wakuoli wewnątrzcytoplazmatycznych (♂) dawka ≥ 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm) – wątroba: ↑ częstości występowania gębczaste zapalenia wątroby (♂), – wpływ na nabłonek nosa: zależne od stężenia ↑ zwyrodnienia nabłonka węchowego w ujściu grzbietowym w odcinkach małżowin nosowych 2-4 (♂/♀)		

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, szczep, płęć, liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Wartość LOAEC/NOAEC	Piśmiennictwo
Myszy CD-1, ♂, ♀ (60/płęć/dawkę) zwierzęta zabijano po 12, 18 miesiącach	0 (kontrola), 54, 270, 1346 mg/m <sup>3</sup> 0 (kontrola), 15, 75 lub 374 ppm (nominalna)	6 h/dzień, 5 dni/tydzień/ 12 miesięcy; zwierzęta uśmiercane po 12 miesiącach	dawka 1346 mg/m <sup>3</sup> (374 ppm) - wątrobę: wzrost względnej masy wątroby ♂/♀: 12/17%, - anemia: krew - ↑ methemoglobiny u samców (0,5%), ↑ liczby płytek u samic (35%), ↓ MCHC (3,3%) u samic dawka ≥ 270 mg/m <sup>3</sup> (75 ppm), (♀) - anemia: krew - ↓ MCHC (2,7%) u samic, - wątrobę: rozrost zrazików i martwica (♂) dawka ≥ 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm), ♂/♀ anemia: - wątrobę: ↑ pigmentacji w komórkach siateczkowo-nabłonkowych, - wątrobę (♂/♀): rozrost zrazików, zapalenie ziarninakowe i martwica, - wpływ na nabłonek nosa: (♂/♀): zwyrodnienie nabłonka węchowego małżowin nosowych, tworzenie tkanki zastępczej na nabłonku węchowym małżowin nosowych	LOAEC <sub>sys</sub> , ♂, ♀ = 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm) skutek krytyczny - anemia LOAEC <sub>local</sub> , ♂, ♀ = 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm) dla skutków na nabłonek węchowy w nosie	Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994
łączne badanie toksyczności przewlekłej i rakotwórczości	narażenie na parę, rozkład wielkości cząstek: MMAD: 2,1 ± 2,7 μm (GSD: 2,7 ± 3,4), 6 h/dzień, 5 dni/tydz./3, 12, 18 i 26 miesięcy narażenie przez całe ciało	6 h/dzień, 5 dni/tydzień/ 18 miesięcy; zwierzęta uśmiercane po 18 miesiącach	dawka ≥ 54 mg/m <sup>3</sup> (15 ppm), (♂/♀) anemia: - wątrobę: ↑ pigmentacji w komórkach siateczkowo-nabłonkowych, - wątrobę (♂/♀): rozrost zrazików, zapalenie ziarninakowe i martwica, - wpływ na nabłonek nosa (♂/♀): zwyrodnienie nabłonka węchowego małżowin nosowych, tworzenie tkanki zastępczej na nabłonku węchowym małżowin nosowych	LOAEC <sub>local</sub> = 10 ppm (36 mg/m <sup>3</sup> ) po 1 tygodniu (30 h ekspozycji) skutek krytyczny - zwyrodnienie nabłonka węchowego nosa NOAEC <sub>local</sub> = 3 ppm (10,8 mg/m <sup>3</sup> /6 h/dzień) skutek krytyczny - zwyrodnienie nabłonka węchowego nosa	IHF 1995a; 1995b; Newton i in. 2002
Myszy CD-1, ♂, ♀ badanie główne: 10/dawkę grupa satelitów: 5/dawkę/interwał	10,8, 36, 108, 360 mg/m <sup>3</sup> 3, 10, 30, 100 ppm	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 1, 2, 4, 13 tygodni; rekonescencja - okres 4 lub 13 tygodni, mikroskopia ograniczona do małżowiny nosa	- wpływ na nabłonek węchowy nosa dawka ≥ 10 ppm (36 mg/m <sup>3</sup> /6 h/dzień) (♂) po 1, 2, 4, 13 tygodni: - nos: 10% degeneracji nabłonka węchowego, zwyrodnienie nabłonka węchowego w ujściu grzbietowym odcinka przedniego, - zależne od dawki ↑ częstości występowania i ciężkości skutków, - pełne wyzdrowienie w ciągu 4 tygodni dawka ≥ 30 ppm (108,6 mg/m <sup>3</sup> ) - po 1 tygodniu: metaplazja płaskonabłonkowa		
Szczury F344, ♂, ♀ (n = 10/grupę)	0 (kontrola), 3620 mg/m <sup>3</sup> 0 (kontrola), 1000 ppm	8 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	- ↑ liczby padnięć, ↓ aktywności, wyczerpanie, ↑ masy: śledziony, wątroby, nadnerczy, innych narządów, - ↑ poziomu methemoglobiny, anemia, ↑ liczby trombocytów, retikulocytów, leukocytów		IHF 1993

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, szczepek, płęć, liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Wartość LOAEC/NOAEC	Piśmiennictwo
Szczury F344, ♂, ♀ (n = 10/grupę)	0 (kontrola), 90, 360, 1440 mg/m <sup>3</sup> 0 (kontrola), 30, 101 lub 340 ppm (nominalne) narażenie na parę: przez całe ciało	4 tygodnie, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	niedokrwistość dawka 1440 mg/m <sup>3</sup> (404 ppm), (♂/♀) – krew: ↓ (10%); Hb, Hct, RBC, MCHC, ↑: methemoglobina (0,5%), retikulocyty, płytki (30%), leukocyty (13%), – wątroba i śledziona: ↑ masy (30%), brak zmian histopatologicznych	LOAEC <sub>Sys</sub> , ♂/♀ = 102 ppm (360 mg/m <sup>3</sup> )/ 6 h/dzień), (działanie na krew) NOAEC <sub>Sys</sub> , ♂/♀ = 25 ppm (90 mg/m <sup>3</sup> ), (działanie na krew) NOAEC <sub>Local</sub> , ♂/♀ = 404 ppm (1440 mg/m <sup>3</sup> )/ 6 h/dzień)	IHF 1990
Myszy CD-1, ♂, ♀	0 (kontrola), 90, 360, 1440 mg/m <sup>3</sup> 0 (kontrola), 30, 101 lub 340 ppm (nominalne) narażenie na parę: przez całe ciało	4 tygodnie, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	niedokrwistość dawka 1440 mg/m <sup>3</sup> (400 ppm), (♂/♀) – krew: ↑ poziomu methemoglobiny (1 ÷ 2 %), – śledziona: ↑ masy (30%), brak zmian histopatologicznych	NOAEC <sub>Sys</sub> , ♂/♀ = 102 ppm (360 mg/m <sup>3</sup> )/ 6 h/dzień), (działanie na krew)	IHF 1990
Szczury ♂, ♀ (n = 10/grupę)	0 (kontrola), 217, 1024, 1929, 2584 mg/m <sup>3</sup> 0 (kontrola), 60, 283, 533, 714 ppm	28 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	dawka > 283 ppm (1024 mg/m <sup>3</sup> ): brak skutków dawka > 533 ppm (1929 mg/m <sup>3</sup> ): zmiany w masie mózgu i śledziona, zmiany morfologiczne krwi, zmiany parametrów kliniczno-chemicznych dawka > 714 ppm (2584 mg/m <sup>3</sup> ): hemosydera w śledziona, zmiany w masie mózgu i śledziona	-	Dow Corning 1983
Narażenie per os					
Szczury F344, ♂, ♀ (10/płęć/dawkę)	0 (kontrola), 312, 625, 1250, 2500, 5000 ppm (w wodzie)	90 dni z wodą do picia (ad libitum)	anemia dawka ≥ 100/65 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): ↓ liczby erytrocytów (-10/-6%), Hb (-5/-2%) dawka ≥ 100/30 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): ↑ liczby retikulocytów (78/25 %) dawka ≥ 175/215 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): ↑ poziomu methemoglobiny dawka ≥ 50/65 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): ↑ proliferacji, komórek krwiotwórczych w śledziona, w szpiku kostnym dawka ≥ 175/215 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): wątroba: erytrofagocytoza komórek Kupffera, pigmentacja hemosydenynowa dawka ≥ 175/120 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): nerki: pigmentacja hemosydenyny kanalików nerkowych układ oddechowy dawka ≥ 175/215 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): nos – degeneracja nabłonka nosa (nabłonek węchowy, tylny odcinek nosa)	NOAEL ♂, ♀ = 25/30 mg/kg mc./dzień erytrotoksyczność – zdolność do wywoływania hemolizy NOAEL ♂, ♀ = 100/120 mg/kg mc./dzień zwyrodnienie nabłonka nosa	NTP 1999

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, szczerp, płęć, liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Wartość LOAEC/NOAEC	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, ♂, ♀ (10/płec/dawkę)	0 (kontrola), 625, 1250, 2500, 5000, 10 000 ppm (w wodzie)	90 dni z wodą do picia ( <i>ad libitum</i> )	anemia dawka $\geq 755/1010$ mg/kg mc./dzień (♂, ♀): ↑ proliferacji komórek krwiotwórczych w śledzionie, ↑ masy śledziony dawka 1330/3170 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): – wątroba: erytrofagocytoza komórek Kupffera wskazująca na hemolizę wewnątrznaczyniową i pigmentację hemosyderyny, – nerki: pigmentacja hemosyderyny kanalików nerkowych nabłonek pęcherza moczowego dawka $\geq 515/630$ mg/kg mc./dzień (♂, ♀): przerost wyściółki nabłonka przejściowego nabłonek węchowy nosa dawka $\geq 755/630$ mg/kg mc./dzień (♂, ♀): degeneracja nabłonka węchowego słaba do umiarkowanej	NOAEL ♂, ♀ = 515/630 mg/kg mc. hematopoeza pozaszpikowa, śledziona NOAEL ♂, ♀ = 200/340 mg/kg mc. wpływ na nabłonek pęcherza moczowego NOAEL ♂, ♀ = 515/340 mg/kg mc. wpływ na nabłonek węchowy	NTP 1999
Szczury Sprague Dawley, ♂, ♀ (10/płec/dawkę)	0 (kontrola), 40, 125, 400 mg/kg mc.	90 dni z głębnikiem do żołądka	dawka $\geq 40$ mg/kg mc./dzień (♂, ♀) skutki wskazujące na niedokrwistość: – krew: ↓ liczby erytrocytów, poziomu hematokrytu, ↑ poziomu methemoglobiny, leukocytozy, niedokrwistość regeneracyjna, retikulocytoza, tworzenie ciałek Heintza, inne zmiany morfologiczne niewyspecyfikowane, ↑ masy śledziony	LOAEL ♂, ♀ = 40 mg/kg mc./dzień skutek krytyczny – niedokrwistość NOAEL ♂, ♀ = 125 mg/kg mc./dzień dla skutków neurobehavioralnych	IHF 1991a; 1991b; Schulze; Derelanko 1993
Szczury Cj: CD(SD), ♂, ♀ (7/płec/dawkę)	0 (kontrola), 4, 20, 100 mg/kg mc.	28 dni z głębnikiem	dawka $\geq 20$ mg/kg mc./dzień (♂, ♀): – krew: retikulocytoza, ↑ liczby płytek, ↓ liczby erytrocytów, Hct, Hb (♀) dawka 100 mg/kg mc./dzień (♂, ♀): – śledziona: ↑ masy bezwzględnej, rozrost, hemosyderoza, – wątroba: komórki Kupffera, ↑ hemosyderyny, hematopoeza pozaszpikowa, – nerki: w kanalikach substancja podobna do lipofuksyny	LOAEL ♂, ♀ = 20 mg/kg mc./dzień skutek krytyczny: niedokrwistość NOAEL ♂, ♀ = 4 mg/kg mc./dzień skutek krytyczny: niedokrwistość	TL12 1996
Szczury F344, ♀ (15/dawkę)	0 (kontrola), 250, 500 mg/kg mc.	28 dni z głębnikiem	dawka $\geq 250$ mg/kg mc./dzień: – ↑ masy wątroby, – pozaszpikowa hematopoeza w wątrobie, – przerost komórek wątroby	-	Allied 1995
Szczury Sprague-Dawley, ♂, ♀ (10/płec/dawkę)	0 (kontrola), 25, 75, 225 mg/kg mc.	90 dni z głębnikiem do żołądka	dawka $\geq 25$ mg/kg mc./dzień (♂, ♀) skutki wskazujące na niedokrwistość: – krew: zmiana parametrów wskazujących na niedokrwistość hemolityczną i hematopoezę wyrównawczą, – ↑ masy i rozmiaru śledziony, ↑ masy wątroby, ↑ masy nerek, pozaszpikowa hematopoeza i pigmenty w wątrobie oraz śledzionie, przekrwienie w śledzionie	LOAEL ♂, ♀ = 25 mg/kg mc./dzień skutek krytyczny: niedokrwistość hemolityczna i hematopoeza pozaszpikowa	Allied 1977; TL23 1988; TL7 1990
Szczury ♂, ♀ (5/płec/dawkę)	0,4 ml/kg	372 dni z wodą do picia	1/10 zwierząt – ↑ rozmiarów śledziony	-	Allied 1958



cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, szczepek, płęć, liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Wartość LOAEC/NOAEC	Piśmiennictwo
Szczury, ♂ (6/dawkę)	0 (kontrola), 92, 458, 915 mg/kg mc.	podskórnice 4 tygodnie (co drugi dzień)	Narażenie podskórnice		
			dawka >92 mg/kg mc.: - ↓ spozycia pokarmu, - ↓ masy ciała, ↑ masy śledziony, - ↓ poziomowi Hb  dawka >458 mg/kg mc.: narkoza, ↑ masy wątroby, limfopenia w śledzionie, zmiany zapalne w płucach, ↓ liczby erytrocytów, ↓ liczby leukocytów  dawka 915 mg/kg mc.: dalsze zmiany masy narządów, ↓ liczby limfocytów  ↓ aktywności cholinesterazy w osoczu i erytrocytach	-	Kurita 1967
Szczury, ♂ (5/dawkę)	0 (kontrola), 1373 mg/kg mc.	podskórnice 4 tygodnie (co drugi dzień)		-	Kurita 1967

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

**Działanie mutagenne i genotoksyczne**

Oceniano, czy oksym butan-2-onu (MEKO) może indukować dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych metodami w warunkach *in vitro* i *in vivo*. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania mutagennego i genotoksycznego u ludzi.

MEKO nie indukował mutacji w testach na bakteriiach *Salmonella Typhimurium*, w testach w warunkach *in vitro* na komórkach ssaków oraz w badaniach w warunkach *in vivo*. W systemach *in vitro* ssaków związek nie wywoływał aberracji chromosomowych w hepatocytach szczura, mutacji genów w komórkach chłoniaka myszy, wymiany chromatyd siostrzanych ani aberracji chromosomów w komórkach jajnika CHO chomika chińskiego. Badanie chłoniaka myszy wykazało działanie mutagenne przy braku aktywacji S9, ale w obecności cytotoksyczności (zahamowanie wzrostu komórek o  $50 \div 92,5\%$  przy dawkach  $2,8 \div 6,5 \mu\text{l/ml}$ ). MEKO nie indukował mutacji *in vivo* w mikrojądrach erytrocytów krwi obwodowej u samców i samic myszy B6C3F1 narażanych z wodą do picia ani nie wykazywał znaczącego wzrostu aberracji chromosomowych w szpiku kostnym szczura. W wątrobie szczurów narażonych inhalacyjnie na MEKO przez 6 h nie zaobserwowano adduktów z DNA. Wyniki badań działania mutagennego MEKO zestawiono w tabeli 8.

**Działanie rakotwórcze****Działanie rakotwórcze u ludzi**

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat rakotwórczego działania oksymu butan-2-onu (MEKO) u ludzi. Substancja jest zaklasyfikowana pod kątem działania rakotwórczego w Unii Europejskiej jako Carc. 1B (CLP 2008).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem nie rozpatrywała MEKO pod kątem klasyfikacji do grupy rakotwórczości. IARC wskazuje MEKO jako jedną z substancji, na które mogą być narażeni pracownicy podczas malowania, a narażenie zawodowe malarza klasyfikuje jako rakotwórcze dla ludzi grupy 1, tj. czynników rakotwórczych dla ludzi (IARC 2012).

**Działanie rakotwórcze na zwierzęta**

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono wyniki badań toksyczności przewlekłej i rakotwórczości oksymu butan-2-onu (MEKO) na szczurach i myszach, zgodnych z metodą OECD TG 453/EU B.33. W części badań dotyczącej rakotwórczości szczury F344 i myszy CD-1 były poddawane narażeniu na MEKO poprzez narażenie całego ciała na docelowe stężenia par związku wynoszące: 0 (kontrola); 15; 75 lub 374 ppm (co odpowiada: 0 (kontrola); 54; 270 lub  $1346 \text{ mg/m}^3$ ) przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 26 miesięcy (szczury) lub 18 miesięcy (myszy). Satelitarne grupy szczurów i myszy były narażone przez 3, 12 lub 18 miesięcy (szczury) lub 12 miesięcy (myszy), (Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994). Nie podano wieku zwierząt doświadczalnych.

Długotrwałe narażenie drogą inhalacyjną na MEKO spowodowało rozwój nowotworów wątroby zarówno u samców, jak i u samic szczurów. Zmiany w wątrobie obejmujące wzrost częstości występowania ognisk zasadochłonnych ( $\sigma$ ,  $\text{♀}$ ) w największym stężeniu, nieznaczny wzrost częstości występowania gąbczastego zapalenia wątroby u samców przy stężeniu  $\geq 54 \text{ mg/m}^3$  (15 ppm) oraz nieznaczny wzrost częstości występowania wakuoli wewnątrzcytoplazmatycznych u samców przy stężeniach 75 ppm ( $270 \text{ mg/m}^3$ ) lub 374 ppm ( $1346 \text{ mg/m}^3$ ) oraz u samic przy stężeniu 374 ppm ( $1346 \text{ mg/m}^3$ ) zaklasyfikowano jako przednowotworowe. U samców szczurów narażonych na MEKO przy stężeniu 75 ppm ( $270 \text{ mg/m}^3$ ) lub 374 ppm ( $1346 \text{ mg/m}^3$ ) obserwowano znacznie zwiększoną częstość występowania raka wątroby i gruczolaków w porównaniu z równoczesnymi kontrolami i historycznymi danymi kontrolnymi (NTP 1999). U samic szczurów odnotowano również wzrost gruczolaka wątrobowokomórkowego, ale różnica w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej nie była istotna statystycznie. Po zakończeniu badania u samców i samic szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakowłóknaków gruczołu sutkowego w porównaniu z równoczesnymi kontrolami. Statystyczne testy istotności wykazały znamiennej odpowiedź ( $p < 0,05$ ) o największym stężeniu.

**Tabela 8.** Zestawienie wyników badań mutagenności i genotoksyczności oksymu butan-2-onu (MEKO)  
**Table 8.** Summary of the results of butan-2-one oxime (MEKO) mutagenicity and genotoxicity tests

Test/Dawka	Układ badawczy	Wyniki badań			Piśmiennictwo
		mutagenność		cytotoksyczność	
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
Testy na bakteriach					
Test Ames (mutacje powrotne) dawki: 0 (kontrola); 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 mg/płytką	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	–	–	+	Allied 1985
Test Ames (mutacje powrotne) dawki: 0 (kontrola); 10 ÷ 10 000 µg/płytką	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	–	–	–	NCI 1985b
Test Ames (mutacje powrotne) dawki: 0 (kontrola); 5 ÷ 5000 µg/płytką	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	–	–	–	Allied 1975
Test Ames (mutacje powrotne) dawki: 0 (kontrola); 100 ÷ 10 000 µg/płytką	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA97	–	–	–	NTP 1997
Test Ames (mutacje powrotne) dawki: 0 (kontrola); 100 ÷ 10 000 µg/płytką	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	–	–	–	Rogers-Back i in. 1988
Test Ames (mutacje powrotne); dawki: nie podano	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, 2637, <i>Escherichia coli</i> WP2uvr	–	–	–	Araki i in. 1986
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vitro					
Mutacje genowe dawki: 1,7 ÷ 6,5 µl/ml	komórki chłoniaka myszy L5178Y	+	–	+	Rogers-Back i in. 1988; NCI 1985a
Naprawa/nieplanowa synteza DNA dawki: do 5000 pg/ml	hodowle hepatocytów szczura F344	–	bd.	+	TL11 1995
Wymiana chromatyd siostrzanych (SCE) dawki: do 500 µg/ml (-S9); 5000 µg/ml (+S9)	komórki CHO chomika chińskiego	–	–	bd.	NTP 1997
Aberracje chromosomowe dawki: do 5000 µg/ml (+/-S9)	komórki CHO chomika chińskiego	–	–	bd.	NTP 1997

cd. tab. 8 / Table 8 cont.

Rodzaj narażenia	Gatunek zwierząt, droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Badania w warunkach in vivo			
Aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego szczura	szczur Sprague-Dawley ♂, ♀ (n = 5/dawka), podanie <i>per os</i> zgłębnikiem: 300; 600 lub 1200 mg/kg mc./dzień.; okres obserwacji: 6; 24; 48 h	–	TL11 1990
Test mikrojądrowy (komórki szpiku kostnego myszy)	myszy B6C3F1 ♂, ♀ (n = 5/dawka/płeć), podanie z wodą do picia: 0 (kontrola); 625; 1250; 2500; 5000 lub 10 000 ppm (dawki nominalne), (♂ do 1330 mg/kg mc.; ♀ do 3170 mg/kg mc.), czas narażenia: 13 tygodni	-10 000 ppm ♂, ♀: $\dot{Z}$ (76/79,8%) stosunku erytrocytów normochromatycznych do całkowitej liczby erytrocytów	NTP 1999
Addukty z DNA i RNA (komórki wątroby, szczur Wistar, ♂, ♀; stężenia badane: 375 ÷ 1000 ppm (1350 ÷ 3600 mg/m <sup>3</sup> ), czas narażenia: 6 h	szczury, inhalacja	– brak adduktów z DNA + indukcja adduktów z RNA wątroby szczura	TL10 2000; <i>Friedewald</i> i in. 2001; <i>Volkel</i> i in. 1999

Objaśnienia:

bd. – brak danych.

♂ – samce.

♀ – samice.

+ – wynik dodatni.

– – wynik ujemny.

U myszy zmiany w wątrobie pojawiły się z większą częstością u zwierząt z grupy narażonej na MEKO o stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) po 18 miesiącach narażenia. Zmiany przednowotworowe obejmowały przerost centralnej strefy zrazików komórek wątrobowych, odkładanie pigmentu w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych, martwicę i zapalenie ziarniniakowe, zwiększoną częstość występowania gruczolaków i raków wątroby, głównie u samców myszy w porównaniu z równoczesnymi kontrolami. U samców myszy obserwowano zwiększenie indukcji guzów w wątrobie w grupie narażonej na MEKO o stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej oraz grupami narażanymi na związek o stężeniach 15 i 75 ppm (54 i 270 mg/m<sup>3</sup>). U samic narażonych na MEKO o stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) wystąpił niewielki wzrost częstości występowania gruczolaka wątroby. Jednak wzrost nie był statystycznie istotny.

### Podsumowanie

Uznano, że istnieją wystarczające dowody na rakotwórczość oksymu butan-2-onu (MEKO) u zwierząt doświadczalnych. Związek powodował

guzy wątroby (gruczolaki i raki) u obu badanych gatunków zwierząt (szczury, myszy) przy wszystkich badanych stężeniach narażenia. Statystycznie istotny wzrost częstości występowania obserwowano przy stężeniu MEKO 75 ppm (270 mg/m<sup>3</sup>) lub 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) dla gruczolaków wątroby (u samców szczurów) i stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>) dla raka wątroby (u samców szczurów i myszy). Zwiększona częstość występowania gruczolaków wątroby wystąpiła również u samic szczurów i myszy narażanych na MEKO o stężeniu 270 lub 1346 mg/m<sup>3</sup>, ale nie była istotna statystycznie. Zależność stężenie–odpowiedź dla indukcji nowotworu w wątrobie szczurów i myszy obserwowano u obu płci. U samców szczurów narażonych na MEKO o stężeniu 1346 mg/m<sup>3</sup> częstość występowania gruczolakówłókników w gruczole sutkowym była również znacznie zwiększona.

Wyniki badań dotyczących rakotwórczości MEKO przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9.** Wyniki badania rakotwórczości oksymu butan-2-onu (MEKO) u szczurów i myszy  
**Table 9.** Results of butan-2-one oxime (MEKO) carcinogenicity studies in rats and mice

Gatunek, płeć zwierząt, rodzaj narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
<p>OECD TG 453/EU B.33            Szczur F344, ♂, ♀            (80/płeć/dawkę;            10/płeć/dawkę/interwał)</p> <p>Inhalacja:            pary (rozmiar cząstek: MMAD: 2,3 ÷ 2,6 µm,            GSD: 2,1 ÷ 2,8), przez całe ciało            stężenia badane: 0 (kontrola); 15; 75; 374 ppm            (nominalne)</p> <p>Czas narażenia:            6 h/dzień, 5 dni/tydz./26 miesięcy,            okresy przejściowe, po których zwierzęta            uśmiercano: 3, 12 i 18 miesięcy</p>	<p> dodatni            nowotwory złośliwe i łagodne wątroby:            – raki (♂) przy stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>),            – gruczolaki (♂) – zależny od stężenia wzrost częstości występowania            przy stężeniach ≥15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>0; 15; 75; 374 ppm, ekwiwalentne do: 54; 270; 1346 mg/m<sup>3</sup>, ♂:            – raki wątroby: 0/50, 0/51, 1/51, 12/51; statystycznie istotne przy stężeniu            374 ppm,            – gruczolaki wątroby: 0/50, 2/51, 5/51, 18/51; statystycznie istotne            przy stężeniach 75 i 374 ppm,            – gruczolakowłókniki gruczołów sutkowych: 2/50, 2/50, 4/50, 9/50;            statystycznie istotne przy stężeniu 374 ppm</p> <p>0; 15; 75; 374 ppm, ekwiwalentne do: 54; 270; 1346 mg/m<sup>3</sup>, ♀:            – raki wątroby: 0/50, 0/50, 2/50, 4/51; statystycznie nieistotne            – gruczolakowłókniki gruczołów sutkowych: 10/50, 7/50, 9/50, 17/50;            statystycznie nieistotne</p>	<p>Newton i in. 2001;            Rinehart 1993; 1994</p>
<p>OECD TG 453/EU B.33            Mysz CD-1            (60/płeć/dawkę;            10/płeć/dawkę/interwał)</p> <p>Inhalacja:            pary (rozmiar cząstek: MMAD: 2,1 ÷ 2,7 µm,            GSD: 2,7 ÷ 3,4), przez całe ciało</p> <p>Stężenia badane: 0 (kontrola), 15, 75, 374 ppm            (nominalne)</p> <p>Czas narażenia:            6 h/dzień, 5 dni/tydz./18 miesięcy</p> <p>Okresy przejściowe, po których zwierzęta            uśmiercano: 12 miesięcy</p>	<p> dodatni            nowotwory złośliwe i łagodne wątroby:            – raki (♂) przy stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>),            – gruczolaki: we wszystkich grupach przy stężeniach ≥15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>),            – zmniejszenie czasu latencji w przypadku raków wątroby przy stężeniach            &gt;15 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>0; 15; 75; 374 ppm, ekwiwalentne do: 54; 270; 1346 mg/m<sup>3</sup>, ♂:            – raki wątroby: 2/50, 2/50, 1/50, 10/50; statystycznie istotny przy            stężeniu 374 ppm (1346 mg/m<sup>3</sup>),            – gruczolaki wątroby: 4/50, 11/50, 10/50, 11/50; statystycznie nieistotne</p> <p>0; 15; 75; 374 ppm, ekwiwalentne do 54, 270, 1346 mg/m<sup>3</sup>, ♀:            – gruczolaki wątroby: 0/50, 0/50, 1/50, 3/50; statystycznie nieistotne</p>	<p>Newton i in. 2001;            Rinehart 1993; 1994</p>

## Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

### Działanie na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania oksymu butan-2-onu (MEKO) na rozrodczość u ludzi.

### Działanie na rozrodczość u zwierząt

W dwupokoleniowym badaniu toksyczności na szczurach zbadano wpływ oksymu butan-2-onu (MEKO) na funkcje płciowe i płodność.

Trzydziestoosmiotygodniowym szczurom/płeć/grupę (F0) podawano MEKO w wodzie do picia, przez zgłębnik w dawkach: 0 (kontrola); 10; 100 lub 200 mg/kg mc./dzień (przy objętości dawki 2 ml/kg), 5 dni/tydzień przez 10 tygodni. Zwierzęta kojarzono w grupach przez 3 tygodnie i narażano podczas krycia, ciąży i laktacji przez 7 dni w tygodniu. Rodzice (pokolenie F0) i odsadzone od matki młode szczury (pokolenie F1), (10/płeć/dawkę)

poddano sekcji z oceną hematologiczną i histologią wątroby, śledziony i narządów rozrodczych dorosłych. Odsadzone pokolenie F1 (30/płeć/dawkę) narażano przez 11 tygodni i kojarzono, jak opisano powyżej. Ze względu na słabą wydajność reprodukcyjną, niezwiązaną z narażeniem, zwierzęta F1 bez miotów (F2a) ponownie krzyżowano w celu uzyskania miotów (F2b). Rodziców F1 i odsadzone od matki szczury F2a (10/płeć/dawkę), poddano sekcji i ocenie jak opisano powyżej. Pachwinowe gruczolaki sutkowe zbadano histologicznie od wszystkich nieselekcjonowanych samic F1 i F2. Toksyczność u zwierząt dorosłych odnotowano u obu płci w obu pokoleniach. Padnięcia rodziców związane z narażeniem na MEKO wystąpiły po podawaniu związku w dawce 200 mg/kg mc./dzień. Po dawkach 100 lub 200 mg/kg mc./dzień występowały objawy niedokrwistości hemolitycznej i pozaszpikowej erytropoezy, które przyczyniły się do zwiększenia masy śledziony i odkładania się pigmentu

z produktów rozpadu hemoglobiny w śledzionie i wątrobie. Po podawaniu MEKO w dawce 10 mg/kg mc./dzień stałymi objawami u rodziców były pozaszpicowa hematopoeza i hemosyderoza w śledzionie i wątrobie. W tym badaniu nie można było ustalić wartości NOAEL dla ogólnoustrojowych skutków toksyczności dla rodziców. Po dawce 200 mg/kg mc. nie stwierdzono wpływu narażenia na parametry rozrodcze u rodziców i ich zachowanie ani zmian związanych z narażeniem w badaniu histologicznym narządów rozrodczych. Nie stwierdzono wpływu narażenia na jakiegokolwiek parametry u potomstwa, w tym przeżycie i wzrost przed urodzeniem i po urodzeniu, w żadnym z pokoleń, przy obecności toksyczności rodzicielskiej w dawkach 100 lub 200 mg/kg mc./dzień oraz minimalnej toksyczności rodzicielskiej przy dawce 10 mg/kg mc./dzień. Ustalono wartość NOAEL na poziomie 200 mg/kg mc./dzień dla szkodliwego wpływu na reprodukcję u szczurów (Tyl i in. 1996), (tab. 10).

Wpływ MEKO na rozwój badano u szczurów i królików. Dawkę 600 mg/kg mc./dzień przyjęto za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej u szczurów na podstawie braku związanego

z narażeniem na MEKO wpływu na: ciężę, wady wrodzone lub zmiany rozwojowe. W przypadku toksyczności matczynej ustalono wartość LOAEL wynoszącą 25 mg/kg mc./dzień na podstawie objawów obejmujących niedokrwistość. Po narażeniu na dawkę 60 mg/kg mc./dzień zanotowano dodatkowo powiększenia śledziony (Derelanko i in. 2003; TL19 1990a), (tab. 10).

Króliki okazały się bardziej wrażliwe na działanie MEKO niż szczury. Trzy króliki poroniły, a 8/18 samic, które otrzymały MEKO *per os* w dawce 40 mg/kg mc./dzień przez zgłębnik do żołądka padło między 11. a 24. dniem ciąży. Wstępne badanie na królikach wykazało toksyczność matczyną, wskazującą na niedokrwistość hemolityczną po podawaniu MEKO w dawce 10 mg/kg mc./dzień i dawkach większych. Nie obserwowano wpływu narażenia MEKO na: przebieg ciąży, wady wrodzone lub zmiany rozwojowe u królików w dawkach wynoszących 24 mg/kg mc./dzień lub mniejszych (tab. 10), (Derelanko i in. 2003; TL19 1990a).

**Tabela 10.** Wyniki badań działania toksycznego oksymu butan-2-onu (MEKO) na rozrodczość i toksyczność rozwojową u zwierząt  
**Table 10.** Butan-2-one (MEKO) oxime's reproductive and developmental toxicity test results in animals

Rodzaj narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ROZRODCZOŚĆ W WARUNKACH TESTU DWUPOKOLENIOWEGO</p> <p>Podawanie zgłębnikiem Szczur CD Sprague-Dawley (Crl:CD[SD]BR), ♂, ♀ (30/pleć/dawkę)</p> <p>Testowane dawki: 0 (kontrola), 10, 100, 200 mg/kg mc./dzień</p> <p>Schemat narażenia</p> <p>Pokolenie F0: od 8. tygodnia życia przez 10 tygodni przed kryciem (5 dni/tydz.); okres godowy – 3 tygodnie do uzyskania pokolenia F1; ciąża i laktacja – przez 7 dni/tydzień; odsadzone pokolenie F1 narażane wg schematu powyżej</p>	<p>rodzice F0 i F1</p> <p><u>dawka 200 mg/kg mc./dzień</u></p> <p>padnięcia zwierząt:</p> <p>4/30 (13,3%) F0♂, 11/30 (36,7%) F0♀, 15/30 (50,0%) F1♂, 8/30 (26,7%) F1♀</p> <p>objawy kliniczne:</p> <p>↓ przyrostu masy ciała i masy ciała F0 i F1 ♂, ♀,</p> <p>↓ spożycia paszy w F0♀+F1♂,</p> <p>F0♂: drżenie, ślinienie, powolne oddychanie, śpiączka, chwiejny chód,</p> <p>F0♀: drżenie, ataksja i konwulsje, otępienie, zaburzenia oddychania (słyszalne, nieregularne, chrapliwe), duszność, odwodnienie, nadmierne oddawanie moczu, jasnożółty mocz,</p> <p>F1♂: drżenie, słyszalny oddech, pokładanie się,</p> <p>F1♀: senność, nieprawidłowe oddychanie (sapanie i chrapliwość), sinica, pokładanie się</p> <p>hematologia:</p> <p>F0♂♀ + F1♂♀: niedokrwistość,</p> <p>↓: liczba RBC, Hct, Hb,</p> <p>↑: RBC (MCV), liczba jądrzastych RBC, liczba retikulocytów, MCH, liczba WBC,</p> <p>F0♂ + F1♂: methemoglobinemia</p>	<p>Tyl i in. 1996</p>

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Rodzaj narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
	<p>badanie sekcyjne:  FO♂♀ + F1♂♀: ↑ wzgl. i bezwzgl. masy śledziony,  F1♂ + F0♀ + F1♀: ↑ wzgl. masy wątroby;  histologia:  FO♂♀ + F1♂♀:  śledziona: przekrwienie, pozaszpikowa hematopoeza i hemosyderoza,  wątroba: pozaszpikowa hematopoeza i hemosyderoza  <u>dawka 100 mg/kg mc./dzień</u>  objawy kliniczne:  FO♂: śpiączka, chwiejny chód, pokładanie się,  FO♀: drżenie, pokładanie się,  F1♂: odwodnienie, słyszalny oddech, pokładanie się,  F1♀: chrapliwy oddech  hematologia:  FO♂♀ + F1♂♀: niedokrwistość,  ↓: liczba RBC, Hct, Hb,  ↑: wielkość RBC (MCV), liczba jądrzastych RBC, liczba retikulocytów, MCH, liczba WBC; methemoglobina,  FO♂ + F1♂: methemoglobinemia,  ↑: liczba WBC  badanie sekcyjne:  FO♂♀ + F1♂♀: ↑ wzgl. i bezwzgl. masy śledziony  histologia:  FO♂♀ + F1♂♀ – śledziona: przekrwienie, pozaszpikowa hematopoeza i hemosyderoza, wątroba: pozaszpikowa hematopoeza i hemosyderoza  <u>dawka 10 mg/kg mc./dzień</u>  objawy kliniczne:  FO♂ + F1♂: pokładanie się  hematologia:  FO♂ – ↓: liczba RBC, Hb  badanie sekcyjne:  FO♂: ciemny kolor śledziony (5/30)  histologia:  FO♂♀ + F1♂♀ – śledziona i wątroba: przekrwienie, pozaszpikowa hematopoeza i hemosyderoza  LOAELsys ♂♀ = 10 mg/kg mc./dzień (działanie na krew):  proliferacja komórek krwiotwórczych,  pigmentacja i przekrwienie w śledzionie oraz hematopoeza i pigmentacja u obu płci dorosłych szczurów FO i F1 w wątrobie  parametry rozrodczości:  brak zmian we wskaźnikach śmiertelności prenatalnej, liczbie martwych urodzeń  wskaźniki rozrodczości odpowiednio w dawkach: 0; 10; 100 lub 200 mg/kg mc./dzień  liczba par skojarzonych:  FO: 30; 30; 30; 19  F1(a+b): 30; 29; 30; 26  FMI (<i>female mating indeks</i>), wskaźnik krycia samic:  FO: 90; 96,7; 96,7 i 89,5  F1(a+b): 63,3; 72,4; 80,0; 88,5  FFI (<i>female fertility indeks</i>), wskaźnik płodności samic:  FO: 100; 96,6; 100; i 100  F1(a+b): 84,2; 100; 95,8; 95,7  MMI (<i>male mating indeks</i>), wskaźnik krycia samców:  FO: 90; 93,3; 86,7 i 75  F1(a+b): 66,7; 64,3; 86,7; 76,2  MFI (<i>male fertility indeks</i>), wskaźnik płodności samców:  FO: 100; 92,9; 100; i 94,4</p>	

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Rodzaj narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
	<p>F1(a+b): 66,7; 64,3; 86,7; 76,2  MFI (<i>male fertility index</i>), wskaźnik płodności samców:  F0: 100; 92,9; 100; i 94,4  F1(a+b): 80; 100; 88,5; 100  GI (<i>gestational index</i>), wskaźnik ciąży:  F0: 100; 100; 100; i 94,1  F1(a+b): 100; 95,2; 95,7; 100  liczba żywych miotów (PND 0):  F0: 27; 28; 29; 16  F1(a+b): 16; 20; 22; 22  liczba żywych miotów (PND 21)  F0: 27; 28; 29; 15  F1(a+b): 15; 20; 20; 21  liczba implantacji w miocie:  F0: 15,6±0,6; 14,6±0,7; 15,2±0,5; 15,8±1  F1(a+b): 14,5±0,9; 12±1,1; 13,9±0,9; 14,5±0,8  liczba potomstwa w miocie:  F0: 15,0±0,5; 14,5±0,7; 13,8±0,7; 14,6±1  F1(a+b): 13,1±1,0; 12,2±1,1; 13,2±0,8; 13,3±-0,8  indeks przeżycia (dzień 21, PND 14-21; <i>postcull</i>):  F0: 100,0±0,0; 100,0±0,0; 100,0±-0,0; 100,0±0,0  F1(a+b): 100,0±0,0; 99,4±0,6; 100,0±0,0; 100,0±0,0  parametry potomstwa:  - brak znaczącego wpływu narażenia na liczbę samic F0 lub F1, wielkość miotu, proporcję płci, liczbę żywych urodzeń, płęć, masę ciała zwierząt w miocie F1 i F2 (a+b), z podziałem na płęć i oddzielnie,  - brak związanych z narażeniem zmian hematologicznych lub w masie narządów w F1, F2a lub F2b,  - brak zmian w obserwacjach klinicznych i badaniu histopatologicznym potomstwa w miocie F1 i F2(a+b),  - nie stwierdzono wpływu narażenia na gruczoły sutkowe u samic F1, F2 (a lub b) w badaniu histologicznym;  NOAEL = 200 mg/kg mc./dzień dla toksyczności reprodukcyjnej;  parametry potomstwa odpowiednio w dawkach: 0; 10; 100 i 200 mg/kg mc./dzień  liczba potomstwa w miocie  F1 potomstwo:  PND0: 14,9±0,5; 14,2±0,7; 13,5±0,6; 15,0±1,  PND1: 14,9±0,5; 14,0±0,7; 13,4±0,6; 13,8±1,3,  mc./miot: 7,08±0,13; 6,95±0,18; 6,88±0,12; 6,76±0,26,  PND21: 7,9±0,1; 7,6±0,1; 7,7±0,1; 7,5±0,4,  mc./miot: 53,68±0,95; 53,11±1,46; 51,32±0,87; 49,23±1,98;  F2a i F2b potomstwo:  PND0: 13,1±0,5; 12,0±1,1; 13,1±0,8; 12,9±1,  PND1: 12,9±1,1; 11,3±1,0; 12,7±0,8; 12,5±1,0,  mc./miot: 6,78±0,23; 6,79±0,16; 6,58±0,15; 6,77±0,18,  PND21: 6,9±0,6; 6,9±0,3; 6,6±0,6; 6,8±0,5,  mc./miot: 52,61±2,28; 52,74±1,70; 52,31±1,23; 52,96±1,82</p>	



cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Rodzaj narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>BADANIE TOKSYCZNOŚCI ROZWOJOWEJ</p> <p>Dożołądkowo zgłębnikiem</p> <p>Szczur Sprague-Dawley, ♀ (25/dawka);</p> <p>dawki badane: 0 (kontrola), 60, 200, 600 mg/kg mc./dzień;</p> <p>schemat ekspozycji: GD6–15</p> <p>okres obserwacji do GD–20</p>	<p><u>badanie wstępne</u> określające zakres dawki w badaniu głównym</p> <p>NOAEL = 400 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej, na podstawie wszystkich parametrów ciąży ocenionych podczas cięcia cesarskiego: żywotność płodów, wczesna i późna resorpcja, proporcje płci, masa ciężarnej macicy i masy ciała płodu;</p> <p>brak zewnętrznych wad rozwojowych płodu lub zmian rozwojowych</p> <p>LOAELsys ♀ = 25 mg/kg mc./dzień dla toksyczności matczynej (toksyczność dla układu krwiotwórczego) na podstawie objawów niedokrwistości (↑ poziomu methemoglobiny, (GD16–20: 6/4%), ↑ liczby retikulocytów (GD16–20: 18/14%))</p> <p><u>badanie główne</u></p> <p>NOAEL = 600 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej, na podstawie wszelkich parametrów ocenianych podczas cięcia cesarskiego, w tym liczby ciałek żółtych, miejsc implantacji, żywotności płodów, resorpcji, proporcji płci płodów i masy ciała płodów;</p> <p>brak wad rozwojowych płodu związanych z narażeniem;</p> <p>brak wad rozwojowych trzewnych lub szkieletowych</p> <p>LOAELsys ♀ = 60 mg/kg mc./dzień dla toksyczności matczynej (toksyczność dla układu krwiotwórczego) na podstawie powiększenia śledziony</p>	<p>TL19 1990a;</p> <p><i>Derelanko i in. 2003</i></p>
<p>BADANIE TOKSYCZNOŚCI ROZWOJOWEJ</p> <p>Dożołądkowo zgłębnikiem</p> <p>Królik, New Zealand White, ♀ (18/dawka);</p> <p>dawki badane: 0 (kontrola), 8, 14, 24, 40 mg/kg mc./dzień;</p> <p>schemat ekspozycji: GD6–18</p> <p>okres obserwacji do GD–29</p>	<p><u>badanie wstępne</u> określające zakres dawki – 80 mg/kg mc./dzień: śmiertelność u 5/5 matek między 8. a 10. dniem ciąży (GD8–10), 40 mg/kg mc./dzień: śmiertelność u 2/5 w GD10 lub GD11, 20 lub 40 mg/kg mc./dzień: 100-procentowy wskaźnik ciąż, 10 lub 80 mg/kg mc./dzień: 60-procentowy wskaźnik ciąż; kontrola: 80-procentowy wskaźnik ciąż</p> <p><u>badanie główne</u> – dawka 40 mg/kg mc./dzień w GD6–18: śmiertelność u 8/18 matek (44%) między GD11–24, 3 aborcje</p> <p>LOAEL = 40 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej, na podstawie poronień u 3/10 dorosłych samic ciężarnych królików</p> <p>NOAEL = 24 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej na podstawie wszelkich skutków związanych z narażeniem (wpływ na ciążę, wady rozwojowe, zmienność płodów)</p> <p>LOAELsys ♀ = 10 mg/kg mc./dzień dla toksyczności matczynej (toksyczność dla układu krwiotwórczego) na podstawie objawów niedokrwistości u matek (↑ poziomu methemoglobiny i liczby retikulocytów w GD13 i stopniowe ↑ w czasie do GD19)</p>	<p>TL19 1990b;</p> <p><i>Derelanko i in. 2003</i></p>

Objaśnienia:

↑ – zwiększenie,

↓ – zmniejszenie.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Oceniono, że wchłanianie oksymu butan-2-onu (MEKO) znaczonego izotopem  $^{14}\text{C}$  u samców szczura F344 po podaniu doustnym, dożylnym i na skórę w dawkach: 2; 7; 27 lub 270 mg/kg mc. było istotne dla wszystkich dróg narażenia. Po podaniu na skórę absorpcja MEKO w dawce 2,7 lub 270 mg/kg mc. wyniosła odpowiednio 13 i 26% (Burka i in. 1998; NTP 1999).

Dane dotyczące toksyczności ostrej MEKO u królików wskazują na wchłanianie związku przez skórę. Wartość  $\text{LD}_{50}$  dla królika, po podaniu MEKO drogą skórną, wynosi od 0,2 do 2 ml/kg mc., co odpowiada dawkom  $184 \div 1840$  mg/kg mc. Dawka 2 ml/kg mc. była śmiertelna u wszystkich królików. Dominującym objawem zatrucia była śpiączka. Zwiększenie stężenia methemoglobiny we krwi obserwowano w dawkach MEKO 0,2 oraz 2 ml/kg mc. (brak innych szczegółów), (Allied 1991).

Oszacowano (za pomocą modelu ConsExpo 2007 ver. 4.1.), że wchłanianie przez skórę podczas stosowania farb i powłok alkidowych wyniosło

$0,0226 \div 1,06$  mg/kg mc. (Screening Assessment... 2010).

U samców myszy i ciężarnych samic myszy, wchłanianie i dystrybucję oksymu [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-onu badano za pomocą radiografii całego ciała po 20 min i 1, 3, 9 lub 24 h po podaniu doustnym i dotchawicznym. MEKO był szybko wchłaniany obiema drogami. Duże stężenia w tkankach wykryto w wątrobie i nabłonku nosa, niezależnie od drogi wchłaniania. Ponadto zwiększoną radioaktywność stwierdzono w: szpiku kostnym, śledzionie, gruczołach ślinowych, gruczole Hardera, ścianie jelita, gruczołach sutkowych i trzustce. U płodów największe stężenia w tkankach stwierdzono w wątrobie po 24 h i były większe niż u matek. Wysoki poziom radioaktywności wykryto w moczu, podczas gdy w treści jelit stwierdzono minimalną radioaktywność (Allied 1981).

Rozkład radioaktywności tkankowej u samców szczurów F344/N 72 h po podaniu przez zgłębnik oksymu [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-onu drogą dożołądkową i przez skórę 72 h po narażeniu przedstawiono w tabelach 11 i 12 (Burka i in. 1998; NTP 1999).

**Tabela 11.** Rozkład radioaktywności tkankowej u samców szczurów F344/N 72 h po podaniu przez zgłębnik oksymu [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-onu (MEKO), (Burka i in. 1998; NTP 1999)

**Table 11.** Distribution of tissue radioactivity in male F344/N rats 72 h. after dermal administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-one oxime (MEKO) (Burka i in. 1998; NTP 1999)

Dawka, mg/kg mc.	Dawka, %							
	tkanka tłuszczowa	krew	nerki	wątroba	mięśnie	skóra	jądra	razem
2,7	0,47±0,26	0,37±0,03	0,13±0,01	0,60±0,08	2,00±0,33	2,78±0,57	0,08±0,01	6,4±1,2
27	0,64±0,39	0,32±0,09	0,14±0,02	0,63±0,12	1,49±0,45	2,08±0,29	0,07±0,00	5,4±1,2
270	0,29±0,12	0,23±0,02	0,10±0,02	0,46±0,06	1,40±0,43	1,52±0,41	0,06±0,01	4,1±0,9

**Tabela 12.** Rozkład radioaktywności tkankowej u samców szczurów F344/N 72 h po podaniu na skórę oksymu [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-onu (MEKO), (Burka i in. 1998; NTP 1999)

**Table 12.** Distribution of tissue radioactivity in male F344/N rats 72 h after dermal administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-one oxime (MEKO), (Burka et al. 1998; NTP 1999)

Dawka, mg/kg mc.	Dawka, %							
	tkanka tłuszczowa	krew	nerki	wątroba	mięśnie	skóra	jądra	
2,7	0,04±0,01	0,11±0,03	0,02±0,00	0,11±0,02	0,27±0,05	0,47±0,10	0,02±0,01	
270	0,07±0,01	0,13±0,03	0,03±0,00	0,14±0,00	0,37±0,03	0,66±0,15	0,02±0,00	

## Metabolizm i wydalanie

Profil metaboliczny przy podaniu oksymu butan-2-onu (MEKO) przez zgłębnik i dożylnie był wyraźnie inny – z mniejszą konwersją do ditlenku węgla po podaniu dożylnym (*Burka* i in. 1998; NTP 1999).

MEKO ulegał biotransformacji do co najmniej pięciu polarnych metabolitów, m.in. butan-2-onu i koniugatów glukuronidowych oksymu, które można było tylko częściowo rozdzielić za pomocą chromatografii anionowymiennej.

Rozważano dwa szlaki metaboliczne MEKO. Założono, że związek jest hydrolizowany w organizmie do butan-2-onu (ketonu metyloowo-etylowego) i hydroksyloaminy (ten szlak jest preferowany). Istnieje też inny szlak metaboliczny, ilościowo mniej istotny, który może być związany z jego potencjalnym działaniem genotoksycznym, polegający na utlenianiu z małą szybkością MEKO do karboanionu, tj. anionu 2-nitrobutanu, przy udziale mikrosomalnych monooksygenaz (*Fiala* i in. 1995; *Hussain* i in. 1990; *Janku* i in. 2000; *Mirvish* i in. 1982; NTP 1999; Screening Assessment... 2010). Podstawę do takiego wnioskowania stanowił fakt, że w przypadku substancji podobnej, tj. oksymu acetonu, obserwowano utlenienie do anionu 2-nitropropanu ( $C_3H_6NO_2^-$ ) w mikrosomach wątroby szczura, myszy i człowieka (*Kohl* i in. 1992). Postać anionowa nitroalkanu była dalej przekształcana przez sulfotransferazę (której poziom aktywności w wątrobie jest większy u samców niż u samic) z jednoczesną redukcją do odpowiedniego ketonu i kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego. Spontaniczna degradacja kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego prowadziła do powstania jonu

nitrenowego, który jest prawdopodobnie odpowiedzialny za tworzenie amino-zasady 8-amino-guaniny w DNA i RNA (*Sodum* i in. 1993; 1994). 2-Nitropropan indukuje w hepatocytach szczura (w znacznie mniejszym stopniu myszy i ludzkich) syntezę DNA w czasie naprawy DNA (*Davies* i in. 1993). Należy przyjąć, że enzymy odpowiedzialne za aktywację wtórnych nitroalkanów i ketoksymów ulegają ekspresji także w komórkach człowieka. Jest jednak nadal niejasne, czy i w jakim stopniu prowadzi to u ludzi w odpowiednich warunkach narażenia do metabolizmu oksymu butan-2-onu za pośrednictwem odpowiedniego nitroalkanu, czyli 2-nitrobutanu.

Po podaniu oksymu [ $^{14}C$ ]-butan-2-onu (MEKO) samcom szczura F344 dożołądkowo w dawkach: 2,7; 27 lub 270 mg/kg mc. wykazano, że związek był głównie wydalany jako  $CO_2$  (71 ÷ 49%), w procentach malejących wraz ze wzrostem dawki. Wydalanie z moczem (13 ÷ 26%) i wydalanie z powietrzem wydychanym jako substancje lotne (5 ÷ 18%) zwiększało się wraz ze wzrostem dawki, 5 ÷ 6% dawki pozostało w tkankach po 72 h (*Burka* i in. 1998; NTP 1999). Koniugaty glukuronidu i inne polarne metabolity były wydalane z moczem. Wydalanie z kałem było mniejsze niż 2%. MEKO nie był wykrywany ani w powietrzu wydychanym, ani w moczu (*Burka* i in. 1998; NTP 1999).

W tabelach 13 i 14 przedstawiono skumulowane wydalanie radioaktywnego znacznika przez samce szczurów F344/N po 72 h od podania MEKO przez zgłębnik i na skórę.

**Tabela 13.** Skumulowane wydalanie radioaktywności przez samce szczurów F344/N po 72 h od podania przez zgłębnik oksymu [ $^{14}C$ ]-butan-2-onu (MEKO), (*Burka* i in. 1998; NTP 1999)

**Table 13.** Cumulative radioactivity excretion in male F344/N rats 72h. since gavage administration of [ $^{14}C$ ]-butan-2-one oxime (MEKO) (*Burka* et al. 1998; NTP 1999)

Dawka, mg/kg mc.	Dawka, %				
	mocz	substancje lotne w powietrzu wydychanym	$CO_2$	kał	razem
2,7	12,7±0,7	5,2±0,4	71,3±2,3	1,4±0,2	90, ±1,4
27	18,9±2,7	6,6±0,5	60,9 ±3,9	1,6±0,3	88,0±1,9
270	25,9±2,5	17,9±3,6	49,1±3,9	1,0±0,2	93,9±1,3

**Tabela 14.** Skumulowane wydalanie radioaktywności przez samce szczurów F344/N po podaniu na skórę oksymu [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-onu (MEKO) 72 h od podania (Burka i in. 1998; NTP 1999)

**Table 14.** Cumulative excretion of radioactivity in male F344/N rats after dermal administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-butan-2-one oxime (MEKO), 72 h after administration (Burka et al. 1998; NTP 1999)

Dawka, mg/kg mc.	Dawki, %				
	mocz	substancje lotne w powietrzu wydychanym	CO <sub>2</sub>	kał	razem
2,7	4,8±0,9	34,7±5,5	6,6±1,3	0,4±0,2	46,5±6,2
270	9,7±0,7	56,4±1,9	14,0±1,7	0,7±0,1	80,8±0,7

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W badaniach na zwierzętach narażenie na oksym butan-2-onu (MEKO) prowadziło do zwiększenia stężenia methemoglobiny we krwi. Jest to prawdopodobnie spowodowane przez tworzące się w wyniku hydrolizy MEKO azotyny. Po hydrolizie MEKO powstaje butan-2-on i hydroksyloamina, która może zostać utleniona do azotynu (Kiese 1974). Również zmiany w śledzionie i pozaszpikowej hematopoezie w wątrobie przypisuje się produktom hydrolizy MEKO.

MEKO powoduje uszkodzenie nabłonka węchowego. Zwyródnienie nabłonka węchowego jest wynikiem podrażniającego działania MEKO na błony śluzowe.

Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia wątroby nie zostały wyjaśnione. Hepatokancerogenność MEKO jest prawdopodobnie ogólną właściwością ketoksymów (Fiala i in. 1995; Hussain i in. 1990; Mirvish i in. 1982). Rakotwórczość jest wynikiem utleniania ketoksymów do odpowiednich drugorzędowych nitroalkanów w reakcji zależnej od sulfotransferazy. Uważa się, że reakcja jest katalizowana przez cytochrom P450 (Caro i in. 2001).

Zakłada się, że potencjalne mechanizmy są złożone i obejmują szereg zdarzeń i czynników, które wciąż są nieznane.

Działanie rakotwórcze na wątrobę wykazano również dla produktu utleniania oksymu butan-2-onu, tj. 2-nitrobutanu (Fiala i in. 1995). Podobnie jak w przypadku MEKO, skutki działania oksymu acetonu i 2-nitropropanu były silniejsze u samców szczurów niż u samic (Coulston 1983; Mirvish i in. 1982).

Eksperti AGS (Begrundung... 2013) w przypadku MEKO założyli udział skutków cytotoksycznych w kancerogenezie (wzrost proliferacyjnej). W badaniach Newtona i in. (2001) oraz Rineharta (1993; 1994) MEKO o stężeniu 54 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm) działał toksycznie na wątrobę u szczurów (działanie manifestujące się zapaleniem torbielowatym wątroby, ogniskami bazofilnymi, wakuolizacją). Uznano, że torbielowate zwyródnienie wątroby (gąbczaste) jest punktem wyjścia do działania rakotwórczego MEKO, ale wkładu tego nie można określić ilościowo.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych dotyczących działania

łącznego oksymu butan-2-onu (MEKO) z innymi substancjami.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Oksym butan-2-onu (MEKO) działa miejscowo drażniąco na błony śluzowe dróg oddechowych. Po długotrwałym narażeniu szczurów i myszy, uszkodzenie nabłonka węchowego obserwowano nawet przy najmniejszym badanym stężeniu 15 ppm, tj. ok. 54 mg/m<sup>3</sup> (Newton i in. 2001; Rinehart 1993; 1994).

U zwierząt MEKO działał methemoglobino-twórczo po krótkotrwałym narażeniu na stężenie 1448 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) i większe (Allied 1991). W stężeniach około 2534 mg/m<sup>3</sup> (700 ppm) i większych działał narkotycznie z hipoaktywnością po fазie pobudzenia (Bayer AG 1969; Kurita 1967). Po przewlekłym narażeniu na MEKO o stężeniu 100 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>) zanotowano zwiększenie stężenia methemoglobiny we krwi. Obserwowano adaptację zwierząt do działania MEKO po długotrwałym narażeniu. Powiększenie i pigmentacja śledziony oraz pozaszpikowa hematopoeza w wątrobie było związane z działaniem uszkadzającym erytrocyty (Allied 1977; Newton i in. 2001; NTP 1999; Rinehart 1993; 1994; TL7 1990; TL23 1988).

Po długotrwałej inhalacji, oprócz uszkodzenia nabłonka węchowego, najważniejszymi skutkami były efekty hepatotoksyczne. U samców szczurów i myszy obserwowano toksyczny wpływ MEKO na wątrobę przy stężeniu 15 ppm, tj. ok. 54 mg/m<sup>3</sup>.

Po narażeniu na stężenia 75 ppm (270 mg/m<sup>3</sup>) i większe częstość występowania gruczolaków wątroby u samców szczurów zwiększyła się, natomiast stężenia związku wynoszące 1346 mg/m<sup>3</sup> prowadziły do znacznego zwiększenia częstości występowania raka wątroby u samców.

Zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia podprzewlekłego i przewlekłego zwierząt doświadczalnych na MEKO przedstawiono w tabeli 7.

W dokumentacji rejestracyjnej dostępnej na stronie internetowej Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA 2021) podano również wartości DNEL (*Derived No Effect Level* – poziom pochodny niepowodujący zmian), oszacowane przez producentów/importerów na wczesnym etapie rejestracji: dla miejscowych skutków narażenia przewlekłego pracowników na MEKO wartość DNEL ustalono na poziomie 3,33 mg/m<sup>3</sup>, dla skutków ogólnoustrojowych po długotrwałym narażeniu (na podstawie skutków nierakotwórczych) wartość DNEL ustalono na poziomie 9 mg/m<sup>3</sup>. Wartość ta została wyznaczona dla działania methemoglobino-twórczego MEKO.

Badanie Newtona i in. (2002) zostało zgłoszone w dokumentacji rejestracyjnej jako tzw. „badanie uzupełniające”. Wartości DNEL zostały zweryfikowane (tab. 15).

**Tabela 15.** Wartości DNEL oksymu butan-2-onu (MEKO) ustalone dla pracowników i konsumentów (ECHA 2021)

**Table 15.** DNEL values for butan-2-one oxime (MEKO) established for workers and consumers (ECHA 2021)

Badana populacja	Narażenie	Wartość DNEL/DMEL
Pracownicy	inhalacyjne, długoterminowe (działanie nowotworowe)	0,028 mg/m <sup>3</sup>
	inhalacyjne, krótkoterminowe	0,9 mg/m <sup>3</sup>
	dermalne, długoterminowe	4 µg/kg/mc./dzień
Konsumenty	inhalacyjne, długoterminowe	0,00482 mg/m <sup>3</sup>
	inhalacyjne, krótkoterminowe	0,43 mg/m <sup>3</sup>
	drogą pokarmową, długoterminowe	0,0016 mg/kg mc./dzień

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

Normatywy higieniczne dla oksymu butan-2-onu (MEKO) ustalono w Niemczech, Danii i Irlandii (DFG 2020; GESTIS-Stoffdatenbank 2021). W Polsce dotychczas nie ustalono wartości NDS dla tej substancji (Rozporządzenie 2018). W USA American Industrial Association zaleca wartość WEEL (*Workplace Environmental Exposure Levels*) odpowiadającą wartości NDS na poziomie 10 ppm, tj. 36,2 mg/m<sup>3</sup>. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń MEKO ustalone w różnych państwach przedstawiono w tabeli 16.

#### Dania

Wartość OEL dla oksymu butan-2-onu (MEKO) została zaproponowana przez analogię do wartości OEL dla oksymu cykloheksanonu (Begründung... 2013).

#### Niemcy

Niemcy przeprowadzili modelowanie dawki wyznaczającej dla trzech skutków działania oksymu butan-2-onu (MEKO): działanie na nabłonek węchowy, działanie rakotwórcze na wątrobę oraz działanie nierakotwórcze na wątrobę (AGS 2008). Oszacowano dawki referencyjne przy różnych poziomach ryzyka, zgodnie z metodologią AGS (2008). Zastosowano oprogramowanie U.S. Benchmark Dose (BMDS) w wersji 2.2. EPA. Model Quantal Linear (pochodzący z modelu Weibulla). W przypadku nabłonka węchowego wyznaczono dawkę referencyjną przy poziomie ryzyka 5%, tj. BMD<sub>05</sub> 1,8 ppm (6,66 mg/m<sup>3</sup>), na podstawie 13-tygodniowego badania *Newtona* i in. (2002), a po przeliczeniu na stężenie odpowiadające człowiekowi 3,33 mg/m<sup>3</sup>.

Ocenę ryzyka skutków rakotwórczych oparto na podstawie wyników badań *Newtona* i in. (2001) oraz *Rineharta* (1993; 1994), uwzględniając nowotwory w wątrobie u samców szczurów. Przeprowadzono modelowanie dawki referencyjnej przy poziomie ryzyka 10%, tj. BMD<sub>10</sub>, która wynosi około 171 mg/m<sup>3</sup>. hBMD<sub>10</sub> odpowiadające stężeniu ekwiwalentnemu dla człowieka w warunkach pracy wynosi 85,5 mg/m<sup>3</sup>. W ekstrapolacji liniowej oszacowano zależność ryzyka raka wątroby od stężenia, którą przedstawiono w tabeli 17.

Kolejne modelowanie obejmowało skutki nierakotwórczego działania MEKO na wątrobę. Wartość dolnej granicy 95-procentowego przedziału ufności BMD<sub>05</sub>, tj. BMDL, wynosi 7,9 mg/m<sup>3</sup> (2,2 ppm), co odpowiada stężeniu ekwiwalentnemu w miejscu pracy człowieka wynoszącemu 0,8 mg/m<sup>3</sup>. Oszacowane ryzyko dla działania nierakotwórczego MEKO na wątrobę przedstawiono w tabeli 18.

Na podstawie przeprowadzonych szacowań niemieccy eksperci zaproponowali wartości dopuszczalne MEKO w środowisku pracy (tab. 19).

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutkiem krytycznym oksymu butan-2-onu (MEKO) jest działanie rakotwórcze na wątrobę. Podstawą do obliczenia proponowanej wartości NDS były wyniki szacowania ryzyka niemieckich badaczy z użyciem oprogramowania U.S. Benchmark Dose (BMDS) w wersji 2.2. EPA, uwzględniające badania *Newtona* i in. (2001) i *Rineharta* (1993; 1994), opisane w podrozdziale „Istniejące wartości NDS i DSB” (AGS 2008). Zależność ryzyka raka wątroby od stężenia MEKO w środowisku pracy (przy założeniu 40 lat pracy) wynosi:

- 7,0 mg/m<sup>3</sup> dla ryzyka 4:1000 (0,4%)  $4 \cdot 10^{-3}$
- 1,75 mg/m<sup>3</sup> dla ryzyka 1:1000 (0,1%)  $1 \cdot 10^{-3}$
- 1,0 mg/m<sup>3</sup> dla ryzyka 6:10 000 (0,06%)  $6 \cdot 10^{-4}$
- 0,7 mg/m<sup>3</sup> dla ryzyka 4:10 000 (0,04%)  $4 \cdot 10^{-4}$
- 0,175 mg/m<sup>3</sup> dla ryzyka 1:10 000 (0,01%)  $1 \cdot 10^{-4}$ .

Oznacza to, że wartość NDS powinna mieścić się w zakresie 0,175 ÷ 1,75 mg/m<sup>3</sup>, tj. w granicach ryzyka akceptowalnego 10<sup>-4</sup> ÷ 10<sup>-3</sup>. Proponuje się przyjąć wartość NDS dla MEKO na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup>, co jest spójne z szacowaniami przeprowadzonymi przez AGS (2008). Aby zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym substancji proponuje się wartość chwilową NDSch na poziomie 3 · NDS, tj. 3 mg/m<sup>3</sup>.

**Tabela 16.** Normatywy higieniczne oksymu butan-2-onu (MEKO) w powietrzu środowiska pracy przyjęte w różnych państwach (AdvansSix 2018; Chemical Agents Code of Practice 2020; DFG 2020; GESTIS 2021; Honeywell 2007)

**Table 16.** Hygienic standards of butan-2-one oxime (MEKO) in the air of the working environment adopted in various countries (AdvansSix 2018; Code of Practice 2020; DFG 2020; GESTIS 2021; Honeywell 2007)

Państwo (rok wydania)	Wartość NDS		Wartość NDSch	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm
Dania	–	25	–	
Niemcy (AGS)	1 (skóra)	0,3	8 (15 min)	2,4
Irlandia	10	3	33 (15 min)	10
USA (AIHA)	–	10	–	–
Honeywell (2007)	–	3	–	10
AdvansSix (2018)	10	3	–	10

**Tabela 17.** Oszacowane ryzyko dla działania rakotwórczego oksymu butan-2-onu na wątrobę (MEKO), (AGS 2008)

**Table 17.** Estimated hepatic carcinogenicity risk assessment of butan-2-oxime (MEKO) (AGS 2008)

Oszacowane ryzyko dla działania rakotwórczego MEKO na wątrobę	Stężenie
4: 1000 (0,4%), (tolerowalne) $4 \cdot 10^{-3}$	7 mg/m <sup>3</sup>
4: 10 000 (0,04%), (akceptowalne) $4 \cdot 10^{-4}$	0,7 mg/m <sup>3</sup>
4: 100 000 (ryzyko akceptowalne 2018 r.) $4 \cdot 10^{-5}$	0,07 mg/m <sup>3</sup>

**Tabela 18.** Oszacowane ryzyko dla działania nierakotwórczego oksymu butan-2-onu (MEKO) na wątrobę (AGS 2008)

**Table 18.** Estimated hepatic risk for non-carcinogenic hepatic effects of butan-2-oxime (MEKO) (AGS 2008)

Oszacowane ryzyko dla działania nierakotwórczego MEKO na wątrobę	Stężenie
4: 1000 (tolerowalne) $4 \cdot 10^{-3}$	7,7 mg/m <sup>3</sup> (2,1 ppm)
4: 10 000 (akceptowalne) $4 \cdot 10^{-4}$	1,4 mg/m <sup>3</sup> (0,4 ppm)
4: 100 000 (ryzyko akceptowalne 2018 r.) $4 \cdot 10^{-5}$	0,7 mg/m <sup>3</sup> (0,2 ppm)

**Tabela 19.** Oszacowane wartości dawek referencyjnych i wartości dopuszczalnych oksymu butan-2-onu (MEKO) w środowisku pracy dla różnych skutków działania (AGS 2008)

**Table 19.** Estimated reference doses and occupational exposure limit values for butan-2-one oxime (MEKO) for various effects (AGS 2008)

Skutek	Oszacowana dawka referencyjna	Współczynniki niepewności	Oszacowana wartość dopuszczalna/ryzyko	Proponowana wartość dopuszczalna w środowisku pracy
Działanie na nabłonek węchowy	BMD <sub>05</sub> 6,66 mg/m <sup>3</sup> hBMD <sub>05</sub> 3,33 mg/m <sup>3</sup>	5 – łączny współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi i z działaniem rakotwórczym	0,66 mg/m <sup>3</sup>	1 mg/m <sup>3</sup>
Działanie rakotwórcze	BMD <sub>10</sub> 171 mg/m <sup>3</sup> hBMD <sub>10</sub> 85,5 mg/m <sup>3</sup>	52/48 – roczny czas narażenia wynosi 48 tygodni zamiast 52 tygodnie (jak w eksperymencie); 75/40 – narażenie w ciągu życia zawodowego	0,7 mg/m <sup>3</sup> dla ryzyka 4:10 000 (0,04%); 0,07 mg/m <sup>3</sup> dla ryzyka 4:100 000 (0,004%)	1 mg/m <sup>3</sup>
Działanie nierakotwórcze na wątrobę	BMDL 7,9 mg/m <sup>3</sup>	2 – współczynnik związany z przejściem z narażenia 6 h/dzień na 8 h/dzień; 5 – łączny współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi, różnicami międzygatunkowymi oraz działaniem rakotwórczym	0,79 mg/m <sup>3</sup> dla ryzyka 4:10 000	1 mg/m <sup>3</sup>

Objaśnienia:

BMD<sub>05</sub> – dawka referencyjna przy poziomie ryzyka 5%.

hBMD<sub>05</sub> – dawka referencyjna ekwiwalentna dla człowieka przy poziomie ryzyka 5%.

BMD<sub>10</sub> – dawka referencyjna przy poziomie ryzyka 10%.

BMDL – dolna granica 95-procentowego przedziału ufności BMD<sub>05</sub>.

Ze względu na działanie: rakotwórcze, drażniące i uczulające substancji oraz wchłanianie przez skórę proponuje się oznakowanie:

- Carc. 1B – działanie rakotwórcze kategorii 1B,
- A – substancja o działaniu uczulającym na skórę,

- I – substancja o działaniu drażniącym,
- Skóra – wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne jak przy narażeniu drogą oddechową.

### Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

♀	samica	Hb	hemoglobina
♂	samiec	Hct	hematokryt
↑	zwiększenie	IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer)
↓	zmniejszenie	IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (International Union of Pure and Applied Chemistry)
AGS	Komitet ds. Substancji Niebezpiecznych w Niemczech (Ausschuss für Gefahrstoffe)	LC50	mediana stężenia śmiertelnego (dla 50% osobników)
AIHA	Amerykańskie Towarzystwo Higienistów Przemysłowych (American Industrial Hygiene Association)	LD50	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)
BMDS	dawka wyznaczająca ( <i>Benchmark Dose</i> )	LOAEL/C	najniższy poziom/stężenie, przy którym obserwuje się efekty szkodliwe ( <i>lowest observed adverse effect level</i> )
CLP	Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin... (Classification, Labelling and Packaging)	MAK	najwyższe dopuszczalne stężenie w powietrzu strefy roboczej ( <i>Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen</i> )
DFG	Niemiecka Grupa Ekspertów (Deutsche Forschungsgemeinschaft)	mc.	masa ciała
DNA	kwasek dezoksyrybonukleinowy	MCH	średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej, pg ( <i>mean corpuscular hemoglobin</i> )
DNEL	pochodny poziom niepowodujący zmian ( <i>derived no-effect level</i> )	MCHC	średnie stężenie hemoglobiny w krwinkach czerwonych, g/l ( <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i> )
EPA	Agencja Ochrony Środowiska (Environmental Protection Agency)	MCV	średnia objętość krwinki czerwonej (ang. <i>mean corpuscular volume</i> )
F0	pokolenie rodziców (od 8 tyg. życia przez 10-tygodniowy okres przed kryciem)	MFI	wskaźnik płodności samców ( <i>male fertility index</i> )
F1	potomstwo pokolenia F0	MMAD	średnica aerodynamiczna cząstek
F2	zwierzęta F1 bez miotów (F2a) ponownie krzyżowane w celu uzyskania miotów (F2b)	MMI	wskaźnik krycia samców ( <i>male mating indeks</i> )
FMI	wskaźnik krycia samic ( <i>female mating indeks</i> )	n	liczebność w grupie
FFI	wskaźnik płodności samic ( <i>female fertility index</i> )	NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
GI	wskaźnik ciąży ( <i>gestational index</i> )	NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
GD	dzień ciąży ( <i>gestation day</i> )	NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (National Institute for Occupational Safety and Health)
GSD	geometryczne odchylenie standardowe ( <i>geometric standard deviation</i> )		



NOAEL/C najwyższy poziom (stężenie), przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych ( <i>no observed adverse effect level</i> )	SCE wymiana chromatyd siostrzanych ( <i>sister chromatyd exchange</i> )
OEL dopuszczalna wartość narażenia zawodowego ( <i>Occupational Exposure Limits</i> )	STEL najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe ( <i>short term exposure limit</i> )
OR iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )	WBC krwinki białe ( <i>white blood cells</i> )
OSHA Administracja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy ( <i>Occupational Safety and Health Administration</i> )	WEEL poziom narażenia w środowisku pracy ( <i>Workplace Environmental Exposure Levels</i> )
PND po urodzeniu ( <i>post natal day</i> )	WHO Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
ppm części na milion ( <i>part per milion</i> )	
RBC krwinki czerwone ( <i>red blood cells</i> )	
REACH Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 regulujące kwestie stosowania chemikaliów poprzez ich rejestrację i ocenę oraz udzielanie zezwoleń i wprowadzanie do obrotu, zmienione przez Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP), (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals)	

## PIŚMIENNICTWO

- AdvansSix (2018). Product safety summary. Methyl ethyl ketoxime (MEKO), [https://www.advansix.com/wp-content/uploads/2023/03/Methyl-ethyl-ketoxime-MEKO\\_CAS-96-29-7-PRS\\_v3DIGITAL.pdf](https://www.advansix.com/wp-content/uploads/2023/03/Methyl-ethyl-ketoxime-MEKO_CAS-96-29-7-PRS_v3DIGITAL.pdf) [dostęp: maj 2023].
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008). Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden, [http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5) [dostęp: maj 2023].
- AIHA, American Industrial Hygiene Association (1990). Environmental Exposure Level Guide. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA, USA.
- Allied (1958). AOB Ethyl methyl ketoxime. Syracuse University Research Institute, Report BC 72137, NTIS OTS 524679 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1975). Microbial mutagenesis assay of Allied Chemical Corporation Compounds. Stanford Research Institute, No. LSC-4192, NTIS OTS 0 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1977). 13 Week toxicity study in rats. Hazleton Laboratories America, Inc, Report 165-161, NTIS OTS 524679 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1978). Test for eye irritants. Allied Chemical Corporation, MA-65-78-3, NTIS OTS 524679 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1981). Whole body autoradiographic study of the disposition of 14-C-methyl ethyl ketoxime in mice. Pharmakon Research Foundation, 17.06.1981, NTIS OTS 513313 and 524685 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1983a). Dermal sensitization study: guinea pig maximization test. Food and Drug Research Laboratories, Inc, No. 7705, NTIS OTS 513312 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1983b). Memorandum: Toxicity of MEKO and tumorigenicity of acetoxime. Allied Corporation, NTIS OTS 524678 cyt. MAK-Collection 2013 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1985). Mutagenicity data. Allied Corporation, NTIS OTS 524679 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1989). Closed-patch dermal sensitization study in guinea pigs (modified Buehler method) with MEKO (159-88A). Springborn Life Science, Inc, No. 3167.41 [dane niepublikowane, cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Allied (1991). Study MA-224-8407 MA-224-8409, cited in an internal summary, Allied Signal [dane niepublikowane, cyt. za: MAK-Collection 2013].

- Allied (1995). A 4-week peroxisome proliferation study of methylethylketoxime (480-94A) in the rat via oral gavage administration. *Pharmacology Letters*, No. 94-2368 [dane niepublikowane, cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Araki A., Takahashi F., Matsushima T. (1986). Mutagenicities of oxime compounds in *S. typhimurium* TA98, TA100, TA2637 and *E. coli* WP2uvrA/pKM101. *Mutat. Res.* 164, 263.
- Bayer AG (1969). *Toxikologische Untersuchungen (Ascinin R Conc. Toxicological studies)* German. Report 1327 [dane niepublikowane, cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Begründung zu Butanonoxim in TRGS 900 (2013). Ausschuss für Gefahrstoffe – AGS-Geschäftsführung-BAuA-[www.baua.de](http://www.baua.de), s. 1–46.
- Burka L.T., Black S.R., Mathews J.M. (1998). Disposition of methyl ethyl ketoxime in the rat after oral, intravenous and dermal administration. *Xenobiotica* 28(10), 1005–1015.
- Caro A.A., Cederbaum A.I., Stoyanovsky D.A. (2001). Oxidation of the ketoxime acetoxime to nitric oxide by oxygen radical-generating systems. *Nitric Oxide* 5(4), 413–424.
- Centralny Rejestr Chorób Zawodowych (2022). IMP, Łódź [dane niepublikowane].
- CLH (2017). Report for butanone oxime. BAuA – Federal Institute for Occupational Safety and Health. Federal Office for Chemicals. Dortmund, Germany.
- CLP Regulation (2008). Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006, *Official Journal of the European Union*, L 353/81, 31.12.2008.
- Chemical Agents Code of Practice (2020). Minister for Business, Enterprise and Innovation. The Safety, Health and Welfare at Work Act, Ireland.
- Coulston F. (1983). Chronic inhalation exposure of rats to vapors of 2-nitropropane at 100 ppm. Institute of Comparative and Human Toxicology, Albany Medical College, 6.10.1983 [dane niepublikowane, cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Davies J.E., Mynett K., Gescher A. i in. (1993). DNA modification and repair by 2-nitropropane is extensive in hepatocytes of rats compared to those of humans and mice. *Mutat. Res.* 287, 157–164.
- Derelanko M.J., Rinehart W.E., Rodwell D.E. (2003). Developmental toxicity studies of methyl ethyl ketoxime (MEKO) in rats and rabbits. *Drug Chem. Toxicol.* 26(3), 147–168.
- DFG (2020). List of MAK and BAT values senate commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 56.
- Dow Chem Corp (1968). Preliminary toxicology information. NTIS OTS 513180.
- Dow Corning (1963). Report February 26. NTIS OTS 0524693 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Dow Corning (1983). A 28-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketoxime (MEKO) with the rat. NTIS OTS 0524693.
- DuPont (1965). Acute inhalation toxicity. Haskell Lab Report No. 5-65, NTIS OTS 0524695 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- DuPont (1966). Subacute inhalation toxicity. Haskell Lab Report No. 53-66, NTIS OTS 510675.
- ECHA (2021) European Chemical Agency, Helsinki, <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/14908/1/2> [dostęp: maj 2023].
- EPIWIN Systpro Database (1992). Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSMK Japan. Published by Japan Chemical Industry Ecology – Toxicology & Information Centre.
- Fiala E.S., Sodum R.S., Hussain N.S. i in. (1995). Secondary nitroalkanes: Induction of DNA repair in rat hepatocytes, activation by aryl sulfotransferase and hepatocarcinogenicity of 2-nitrobutane and 3-nitropentane in male F344 rats. *Toxicology* 99, 89–97.
- Friedewald M., Filser J., Janku S. i in. (2001). RNA-Modifications after inhalation of methyl ethyl ketoxime in rats. *The Toxicologist*, Oxford University Press 60(1) SOT 40th annual meeting.
- Gad S.C., Dunn B.J., Dobbs C.R. i in. (1986). Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 93–114.
- Gad S.C. (1988). A scheme for the prediction and ranking of relative potencies of dermal sensitizers based on data from several systems. *J. Appl. Toxicol.* 8(5), 361–368.
- GESTIS-Stoffdatenbank (2021). Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen, [https://www.dguv.de/medien/ifa/en/fac/reach/mega\\_auswertungen/butanonoxim\\_en.pdf](https://www.dguv.de/medien/ifa/en/fac/reach/mega_auswertungen/butanonoxim_en.pdf) [dostęp: maj 2023].
- Handbook of environmental data on organic chemicals (1983). 2nd Edition. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co. Inc.
- Honeywell (2007). Methyl Ethyl Ketoxime (MEKO). Karta charakterystyki. Product Stewardship Summary. Version 1.0 Current Issue Date: December 2007 Document Number GPS0003.
- Hussain N.S., Conaway C.C., Guo N. i in. (1990). Oxidative DNA and RNA damage in rat liver due to acetoxime. Similarity to effects of 2-nitropropane. *Carcinogenesis* 11, 1013–1016.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012). Chemical agents and related occupations volume 100 F. A review of human carcinogens. Occupational Exposure as a Painter. 509–539, <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-35.pdf> [dostęp: maj 2023].

- IFA (2012). Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.
- IHF (1990). A four week inhalation toxicity study of methylethylketoxime in the rat and mouse. Bio/dynamics Inc, No. 90-8249, NTIS OTS 529838 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- IHF (1991a). Acute motor activity time course study in rats with methyl ethyl ketoxime, Hazleton Lab, No. 2088-110, NTIS OTS 529842 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- IHF (1991b). Acute neurotoxicity study in rats with methyl ethyl ketoxime. Hazleton Lab, No. 2088-108, NTIS OTS 529842 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- IHF (1991c). Subchronic neurotoxicity study in rats with methyl ethyl ketoxime. Hazleton Lab, No. 2088-109, NTIS OTS 529843 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- IHF (1993). An inhalation oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice. Part I i II. Rats. Pharmacon: LSR, No. 89-8243R, unpublished report [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- IHF (1995a). A subchronic (3-month) inhalation toxicity study with recovery phase of methylethylketoxime in the mouse via whole-body exposures. Pharmacon: LSR, No. 94-6075, unpublished report [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- IHF (1995b). A subchronic (3-month) inhalation toxicity study with recovery phase of methylethylketoxime in the mouse via whole-body exposures. Pharmacon: LSR, No. 94-6075, unpublished report TL15, 1981: Whole-body autoradiographic study of the disposition of 14C-methyl ethyl ketoxime in mice, unpublished study report, confidential [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- Janku S.E., Faller T.H., Dekant W. i in. (2000). Inhalation kinetics of methyl ethyl ketoxime in male and female rats: differentiation between three pathways. Abstract 237, Toxicol. Lett. 116(Suppl. 1), 64–65.
- Kiese M. (1974). Methemoglobinemia: a comprehensive treatise. CRC Press, Cleveland, Ohio, 48–71.
- King C.V., Marion A.P. (1944). The ionization constants of very weak acids. Acetoxime, methyl ethyl and diethyl ketoximes. J. Am. Chem. Soc. 66(6), 977–980.
- Kohl C., Schiller C.D., Gescher A. i in. (1992). Acetoxime is metabolized by human and rodent hepatic cytochrome P450 enzymes to the genotoxicant and carcinogen propane 2-nitronate. Carcinogenesis 13, 1091–1094.
- Kurita H. (1967). Experimental studies on methyl-ethyl-ketoxime toxicity. Nagoya J. Med. Sci. 29, 393–418.
- MAK-Collection (2013). Part I, MAK Value Documentations 2013. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Merck (2022). Safety Data Sheet according to Regulation (EC) No. 1907/2006. Version 8.0 Revision Date 04.02.2022.
- Mirvish S. S., Salmasi S., Runge R. G. (1982). Carcinogenicity test of acetoxime in MRC-Wistar rats. J. Nat. Canc. Inst. 69(4), 961–962.
- Mooney Chem (1982). Summary of results of acute toxicity study. Bioresearch Inc, No. 81- 2870A, NTIS OTS 513319 and 524702 [cyt. za: MAK-Collection 2013].
- NCI, National Cancer Institute (1985a). Mouse lymphoma mutagenesis assay. Microbiological Associates Inc, No. N01-CP-41004, NTIS OTS 524716.
- NCI, National Cancer Institute (1985b). Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenesis assay (Arnes Test). Test Article Code 83890. Microbiological Associates Inc, No. C40.501017, NTIS OTS 524715.
- Newton P.E., Wooding W.L., Bolte H.F. i in. (2001). A chronic inhalation/oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice. Inhal. Toxicol. 13(12), 1093–1116.
- Newton P.E., Bolte H.F., Derelenko M.J. i in. (2002). An evaluation of changes and recovery in the olfactory epithelium in mice after inhalation exposure to methylethylketoxime. Inhal. Toxicol. 14, 1249–1260.
- NTP, National Toxicology Program (1997). Genotoxicity testing results – methyl ethyl ketoxime [ dane niepublikowane, cyt. za: NTP 1999].
- NTP, National Toxicology Program (1999). Toxicity Report Series Number 51. NTP Technical Report on the Toxicity Studies of Methyl Ethyl Ketoxime (CAS No. 96-29-7) Administered in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Leo T. Burka, Ph.D., Study Scientist National Toxicology Program P.O. Box 12233. Research Triangle Park, NC 27709. July 1999 NIH Publication 99-3947. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health.
- PubChem (2021). National Center for Biotechnology Information (NCBI) w: National Library of Medicine. United States National Institutes of Health (NIH), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7292> [dostęp: maj 2023].
- Quitzsch K. i in. (1965). Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig); 30; 119; ISSN: 0021-8383 cyt. W. CLH Report for butanone oxime (2017).
- RAC, Comimitte for Risk Assesment (2018). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of butanone oxime; ethyl methyl ketoxime; ethyl methyl ketone oxime. Committee for Risk Assessment, Helsinki.
- Rinehart W.E. (1993). An inhalation oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice. Part I - Mice. Study No. 89-8243M. Final Report (Abbreviated Copy - Individual Animal Data Removed) Industrial Health Foundation Inc., Pittsburgh, Pennsylvania.
- Rinehart W.E. (1994). An inhalation oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice. Part II - Rats. Study No. 89-8243R. Final Report (Abbreviated Copy - Individual Animal Data Removed) Industrial Health Foundation Inc., Pittsburgh, Pennsylvania.

Rogers-Back A.M., Lawlor T.E., Cameron T.P. i in. (1988). Genotoxicity of six oxime compounds in the Salmonella/mammalian-microsome assay and mouse lymphoma TK+/- assay. *Mutat. Res. Genet. Toxicol.* 204, 149–162.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.), rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 9.01.2020 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie NDS i NDN. (DzU 2020, poz. 61) i rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 18.02.2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie NDS i NDN (DzU 2021, poz. 325).

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., s. 1) z 1 ATP (Dz. Urz. UE L 235 z dnia 5.09.2009 r.).

REACH Regulation (2006), Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20221217&qid=1684322049734> [dostęp: maj 2023].

Schulze G. E., Derelanko M.J. (1993). Assessing the neurotoxic potential of methyl ethyl ketoxime in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 476–485.

Screening Assessment for the Challenge. Environment Canada (2010). 2-Butanone, oxime (butanone oxime). Environment Canada, Health Canada, March 2010, ARCHIVED - Environment and Climate Change Canada - Evaluating existing substances - Assessment report for 2-butanone, oxime, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20221217&qid=1684322049734> [dostęp: maj 2023].

Servo Delden (1995). BV, HEDSET Data Sheet [cyt. za: MAK-Collection 2013].

Sodum R.S., Nie G., Fiala E.S. (1993). 8-Aminoguanine: a base modification produced in rat liver nucleic acids by the hepatocarcinogen 2-nitropropane. *Chem. Res. Toxicol.* 6, 269–276.

Sodum R.S., Sohn O.S., Nie G. i in. (1994). Activation of the liver carcinogen 2-nitropropane by aryl sulfotransferase. *Chem. Res. Toxicol.* 7, 344–351.

Timmermans M. (1921). *Bl. Soc. chim. Bekg.*; 30; 218; CHZEA6; *Chem. Zentralbl.*; German; 92; III; 1921; 1266. Tak

jest w cytowaniu: *Timmermans Mattaar: Bl.Soc.chim.Bekg.*; 30; 218; CHZEA6; *Chem. Zentralbl.*; German; 92; III; 1921; 1266. Report number 1698241. Cited in Beilstein database, 1921.

TL1 (1978a). Oral LD<sub>50</sub> results in Sprague-Dawley rats [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL1 (1978b). Acute toxicity. Skin irritation, raport z badań niepublikowanych [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL1 (1978c). Test for eye irritation, raport z badań niepublikowanych [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL2 (1984a). Acute inhalation toxicity study of MEKO [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL2 (1984b). Acute dermal toxicity study of methylethylketoxime (MEKO) [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL3 (1971). Skin irritation, rabbit, unpublished study report [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL7 (1990). Reexamination of liver slides from a 13-week toxicity study of methyl ethyl ketoxime in rats [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL9 (1991). Subchronic neurotoxicity study with MEKO in rats [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL10 (2000). Biotransformation, toxicokinetics and DNA-binding of methyl ethyl ketoxime and its metabolites, raport z badań niepublikowanych poufny [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL11 (1990). Acute in vivo cytogenetics assay in rats [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL11 (1995). Unscheduled DNA synthesis assay in rat primary hepatocytes, raport z badań niepublikowanych [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL12 (1996). Repeated dose toxicity, oral, rat, raport z badań niepublikowanych [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL13 (2009). Assessment of contact hypersensitivity to 2-pentanone oxime (methyl propylketoxime) and methyl ethyl ketoxime in the mouse (Local Lymph Node Assay) [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL16 (1989). Skin sensitization to MEK-OXIM in the albino guinea pig, unpublished study report, raport z badań niepublikowanych [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL19 (1990a). Teratology study in rats with MEKO, raport z badań niepublikowanych [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL19 (1990b). Teratology study in rabbits with MEKO [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL19 (1991). Modified acute dermal toxicity study in rabbits with MEKO [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

TL23 (1988). 13-Week toxicity study in rats, methyl ethyl ketoxime (AoB) [dane niepublikowane, cyt. za: CLH report for butanone oxime 2017].

Tyl R.W., Gerhart J.M., Marr M.C. i in. (1996). Reproductive toxicity evaluation of methylethyl ketoxime by gavage in CD rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 149–161.

Völkel W., Wolf N., Derelanko M. i in. (1999). Slow oxidation of acetoxime and methylethyl ketoxime to the corresponding nitronates and hydroxy nitronates by liver microsomes from rats, mice and humans. *Toxicol. Sci.* 47, 144–150.

WPEM (2001). Wall Paint Exposure Assessment Model, <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/wall-paint-exposure-assessment-model-wpem> [dostęp: maj 2023].

**Adres do korespondencji/Contact details:**

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

e-mail: [malgorzata.dobacka@imp.lodz.pl](mailto:malgorzata.dobacka@imp.lodz.pl)

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

POLAND



## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA OKSYM BUTAN-2-ON

dr n. med. Marcin Rybacki  
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.  
Badania pomocnicze: morfologia, AST, ALT, GGTP.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.  
Badania pomocnicze: morfologia, AST, ALT, GGTP.  
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

### Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na oksym butan-2-onu.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Brak przeciwwskazań do zatrudnienia w narażeniu na oksym butan 2-onu.

#### 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.