

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA
SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny
Zakład Toksykologii
90-151 Łódź
ul. dr. J. Muszyńskiego

4-Metylopentan-2-on

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 83 mg/m³
NDSCh: 200 mg/m³
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2001
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.11.2001

4-Metylopentan-2-on (metyloizobutyloketon, hekson, MIBK) jest bezbarwną cieczą o przyjemnym zapachu. Stosowany jest głównie jako rozpuszczalnik, środek ekstrakcyjny oraz w syntezie chemicznej. MIBK jest także syntetycznym środkiem zapachowym, dozwolonym do stosowania w produktach spożywczych.

Zgodnie z klasyfikacją przyjętą w Unii Europejskiej MIBK należy do grupy związków szkodliwych (Xn). Działa drażniąco na drogi oddechowe, słabo drażniąco na oczy i praktycznie nie drażni skóry. MIBK nie wykazuje działania mutagennego ani genotoksycznego, nie powoduje też działania embriotoksycznego i teratogennego. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano słabe efekty neurobehawioralne, a efekty narządowe działania toksycznego były ograniczone tylko do jednego gatunku i jednej płci (szczury samce – zwyrodnienie kropelkowo-szkliste kanalików nerkowych).

Narażenie zawodowe na MIBK występuje przez wdychanie i kontakt dermalny podczas produkcji i stosowania tego związku. U ochotników narażanych przez 2 ÷ 7 h na MIBK o stężeniach 80 ÷ 410 mg/m³ wystąpiły objawy podrażnienia oczu, nosa i gardła, nudności, bóle i zawroty głowy oraz „uciążliwość zapachowa”, a ich stopień nasilał się podczas narażenia na związek o większych stężeniach.

Za podstawę ustalenia nowej wartości NDS MIBK przyjęto wyniki badań przeprowadzonych na 25 ochotnikach (w tym 12 kobietach) przez Dicka i in. (1992). W wyniku 4-godzinnego narażenia na pary MIBK o stężeniu 410 mg/m³ u około 20 ÷ 30% badanych wystąpiły objawy podrażnienia oczu i gardła, ból głowy i nudności. U badanych osób nie wykazano wystąpienia efektów behawioralnych, które mierzono pięcioma różnymi testami. Stężenie MIBK na poziomie 410 mg/m³ przyjęto za wartość LOAEL.

* Wartości normatywne 4-metylopentan-2-onu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

W normie PN-86/Z-04165/02 określono metodę oznaczania stężenia 4-metylopentan-2-onu w powietrzu na stanowiskach pracy.

W celu obliczenia wartości NDS MIBK przyjęto następujące współczynniki niepewności: A, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi o wartość 2 i B, współczynnik, wynikający z zastosowania do obliczeń wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL, o wartość 2. Po podstawieniu do wzoru, otrzymujemy wartość NDS na poziomie $410/4 = 102,5 \text{ mg/m}^3$.

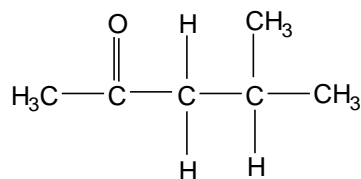
Proponujemy przyjęcie wartości NDS MIBK równej 83 mg/m^3 jako wartości średniej ważonej 8-godzinnym dniem pracy, zgodnie z wartością przyjętą w Unii Europejskiej. Ze względu na słabe działanie drażniące MIBK, proponujemy również przyjęcie wartości NDSch, która po podstawieniu do odpowiedniego wzoru powinna się mieścić w granicach $193 \div 295 \text{ mg/m}^3$. Proponujemy przyjęcie wartości NDSch równej 200 mg/m^3 . Jest to wartość dotychczas obowiązującego w Polsce NDS MIBK. Obie wartości powinny w wystarczający sposób chronić pracowników przed potencjalnym działaniem drażniącym i innymi objawami toksycznymi działania układowego.

Ze względu na duże rozbieżności przyjętych wartości DSB w różnych państwach, spowodowanych przyjęciem różnych wartości NDS w USA i w Niemczech, postanowiono nie proponować wartości DSB MIBK.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (EHC 1990):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- numer CAS
- nazwa chemiczna wg CAS
- synonimy:

108-10-1

2-pentanone, 4-methyl-methyl isobutyl ketone; metyloizobutyloketon; MIK; 4-methyl-2-pentanone; 2-methyl-4-pentanone; hexanone, hexone, hexon; isopropylacetone; 4-methylpentan-2-one; 4-methyl-2-oxopentane; 2-methyl propyl methyl ketone; 4-methylpentanon-2; isobutylmethyl ketone.

Klasyfikacja substancji wg rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych, stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia: F, R11 – substancja wysoce łatwo palna. Znakowanie – F; R:11**.

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 1996a; CHEMINFO 2000; EHC 1990; HSDB 1997; IUCLID 2000):

- wygląd i zapach
- masa cząsteczkowa

bezbarwna ciecz o przyjemnym zapachu

100,16

** Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 3.07.2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem podaje następującą klasyfikację 4-metylopentan-2-onu: F, R11, Xn, R20, Xi, R36/37.

– próg zapachu	0,4 ÷ 32 mg/m ³ (CHEMINFO 2000)
– temperatura topnienia	-80 ÷ 85 °C
– temperatura wrzenia	116 ÷ 11 °C
– gęstość względna d ²⁰ ₄	0,8017
– prężność par	1,99 ÷ 2,15 kPa w temp. 20 °C 2,0 ÷ 2,65 kPa w temp. 25 °C
– względna gęstość par	3,45 (powietrze = 1)
– stężenie par nasyconych	0,79 ÷ 1,96% (32 300 ÷ 80 200 mg/m ³) w temp. 20 °C (CHEMINFO 2000) 27 000 mg/m ³ (EHC 1990); 40 000 mg/m ³ w temp. 25 °C (EHC 1990)
– granice stężeń wybuchowych	1,4 ÷ 7,5%
– temperatura zapłonu	13 ÷ 18 °C (tygiel zamknięty)
– temperatura samozapłonu	460 °C
– współczynnik podziału oktanol/woda log Pow	1,31 ÷ 1,38
– współczynniki podziału	woda/powietrze – 79; krew/powietrze – 90; mocz/powietrze – 73; olej/powietrze – 926
– rozpuszczalność:	
w wodzie	17 g/dm ³ w temp. 20 °C; 19 g/ w temp. 25 °C
w rozpuszczalnikach	miesza się z większością rozpuszczalników organicznych
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (temp. 25 °C, 101,3 kPa)	1 ppm odpowiada 4,1 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,244 ppm (EHC 1990).

Zastosowanie, narażenie zawodowe

4-Metylopentan-2-on (MIBK) jest otrzymywany w jednostopniowym procesie katalitycznym przez kondensację acetonu i następne uwodorowanie w obecności wodorotlenku baru (EHC 1990; HSDB 1997).

MIBK jest powszechnie stosowany jako rozpuszczalnik powłok ochronnych opartych na bazie nitrocelulozy lub żywic naturalnych i syntetycznych; jest rozpuszczalnikiem lakierów poliuretanowych, pokostów, klejów i barwników. Ponadto stosowany jest do ekstrakcji metali (m.in. uranu z produktów rozszczepienia) i farmaceutyków, a także do usuwania wosków z olejów mineralnych. MIBK jest używany w produkcji przeciwutleniaczy, w syntezie chemicznej oraz do otrzymywania surfaktantów dodawanych do atramentów, farb i pestycydów. Stosowany jest również do skażania etanolu. MIBK jest także syntetycznym środkiem zapachowym, dozwolonym do stosowania w produktach spożywczych (ACGIH 1996a; CHEMINFO 2000; EHC 1990; HSDB 1997).

Obecność MIBK stwierdzono w różnego rodzaju żywności, np. w owocach, serach, mleku, kawie, mięsie i niektórych wyrobach alkoholowych (EHC 1990; HSDB 1997).

MIBK jest związkiem produkowanym w skali wielkotonażowej. Według HSDB produkcja w USA w 1993 r. wynosiła 68 tys. ton. W bazie IUCLID podano informację na temat światowej produkcji tego związku rzędu 100 ÷ 500 tys. ton.

Narażenie zawodowe na MIBK następuje przez wdychanie i kontakt dermalny podczas produkcji i stosowania tego związku.

W latach 50. i 60. zanotowano występowanie w warunkach przemysłowych MIBK o stężeniach rzędu $200 \div 2000 \text{ mg/m}^3$ (Armeli i in. 1968; Elkins 1959; EHC 1990; Linari i in. 1964). W późniejszych latach wartości stężeń MIBK zostały zmniejszone. Pomiary MIBK w strefie oddechowej pracowników w różnych warunkach narażenia zawodowego wynosiły:

– w zakładach farbiarskich: $0 \div 150 \text{ mg/m}^3$ (Kyvik i in. 1992; Ogata i in. 1995; Tsai i in. 1997)

– w farbiarniach i wykończalniach: $2 \div 240 \text{ mg/m}^3$ (Osol 1980)

– w lakierniach samochodowych: $4 \div 160 \text{ mg/m}^3$ (Hanninen i in. 1976).

Należy podkreślić, że w warunkach narażenia zawodowego bardzo rzadko występuje narażenie na sam MIBK. Najczęściej wchodzi on w skład mieszanin rozpuszczalnikowych, zawierających także m.in.: toluen, ksyleny, alkohole, octany, chloropochodne alifatyczne i inne związki.

Według informacji służb sanitarno-epidemiologicznych w Polsce pracowało w 1997 r. sto osiem osób narażonych na 4-metylopentan-2-on o stężeniu większym od obowiązującego normatywu higienicznego, natomiast w 2000 r. – dziewięć osób.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych, dotyczących zatruc śmiertelnych u ludzi 4-metylopentan-2-onem.

Wartość IDLH (stężenie, powodujące bezpośrednie zagrożenie życia lub zdrowia) została ustalona na poziomie 2050 mg/m^3 (500 ppm), (NIOSH 2001).

Dane doświadczalne

Istnieje w dostępnym piśmiennictwie kilka doniesień, dotyczących narażenia ludzi na 4-metylopentan-2-on w warunkach doświadczalnych. W tabeli 1. zebrano wyniki, dotyczące działania drażniącego i objawów ze strony OUN, u ochotników narażonych drogą inhalacyjną na MIBK o różnych stężeniach.

Wigaeus-Hjelm (1990) przeprowadziła badania nad działaniem drażniącym MIBK oraz jego wpływem na ośrodkowy układ nerwowy, jak również badania toksykokinetyczne na 8 ochotnikach mężczyznach. W różnych dniach ci sami ochotnicy byli przez 2 h narażani na MIBK o stężeniach: 10; 100 i 200 mg/m^3 . Badania przeprowadzono podczas wykonywania przez ochotników lekkiego wysiłku fizycznego (50 W); osoby badane nie były informowane o sekwencji narażenia. Podczas narażenia wystąpiły objawy podrażnienia oczu, gardła i nosa oraz objawy ze strony OUN, które nasilały się podczas narażenia na MIBK o stężeniu 100 i 200 mg/m^3 w porównaniu z narażeniem na związek o stężeniu 10 mg/m^3 ; jednakże już podczas narażenia na MIBK o najmniejszym stężeniu objawy takie występowały. Nie stwierdzono natomiast wpływu narażenia na MIBK na wyniki testów neurobehawioralnych (test czasu prostej reakcji i test arytmetyczny), (Wigaeus-Hjelm i in.1990).

Tabela 1.**Obserwowane skutki u ochotników narażonych na 4-metylopentan-2-on o różnych stężeniach**

Wartość stężenia, mg/m ³	Czas narażenia	Liczba ochotników	Skutki (liczba przypadków)	Piśmiennictwo
10	2 h	8 M	podrażnienie: oczu –1, nosa –1, gardła –1, zawroty głowy –1	<i>Wigaeus-Hjelm</i> i in. 1990
10	2 h	6 K 6 M	podrażnienie oczu i dróg oddechowych	<i>Iregren</i> i in. 1993
82	7 h	2 K 2 M	podrażnienie oczu, nosa, gardła i ból głowy – 1	<i>Gagnon</i> i in. 1994
100	2 h	8 M	podrażnienie: oczu –1, nosa – 3, gardła – 3, ból głowy – 2, zawroty głowy – 2	<i>Wigaeus</i> i in. 1990
164	7 h	2 K 2 M	podrażnienie oczu i gardła – 3	<i>Iregren</i> i in. 1993
200	2 h	8 M	podrażnienie: nosa – 3, gardła – 3, ból głowy – 2, nudności – 1, zawroty głowy – 2	<i>Wigaeus-Hjelm</i> i in. 1990
200	2 h	6 K 6 M	podrażnienie oczu i dróg oddechowych; objawy zmęczenia	<i>Iregren</i> i in. 1993
410	4 h	12 K 13 M	około 20 ÷ 30% ból głowy, nudności, podrażnienie gardła i oczu	<i>Dick</i> i in. 1992
410	15 min	12 (K + M)	uznane za maksymalne stężenie nieuciążliwe przez 8 h	<i>Silverman</i> i in. 1946
> 820	15 min	12 (K + M)	podrażnienie oczu; przykry zapach	<i>Silverman</i> i in. 1946
1640	5 min	brak danych	u 50% podrażnienie nosa	<i>Topping</i> 1994

M – mężczyzna; K – kobieta.

Próg percepcji węchowej i możliwości adaptacyjne badano na czterech ochotnikach (dwóch mężczyznach i dwóch kobietach), których poddano jednorazowemu narażeniu na MIBK o stężeniu 82 mg/m³ (20 ppm) lub 164 mg/m³ (40 ppm) przez 7 h. Nie stwierdzono różnicy w odczuwaniu zapachu MIBK podczas obu narażeń. Stężenie MIBK w wydychanym powietrzu było znamienne większe podczas narażenia na związek o stężeniu 164 mg/m³ w porównaniu do narażenia na MIBK o stężeniu, wynoszącym 82 mg/m³.

U ochotników obserwowano następujące objawy: podrażnienie oczu, gardła i nosa oraz ból głowy (u jednej osoby), podczas narażenia na związek o stężeniu mniejszym, natomiast podrażnienie oczu i gardła (wystąpiło jednorazowo) podczas przeprowadzanych badań (u trzech osób) i ciągle bóle głowy (u jednej osoby), gdy stężenie związku było większe (*Gagnon* i in. 1994).

Iregren i in. (1993) przeprowadzili badania na ochotnikach (sześciu mężczyznach i sześciu kobietach) poddanych 2-godzinnemu narażeniu na MIBK o stężeniach 10 mg/m³ (warunki kontrolne) i 200 mg/m³. Nie stwierdzono wpływu narażenia na częstotliwość skurczów serca ani na wyniki testów neurobehawioralnych (testu czasu prostej reakcji i testu arytmicznego). Objawy miejscowego działania drażniącego na oczy i drogi oddechowe nie różniły się istotnie między narażeniem na MIBK o różnych stężeniach. Autorzy badań sądzą, że spowodowane to było stosunkowo dużym stopniem drażnienia obserwowanym już podczas

narażenia na związek o stężeniu 10 mg/m^3 . Występowanie i/lub intensywność objawów ze strony OUN wzrastała wraz ze zwiększaniem wartości stężenia MIBK; ochotnicy narażeni na MIBK o stężeniu 200 mg/m^3 istotnie częściej zgłaszali objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym (Iregren i in. 1993).

Dick i in. (1992) przeprowadzili badania na dużej grupie ochotników (68 mężczyznach i 75 kobietach), studentach w wieku od 18 do 32 lat. Ochotników (trzynastu mężczyzn i dwanaście kobiet) podzielono na kilka grup narażanych przez 4 h na MIBK o stężeniu 410 mg/m^3 . Grupę kontrolną pozytywną stanowiła grupa osób, której podano jednorazowo alkohol etylowy ($0,84 \text{ ml/kg}$, 95-procentowy). Mierzono efekty neurobehawioralne, przeprowadzając następujące testy: czasu reakcji wyboru (*choice reaction time* – CRT), czasu reakcji prostej (*simple reaction time* – SRT), czujności wzrokowej (*visual vigilance*), test podwójnego zadania rozróżni wykrywania tonalnych bodźców słuchowych (*dual task auditory tone discrimination and tracking*) oraz test przeglądu pamięci (*memory scanning*). Dodatkowo przeprowadzono jeden czuciowo-ruchowy test sensoryczny utrzymania równowagi (*postural sway*) i oceniano profil nastroju (*profile of mood states*) oraz rejestrowano subiektywne odczucia ochotników (*subjective questionnaires*).

Nie wykazano wystąpienia efektów behawioralnych w grupach narażanych na MIBK o stężeniu 410 mg/m^3 . Główne skutki, które wystąpiły u narażanych ochotników, dotyczyły uciążliwości zapachowej i działania drażniącego związku. U około $20 \div 30\%$ ochotników narażanych na MIBK o stężeniu 410 mg/m^3 przez 4 h wystąpiły objawy podrażnienia gardła, łzawienie, bóle głowy i nudności. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że jedynie wyczuwanie silnego zapachu (uciążliwość zapachowa) przez ochotników narażanych na badane ketony oddzielnie i łącznie było znamienne różnie w porównaniu z wynikami otrzymanymi od osób z grupy kontrolnej (Dick i in. 1992).

Silverman i in. (1946) badali próg wrażliwości ochotników (dwanastu mężczyzn i dwanaście kobiet) na MIBK. Ochotnicy byli narażani na MIBK o różnych stężeniach przez okresy 15-minutowe. Największe stężenie MIBK, które większość ochotników uznała za nieuciążliwe przez 8 h ciągłego narażenia, wynosiło 410 mg/m^3 . MIBK o stężeniu 820 mg/m^3 był przez ochotników odczuwany jako nieprzyjemny zapach, a pary MIBK działały drażniąco na oczy (Silverman i in. 1946). W podobnym doświadczeniu ochotnicy byli narażani na MIBK o różnych stężeniach przez 5 min; narażenie na MIBK o stężeniach $820 \div 1640 \text{ mg/m}^3$ ($200 \div 400 \text{ ppm}$) u 50% ochotników spowodowało podrażnienie oczu, a narażenie przekraczające 1640 mg/m^3 u 50% badanych spowodowało podrażnienie nosa (Topping 1994).

Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie istnieje kilka prac, dotyczących działania toksycznego 4-metylopentan-2-onu u ludzi w warunkach narażenia zawodowego. W tabeli 2. przedstawiono większość tych danych.

Linari (1964) przeprowadził badania dwunastu pracowników narażonych na MIBK w warunkach przemysłowych. Przypuszczalny okres zatrudnienia badanych pracowników wynosił kilka lat. Narażenie na MIBK w ciągu dnia było ograniczone do $20 \div 30 \text{ min}$ w czasie 8-godzinnej zmiany, kiedy uruchamiano wirowanie. Pracownicy w pobliżu wirówki byli narażeni na MIBK o stężeniu rzędu 2050 mg/m^3 (500 ppm). W pozostałej części pomieszczenia stężenie związku wynosiło 330 mg/m^3 (80 ppm), a wówczas gdy nie prowadzono wirowania stężenie MIBK było małe lub niemierzalne. Powtórne badania tej samej grupy pracowników (czternastu osób) przeprowadził 5 lat później Armeli (1968). W tym okresie poprawiono warunki pracy – stężenia MIBK w powietrzu w czasie wirowania ($15 \div 30 \text{ min}$)

wynosiły w pobliżu wirówki około 400 mg/m³, a w pozostałej części pomieszczenia około 200 mg/m³. W pierwszej fazie badania ponad połowa pracowników skarżyła się na: osłabienie, utratę apetytu, ból głowy, pieczenie oczu, ból żołądka, nudności i wymioty. Ponadto kilku pracowników skarżyło się na: bezsenność, ospałość, zgagę i ból jelit. Podczas badań u czterech pracowników stwierdzono lekko powiększoną wątrobę, a u sześciu stwierdzono niespecyficzne zapalenie okrężnicy. Wyniki badań biochemicznych wszystkich pracowników były w normie. W następnym badaniu kilku pracowników wciąż wykazywało zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Niewielkie powiększenie wątroby utrzymywało się u dwóch robotników, natomiast inne, wcześniejsze objawy, były słabo odczuwane (Armeli i in. 1968; Linari i in. 1964).

Tabela 2.

Wpływ narażenia zawodowego na 4-metylopentan-2-on na częstość występowania objawów toksycznych

Zakres stężeń w czasie zmiany roboczej, mg/m ³	Liczba osób	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
330 ÷ 2050 (20 ÷ 30 min)	19	2/3 – podrażnienie oczu, nosa, gardła; >1/2 – osłabienie, utrata apetytu, ból głowy, ból żołądka, nudności, wymioty; u kilku osób – ból gardła, bezsenność, ospałość, zgaga, ból jelit; u 6 osób – niespecyficzne <i>colitis</i> ; u 4 osób – powiększenie wątroby; u 3 osób – egzema na dłoniach i przedramionach	<i>Linari i in.</i> 1964
205 ÷ 430 (15 ÷ 30 min)	14 (<i>follow-up</i>)	u kilku osób – zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz OUN; u 2 osób – utrzymujące się lekkie powiększenie wątroby; u 1 osoby – podrażnienie oczu	<i>Armeli i in.</i> 1968
410	brak danych	ból głowy, nudności; podrażnienie dróg oddechowych	<i>Elkins</i> 1959
82	brak danych	brak większości skutków obserwowanych podczas narażenia na MIBK o stężeniu 410 mg/m ³	

Elkins (1959) zaobserwował, że w grupie pracowników narażonych na MIBK o stężeniu około 400 mg/m³ (100 ppm) występują bóle głowy i nudności. Podczas tygodnia roboczego pojawiała się tolerancja na MIBK, która zanikała po przerwie weekendowej. W innym zakładzie pracy, podczas narażenia na MIBK o podobnym stężeniu w powietrzu, pracownicy odczuwali jedynie podrażnienie dróg oddechowych, a kiedy stężenie związku zmniejszono do około 80 mg/m³ (20 ppm) objawy te w większości nie występowały (*Elkins* 1959).

Opisano także historię mężczyzny, który w ciągu 6 lat pracy przez 8 h dziennie narażony był na MIBK o stężeniu, przekraczającym 410 mg/m³ (> 100 ppm); w tym samym czasie miał on także kilka razy dziennie kontakt z ciekłym MIBK. W trakcie pracy uskarżał się na bóle głowy, zdarzały się mu także przypadki omdlenia. Po 5 latach pracy w tych warunkach zaczął odczuwać lęki, był rozdrażniony i miał poważne zaburzenia węchu, a ponadto skarżył się na narastający brak koncentracji i pamięci. Wkrótce stał się niezdolny do pracy.

Pierwsze badania lekarskie przeprowadzono po 18 miesiącach od zakończenia narażenia; przez kolejne 10 lat powtórzono badania 6-krotnie. Testy neuropsychologiczne wykazały trwałe upośledzenie umysłowe (*cognitive dysfunction*) określone jako zaburzenia pamięci roboczej. Badaniami obrazowymi (MRI i EPI) mózgu stwierdzono zmiany funkcjonalne (zmniejszenie objętości krwi – CBV i średniego czasu przepływu – MTT) w obydwu płatach czołowych, w porównaniu do pozostałej części mózgu.

Autorzy tego doniesienia przebadali także współpracownika opisywanego pacjenta, pracującego w podobnym narażeniu na MIBK. Stwierdzono u niego opóźnienie procesów uczenia (*information processing*) i zaburzenia koncentracji. Na podstawie otrzymanych wyników badań wyciągnięto wnioski, że zawodowe narażenie na MIBK o dużym stężeniu może powodować trwałe zaburzenia umysłowe (*Grober 2000*).

Badania epidemiologiczne

W dostępnej literaturze nie znaleziono prac, dotyczących badań epidemiologicznych ludzi narażonych tylko na 4-metylopentan-2-on. Istniejące nieliczne prace przedstawiają wyniki badania ludzi narażonych na mieszaniny wieloskładnikowych rozpuszczalników, dlatego nie zostały omówione w niniejszym opracowaniu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dostępne dane, dotyczące dawek i stężeń letalnych 4-metylopentan-2-onu dla zwierząt doświadczalnych, przedstawiono w tabelach 3. i 4.

Tabela 3.

Wartości dawek letalnych 4-metylopentan-2-onu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg	Piśmiennictwo	
Szczur	dożołądkowo	2080 4570 ÷ 4600 3200	IUCLID 2000; RTECS 2000 EHC 1999; IUCLID 2000 IUCLID 2000	
	dootrzewnowo	400 914	RTECS 2000 IUCLID 2000	
Mysz	dożołądkowo	1900 1200 2850 2671	RTECS 2000 CHEMINFO 2000 IUCLID 2000 IUCLID 2000	
		dootrzewnowo	268 590	RTECS 2000 ACGIH 1996
	Świnka morska	dożołądkowo	1600	RTECS 2000
		dootrzewnowo	735 800	IUCLID 2000 RTECS 2000
Królik	dermalnie	> 16 000 > 3 000	IUCLID 2000 RTECS 2000	

Tabela 4.

Wartości stężeń letalnych 4-metylopentan-2-onu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	8 320 ÷ 16 640 100 000	4 h nie podano	LC ₅₀ LC ₅₀	EHC 1990; IUCLID 2000 RTECS 2000
Mysz	23 300 20 500 74 200 83 100 89 000	2 h 2 h 45 min 1,23 h 1 h	LC ₅₀ LC ₅₀ LC ₅₀ LC ₅₀ LC ₁₀₀	IUCLID 2000; RTECS 2000 EHC 1990 EHC 1990 IUCLID 2000 IUCLID 2000
Świnka morska	68 900	3 h	LCL ₀	RTECS 2000

Do danych z tabeli 4. należy odnosić się bardzo krytycznie, gdyż część z podanych wartości stężeń oznaczonych jako LC₅₀ przekracza wartości stężenia pary nasyconej MIBK w powietrzu (około 40 000 mg/m³).

Z badań *Smytha* i in. (1951) wynika, że maksymalny czas, jaki szczury mogą przeżyć w atmosferze par nasyconych MIBK wynosi 15 min; 4-godzinne narażenie na MIBK o stężeniu 8 200 mg/m³ nie powodowało śmierci szczurów, natomiast wszystkie badane szczury padły w ciągu 14 dni po 4-godzinnym narażeniu na MIBK o stężeniu 16 400 mg/m³ (*Smyth* i in. 1962).

W badaniach przeprowadzonych przez *Spechta* i in. (1940) świnki morskie narażano na MIBK o różnych stężeniach w czasie do 24 h. W czasie narażania zwierząt na MIBK o stężeniu 4100 mg/m³ obserwowano niewielkie podrażnienie oczu i nosa, a także zmniejszenie częstości oddychania w czasie pierwszych 6 h narażenia. Po narażeniu na MIBK o dużo większym stężeniu (69 000 mg/m³) u świnek wystąpiły wyraźne objawy podrażnienia oczu i nosa, a następnie ślinotok, łzawienie, ataksja, pogłębiająca się narkoza i śmierć. Wyniki badań histopatologicznych u niektórych zwierząt wykazały stłuszczenie wątroby i bierne przekrwienie mózgu, płuc i śledziony, natomiast nie obserwowano uszkodzeń serca i nerek (*Specht* i in. 1940).

MIBK działa drażniąco na drogi oddechowe. Wartość RD₅₀ wyznaczona dla myszy samców szczepu Swiss OF₁ po 5-minutowym narażeniu wynosi 13 100 mg/m³ (3 195 ppm), (*Bos* i in. 1992; *De Ceaurriz* i in. 1981).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez *De Ceaurriza* i in. (1984) wynika, że w 3-minutowym neurobehawioralnym teście rezygnacji Porsolta wyznaczono zależność całkowitego czasu bezruchu u myszy narażonych na MIBK drogą inhalacyjną przez 4 h, w zależności od stężenia MIBK. Obliczono wartość ID₅₀, tj. wartość stężenia MIBK, które powoduje skrócenie całkowitego czasu bezruchu o połowę; wartość ta wyniosła 3290 mg/m³ (803 ppm).

MIBK wykazuje słabe działanie drażniące na oczy. Wprowadzenie nierozcieńczonego związku w ilości 0,1 ml do oka królika wywołało niewielkie podrażnienie (*Kennah* 1989). Na podstawie porównania wyników, otrzymanych przez różne laboratoria, oceniano działanie drażniące MIBK na oko królika, stosując standardowy test Draize'a. W 12 laboratoriach oceniono, że MIBK nie działa drażniąco, w czterech pracowniach otrzymano wynik wątpliwy, a w sześciu placówkach uznano MIBK za związek drażniący oczy (*Weil* 1971).

Nierozcieńczony MIBK naniesiony na skórę królika na 10 h wywołał jedynie umiarkowane zaczerwienienie, utrzymujące się przez 24 h (*McOmie* 1949). Międzylaboratoryjne porównanie badań działania drażniącego na skórę dało negatywne wyniki w trzynastu pracowniach, a wątpliwe wyniki w trzech laboratoriach. W żadnym z laboratoriów nie określono MIBK jako związku drażniącego skórę (*Weil* 1971).

MIBK nie ma także właściwości uczulających. Test maksymalizacji przeprowadzony na dwudziestu świnkach morskich dał wynik negatywny (Huels Report 1989).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury i myszy obu płci narażano na 4-metylopentan-2-on o stężeniach: 410; 2050 i 8180 mg/m³ przez 9 dni, po 6 h/dzień. MIBK o największym stężeniu powodował podrażnienie oczu (łzawienie), jednak badaniem oftalmologicznym nie stwierdzono uszkodzeń oczu. Stwierdzono, że MIBK o stężeniu największym powoduje także wzrost względnej masy wątroby u szczurów samców i samic oraz u samic myszy. Istotny wzrost masy wątroby stwierdzono też u szczurów samców, gdy stężenie MIBK wynosiło 2050 mg/m³. Wzrost masy nerek wystąpił u szczurów samców i samic oraz samic myszy po narażeniu na MIBK o stężeniu 8180 mg/m³; jednak u myszy samców zaobserwowano zmniejszenie masy nerek. Po narażeniu na MIBK o większych stężeniach (2050 i 8180 mg/m³) tylko w nerkach szczurów samców stwierdzano zwyrodnienie kropelkowo-szkliste kanalików. Narażenie na MIBK o najmniejszym stężeniu (410 mg/m³) nie spowodowało żadnych zmian histopatologicznych u badanych zwierząt (Dodd i in. 1982).

W następnym badaniu przeprowadzonym przez tych samych autorów na myszach i szczurach wydłużono czas narażenia do 90 dni; stężenia MIBK wynosiły: 205; 1025 i 4100 mg/m³. Nie stwierdzono występowania skutków o znaczeniu klinicznym ani zmian histopatologicznych poza wzrostem liczby szklistych kropelek (*hyaline droplets*) w proksymalnych kanalikach nerkowych szczurów samców, narażonych na związek o stężeniach 1025 i 4100 mg/m³. Autorzy badania stwierdzili, że skutek ten, ograniczony tylko do jednego gatunku i jednej płci, może być spowodowany występowaniem u szczurów samców α -2- μ globuliny (Dodd i in. 1983; Phillips i in. 1987).

Różne gatunki zwierząt (małpy rebus, psy beagle, myszy ICR i szczury Wistar) poddano ciągłemu narażeniu na MIBK o stężeniach 410 i 820 mg/m³ przez 14 dni i nie stwierdzono żadnych oznak działania toksycznego MIBK dla małp, psów i myszy. Nie zaobserwowano także zmian histopatologicznych u tych zwierząt. U szczurów natomiast stwierdzono istotne powiększenie nerek, na których występowały delikatne cętki (*slightly mottled kidneys*), (Vernot i in. 1971). Te same gatunki zwierząt poddano ciągłemu narażeniu na MIBK o stężeniu 410 mg/m³ przez 90 dni przy zmniejszonym ciśnieniu (34,7 kPa). Jedynie u szczurów wystąpił wzrost masy wątroby i nerek; ponadto w nerkach stwierdzono zwyrodnienie kropelkowo-szkliste nabłonka kanalików nerkowych; uszkodzenie to pojawiało się już po 2 tygodniach i było odwracalne, nawet po 90 dniach narażenia. U pozostałych zwierząt nie stwierdzono żadnych szkodliwych skutków działania MIBK (Vernot i in. 1971). Podobny układ doświadczenia zastosowali McEwen i in. (1971), którzy narażali małpy, psy i szczury w sposób ciągły przez 90 dni na MIBK o stężeniu 410 mg/m³ przy normalnym ciśnieniu. Wyniki badań biochemicznych i hematologicznych u psów i małp nie wykazały żadnych odchyśleń od normy, nie było też zmian histopatologicznych. Podobnie jak w poprzednim doświadczeniu, u szczurów odnotowano wzrost masy wątroby i nerek (MacEwen i in. 1971).

Przeprowadzono także badania toksyczności MIBK podawanego drogą dożołądkową. Szczurom Sprague-Dawley (30/grupę/płeć) podawano raz dziennie przez 90 dni MIBK w dawkach: 50; 250 i 1000 mg/kg. Po największej dawce (1000 mg/kg/dzień) zarówno u samców, jak i u samic stwierdzono wzrost masy wątroby i nerek. U zwierząt tych wystąpiła nefropatia, natomiast nie wykazano zmian histopatologicznych w wątrobie. Po dawce najmniejszej (250 mg/kg/dzień) zmiany były podobne, tylko o znacznie mniejszym nasileniu. Podanie najmniejszej dawki (50 mg/kg/dzień) nie spowodowało żadnych zmian u badanych zwierząt (Microbiological... 1986).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach, którym podawano MIBK dootrzewnowo, 5 dni w tygodniu przez 35 tygodni w dawkach: 10; 30; 100 oraz 20; 60 i 200 mg/kg, nie wystąpiły objawy neuropatii obwodowej (*Krassavage* i in. 1982). Podobnie u psów, otrzymujących MIBK podskórnie w dawce 300 mg/kg, 5 razy w tygodniu przez 11 miesięcy, a także u kotów (150 mg/kg s.c., 5 razy w tygodniu, 8,5 miesiąca) nie stwierdzono objawów działania neurotoksycznego (*Krassavage* i in. 1982; *Spencer* i in. 1976).

Pawiany poddane 7-dniowemu, ciągłemu narażeniu na MIBK o stężeniu 205 mg/m³ wykazywały zaburzenia neurobehawioralne (*match-to-sample test*), (*Geller* i in. 1979).

Na podstawie wyników 4,5-miesięcznego badania przeprowadzonego na szczurach, narażanych przez 4 h dziennie na MIBK o stężeniach 86 ÷ 127 mg/m³, wykazano zaburzenia odruchów warunkowych. U badanych zwierząt nastąpiło także upośledzenie funkcji wątroby oraz spadek liczby leukocytów kwasochłonnych (*Batyrova* 1973).

W tabeli 5. przedstawiono obserwowane skutki inhalacyjnego narażenia zwierząt doświadczalnych na MIBK.

Tabela 5.

Obserwowane skutki u zwierząt doświadczalnych narażonych inhalacyjnie na 4-metylopentan-2-on

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutek	Piśmiennictwo
Małpy pawiany	7 dni inhalacja ciągła	205	zaburzenia neurobehawioralne (<i>delayed match-to-sample discrimination test</i>)	<i>Geller</i> i in. 1979
Szczury Fischer 344 6/płeć/grupę	9 dni inhalacja przerywana 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	410 2050 8180	brak zmian histopatologicznych samce – wzrost masy wątroby; wzrost masy nerek nieistotny w stosunku do grupy kontrolnej, przypadki zwyrodnienia kropelkowo-szklistego kanalików nerkowych łzawienie, brak uszkodzeń oftalmologicznych; samce i samice – wzrost względnej masy wątroby, wzrost masy nerek; samce – zwyrodnienie kropelkowo-szkliste proksymalnych kanalików nerkowych, brak innych zmian histopatologicznych	<i>Dodd</i> i in. 1982
Myszy B6C3F1 6/płeć/grupę		410 8180	brak zmian histopatologicznych samice – wzrost względnej masy wątroby, wzrost masy nerek samce – zmniejszenie względnej masy nerek	<i>Dodd</i> i in. 1982

cd. tabeli 5.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutek	Piśmiennictwo
Małpy rezus, psy beagle, myszy ICR	14 dni inhalacja ciągła	410 820	brak oznak działania toksycznego brak oznak działania toksycznego	<i>Vernot i in. 1971</i>
Szczury Wistar	14 dni inhalacja ciągła	820	nerki istotnie powiększone, z lekkimi cętkami	<i>Vernot i in. 1971</i>
Małpy rezus, psy beagle, myszy ICR	90 dni inhalacja ciągła, ciśnienie 34,7 kPa	410	brak efektów toksycznych	<i>Vernot i in. 1971</i>
Szczury Wistar	90 dni inhalacja ciągła, ciśnienie 34,7 kPa	410	wzrost masy wątroby i nerek; zwyrodnienie kropelkowo-szkliste kanalików nerkowych	<i>Vernot i in. 1971</i>
Małpy makaki, psy beagle	90 dni inhalacja ciągła	410	brak zmian w parametrach klinicznych i hematologicznych; brak zmian histopatologicznych	<i>MacEwen i in. 1971</i>
Szczury Wistar	90 dni inhalacja ciągła	410	wzrost masy wątroby i nerek	<i>MacEwen i in. 1971</i>
Szczury Fischer 244 14/płeć/grupę	90 dni inhalacja przerywana 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	205 1025 4100	brak skutków klinicznych analiza surowicy i moczu w normie; samice – wzrost masy nerek; samce – zwyrodnienie kropelkowo-szkliste w nerkach, brak innych zmian mikroskopowych samice – zmniejszenie liczby limfocytów kwasochłonnych, wzrost glukozy w moczu; samce – wzrost masy wątroby, szkliste kropelki w nerkach, wzrost liczby płytek krwi, wzrost glukozy w moczu	<i>Dodd i in. 1983; Phillips i in. 1987</i>
Myszy B6C3F1 14/płeć/grupę	90 dni inhalacja przerywana 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	205 1025 4100	brak zmian samce – wzrost masy wątroby samce – wzrost masy wątroby	<i>Dodd i in. 1983; Phillips i in. 1987</i>
Szczury	4,5 miesiąca inhalacja przerywana 4 h/dzień	86 ÷ 127	zaburzenia odruchów warunkowych, zaburzenie detoksykacyjnej funkcji wątroby; zmniejszenie liczby leukocytów kwasochłonnych	<i>Batyrova 1973</i>

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE I TERATOGENNE ORAZ WPLYW NA ROZRODZOŚĆ

Działanie rakotwórcze

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie, dotyczących rakotwórczości 4-metylopentan-2-onu dla zwierząt i ludzi. Związek ten nie był badany pod tym kątem, ponieważ dane na temat jego struktury, metabolizmu, subchronicznych skutków zdrowotnych i genotoksyczności wskazują, że jest wysoce nieprawdopodobne, aby mógł on stwarzać jakiegokolwiek zagrożenie wystąpienia nowotworów (*Strickland 1993*).

Działanie mutagenne

W tabeli 6. przedstawiono wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 4-metylopentan-2-onu.

Tabela 6.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 4-metylopentan-2-onu

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/ szep/typ	Stężenie	Aktywacja	Wynik	Piśmiennictwo
Mutacje genowe	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA 1535, TA1537, TA1538	do 5000 µg/płytkę	+ -	-	Huels Report 1991; <i>O'Donoghue</i> 1988
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1537, TA1538	0,04 ÷ 4 µg/płytkę	+ (S9 Aroclor) -	- -	<i>O'Donoghue</i> 1988
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA1538	do 8000 µg/ml	+ (S9 Aroclor) -	- -	<i>Brooks i in.</i> 1988
		<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	do 8000 µg/ml	+ (S9 Aroclor) -	- -	<i>Brooks i in.</i> 1988
	drożdże	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> JD1	do 5000 µg/ml	+ (S9) -	-	<i>Brooks i in.</i> 1988
	mysz	komórki chłoniaka L5178Y TK+/-	0,001 ÷ 100 µl/ml (bad. wstępne); 0,4 ÷ 6 µl/ml	+ (S9) -	-	<i>O'Donoghue</i> 1988

cd. tabeli 6.

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/ szep/typ	Stężenie	Aktywacja	Wynik	Piśmiennictwo
Nieplanowa synteza DNA	szczur	pierwotna hodowla hepatocytów	0,01 ÷ 100 µl/ml		–	<i>O'Donoghue</i> 1988
Aberracje chromosomowe	szczur	hodowla komórek wątroby RL4	do 1000 µg/ml	–	–	<i>Brooks i in.</i> 1988
	chomik chiński	komórki jajnika			–	IUCLID 2000
Transformacja komórek	mysz	komórki embrionalne Balb/3T3	2 ÷ 5 µl/ml 1 ÷ 7 µl/ml	– + (S9 Aroclor)	±	<i>O'Donoghue</i> 1988
Test mikrojądrowy	mysz	samce i samice	i.p. 0,73 ml/kg	in vivo	–	<i>O'Donoghue</i> 1988

– wynik negatywny; ± wynik wątpliwy.
i.p. – dootrzewnowo.

Z przedstawionych w tabeli danych wynika, że MIBK nie wykazuje właściwości mutagennych ani genotoksycznych.

Brooks i in. (1988) przeprowadzili także badania mutagenności głównego metabolitu MIBK, tj. 4-hydroksy-4-metylo-2-pentanonu (HMP). W badaniach aberracji chromosomowych na komórkach RL4 wątroby szczura HMP wywołał niewielki wzrost (nie związany z dawką) uszkodzeń chromatyd w zakresie stężeń 2000 ÷ 4000 µl/ml. Natomiast test rekombinacji mitotycznej na *Saccharomyces cerevisiae* (± S9) o stężeniach do 5000 µg/ml dał wynik negatywny; podobnie negatywne wyniki dały badania HMP w testach bakteryjnych (*Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*) o stężeniach MIBK do 4000 µg/płytkę zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Przeprowadzono badania na ciężarnych samicach szczurów (Fischer 344) i myszy (CD-1), które narażano inhalacyjnie na 4-metylopentan-2-on przez 6 h dziennie, od 6. do 15. dnia ciąży.

Zwierzęta narażano na MIBK o stężeniach: 1230; 4100 i 12 300 mg/m³ (300; 1000 i 3000 ppm). Matki zabijano 21. dnia (szczury) lub 18. dnia (myszy) ciąży, a płody badano pod kątem zmian zewnętrznych, narządów wewnętrznych lub szkieletowych. Dla szczurów narażenie na MIBK o stężeniu 12 300 mg/m³ było toksyczne dla matek, co objawiało się zmniejszonym przyrostem masy ciała, wzrostem względnej masy nerek i zmniejszeniem spożycia paszy. Zmiany kliniczne u matek obejmowały zmniejszoną aktywność, utratę koordynacji, niedowład, osłabienie napięcia mięśniowego, nieregularny chód, zjeżenie sierści i łązawienie. Narażenie na MIBK o stężeniu 12 300 mg/m³ spowodowało także efekty fetotoksyczne, obejmujące zmniejszoną średnią masę ciała płodów w miocie i opóźnienie kostnienia szkieletu.

Nie stwierdzono wzrostu występowania wad rozwojowych u płodów we wszystkich grupach badanych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Narażenie na MIBK o stężeniach 4100 i 1230 mg/m³ nie było toksyczne dla matek; nie wykazało także działania embriotoksycznego i fetotoksycznego. Zmniejszona masa ciała płodów po narażeniu na MIBK o najmniejszym stężeniu spowodowana była większą liczebnością miotu (10,8) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (9,5) i nie była związana z narażeniem na MIBK.

Dla myszy, podobnie jak dla szczurów, narażenie na MIBK o stężeniu 12 300 mg/m³ było toksyczne dla matek; obserwowano 12-procentową (3/25) śmiertelność matek, objawy kliniczne i wzrost masy wątroby; związek o tym stężeniu działał także embrio- i fetotoksycznie (wzrost liczby martwych płodów, zmniejszenie masy ciała płodów i kostnienia szkieletu). Nie stwierdzono natomiast działania teratogennego związku. Narażenie na MIBK o stężeniach mniejszych (4100 i 1230 mg/m³) nie było toksyczne dla matek, nie było również embrio- i fetotoksyczne ani teratogenne (Tyl i in. 1987). Powyższe dane wskazują na brak działania embriotoksycznego i teratogennego MIBK.

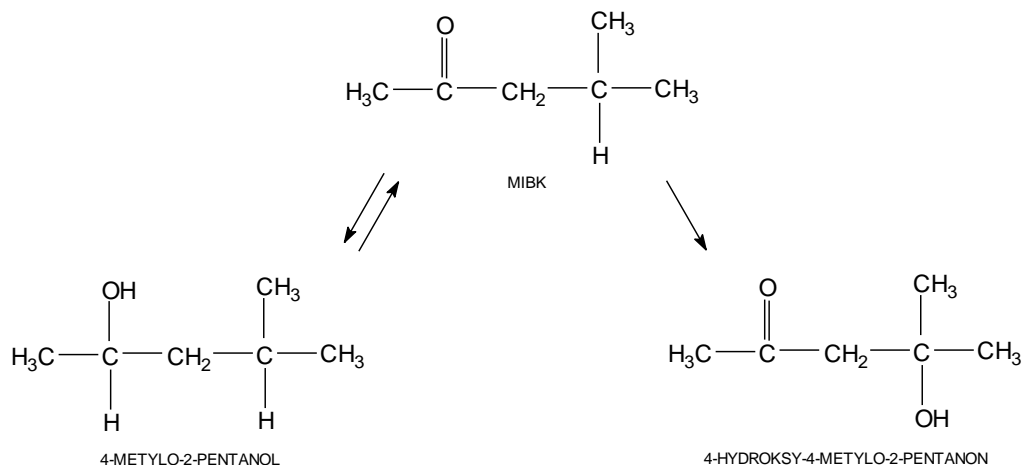
Wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wiarygodnych danych, dotyczących wpływu 4-metylopentan-2-onu na rozrodczość, a jedyne badanie przeprowadzone na szczurach, którym podawano na skórę MIBK w dawkach 300 lub 600 mg/kg/dzień przez 4 miesiące wykazało zmiany morfologiczne w jądrach, w nabłonku plemnikotwórczym (zmniejszenie liczby spermatocytów, spermatyd i spermatozoidów), (Malyscheva 1988).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie, rozmieszczanie, metabolizm

Podczas badań na świnkach morskich zwierzętom podano dootrzewnowo 4-metylopentan-2-onu jednorazowo w dawce 450 mg/kg. Zanik MIBK z surowicy krwi przebiegał dwufazowo. Okresy połowicznego zaniku dla I i II fazy wynosiły odpowiednio 66 min i 6 h. W surowicy krwi zidentyfikowano dwa metabolity: 4-hydroksy-4-metylo-2-pentanon (HMP) i 4-metylo-2-pentanol (4-MPOL), (DiVincenzo i in. 1976). Schemat metabolizmu MIBK wg DiVincenzo i in. (1976) przedstawiono na rys. 1.



Rys.1. Schemat metabolizmu 4-metylopentan-2-onu (Di Vincenzo i in. 1976)

W innym doświadczeniu, przeprowadzonym również na świnkach morskich, MIBK podawano dożylnie przez 30 min w dawce 0,478 μmol/min (0,68 ÷ 0,93 μmol/min/kg) i 2,5 h później po aplikacji na skórę w ciągu 150 min. Stężenie maksymalne MIBK we krwi wystąpiło między 6 ÷ 14 min, natomiast po aplikacji na skórę – po 10 do 45 min. Wyliczony okres

połowicznego zaniku MIBK z krwi po podaniu dożylnym wynosił około 3 min. Maksymalna szybkość wchłaniania MIBK przez skórę wynosiła średnio $1,1 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{cm}^2$ (Wigaeus-Hjelm 1991).

W kolejnym doświadczeniu, przeprowadzonym na szczurach, zwierzęta narażano przez 3 dni 4 h/dzień na pary MIBK o stężeniu: 820; 1640 i $2460 \text{ mg}/\text{m}^3$ lub dożołądkowo raz dziennie przez trzy dni w dawkach: 1,5; 3 i $6 \text{ mmol}/\text{kg}$. Stężenia niezmiennego MIBK w osoczu i w tkankach (wątroba, płuca) zwiększały się w zależności od wielkości podanej dawki, natomiast stężenia obydwu metabolitów w osoczu były zależne od sposobu podania MIBK (Duguay i in. 1993).

W badaniach przeprowadzonych na myszach, które otrzymały jednorazowo dootrzewnowo MIBK w dawce $5 \text{ mmol}/\text{kg}$, wykazano, że w moczu głównymi metabolitami MIBK były 4-metylo-2-pentanol (4-MPOL) i 4-hydrokso-4-metylo-2-pentanon (HMP). Po dootrzewnowym podaniu MIBK stężenie 4-MPOL w mózgu po 15 i 30 min było 2-krotnie większe niż we krwi. Metabolizm MIBK przebiegał podobnie jak u innych gatunków zwierząt (Granvil i in. 1994).

Rozmieszczenie MIBK w ustroju badano w grupie, składającej się z pięciu szczurów narażanych na MIBK o stężeniu $2050 \text{ mg}/\text{m}^3$ przez 2 h. We krwi około 51% MIBK związane było z krwinkami. Podobne wyniki uzyskano w badaniach *in vitro*, gdy wodny roztwór MIBK dodawano do krwi szczura i krwi ludzkiej, co wskazuje na istotną rolę krwinek w procesie wchłaniania i transportu MIBK. Białka, a szczególnie hemoglobina, są głównymi przenośnikami MIBK we krwi, który prawdopodobnie wiązany jest przez hydrofobowe grupy białek krwi (Lam i in. 1990).

Wydalenie

Badania toksykokinetyczne 4-metylopentan-2-onu przeprowadzono na szczurach, którym dootrzewnowo podawano MIBK w jednorazowych dawkach: 100; 200 i $300 \text{ mg}/\text{kg}$. Stężenie niezmiennego MIBK w powietrzu wydychanym osiągnęło maksimum w ciągu 0,5 h, a następnie zmniejszało się; obliczony okres połowicznego zaniku wynosił około 0,6 h.

W ciągu 24 h od chwili podania związku około 41% MIBK (w postaci niezmiennego) wydaliło się z powietrzem wydychanym. Z moczem wydaliło się jedynie około 0,2% podanej dawki jako MIBK w ciągu 18 h po podaniu. Stężenie głównego metabolitu (4-metylo-2-pentanolu) wydalonego z moczem w ciągu 12 h wynosiło około 0,31% (Hirota 1991).

Badania na ochotnikach

Badanie procesów wchłaniania, rozmieszczania i wydalania 4-metylopentan-2-onu przeprowadzono na ośmiu ochotnikach (mężczyznach w wieku $18 \div 35$ lat). Ochotnicy byli narażani na pary MIBK przez 2 h i jednocześnie poddani średniej wielkości próbie wysiłkowej (rower ergometryczny, 50 W).

Przeprowadzono trzy oddzielne narażenia 2-godzinne na MIBK o stężeniach: 10; 100 i $200 \text{ mg}/\text{m}^3$. Stężenie MIBK oznaczano we krwi, w powietrzu wydychanym i w moczu, w którym podjęto próbę oznaczenia dwóch metabolitów MIBK. Średnia retencja MIBK w płucach wynosiła około 60%. Stężenie MIBK we krwi rosło gwałtownie od początku eksperymentu i nie osiągnęło plateau podczas 2-godzinnego narażenia. Nie stwierdzono tendencji do wysycenia parametrów kinetycznych w zakresie stosowanych stężeń. Zanik MIBK z krwi przebiegał dwufazowo. Okresy połowicznego zaniku dla I fazy wynosiły 11 i 13 min, odpowiednio dla MIBK o stężeniach 100 i $200 \text{ mg}/\text{m}^3$. Dla II fazy zaniku wartości te wynosiły

odpowiednio 59 i 74 min. Ze względu na zbyt małe stężenia MIBK we krwi po narażeniu na MIBK o stężeniu 10 mg/m^3 , okresów połowicznego zaniku nie wyliczono. Stężenie MIBK w moczu było proporcjonalne do całkowitej dawki wchłoniętej i wynosiło około 0,04%. Stężenia obydwu potencjalnych metabolitów MIBK w moczu były poniżej wykrywalności metody (*Wigaeus-Hjelm* 1990).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Przyjmuje się, że działanie drażniące ketonów, w tym także 4-metylopentan-2-onu, związane jest z ich fizyczną adsorpcją na receptorach czuciowych, co powoduje aktywację receptorów (*Nielsen* 1991).

Badania skutków narażenia zwierząt na pary MIBK wykazały tworzenie się uszkodzeń w nerkach, szczególnie w pierwszej i drugiej sekcji kanalika proksymalnego krętego nefronu. Uszkodzenie to widoczne jest po 14 dniach narażenia. W wyniku uszkodzenia kanalików powstają depozyty białkowe, które nie podlegają reabsorpcji. Spowodowane jest to prawdopodobnie obecnością zmienionych (nienormalnych) białek, pochodzących z innego narządu; wskazuje na to fakt, że zmiany w kanalikach nerkowych ograniczone są do komórek, w których następuje reabsorpcja białka. Ponieważ wątroba jest głównym narządem syntetyzującym białka, prawdopodobne jest, że właśnie wątroba jest narządem docelowym dla MIBK, a nie nerki, w których uwidoczniają się zmiany (*MacKenzie* 1971).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Badania neurotoksycznego działania 4-metylopentan-2-onu przeprowadzono na kurach i otrzymane wyniki porównano z wynikami z grupy kontrolnej, w której podano wzorcową substancję neurotoksyczną – n-heksan.

Kury (po pięć w grupie) narażano przez 90 dni na n-heksan o stężeniu 3520 mg/m^3 (1. grupa) lub na MIBK o stężeniu 4100 mg/m^3 (2. grupa). Pozostałe grupy narażano łącznie na n-heksan o stężeniu 3520 mg/m^3 i MIBK o stężeniach: 410; 1250; 1050 i 4100 mg/m^3 . Objawy osłabienia kończyn, które następnie cofały się, wystąpiły w grupie kur narażanych tylko na MIBK. Narażenie kur tylko na n-heksan spowodowało wystąpienie takich silniejszych objawów, jak niezborność ruchów (ataksja). W wyniku narażenia łącznego (oprócz najmniejszej dawki MIBK) wystąpiły objawy działania neurotoksycznego (paraliż), którego częstość wzrastała zgodnie ze wzrostem stężenia MIBK.

Na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano obecność powiększonych, obrzmiałych aksonów, zwyrodnienie aksonów i otoczki mielinowej rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych. Nie wykazano żadnych zmian histopatologicznych u zwierząt narażanych jedynie na MIBK. Wyniki tych badań wskazują, że MIBK wykazuje silne właściwości, potęgujące działanie neurotoksyczne n-heksanu. Mechanizm tego działania związany jest prawdopodobnie z indukcją mikrosomalnego cytochromu P-450 w wątrobie przez MIBK, co przyspiesza metabolizm n-heksanu do neurotoksycznych metabolitów (*Abou-Donia* i in. 1985).

W podobnych badaniach przeprowadzonych na kurach, które narażano na techniczny MIBK zanieczyszczony metylo-n-butyloketonem, wykazano, że objawy neurotoksycznego działania związane były z zawartością metylo-n-butyloketonu (*Abdo* i in. 1982).

MIBK i jego dwa główne metabolity (4-metylo-2-pentanol i 4-hydroksymetylo izobutyloketon) wywoływały wzrost uszkodzenia wątroby u szczurów po podaniu chloroformu.

Minimalna dawka, powodująca ten skutek, wynosiła około 5 mmol/kg dla wszystkich trzech związków. Wzmożenie hepatotoksyczności chloroformu polegało na indukcji cytochromu P-450 i jego poszczególnych izoform przez MIBK. Zarówno jednorazowe podawanie MIBK (7,5 mmol/kg lub więcej), jak i powtarzane (5 i 7,5 mmol/kg przez 3 dni) spowodowało wzrost stężenia cytochromu P-450 w wątrobie oraz aktywność hydroksylazy aniliny, O-deetylazy 7-etoksykumaryny i N-demetylazy aminopiryny (Vezina i in. 1990). Podobnie MIBK wzmagał hepatotoksyczność czterochlorku węgla przez indukowanie enzymów mikrosomalnych; nie odgrywał natomiast istotnej roli w zwiększaniu nefrotoksyczności chloroformu (Raymond i in. 1995).

Opisano także wzmożenie hepatotoksyczności 1,2-dichlorobenzenu przez MIBK (Brondeau i in. 1989), zmiany nasilenia porfirii wątrobowej wywołanej podaniem heksachlorobenzenu (Krishnan i in. 1992) czy wzrost methemoglobinemii wywołanej przez N,N-dimetyloanilinę (Krishnan i in. 1989). Za wszystkie te skutki odpowiedzialne jest działanie MIBK, wzmagające metabolizm badanych związków. Wzmaganie procesów metabolicznych, zwłaszcza indukcja izoform CYP 2B i CYP 2E1, może mieć szczególne znaczenie podczas zawodowego narażenia na mieszaniny różnych rozpuszczalników, które są w dużej mierze metabolizowane przez te izoformy cytochromu; prowadzić to może do znacznego wzmożenia ich toksyczności, nawet gdy ich stężenia są niewielkie.

Badano także wpływ MIBK na czas trwania utraty odruchu przywrócenia postawy u myszy po podaniu etanolu i wykazano, że MIBK istotnie wydłuża czas utraty tego odruchu. Skutek ten związany był z inhibicją aktywności wątrobowej dehydrogenazy alkoholowej, spowodowaną przez MIBK (Cunningham i in. 1989).

MIBK powodował wzmożenie cholestazy indukowanej u szczurów przez kwas taurolitolocholowy lub kombinację manganu i bilirubiny. Skutek ten był zależny od dawki MIBK i występował zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i inhalacyjnym (Duguay i in. 1993).

Wpływ łącznego narażenia na wydalanie z moczem metabolitów i substancji niezmienionej przeprowadzono na 38 pracownikach jednej z fabryk w Japonii (średni wiek około 40 lat). Byli oni narażeni na pary rozpuszczalników, zawierających toluen, ksyleny i MIBK o stężeniach odpowiednio: 15,2; 13,9 i 16,7 ppm (68,5 mg/m³ MIBK) przez 8 h. Pod koniec narażenia pobierano próby moczu, w których oznaczano stężenie kwasu hipurowego, kwasu metylohipurowego i MIBK. Równanie regresji wyliczono dla stężeń każdego z rozpuszczalników i stężeń ich metabolitów (lub niezmienionego związku) w moczu. Obliczone równanie regresji porównywano z odpowiednim równaniem regresji obliczonym dla jednej z trzech grup pracowników narażanych tylko na jeden z wyżej wymienionych składników rozpuszczalnika. Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że w warunkach narażenia mieszanego na związek o stosunkowo małych stężeniach, każdy ze składników miał jedynie minimalny efekt farmakokinetyczny na wydalanie z moczem metabolitów i substancji niezmienionych (MIBK). Na podstawie uzyskanych wyników badań autorzy wnioskują, że jest możliwe zastosowanie monitoringu biologicznego do oceny narażenia na poszczególne składniki, przy łącznym narażeniu na mieszaninę tych rozpuszczalników o małych stężeniach (Ogata i in. 1995).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych na różnych gatunkach zwierząt nie ma wyraźnych zależności wystąpienia efektu toksycznego od wielkości narażenia.

Wyniki badań przeprowadzonych na ohotnikach wykazały natomiast słabe różnice ilościowe między narażeniem na MIBK o stężeniu 10 mg/m³ a innymi stężeniami MIBK:

100; 200 i 410 mg/m³ (tab. 1). W wypadku MIBK o stężeniach 200 i 410 mg/m³ nie było wyraźnej różnicy w nasileniu działania drażniącego związku.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 7. zebrano przykładowe odpowiedniki wartości NDS 4-metylopentan-2-onu, obowiązujące w różnych państwach.

Tabela 7.

Istniejące wartości NDS 4-metylopentan-2-onu w różnych państwach (Commission Directive 2000; Deutsche Forschungsgemeinschaft 1998; IUCLID 2000; NIOSH 2001; Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej 1998; RTECS 2000)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
USA:		
– ACGIH	205 (50)	307 (75)
– OSHA	205 (50)	300 (75)
– NIOSH	205 (50)	300 (75)
Niemcy	82 (20)	I ^a
Austria	400 (100)	– (–)
Dania	100 (25)Skin	– (–)
Francja	205 (50)	– (–)
Holandia	104 (25)	208 (50)
Norwegia	105 (25)	– (–)
Szwecja	100 (25)	200 (50)
Unia Europejska	83 (20)	208 (50)
Polska	200	300

^aChwilowa wartość stężenia (5 min) nie może przekraczać dwukrotnej wartości NDS (MAK); częstota występowania stężenia chwilowego – do 8 razy w ciągu zmiany roboczej.

W USA obowiązujące wartości NDS MIBK wynoszą około 200 mg/m³, natomiast w państwach europejskich wartości te są o połowę mniejsze (około 100 mg/m³). Jedynie w Niemczech i Unii Europejskiej przyjęto wartość MIBK, wynoszącą około 80 mg/m³.

Uzasadnienie wartości TWA przez OSHA

Poprzednia wartość normatywu (8 h TWA) dla 4-metylopentan-2-onu wynosiła 100 ppm (410 mg/m³). W 1981 r. ACGIH ustaliła wartość TWA na poziomie 50 ppm (205 mg/m³) i 15 min, a wartość STEL na poziomie 75 ppm (307 mg/m³). NIOSH zaleca wartość TWA, wynoszącą 50 ppm. OSHA także zaproponowała 8 h TWA na poziomie 50 ppm i wartość STEL na poziomie 75 ppm.

Uzasadnienie proponowanych przez OSHA normatywów opiera się na wynikach prac, badających skutki narażenia zawodowego na MIBK (*Elkins* 1959; *Linari* i in. 1964; *Armeli* i in. 1968) oraz na wynikach badań na ochotnikach (*Silverman* i in. 1946), a także na wynikach badań na zwierzętach zarcówny w doświadczeniach ostrych (*Specht* i in. 1940; *Smyth* i in. 1951), jak i podprzewlekłych (*MacEwen* i in. 1971).

W podsumowaniu OSHA ustaliła wartość 8 h TWA dla MIBK na poziomie 50 ppm (205 mg/m^3) i wartość 15-minutowego STEL na poziomie 75 ppm (307 mg/m^3). Stwierdzono, że wartości obydwu normatywów higienicznych zabezpieczą pracowników przed znaczącym ryzykiem wystąpienia bólów głowy, nudności i działaniem drażniącym związku, a także przed wystąpieniem potencjalnych skutków ze strony nerek i wątroby, które stanowią podstawę osłabienia zdrowia w przypadku przekroczenia zalecanych wartości MIBK (Hexone 2001).

Uzasadnienie wartości TLV przez ACGIH

Uzasadnienie przyjętej wartości TLV-TWA (50 ppm) i TLV-STEL (75 ppm) 4-metylopentan-2-onu oparto na wynikach prac nad narażeniem zawodowym i jego skutkach, opublikowanych przez *Elkinsa* (1959), *Silvermana* (1946), *Linarięgo* (1964), *Armelięgo* (1968) oraz pracy *MacEwena* i in. (1971), opisującej działanie toksyczne MIBK na nerki u zwierząt doświadczalnych.

Przyjęte wartości mają chronić w wystarczający sposób pracowników przed potencjalnym działaniem drażniącym, objawami neurastenicznymi i innymi objawami toksycznymi działania układowego (wątroba, nerki) związanymi z wielkością narażenia na MIBK o większym stężeniu niż wartość przyjętego normatywu (ACGIH 1996).

Należy zauważyć, że weryfikację przyjętych wartości TLV przez ACGIH przeprowadzono na początku lat 90., kiedy to większość prac doświadczalnych przeprowadzanych na ochotnikach nie była jeszcze opublikowana.

Istniejące wartości DSB

ACGIH ustaliła wartość DSB (BEI) na poziomie 2 mg niezmiennego 4-metylopentan-2-onu na litr moczu pobranego pod koniec narażenia, co stanowi wskaźnik narażenia dziennego. Czas pobierania próby jest bardzo istotny. Przeliczenie wyniku oznaczeń na kreatyninę nie jest zalecane. Test ten jest specyficzny, a ustalona wartość BEI wynika z zależności między stężeniem MIBK w powietrzu a wchłoniętą w czasie narażenia dawką i uważa się, że chroni w takim samym stopniu przed negatywnymi skutkami działania MIBK, jak przyjęta wartość TLV. Czasami mogą wystąpić bóle głowy i podrażnienie oczu, gdy stężenia MIBK będą bliskie wartości BEI (ACGIH 1996).

W Niemczech również ustalono wartość DSB (BAT). Wynosi ona 3,5 mg MIBK/litr moczu, pobranego pod koniec zmiany roboczej (Deutsche... 1998). Nieznane są podstawy ustalenia tej wartości.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę ustalenia nowej wartości NDS 4-metylopentan-2-onu przyjęto wyniki badań przeprowadzonych w latach 90. na dwudziestu pięciu ochotnikach (w tym dwunastu kobietach) przez *Dicka* i in. (1992).

W wyniku 4-godzinnego narażenia na pary MIBK o stężeniu 410 mg/m^3 u około 20 ÷ 30% badanych wystąpiły objawy podrażnienia oczu i gardła, ból głowy i nudności. U badanych osób nie wykazano wystąpienia efektów behawioralnych, mierzonych pięcioma różnymi testami. MIBK o stężeniu 410 mg/m^3 przyjęto za wartość LOAEL.

W celu obliczenia wartości NDS MIBK przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- *a*, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi = 2
- *d*, zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL = 2.

$$\text{NDS} = \frac{410 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = \frac{410}{4} = 102,5 \text{ mg/m}^2.$$

Proponujemy przyjąć wartość NDS MIBK równą 83 mg/m³ jako średnią ważoną 8-godzinnym czasem pracy, zgodnie z wartością normatywu przyjętą w Unii Europejskiej.

Ze względu na słabe działanie drażniące związku, proponujemy również przyjęcie wartości NDSCh MIBK obliczonej na podstawie wzoru:

$$\log \text{NDSCh} = \frac{\text{NOAEL lub LOAEL}}{uFs} + u(P_1) \cdot \log S_{gl},$$

gdzie: *uFs* – współczynniki niepewności

$$u(P_1) = 1,53$$

$$\log S_{gl} = \text{w granicach } 0,18 \div 0,30.$$

Wyliczona wartość NDSCh MIBK powinna mieścić się w granicach 193 ÷ 295 mg/m³. Proponujemy przyjęcie wartości NDSCh równej 200 mg/m³. Jest to wartość dotychczas obowiązującego w Polsce NDS MIBK.

Proponowane wartości powinny w wystarczający sposób chronić pracowników przed potencjalnym działaniem drażniącym i innymi objawami toksycznymi działania układowego.

Ze względu na duże rozbieżności przyjętych wartości DSB w różnych państwach, przy różnych wartościach normatywnych w USA i w Niemczech oraz po przeanalizowaniu podstawowej pracy, na wynikach której oparto wartość DSB ustaloną przez ACGIH, postanowiono obecnie nie proponować wartości DSB MIBK.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. J. Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, ośrodkowy układ nerwowy, nerki i wątrobę, a także badania czynności wątroby oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, ośrodkowy układ nerwowy, nerki i wątrobę, a także badania czynności wątroby oraz badanie ogólne moczu.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, ośrodkowy układ nerwowy, nerki i wątrobę, a także badanie czynności wątroby oraz badanie ogólne moczu.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki, ośrodkowy układ nerwowy, nerki i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek, choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe choroby wątroby, przebiegające z niewydolnością oraz przewlekłe choroby nerek, przebiegające z niewydolnością.

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 narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

Abdo K.M. i in. (1982) Neurotoxicity of continuous (90 days) inhalation of technical grade methyl butyl ketone in hens. *J. Toxicol. Environ. Health* 9, 199-215 (cyt. za EHC 1990).

Abou-Donia M.B. i in. (1985) The synergism of n-hexane-induced neurotoxicity by methyl isobutyl ketone following subchronic (90 days) inhalation in hens: induction of hepatic microsomal cytochrome P-450. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81, 1-16.

ACGIH Documentation of the threshold limit values (1996a) Ed. 6.

ACGIH Recommended BEI (1996b) Ed. 6.

ACGIH Guide to occupational exposure values (1999).

Armeli G., Linari F., Martorano G. (1968) Clinical and hematochemical examinations in workers exposed to the action of a ketone (MIBK) repeated after five years. *Lav. Umano* 20, 418-423 (Italian), (cyt. za ACGIH 1996a; EHC 1990).

Batyrova T.F. (1973) Substantiation of the maximum permissible concentration of methylisobutyl ketone in air or workrooms. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 11, 52-53 (cyt. za HSDB 1997).

Bos P.M.J. i in. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational risk. *Toxicology* 21, 423-448.

Brondeau M.T. i in. (1989) Acetone compared to other ketones in modifying the hepatotoxicity of inhaled 1,2-dichlorobenzene in rats and mice. *Toxicol. Lett.* 49, 69-78.

Brooks T.M., Meyer A.L., Hutson D.H. (1988) The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis* 3, 227-232 (cyt. za EHC 1990; IUCLID 2000).

CHEMINFO, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2000).

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

Cunningham J., Sharkawi M., Plaa G.L. (1989) Pharmacological and metabolic interactions between ethanol and methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone, methyl ethyl ketone or acetone in mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 13, 102-109.

De Ceaurriz J. i in. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.* 9, 137-143.

De Ceaurriz J. i in. (1984) Quantitative evaluation of sensory irritating properties of aliphatic ketones in mice. *Food Chem. Toxicol.* 22, 545-549.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998) List of MAK and BAT Values.

Dick R.B. i in. (1992) Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 353-473.

DiVincenzo G.D., Kaplan C.J., Dedinas J. (1976) Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36, 511-522.

Dodd D.E., Longo L.C., Eisler D.L. (1982) Nine-day vapour inhalation study on rats and mice. Washington, DC, Manufactures Association (Report 45-501 submitted to US EPA), (cyt. za EHC 1990).

Dodd D.E., Eisler D.L. (1983) Methyl isobutyl ketone ninety-day inhalation study on rats and mice. Washington, DC, Chemical Manufactures Association (Report 46-505 submitted to US EPA), (cyt. za EHC 1990; HSDB 1997).

Duguay A.B., Plaa G.L. (1993) Plasma concentrations in methyl isobutyl ketone-potentiated experimental cholestasis after inhalation or oral administration. *Fund. Appl. Toxicol.* 21, 222-227.

Elkins H.B. (1959) *The chemistry of industrial toxicology.* 2nd ed. New York John Wiley and Sons, (cyt. za ACGIH 1996a; EHC 1990; HSDB 1997).

EHC, Environmental Health Criteria (1990) 117. Methyl isobutyl ketone. IPCS/WHO, Geneva.

Gagnon P., Mergler D., Lapare S. (1994) Olfactory adaptation, threshold shift and recovery at low levels of exposure to methyl isobutyl ketone (MIBK). *Neurotoxicology* 15, 637-642.

Geller I. i in. (1979) Effects of acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone on a match-to-sample task in the baboon. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 11, 401-406 (cyt. za EHC 1990).

- Granvil C.P., Sharkawi M., Plaa G.L.* (1994) Metabolic fate of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and their metabolites in mice. *Toxicol. Lett.* 70, 263-267.
- Grober E.* (2000) Occupational exposure to methyl isobutyl ketone causes lasting impairment in working memory. *Neurology* 54, 1853-1855.
- Hanninen H.* i in. (1976) Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 240-255 (cyt. za EHC 1990; HSDB 1997).
- Hexone (methyl isobutyl ketone), (2001) Toxicologic Review of Selected Chemicals, on line.
- Hirota N.* (1991) The metabolism of methyl isobutyl ketone and its biological monitoring: Part 1. Qualitative and quantitative studies of methyl isobutyl ketone exhaled from the lungs and excreted in the urine, and the metabolites in the urine of rats injected with methyl isobutyl ketone. *Okayama Igakkai Zasshi* 103, 315-326 (Japan), (cyt. za TOXLINE 2001).
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank, reviewed on 1997.
- Huels Report No 1532 (1989), (unpublished), (cyt. za IUCLID 2000).
- Huels Report No AM-91/10 (1991), (unpublished), (cyt. za IUCLID 2000).
- Iregren A., Tesarz M., Wigaeus-Hjelm E.* (1993) Human experimental MIBK exposure: effects on heart rate, performance and symptoms. *Environ. Res.* 63, 101-108.
- IUCLID Datasetb (2000) 4-Methylpentan-2-one. European Commission – European Chemicals Bureau.
- Kennah II, H.E.* i in. (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 258-268 (cyt. za CHEMINFO 2000).
- Krassavage W.J., O'Donoghue J.L., DiVincenzo G.D.* (1982) Methyl isobutyl ketone. W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. (Red) Clayton, Clayton. New York, J. Wiley.
- Krishnan K.* i in. (1989) Influence of pretreatment with ketone solvents on the methemoglobinemia induced by N,N-dimethylaniline. *Toxicologist* 9, 289 (cyt. za *Krishnan* i in. 1992).
- Krishnan K.* i in. (1992) Modulation of hexachlorobenzene-induced hepatic porphyria by methyl isobutyl ketone in the rat. *Toxicol. Lett.* 61, 167-174.
- Kyvik K.R.* i in. (1992) Activation of blood platelets in workers exposed to organic solvents. *J. Occup. Med.* 34, 687-692.
- Lam C.W.* i in. (1990) Mechanism of transport and distribution of organic solvents in blood. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 104, 117-129.
- Linari F., Perelli G., Varese D.* (1964) Clinical observations and blood chemistry tests among workers exposed to the effect of a complex ketone – methyl isobutyl ketone. *Arch. Sci Med.* 226-237 (Italian), (cyt. za ACGIH 1996a; EHC 1990).
- MacEwen J.D., Vernot E.H., Haun C.C.* (1971) Effect of 90-day continuous exposure to methyl isobutyl ketone on dogs, monkeys and rats. Aerospace Medical Research Laboratory, Report AMRL-TR-71-65 (cyt. za EHC 1990).
- MacKenzie W.F.* (1971) Pathological lesions caused by methylisobutylketone. Aerospace Medical Research Laboratory, Report AMRL-TR-71-120 (cyt. za NIOSHTIC 2001).
- Malyscheva M.V.* (1988) The effect of the skin route of administration of methyl isobutyl ketone on its toxicity. *Gig. Sanit.* 10, 79-80.
- McOmie W.A.* i in. (1949) Comparative toxicological effects of some isobutyl carbinols and ketones. University of California Publications in Pharmacology 2, 217-230 (cyt. za CHEMINFO 2000; HSDB 1997).
- Microbiological associates (1986) Subchronic toxicity of methyl isobutyl ketone in sprague-Dawley rats. Preliminary report. Res Triangle Park (study No 5221.04), (cyt. za EHC 1990).

Nielsen G.D. (1991) Mechanism of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *Crit. Rev. Toxicol.* 21, 183-208.

NIOSH (2001) Pocket guide to chemical hazards (on line).

NIOSHTIC (2001), (komputerowa baza bibliograficzna).

O'Donoghue J.L. i in (1988) Mutagenicity studies on ketone solvents: methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone and isophorone. *Mutat. Res.* 206, 149-161 (cyt. za EHC 1990).

Ogata M., Taguchi T., Horike T. (1995) Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretion in workers coexposed to toluene, xylene and methyl isobutyl ketone. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 10, 913-920.

Phillips R.D. i in. (1987) A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone. *Fund. Appl. Toxicol.* 9, 380-388 (cyt. za EHC 1990; HSDB 1997).

Raymond P., Plaa G.L. (1995) Ketone potentiation of haloalkane-induced hepato- and nephrotoxicity. II. Implication of monooxygenases. *J. Toxicol. Environ. Health* 46, 317-328.

Remington's pharmaceutical sciences (1980), (Red.) A. Osol 16th ed. Mack Publishing Co. (cyt. za HSDB 1997).

Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17.06.1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 79, poz. 513.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia. DzU nr 105, poz. 671.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 3.07.2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 129, poz. 1110.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2000).

Silverman L., Schulte H.F., First M.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 262-266 (cyt. za ACGIH 1996a; EHC 1990; HSDB 1990).

Smyth H.F. i in. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 23, 95-107 (cyt. za CHEMINFO 2000; IUCLID 2000).

Specht H. i in. (1940) Acute response of guinea pig to the inhalation of ketone vapours. Washington, DC, US Public Health Service, Division of Industrial Hygiene (NIH Bulletin No 176), (cyt. za EHC 1990).

Spencer P.S. i in. (1975) Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch. Neurol.* 32, 219-222 (cyt. za EHC 1990).

Spencer P.S., Schaumburg H.H. (1976) Feline nervous system response to chronic intoxication with commercial grades of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 301-311 (cyt. za EHC 1990).

Strickland G.D. (1993) Methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone not carcinogenic (letter, comment). *Environ. Health Persp.* 101, 566.

Topping D.C. i in. (1994) Ketones. W: *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. 4th. (Red). G.D. Clayton. N.J., Wiley.

TOXLINE (2001), (komputerowa baza bibliograficzna).

Tsai S.Y. i in. (1997) Neurobehavioral effects of occupational exposure to low level organic solvents among Taiwanese workers in paint factories. *Environ. Res.* 73, 146-155.

Tyl R.W. i in. (1987) Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 8, 319-327 (cyt. za EHC 1990; IUCLID 2000).

Vernot E.H., MacEwen J.D., Harris E.S. (1971) Continuous exposure of animals to methyl isobutyl ketone. Aerospace Medical Research Laboratory, Report AMRL-TR-71-120 (cyt. za EHC 1990; NIOSHTIC 2001).

Vezina M. i in. (1990) Potentiation of chloroform-induced hepatotoxicity by methyl isobutyl ketone and two metabolites. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 68, 1055-1061.

Weil C.S. i in. (1971) Study of intra- and interlaboratory variability of rabbit eye and skin irritation tests. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19, 276-360 (cyt. za CHEMINFO 2000).

Wigaeus-Hjelm E. i in. (1990) Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62, 19-26.

Wigaeus-Hjelm E. i in. (1991) Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea pig. *Toxicol. Lett.* 56, 79-86.

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

4-Methylpentan-2-one

A b s t r a c t

4-Methylpentan-2-one (methyl isobutyl ketone, hexone, MIBK) is a clear liquid having nice odour. It is mainly used as a solvent, extracting agent and in chemical synthesis. MIBK is also a synthetic odorant for use in food industry.

In accordance with the classification accepted in the European Union, MIBK belongs to harmful compounds (Xn). It has irritating action on respiratory tract, weakly irritating on eyes and practically does not affect skin. MIBK demonstrates neither mutagenic nor genotoxic, embryotoxic or teratogenic action. On the basis of the results of investigations on animals, weak neurobehavioral effects were demonstrated, while the toxic effects on organs were limited only to one species and one sex (female rats – renal tubules granular degeneration).

Occupational exposure to MIBK occurs through inhalation and dermal contact during production and application of this compound.

In volunteers exposed 2 ÷ 7 h to MIBK of concentrations 80 ÷ 410 mg/m³ there were observed symptoms of eyes, nose and throat irritation, nausea, dizziness, headache and “odour discomfort” and their degree intensified during exposure to the compound of higher concentrations.

The results of investigations performed on 25 volunteers (including 12 women) by Dick et al. (1992) were accepted as basis for new MAC value determination. In about 20 ÷ 30% of the investigated subjects after 4 h exposure to MIBK vapours of 410 mg/m³ concentration, symptoms of eyes and throat irritation, headache and nausea were observed. No behavioral effects measured with 5 different tests were demonstrated in the examined subjects. This concentration (410 mg/m³) was accepted as LOAEL value.

To calculate MAC value the following uncertainty factors were accepted: A associated with individual sensitivity differences in humans of the value 2 and B resulting from the application of LOAEL value calculations instead of NOAEL value = 2. After substitution to the formula the MAC value $410/4 = 102,5$ mg/m³ is obtained.

We suggest to accept the MAC MIBK value equal to 83 mg/m³ as mean value expressed by 8 h worktime, according to the value accepted in the European Union.

In respect of weak irritating action of the compound, we also suggest to accept STEL value, which after substituting to the appropriate formula, should be contained within 193 ÷ 295 mg/m³. We propose to accept STEL 4-methylpentan-2-one value = 200 mg/m³. It is the MAC value so far in force in Poland.

Both values should enough protect workers against potential irritating action and other toxic symptoms of systemic action.

Due to significant discrepancies in the accepted BEI values at various MAC values in the USA and Germany it was decided not to determine BEI 4-methylpentan-2-one value.