

prof. dr hab. JERZY K.
PIOTRÓWSKI
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

4-Hydroksy-4- -metylopentan-2-on

Dokumentacja proponowanych
wartości dopuszczalnych
poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 240 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

DSB: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.06.2000**

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2002

4-Hydroksy-4-metylopentan-2-on (alkohol diacetonowy – DAA) jest bezbarwną, palną cieczą o przyjemnym, słabym zapachu (CHEMINFO 1999; HSDB 1999). W warunkach przemysłowych otrzymywany jest zwykle w reakcji tlenku potasu i acetonu (The Merck... 1989). Stosowany jest w syntezie organicznej jako rozpuszczalnik dla wielu związków, jako dodatek do płynów hydraulicznych i paliw, przy produkcji filmów fotograficznych i sztucznego jedwabiu, w syntezie farb, farmaceutyków, insektycydów, a także podczas flotacji rud miedzi (Browning 1965; Hawley 1981; Lande i in. 1976; Papa 1981; The Merck... 1983). Narażenie zawodowe na DAA może być związane z jego produkcją i wykorzystaniem.

Ostrych zatruć z silnymi objawami toksycznymi u ludzi nie stwierdzono. Kontakt z DAA może mieć działanie drażniące na błony śluzowe oczu, nosa i gardła oraz wywoływać zawroty i ból głowy. Podrażnienie skóry manifestuje się wysypką i uczuciem poparzenia. Długotrwałe narażenie przewlekłe na DAA może wywołać uszkodzenie wątroby i nerek (Diacetone... 1996).

Ostra toksyczność DAA dla zwierząt jest mała. Głównymi objawami toksycznego działania po podaniu dużych dawek są: narkoza, spadek ciśnienia krwi oraz uszkodzenie układu oddechowego. DAA wykazuje również umiarkowane drażniące działanie na skórę oraz błony śluzowe oczu, nosa i gardła. Medialne dawki letalne DAA po podaniu dożołądkowym wynoszą dla różnych gatunków 3950 + 4700 mg/kg, co sugerowałoby, że związek ten należy do substancji o małej toksyczności.

Jednorazowe, inhalacyjne narażenie zwierząt na DAA o stężeniach 7125 + 9975 mg/m³ powodowało: niepokój, podrażnienie, katar, pobudzenie, a później senność. U królików obserwowano uszkodzenie nerek (Browning 1965; Keith 1931; von Oettingen 1943; Rowe, McCollister 1981-1982; Smyth, Carpenter 1948).

* Wartość normatywu obowiązuje zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.

** Aktualizacja dokumentacji 26.02.2002.

Podanie DAA szczurom w jednorazowej, dożołądkowej dawce 1880 mg/kg powodowało przejściowe uszkodzenie wątroby i niekorzystny wpływ na obraz krwi (uszkodzenie erytrocytów, obniżenie poziomu Hb). Dawka 3760 mg/kg wywoływała śmierć szczurów. U królików, którym podano dożołądkowo DAA w dawkach 2256 + 3760 mg/kg, zanotowano objawy depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy (narkoza, zaburzenie oddechowe, spadek ciśnienia krwi), zaś po dawce 4700 mg/kg zaobserwowano śmierć zwierząt w wyniku uszkodzenia układu oddechowego.

W podprzewlekłych eksperymentach (dożołądkowych), w których przez 30 dni podawano szczurom dawki DAA 10 i 40 mg/kg/dobę, tylko po większej z nich stwierdzono niewielkie zmiany histopatologiczne w nerkach.

Oceniając działanie DAA po inhalacyjnym, 6-tygodniowym narażeniu szczurów, autorzy publikacji podali wartość NOAEL – 232 mg/m³. W związku z niewielkim zwiększeniem się masy wątroby wartość LOAEL DAA określono na poziomie 1035 mg/m³. Największe zmiany, przejawiające się m.in.: przemijającą sennością, niewielkim zmniejszeniem się masy ciała i nieznacznym zwiększeniem masy wątroby oraz nerek, a także zmianami histopatologicznymi w nerkach, stwierdzono u szczurów po narażeniu ich na DAA o stężeniu 4494 mg/m³.

DAA nie wykazywał działania mutagennego i klastogennego. W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych na temat działania kancerogennego, embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozrodczość.

Jeśli chodzi o narażenie przemysłowe, największe znaczenie mają wchłanianie inhalacyjne i kontakt ze skórą (Krasavage i in. 1981-1982). DAA może również być wchłaniane przez układ pokarmowy (Fielding i in. 1981; Lucas 1984). W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji na temat metabolizmu i wydalania DAA.

W połączeniu z alkoholem etylowym DAA nasila u myszy objawy depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy i wydłuża czas działania etanolu (Sharkawi i in. 1994). DAA wykazywał działanie przeciwdrgawkowe po podaniu tujonu (Keith 1932b). U jednego mężczyzny, narażonego inhalacyjnie na DAA i etanol, stwierdzono zespół nerczycowy (von Scheele i in. 1976). Ponadto zanotowano zmiany skórne na twarzy i ramionach u robotników, narażonych równocześnie na DAA i wiele innych substancji (Pryor 1981).

Przyjęte przez ACGIH (1999) największe dopuszczalne stężenie alkoholu diacetonowego w powietrzu określono na podstawie doświadczenia przeprowadzonego na ludziach (narażano ich na DAA o różnym stężeniu w powietrzu). Silverman i in. (1946) zaobserwowali, że po 15-minutowym narażeniu na DAA o stężeniu 475 mg/m³ (100 ppm) odbierany zapach stawał się nieprzyjemny, lecz nie uciążliwy. Stężenie to autorzy opracowania zaproponowali przyjąć za wartość NOAEL działania drażniącego. Wartość NDS obliczono, ustalając wielkość współczynnika związanego z wrażliwością osobniczą człowieka równą 2. Zespół Ekspertów ds. Czynn timerów Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN proponuje przyjąć wartość NDS równą 240 mg/m³. Takie stężenie uznano za wartość NDS w większości państw. Po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu nie stwierdzono efektów toksycznych u robotników w przemyśle amerykańskim (Marceleno 1974).

Zaproponowano nie ustalać wartości NDSCh ze względu na działanie układowe DAA (uszkodzenia wątroby i nerek) podczas długotrwałego narażenia zwierząt doświadczalnych.

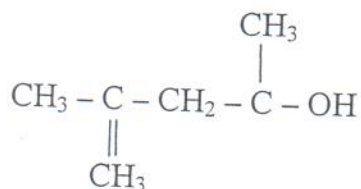
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (Browning 1965; CHEMINFO 1999; Encyclopaedia... 1983; HSDB 1999; Lewis 1993; Rowe, McCollister 1981-1982; RTECS 1999):

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– nazwa potoczna

alkohol diacetonowy, alkohol dwuacetonowy

- nazwa chemiczna wg CAS 4-hydroksy-4-metylo-2-pentanon
- numer w rejestrze CAS 123-42-4
- numer w rejestrze RTECS S.A. 9100000
- synonimy: 4-hydroksy-2-keto-4-metylopentan, 4-hydroksy-4-metylo-pentan-2-on, 2-metylo-2-pentanol-4-on, 4-hydroksy-4-metylopentanon-2, diaceton, acetonyldimethylcarbinol, dimethyl-acetonylcarbinol i DAA
- nazwy preparatów handlowych: Pyranton, Pyranton A, Tyranton i UN 1148.

Właściwości fizykochemiczne:

- wygląd bezbarwna, palna ciecz (w czasie starzenia się związku żółknąca) o przyjemnym, słabym, słodkim zapachu (CHEMINFO 1999; HSDB 1999)
- masa cząsteczkowa 116,16
- próg zapachu 1,28 mg/m³ (0,27 ppm) – wykrywany (CHEMINFO 1999; *Verschueren* 1983)
5,23 mg/m³ (1,1 ppm) – rozpoznawany (CHEMINFO 1999; *Verschueren* 1983)
- temperatura wrzenia 169,2 °C (Encyclopaedia... 1983; *Lewis* 1993; RTECS 1999)
167,9 °C w 101,3 kPa (760 mmHg), (HSDB 1999)
108,2 °C w 13,329 kPa (100 mmHg), (HSDB 1999)
72,0 °C w 2,666 kPa (20 mmHg), (HSDB 1999)
- temperatura zamarzania - 42,8 °C (Encyclopaedia... 1983; *Lewis* 1993; *Rowe, McCollister* 1981-1982)
- temperatura zapłonu 64 °C (CHEMINFO 1999; Encyclopaedia... 1983)
- temperatura samozapłonu 603 °C (CHEMINFO 1999; *Rowe, McCollister* 1981-1982)
640 °C w 101,3 kPa (760 mmHg), (IUCILID 1996)
- gęstość względna (masa właściwa) 0,94 (w temp. 20 °C, woda = 1), (*Browning* 1965; Encyclopaedia... 1983; *Lewis* 1993)
- gęstość par 4,0 (powietrze = 1) (Encyclopaedia... 1983; HSDB 1999)
- ciśnienie pary nasyconej 0,16 kPa (1,2 mmHg) w temp. 25 °C (*Browning* 1965; Encyclopaedia... 1983)
0,2 kPa (1,5 mmHg) w temp. 25 °C (*Rowe, McCollister* 1981-1982)
0,129 kPa (0,97 mmHg) w temp. 20 °C (*Rowe, McCollister* 1981-1982)
- log współczynnika podziału oktanol/woda $\log P_{(oct)} = -0,098$ (CHEMINFO 1999)

- rozpuszczalność w wodzie
- rozpuszcza się w:
- stężenie wybuchowe
- współczynniki przeliczeniowe

rozpuszcza się we wszystkich proporcjach (CHEMINFO 1999; HSDB 1999; Rowe, McCollister 1981-1982)

alkoholu, węglowodorach aromatycznych i ich halogenopochodnych, eterach (CHEMINFO 1999; HSDB 1999; Rowe, McCollister 1981-1982; RTECS 1999)

1,8 ÷ 6,9% obj. w powietrzu (CHEMINFO 1999).

w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, 101,3 kPa): 1ppm = 4,75 mg/m³ (HSDB 1999; Rowe, McCollister 1981-1982); 1 mg/m³ = 0,2165 ppm (HSDB 1999; Rowe, McCollister 1981-1982).

Techniczny alkohol diacetonowy zawiera 15% acetonu (CHEMINFO 1999).

Klasyfikacja według rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej (1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia, zgodna z dyrektywą 67/548/EEC wraz z późniejszymi poprawkami, do 28 ATP włącznie: Xi; R 36 (substancja działająca drażniąco na oczy).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Alkohol diacetonowy (DAA) otrzymuje się podczas reakcji tlenku baru lub wapnia z acetonem. W procesach przemysłowych stosuje się zwykle reakcję tlenku potasu z acetonem (The Merck... 1989).

DAA jest stosowany w syntezie związków organicznych jako rozpuszczalnik dla celulozy, nitrocelulozy, tłuszczów, olejów, wosków, smoły, lakierów, farb, atramentów, barwników i klejów, w produkcji tekstyliów i papieru oraz jako dodatek do płynów hydraulicznych i roztworów niezamarzających, do produkcji filmów fotograficznych, sztucznego jedwabiu i skóry (Browning 1965; Pryor 1981). Stosuje się go również jako dodatek do paliw, środek konserwujący w przemyśle farmaceutycznym i drzewnym, związek pośredni w syntezie farb, farmaceutyków i insektycydów (Hawley 1981; Lande i in. 1976; Papa 1981; The Merck... 1983). W Polsce DAA używany jest głównie do flotacji rud miedzi oraz – w mniejszych ilościach – do produkcji preparatów garbarskich.

DAA może dostawać się do środowiska w wyniku wykorzystywania go w przemyśle jako rozpuszczalnika lub dodatku do wielu produktów albo ich syntetycznego półfabrykatu.

W warunkach przemysłowych duże znaczenie może mieć narażenie inhalacyjne. Ponadto, na kontakt z DAA narażać się można w wyniku spożycia zanieczyszczonej wody pitnej lub pożywienia (Fielding i in. 1981; Lucas 1984).

NIOSH (1983) podał, że w latach 1972-1974 potencjalnie narażonych na DAA było w USA blisko milion pracowników, natomiast w latach 1981-1983 – około 225 000 (Fielding i in. 1981; Lucas 1984; NIOSH 1983). Stężenie DAA w powietrzu, którym oddychali robotnicy, wynosiło: 43 ÷ 67 mg/m³ (9 ÷ 14 ppm) w drukarniach prasowych, 17 ÷ 23 mg/m³ (3,5 ÷ 4,8 ppm) przy malowaniu natryskowym (automatycznym), 57 ÷ 59 mg/m³ (12 ÷ 12,5 ppm) przy malowaniu ręcznym, 8,6 ÷ 13 mg/m³ (1,8 ÷ 2,8 ppm) przy mieszanym sposobie malowania i 21 ÷ 32 mg/m³ (4,5 ÷ 6,8 ppm) w myjni. Średnie stężenie w drukarni sitowej (sitodruk) wynosiło 15,2 mg/m³ (3,2 ppm), (Samimi 1982).

Ostatnie polskie dane z zakładów przemysłowych na temat wykorzystania DAA i narażenia na niego pochodzą z 1989 r. – roczne zużycie wynosiło wówczas około 1400 ton i było narażonych około 800 osób.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Zatruc ostrych z silnymi objawami toksycznymi u ludzi nie stwierdzono. Kontakt z alkoholem diacetonowym może działać drażniaco na błony śluzowe oczu i nosogardzieli oraz wywoływać ból i zawroty głowy. Podrażnienie skóry może manifestować się wysypką i uczuciem poparzenia (Diacetone... 1996).

W doświadczeniach przeprowadzonych przez *Silvermana* i in. (1946) objawy podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa i gardła wystąpiły po 15-minutowym narażeniu na DAA o stężeniu 475 mg/m^3 (100 ppm). Zapach DAA stał się wtedy nieprzyjemny, lecz nie uciążliwy. Inni badacze takie objawy (podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i gardła) zaobserwowali dopiero po 15 minutach narażenia na DAA o stężeniu 1900 mg/m^3 (400 ppm), natomiast mniejsze stężenie – 475 mg/m^3 (100 ppm) – powodowało tylko podrażnienie błon śluzowych nosa (*Krasavage* i in. 1981-1982; *Shell* 1957).

Przybliżona dawka letalna (droga pokarmowa) u ludzi to 30 g (*Verschuieren* 1983). Inni autorzy ocenili wartość DL_{50} dla ludzi na około $500 \div 5000 \text{ mg/kg}$ (Medline 1999).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Długotrwałe narażenie na alkohol diacetonowy może wywołać uszkodzenie wątroby i nerek. Nie wykazano natomiast znaczącego wpływu DAA na mózg i układ nerwowy. Biorąc jednak pod uwagę jego podobieństwo do innych związków chemicznych, pochodnych produktów naftowych, nie można całkowicie wykluczyć efektów neurotoksycznych (Diacetone... 1996).

Wielokrotny kontakt ze skórą powoduje zapalenia skóry (*Krasavage* i in. 1981-1982).

W warunkach przemysłowych nie stwierdzono żadnych zdrowotnych skutków narażenia robotników na DAA o małym stężeniu. Badania takie wykonano m.in. w drukarni offsetowej Japan Economic Institute of America w Waszyngtonie (*Albrecht* 1982), gdzie średnie stężenie DAA wynosiło $1,9 \text{ mg/m}^3$, oraz w Premium Finishes Incorporated w Cincinnati i Hillerich and Bradsby Company w Jeffersonville, gdzie stężenie określono jako mniejsze od 240 mg/m^3 (*Love* 1981; *Marceleno* i in. 1974).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Jeśli chodzi o zwierzęta, toksyczność ostra alkoholu diacetonowego jest mała. Głównymi objawami ostrego zatrucia, po podaniu dużych dawek, są: narkoza, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz uszkodzenie układu oddechowego. DAA wykazuje również umiarkowanie drażniące działanie na skórę oraz błony śluzowe oczu, nosa i gardła.

Medialne dawki letalne DAA (podanie dożołądkowe) dla zwierząt laboratoryjnych wahają się w granicach $3950 \div 4700 \text{ mg/kg}$. Stężenie letalne DAA po narażeniu inhalacyjnym zwierząt mieści się w granicach od 4494 mg/m^3 do przeszło 7125 mg/m^3 ($> 1500 \text{ ppm}$). Pozostałe dawki letalne dla DAA przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wartości dawek i stężeń letalnych alkoholu diacetonowego dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Droga podania	Medialna dawka letalna DL ₅₀ , mg/kg	Stężenie letalne LCL ₀		Piśmiennictwo
			ppm	mg/m ³	
Szczur	dożołądkowa	4000			<i>Smyth, Carpenter</i> 1948 <i>Walton</i> i in. 1928
Mysz	dożołądkowa	3950			RTECS, 1956
Królik	dożołądkowa	4653			<i>Walton</i> i in. 1928
Królik	dożołądkowa	4700			<i>Walton</i> i in. 1928
		(5 ml/kg)			
Mysz	dootrzewnowa	933			<i>Rowe, McCollister</i> 1981-1982; RTECS 1961
Szczur	dożylna	3024			RTECS 1961; <i>Walton</i> i in. 1928
Królik	dożylna	2792			<i>Walton</i> i in. 1928
Królik	dożylna	3055			<i>Walton</i> i in. 1928
		(3,25 ml/kg)			
Szczur	inhalacyjna		>1500	(>7125)	RTECS 1959; <i>Smyth, Carpenter</i> 1948
Szczur	inhalacyjna		(926)	4494	The inhalation... 1979
Królik	domięśniowa	2820 ÷ 3760			<i>Walton</i> i in. 1928
		(3 ÷ 4 ml/kg)			
Królik	naskórna	13 500			RTECS 1999
Królik	naskórna	13 630			<i>Smyth, Carpenter</i> 1948
		(14,5 ml/kg)			

Znaczna część informacji o ostrej toksyczności DAA dotyczy podania dożołądkowego. Jednorazowe dożołądkowe podanie szczurom DAA w dawce 1880 mg/kg (2 ml/kg) powodowało uszkodzenie erytrocytów i zmniejszenie się ilości hemoglobiny w 4. i 5. dniu po podaniu (działanie hemolityczne). Oba te parametry powracały do wartości fizjologicznych w 6. dniu (tab. 2). Obserwowano również przejściowe uszkodzenie wątroby, przejawiające się większą liczbą limfocytów w przestrzeni wrotnej i wakuolizacją komórek wątroby, co było najsilniej zaznaczone 24 godziny po podaniu DAA. Zmiany te zaczynały powoli ustępować po 48 godzinach, a po 14 dniach zanotowano stan fizjologiczny (*Browning* 1965; *Keith* 1931; 1932a). Dawka 3760 mg/kg (4 ml/kg) powodowała śmierć szczurów (*Krasavage* i in. 1981-1982).

Jednorazowe, dożołądkowe podanie DAA królikom w dawkach od 2256 do 3760 mg/kg (2,4 ÷ 4 ml/kg) powodowało depresję ośrodkowego układu nerwowego i narkozę. Po dawce 4700 mg/kg (5 ml/kg) stwierdzono również zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi, zwiotczenie mięśni, brak odruchów warunkowych i śmierć królików w wyniku uszkodzenia układu oddechowego (*Krasavage* i in. 1981-1982; *Smyth, Carpenter* 1948).

Tabela 2.

Zależność objawów działania toksycznego u zwierząt doświadczalnych od jednorazowej, dożołądkowej dawki alkoholu diacetonowego

Gatunek	Dawka, mg/kg	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	1880 (2 ml/kg)	przejęciowe uszkodzenie wątroby uszkodzenie erytrocytów, mniejsza ilość hemoglobiny w 4. i 5. dniu po podaniu (np. Hb zmniejszyła się z 90% do 73%, a ilość erytrocytów z 5,35 mln do 4,6 mln w 4. dniu). Oba te wskaźniki powracały do normalnego stanu w 6. dniu. Maksymalne uszkodzenie wątroby obserwowano 24 h po podaniu, lecz większa ilość limfocytów w przestrzeni wrotnej i niewielkie wakuolizacje komórek wątroby wystąpiły już po 6 h. Powrót do normy rozpoczął się po 48 h, a po 14 dniach obserwowano stan fizjologiczny	<i>Krasavage i in.</i> 1981-1982 <i>Browning</i> 1965; <i>Keith</i> 1931; 1932a
Szczur	3760 (4 ml/kg)	śmierć zwierząt	<i>Krasavage i in.</i> 1981-1982
Królik	2256 ÷ 3760 (2,4 ÷ 4 ml/kg)	depresja oun, objawiająca się narkozą	<i>Krasavage i in.</i> 1981-1982
Królik	4700 (5 ml/kg)	depresja oun (narkoza, osłabienie respiracji, spadek ciśnienia krwi, zwiótczenie mięśni, brak odruchów warunkowych), śmierć zwierząt w wyniku uszkodzenia układu oddechowego	<i>Krasavage i in.</i> 1981-1982, <i>Smyth, Carpenter</i> 1948

Istnieją również informacje o toksyczności DAA przy innych drogach podania substancji (tab. 3). Po jednorazowym dootrzewnowym podaniu myszom nieokreślonych dawek DAA zaobserwowano depresyjne działanie tego związku na oun. Stwierdzono również, że DAA jest około 2 razy bardziej toksyczny niż aceton (*Diacetone...* 1957; *Rowe, McCollister* 1981-1982). Jednorazowe, dootrzewnowe podanie DAA królikom (w niesprecyzowanej bliżej dawce) spowodowało depresję oun, spadek ciśnienia krwi i śmierć zwierząt w wyniku uszkodzenia układu oddechowego (*Rowe, McCollister* 1981-1982).

Najwięcej danych o ostrym działaniu DAA po podaniu dożylnym pochodzi z eksperymentów na królikach (tab. 3). Stwierdzono, że DAA w dawkach 940 ÷ 1410 mg/kg (1 ÷ 1,5 ml/kg) powodował depresję oun i narkozę (*Krasavage i in.* 1981-1982). Zwiększenie dawki do 2820 mg/kg (3 ml/kg) wywoływało ponadto zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi, zwiótczenie mięśni, brak odruchów warunkowych (*Walton i in.* 1928). Najmniejsza dawka, wywołująca śmierć królików, wynosiła 3055 mg/kg (3,25 ml/kg), (*Krasavage i in.* 1981-1982).

Domięśniowe jednorazowe podanie królikom DAA w dawce 3760 mg/kg (4 ml/kg), obok wymienionych już wcześniej objawów (depresja oun, narkoza, zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi), powodowało również ostre zapalenie nerek (tab. 3), (*Krasavage i in.* 1981-1982; *Smyth, Carpenter* 1948; *Walton i in.* 1928).

Tabela 3.

Zależność objawów działania toksycznego u zwierząt doświadczalnych od jednorazowej, dootrzewnowej, dożylniej lub domięśniowej dawki alkoholu diacetonowego

Gatunek	Dawka, mg/kg	Objawy	Piśmiennictwo
Podanie dootrzewnowe			
Mysz		depresja oun, silniejsza niż po acetonie; DAA jest około 2 razy bardziej toksyczny niż aceton	Diacetone... 1957; Rowe, McCollister 1981-1982
Królik		depresja oun, spadek ciśnienia krwi, śmierć w wyniku uszkodzenia układu oddechowego	Rowe, McCollister 1981-1982
Podanie dożylnie			
Królik	940 ÷ 1410 (1 ÷ 1,5 ml/kg)	depresja oun, narkoza	Krasavage i in. 1981-1982
Królik	2820 (3 ml/kg)	depresja oun (narkoza, zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi, zwiótczenie mięśni, brak odruchów warunkowych)	Walton i in. 1928
Szczur	umiarkowanie duża	przejściowe zmniejszenie się ilości Hb i erytrocytów (czas obserwacji – 5 tygodni)	Keith 1931; 1932a
Królik	3055 (3,25 ml/kg)	najmniejsza dawka, wywołująca śmierć	Krasavage i in. 1981-1982
Podanie domięśniowe			
Królik	3760 (4 ml/kg)	ostre zapalenie nerek depresja oun (narkoza, zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi, zwiótczenie mięśni, brak odruchów warunkowych)	Walton i in. 1928 Walton i in. 1928
Królik	2820 ÷ 3760 (4 ÷ 4 ml/kg)	depresja oun, spadek ciśnienia krwi, zaburzenia oddychania, śmierć w wyniku uszkodzenia układu oddechowego	Krasavage i in. 1981-1982

Jednorazowe, trwające 8 h, narażenie inhalacyjne szczurów na DAA o stężeniu 7125 mg/m³ (1500 ppm) nie spowodowało śmierci żadnego ze zwierząt (von Oettingen 1943; Rove, McCollister 1981-1982; Smyth, Carpenter 1948). Wszystkie zwierzęta przeżyły również 8-godzinne narażenie na ten związek o stężeniu nasyconym (Krasavage i in. 1981-1982). Narażenie myszy, szczurów, królików i kotów na DAA o stężeniu 9975 mg/m³ (2100 ppm) przez 1 ÷ 3 h wywoływało: niepokój, podrażnienie, katar, pobudzenie, później senność, a u królików zaobserwowano uszkodzenie nerek (Browning 1965; Keith 1931; Rowe, McCollister 1981-1982). Narażenie na DAA o największym stężeniu, na jakie narażano króliki, wynosiło 12 350 mg/m³ (2600 ppm), jednakże źródła nie podają czasu narażenia. Zanotowano wtedy uszkodzenie nerek u zwierząt (Browning 1965).

Istotnym przejawem toksycznego działania DAA na zwierzęta laboratoryjne jest jego działanie drażniące. Podanie nierozcieńczonego DAA do oka królika wywoływało zwykle umiarkowane podrażnienie. Stwierdzano zaczerwienienie i obrzęk spojówek (EEC 1992), przejściowe uszkodzenie rogówki (Krasavage i in. 1981-1982) i zmiany w tęczówce (EEC 1992). Siłę działania drażniącego na oko określono na 5 punktów w 10-stopniowej skali (Grant 1962; 1986). Stwierdzono również umiarkowane podrażnienie skóry królików (Krasavage i in. 1981-1982; RTECS 1959).

Toksyczność podprzewlekła

Skutki narażenia zwierząt na alkohol diacetonowy, wywołujący podprzewlekłe zatrucie, badano po podawaniu dożołądkowym i drogą inhalacyjną związku (tab. 4). Doustne 30-dniowe podawanie szczurom DAA w wodzie pitnej w dawce 10 mg/kg/dzień nie wywoływało żadnych zmian, a po dawce 40 mg/kg/dzień stwierdzono niewielkie zmiany histopatologiczne w nerkach (Krasavage i in. 1981-1982; Rowe, McCollister 1981-1982; Smyth, Carpenter 1948). Podawanie zaś DAA królikom przez 12 dni w dużej dawce – 1880 mg/kg (2 ml/dzień) – spowodowało narkozę, uszkodzenie nerek i śmierć 3 z 4 królików (Krasavage i in. 1981-1982).

Skutki narażenia inhalacyjnego szczurów na DAA badano w eksperymencie 6-tygodniowym (tab. 4). Po narażeniu zwierząt na działanie związku o stężeniu 232 mg/m³ (około 50 ppm) nie stwierdzono żadnych zmian i przyjęto tę wartość za wartość NOAEL (The inhalation... 1979). Za wartość LOAEL DAA zaś uznano stężenie 1035 mg/m³ (około 225 ppm), po którym nastąpiło niewielkie zwiększenie się masy wątroby szczurów. Największe zmiany, m.in. niewielki letarg podczas narażenia i po jego zakończeniu, niewielkie zmniejszenie się masy ciała oraz zwiększenie masy wątroby i nerek, a także zmiany w kanalikach proksymalnych nerek, stwierdzono po 6-tygodniowym narażeniu szczurów na DAA o stężeniu 4494 mg/m³ (około 1000 ppm).

Tabela 4.

Objawy działania toksycznego alkoholu diacetonowego u zwierząt po wielokrotnym podaniu dożołądkowym, inhalacyjnym lub podskórnym

Gatunek	Dawka	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe				
Szczur	10 mg/kg/dzień; woda pitna	30 dni	brak zmian	Krasavage i in. 1981-1982
	40 mg/kg/dzień; woda pitna	30 dni	drobne zmiany mikropatologiczne w nerkach	Rowe, McCollister 1981-1982 Smyth, Carpenter 1948
Królik	1880 mg/dzień (2 ml/dzień)	12 dni	narkoza (depresja oun), uszkodzenie nerek, śmierć 3 z 4 królików	Krasavage i in. 1981-1982
Narażenie inhalacyjne				
Szczur, (Wistar, samce i samice)	232 mg/m ³ (około 50 ppm) 1035 mg/m ³ (około 225 ppm) 4494 mg/m ³ (około 1000 ppm)	6 tygodni (6 h/dzień, 5 dni/tydz.)	brak zmian NOAEL = 232 mg/m ³ niewielkie zwiększenie się masy wątroby; LOAEL = 1035 mg/m ³ niewielki letarg podczas narażenia i po nim, zahamowanie przyrostu masy ciała samic w 6. tygodniu, większa aktywność LDH w osoczu samic, niewielkie zwiększenie się masy wątroby i nerek, zmiany histologiczne (nacieki z granulocytów kwasochłonnych) w kanalikach proksymalnych nerek u samców	Rowe, McCollister 1981-1982; The inhalation... 1979
Podanie podskórne				
Szczur	75,2 mg (0,08 ml)	wielokrotne	depresja oun (przemijająca narkoza)	Diacetone... 1957; Krasavage i in. 1981-1982

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i klastogenne

Wszystkie informacje o działaniu mutagennym i klastogennym alkoholu diacetonowego, przedstawione w tym rozdziale, pochodzą z jednej pracy (Brooks i in. 1988). DAA badano pod kątem aktywności mutagennej na szczepach testowych *Salmonella typhimurium*: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 (test Ames) zarówno bez aktywacji, jak i z metaboliczną aktywacją frakcji S9 wątroby szczura po indukcji Aroclorem. Mutagenność testowano dla DAA o stężeniu od 750 do 4000 µg/ml. Nie stwierdzono mutagennego efektu zarówno z aktywacją, jak i bez niej.

Zdolność DAA do wywoływania zmian klastogennych badano na drożdżach (*Saccharomyces cerevisiae* JD1). DAA podawano o stężeniu od 10 do 5000 µg/ml. Zarówno w próbach bez aktywacji, jak i z aktywacją nie stwierdzono zmian. Zdolność DAA do wywoływania aberracji chromosomowych badano na hodowlach komórek jajnika chomika chińskiego z dodatkiem i bez aktywatora (frakcji S9 wątroby szczura). W doświadczeniu tym nie zanotowano aberracji chromosomowych. DAA testowano także pod kątem wywoływania aberracji chromosomowych na komórkach RL₄ wątroby szczura. Doświadczenie przeprowadzono bez aktywacji, a testowane stężenia DAA wynosiły od 750 do 4000 µg/ml. Uzyskane wyniki autorzy publikacji oceniają jako dwuznaczne i niepewne. Zanotowali oni bowiem nieznaczne zwiększenie się ilości chromatyd uszkodzonych (złamania i wymianę acentrycznych chromosomów), jednak nie były one zależne od dawki. Z trzech badanych stężeń: 2000; 3000 i 4000 µg/ml stężenie DAA na poziomie 3000 µg/ml powodowało najwięcej zmian, zaś po DAA o stężeniu największym (4000 µg/ml) występowały one tylko pojedynczo (Brooks i in. 1988)

Nakamura i Yamamoto (1983) podają natomiast, że DAA, badany przez nich na szczepie *Escherichia coli* B/r o stężeniu 200 µM, hamuje mutacje spontaniczne.

Z powyższych danych wynika, że DAA nie ma działania mutagennego i klastogennego.

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o działaniu rakotwórczym alkoholu diacetonowego, zarówno na zwierzęta, jak i ludzi. Tylko NIOSH (1997) w ogólnej tabeli, przedstawiającej m.in. działanie i normy higieniczne, podaje, że DAA może być kancerogenem przemysłowym.

DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE I TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Na temat embriotoksyczności, teratogenności oraz wpływu na rozrodczość alkoholu diacetonowego nie znaleziono w dostępnej literaturze informacji. Tylko NIOSH (1997) podaje w ogólnym zestawieniu stopni toksyczności wielu związków, że DAA może mieć działanie teratogenne.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W warunkach narażenia przemysłowego największe znaczenie ma wchłanianie inhalacyjne i przez skórę (Karasavage i in. 1981-1982). Z doświadczeń nad toksycznością wynika, że al-

kohol diacetonowy może również być wchłaniany przez układ pokarmowy z wodą pitną lub pożywieniem (*Fielding* i in. 1981; *Lucas* 1984).

Rozmieszczenie w organizmie

Na temat rozmieszczania alkoholu diacetonowego w organizmie nie znaleziono dokładnych informacji. Jedyne dane odnoszą się do stężenia DAA we krwi i mózgu po jednorazowym dootrzewnowym podaniu związku samcom myszy szczepu Charles River CD-1 w dawce 290 mg/kg (2,5 mmol/kg). Największe stężenie DAA w mózgu i we krwi stwierdzono 15 min po podaniu; wynosiło ono prawie 450 µg/ml (krew) lub 450 µg/g (mózg). Podczas obserwacji (90 min) ulegało ono stopniowemu zmniejszeniu do około 50 µg/ml (µg/g), (*Gravivil* i in. 1994).

Metabolizm i wydalanie

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji na temat metabolizmu i wydalania alkoholu diacetonowego.

MECHANIZM OSTREGO DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Początkowym objawem ostrego układowego zatrucia alkoholem diacetonowym jest narkoza. Duże stężenia powodują podrażnienie układu oddechowego. Później następują uszkodzenia wątroby i nerek oraz spadek ciśnienia krwi. Śmierć może być wynikiem zahamowania funkcjonowania ośrodka oddechowego (*Krasavage* i in. 1981-1982).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Podczas badania wpływu alkoholu diacetonowego na działanie alkoholu etylowego u samców myszy szczepu Charles River CD-1 stwierdzono nasilenie objawów depresyjnego oddziaływania na oun oraz wydłużenie czasu działania etanolu. W doświadczeniu tym DAA podano jednorazowo, dootrzewnowo w dawce 290 mg/kg (2,5 mmol/kg), a po 30 minutach – etanol w dawce 4000 mg/kg (*Sharkawi* i in. 1994).

Królikom, które dostały dożylnie, jednorazowo 0,4 ml jednoprocetowego roztworu tujonu (CAS 546805) w celu wywołania drgawek, po 1,4 h i 24 h podano dożołądkowo DAA w dawce 470 ÷ 940 mg/kg (0,5 ÷ 1 ml/kg). Działanie przeciwdrgawkowe DAA wystąpiło po 5 h, po czym przez 24 h stopniowo się zmniejszało (*Keith* 1932b).

Jeśli chodzi o ludzi, stwierdzono jeden przypadek rozwinięcia się u 59-letniego mężczyzny zespołu nerczycowego, po 40 dniach od narażenia inhalacyjnego. Mężczyzna ten przez 3 dni malował podłogę farbą, zawierającą DAA i etanol jako rozpuszczalniki. Biopsja nerek wykazała wyraźne podostre rozplermowe zapalenie kłębuszków nerkowych (*proliferative glomerulonephritis*). W ciągu 40 dni po zatruciu pacjent przybrał na wadze 12 kg, głównie z powodu obrzęków, których powstawanie rozpoczęło się od nóg. Badania biochemiczne potwierdziły uszkodzenie nerek. Autorzy publikacji wiązali te zmiany z narażeniem na stosowane substancje (*von Scheele* i in. 1976).

U kilku robotników zakładów Ford Motor Company w San Jose, pracujących w olejarni, stwierdzono zmiany skórne na twarzy i ramionach. Ludzie ci pracowali

w warunkach narażenia na DAA oraz butyloaceton, ksylen, toluen, metyloetyloketon, aceton, dichlorometan, mangan, chrom, miedź, arsen i ołów (Pryor 1981).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Z tabeli 1. wynika, że medialne dawki letalne alkoholu diacetonowego po podaniu dożołądkowym mieszczą się u różnych gatunków w granicach $3950 \div 4700$ mg/kg, co sugeruje, że związek ten należy do substancji o małej toksyczności ostrej. Toksyczne działanie DAA objawiało się przede wszystkim przez jego umiarkowanie drażniący wpływ na skórę i błony śluzowe oczu (Carpenter i in. 1946; Grant 1962, 1986; Krasavage i in. 1981-1982; EEC 1992; RTECS 1959).

Jednorazowe, inhalacyjne narażenie zwierząt na DAA o stężeniach od 7125 do 9975 mg/m^3 powodowało niepokój, podrażnienie, katar, pobudzenie, a później senność. U królików obserwowano uszkodzenie nerek (Browning 1965; Keith 1931; von Oettingen 1943; Rowe, McCollister 1981-1982; Smyth, Carpenter 1948).

Podanie DAA szczurom w jednorazowej, dożołądkowej dawce 1880 mg/kg spowodowało przejściowe uszkodzenie wątroby i miało niekorzystny wpływ na obraz krwi (uszkodzenie erytrocytów, zmniejszenie się ilości Hb). Dawka 3760 mg/kg wywoływała śmierć szczurów. U królików, którym podano dożołądkowo DAA w dawkach $2256 \div 3760$ mg/kg, zanotowano objawy depresyjnego działania na oun (narkoza, zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi), zaś po dawce 4700 mg/kg zaobserwowano śmierć zwierząt w wyniku uszkodzenia układu oddechowego (tab. 2).

W podprzewlekłych eksperymentach (dożołądkowych) na szczurach, które przez 30 dni otrzymywały dawki DAA 10 i 40 mg/kg/dobę, stwierdzono, tylko po większej z nich, niewielkie zmiany histopatologiczne w nerkach (tab. 4). W ocenie działania DAA, po 6-tygodniowym inhalacyjnym narażeniu szczurów, autorzy publikacji określili wartość NOEL na poziomie 232 mg/m^3 . Wartość LOEL DAA określili na poziomie 1035 mg/m^3 , kiedy zaobserwowali niewielkie zwiększenie się masy wątroby. Największe zmiany, przejawiające się m.in. przemijającą sennością, niewielkim zmniejszeniem się masy ciała i nieznacznym zwiększeniem masy wątroby i nerek oraz zmianami histopatologicznymi w nerkach, stwierdzono po narażeniu szczurów na DAA o stężeniu 4494 mg/m^3 (tab. 4).

DAA nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego. Brakuje danych na temat działania kancerogennego, embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozrodczość DAA (Brooks i in. 1988).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Największe dopuszczalne stężenie alkoholu diacetonowego w powietrzu, traktowane w Polsce jako odpowiednik wartości NDS i NDSh, przedstawiono w tabeli 5. W większości państw przyjęto za wartość NDS DAA 240 mg/m^3 , co pozostaje w zgodzie z danymi ACGIH

i OSHA. Mniejszą dopuszczalną wartość stężenia – 120 mg/m^3 – ustalono jedynie w Szwecji i Holandii. Dopuszczalne wartości stężeń chwilowych (NDSCh) określono tylko w Finlandii, Francji, Szwecji i Wielkiej Brytanii. W Rosji wyznaczono tylko NDSCh DAA i to o bardzo małej wartości: 100 mg/m^3 .

Tabela 5.

Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh alkoholu diacetonowego przyjęte w różnych państwach

państwach

Państwo	Stężenie				Piśmiennictwo
	mg/m ³		ppm		
	NDS	NDSCh	NDS	NDSCh	
Australia (1993)	240	–	50	–	Encyclopaedia... 1983 HSDB 1999 IUCLID 1996 RTECS 1999
Austria (1993)	240	–	50	–	
Belgia (1993)	238	–	50	–	
Filipiny (1993)	240	–	50	–	
Finlandia (1993)	240	360	50	75	
Francja	240	360	50	75	
Holandia (1999)	120	–	25	–	
Niemcy	240	–	50	–	
Rosja (1993)	–	100	–	–	
Szwajcaria (1993)	240	–	50	–	
Szwecja	120	240	25	50	
Turcja (1993)	240	–	50	–	
USA:					
– ACGIH (1991)	238	–	50	–	
– OSHA	240	–	50	–	
– NIOSH	240	–	50	–	
Wielka Brytania	240	360	50	77	

W Unii Europejskiej nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla DAA.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Przyjęte przez ACGIH największe dopuszczalne stężenie alkoholu diacetonowego w powietrzu określono na podstawie doświadczenia, w którym narażono ludzi na DAA o różnym stężeniu. DAA o stężeniu 100 ppm (475 mg/m^3) miał zapach nieprzyjemny, lecz nieuciążliwy. Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL DAA dla działania drażniącego. Wartość NDS (50 ppm, czyli 240 mg/m^3) uzyskano, dzieląc powyższą wartość stężenia przez współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka: $A = 2$. Stężenie to (240 mg/m^3) zostało następnie przyjęte za wartość NDS DAA w większości państw. Po narażeniu na DAA o stężeniach mniejszych od tej wartości nie stwierdzono żadnych efektów toksycznych u robotników w przemyśle amerykańskim (Marceleno i in. 1974).

Dokonano również obliczeń na podstawie późniejszych „podprzewlekłych” doświadczeń na zwierzętach (The inhalation... 1979), wykonanych w laboratoriach Shell Research, w

których badano efekty układowe (wątroba, nerka). Przyjmując proponowaną w tej pracy wartość LOAEL (1035 mg/m^3) oraz odpowiednie współczynniki niepewności, otrzymano wartość NDS DAA na poziomie 120 mg/m^3 . Autorzy dokumentacji nie proponują jednak przyjęcia tej wartości NDS z uwagi na to, że jedyną zmianą, zaobserwowaną po narażeniu na DAA o stężeniu 1035 mg/m^3 , było niewielkie zwiększenie się masy wątroby szczurów.

Podsumowując, autorzy tej dokumentacji proponują przyjęcie w Polsce wartości NDS DAA na poziomie 240 mg/m^3 . Ze względu na słabe działanie drażniące oraz działanie układowe DAA nie ustalono wartości NDSCh. Zaleca się oznakowanie związku literą I, co oznacza, że związek ma działanie drażniące.

POTRZEBY BADAWCZE

W dalszych badaniach należałoby się skoncentrować na rozpoznaniu wielkości aktualnie narażonej populacji, a także stopniu narażenia w polskim przemyśle i jego skutkach (badania epidemiologiczne). Ponadto, należy przeprowadzić badania toksykokinetyczne (wchłanianie, dystrybucja ustrojowa, metabolizm i kinetyka procesów metabolicznych).

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, skórę, wątrobę i układ nerwowy. Badania czynności wątroby, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, skórę, wątrobę i układ nerwowy. Badania czynności wątroby, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy.

Częstość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, skórę, wątrobę i układ nerwowy. Badanie czynności wątroby, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy.

U w a g a

Lekarz, przeprowadzający badanie profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin

następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, spojówki, skóra, wątroba, nerki oraz układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe zanikowe i przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne spojówek, przewlekłe choroby zapalne skóry, a także choroby, przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby i nerek oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach podczas trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i czas trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1998) Documentation of the threshold limit values (TLVs) for chemical substances and physical agents: biological exposure indices for 1998. OH, Cincinnati.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1999) Guide to occupational exposure values.

Albrecht W.N. (1982) Health hazard evaluation report. No HETA-82-085-1113. Japan Economic Institute of America, Washington, D.C., NIOSH, OH, Cincinnati [cyt. za: NIOSHTIC 1999].

Brooks T.M., Meyer A.L., Hudson D.H. (1988) The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis* 3(3), 227-232.

Browning E. (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam, Elsevier Publ. Comp., 389-292.

Carpenter C.P. i in. (1996) Chemical burns on the cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 29, 1363-1372 [cyt. za: IUCLID 1996].

CHEMINFO, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (1999).

Diacetone alkohol (1957) Industrial Hygiene Department, Shell Chemical Company, New York. *Industrial Hygiene Bulletin, Toxicity data sheet*, S.C., 57-84 [cyt. za: NIOSHTIC 1999].

Diacetone alkohol. Hazardous substance fact sheet right to know project (1996) New Jersey Department of Health and Senior Services, CN 368, Trenton, NJ 08625-0368, USA.

Dyrektywa Rady 67/548/EEC.

EEC study BCO-P assay (1992) Laboratoire National de la Santé [cyt. za: IUCLID 1996].

Encyclopaedia of occupational health and safety (1983). 3rd ed., vol. I. Switzerland, Geneva, International Labour Office.

Fielding M. i in. (1981) Organic pollutants in drinking water. TR-159, Water Res. Cent. 19 [cyt. za: HSDB 1999].

Grant W.M. (1962) Toxicology of the eye. 2nd ed. USA, Springfield, Charles C. Thomas Publisher 163 [cyt. za: IUCLID 1996].

Grant W.M. (1986) Toxicology of the eye. 3th ed. USA, Springfield, Charles C. Thomas Publisher 1028 [cyt. za: HSDB 1999].

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.

Hawley G.G. (1981) Condensed chemical dictionary. 10th ed. NY, Van Nostrand Reinhold, 316–317 [cyt. za: HSDB 1999].

HSDB, Hazardous substances data bank (1999) National Library of Medicine, Bethesda, Maryland.

IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (1996) [data sheet].

Keith H.M. (1931) The effect of diacetone alcohol on the liver of the rat. Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic. Vol. 6, 716–717 [cyt. za: ACGIH 1998; NIOSHTIC 1999].

Keith H.M. (1932) Effect of diacetone alcohol on the liver of the rat. Arch. Pathol. Lab. Med. 13, 707–712 [cyt. za: Browning 1965; NIOSHTIC 1999].

Keith H.M. (1932) Further studies of the control of experimentally produced convulsions. J. Pharmacol. Exp. Ther. 44(4), 449–455 [cyt. za: NIOSHTIC 1999].

Krasavage W.J., O'Donoghue J.L., Divincenzo G.D. (1981–1982) Ketons: 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone. [Red.] Patty's industrial hygiene and toxicology. [Red.] Clayton G.D., Clayton F.E. 3rd ed., vol. 2C. NY, Wiley 4754–4756.

Lande S.S. i in. (1978) Investigation of selected environmental contaminants: haloalkyl phosphates USEPA-560/2-76-007. NTIS PB257910, 83–126 [cyt. za: HSDB 1999].

Lewis R.J. (1993) Hawley's condensed chemical dictionary. 12th ed. New York, Van Nostrand.

Love J.R. (1981) Health hazard evaluation report. No. HETA-81-192-1028. Hillerich and Bradsby Company, Jeffersonville, Indiana. Hazard evaluations and technical assistance branch. NIOSH, OH, Cincinnati [cyt. za: NIOSHTIC 1999].

Lucas S.V. (1984) GC/MS Analysis of organics in drinking water concentrates and advanced treatment concentrated. Vol. 1., USEPA-600/1-84-020a. NTIS PB85-128221, 142 [cyt. za: HSDB 1999].

Marceleno T., Mallov J.S., Bierbaum P.J. (1974) Survey of premium finishes. In: Division of Field Studies and Clinical Investigations, NIOSH, OH, Cincinnati [cyt. za: NIOSHTIC 1999].

Nakamura H., Yamamoto T. (1983) The active part of the [6]-gingerol molecule in mutagenesis. Mutat. Res. 122, 87–94.

NIOSH (1997) The national occupational exposure survey (NOES) [cyt. za: HSDB 1999].

NIOSH (1997) Pocket guide to chemical hazards. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.

NIOSHTIC (1999) [Komputerowa baza danych bibliograficznych].

von Oettingen W.F. (1943) Aliphatic alcohols. Public. Health Bull. 281, 138 [cyt. za: ACGIH 1998].

Papa A.J. (1981) Kirk-othmer encyclopaedia chem. Tech. 3rd ed. New York, Wiley, 13, 912-915 [cyt. za: HSDB 1999].

Pryor P. (1981) Health hazard evaluation report. No. HHE-80-218-848. Ford Motor Company, San Jose, California. Hazard evaluations and technical assistance branch. NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services [cyt. za: NIOSHTIC 1999].

Rowe V.K., McCollister S.B. (1981-1982) Alkohols: 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone. [W:] Patty's industrial hygiene and toxicology. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton 3rd ed., vol. 2C. NY, Wiley 4658-4662.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia. DzU nr 105, poz. 671.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.

RTECS Scientific edition (1956) Vol. 45. J. Am. Pharm. Assoc. 669 [cyt. za: IUCLID 1996; RTECS].

RTECS (1959) Union carbide data sheet [cyt. za: IUCLUD 1996; RTECS 1999].

RTECS (1961) Shell Chemical Company [cyt. za: IUCLID 1996; Rowe, McCollister 1981-1982, RTECS 1999], [praca niepublikowana].

RTECS, Registry of toxic effects of chemical substances (1999) OH, Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.

Samimi B. (1982) Exposure to isophorone and other organic solvents in a screen printing plant. Am. Indust. Hyg. Assoc. J. 43(1), 43-48 [cyt. za: HSDB 1999].

Sharkawi M. i in. (1994) Pharmacodynamic and metabolic interactions between ethanol and two industrial solvents (methyl n-butyl ketone and methyl isobutyl ketone) and their principal metabolites in mice. Toxicology 94, 187-195.

Shell Chemical Corporation (1957) Ind. Hyg. Bull., Toxicity data sheet, Diacetone alcohol, 57-84.

The inhalation toxicity of diacetone alcohol following six weeks's exposure to rats (1979) Shell Research Ltd. [cyt. za: IUCLID 1996].

The Merck index - encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals (1989) [Red.] Budavari S. Rahway, New York, Merck and Co., Inc.

Silverman L., Schulte H.F., Firts W.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapours. J. Ind. Hyg. Toxicol. 28, 262-266 [cyt. za: Rowe, McCollister 1981-1982].

Smyth H.F., Carpenter C.P. (1948) Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol. 30, 63-68 [cyt. za: IUCLUD 1996; ACGIH 1998; CHEMINFO 1999].

The Merck index. (1983) 10th ed. [Red.] M. Windholz New York, Rahway 428-429.

The Merck index - encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals (1989) [Red.] S. Budavari. New York, Merck and Co., Inc. Rahway.

Walton D.C., Kehr E.F., Loevenhart A.S. (1928) A comparison of the pharmacological action of diacetone alcohol and acetone. J. Pharmacol. Exp. Ther. 33, 175–183 [cyt. za: ACGIH 1998; Browning 1965; IUCLID 1996].

WinSPIRS 4.0. Medline (1999) Diacetone alcohol.

von Scheele Ch. i in. (1976) Nephrotic syndrome due to subacute glomerulonephritis – association with hydrocarbon exposure? Acta Med. Scan. 200, 427–429.

Verschueren K. (1983) Handbook of environmental data of organic chemicals. 2nd ed. New York, Van Nostrand [cyt. za: HSDB 1999].

JERZY K. PIOTROWSKI, ELŻBIETA BRUCHAJZER

4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone

A b s t r a c t

4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone (diacetone alcohol, DAA) is a colourless, flammable liquid with a slight scent. Exposure to DAA can take place during its production and use.

Acute intoxication in humans has not been reported. DAA can have an irritating effect. Longterm exposure can evoke damage of the liver and kidneys. Medial lethal doses of DAA after intragastric administration were found in various animal species within the limits of $3950 \div 4700$ mg/kg suggesting low toxicity. A single exposure by inhalation in concentrations of 7125 to 9975 mg/m³ caused anxiety, irritation, catarrh, incitement, and sleepiness. Following exposure by inhalation for 6 weeks the value of NOAEL was set at 232 mg/m³. LOAEL was established at 1035 mg/m³, on the basis of a slight increase in the weight of the liver. Maximum effects exemplified by transient sleepiness, a slight decrease in body weight and a slight increase in the weight of the liver and kidneys were found following exposure to DAA of 4494 mg/m³.

DAA did not show mutagenic or clastogenic effects, or cancerogenic, embriotoxic, and teratogenic effects.

Ethyl alcohol intensified the depressive action on the central nervous system. This interaction also prolonged the action of ethanol.

The Threshold Limit Value (TLV) for DAA accepted by ACGIH was based on experiments on volunteers exposed to a range of DAA concentrations in the air. Following a 15-minute exposure to DAA in a concentration of 475 mg/m³ (100 ppm) the scent of DAA became unpleasant, and this concentration was accepted as LOAEL for the irritating effect. The value of TLV is proposed accepting the uncertainly factor of 2. A MAC equal to 240 mg/m³ was also accepted in other countries. In concentrations lower than 240 mg/m³ no toxic effects were apparent in workers of in the American industry.