

Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy

kwartalnik

Principles and Methods of Assessing the Working Environment

quarterly

Rok XVIII
Nr 1(31)

Warszawa
2002

CIOP 

CENTRALNY INSTYTUT OCHRONY PRACY

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
mgr ANNA KILANOWICZ
Akademia Medyczna
90-419 Łódź
al. Kościuszki 4

Heptan-3-on

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 95 mg/m³
NDSCh: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2000
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.06.2001

Heptan-3-on (EBK) jest bezbarwną, łatwo palną cieczą, o przyjemnym owocowym zapachu. Należy do siedmio-węglowych monoketonów alifatycznych. Znalazł zastosowanie w przemyśle chemicznym jako rozpuszczalnik żywic syntetycznych i poliwinylowych, wosków oraz nitrocelulozy. Stosowany jest również w przemyśle perfumeryjnym jako środek zapachowy, a także dodatek zapachowy w wyrobach piekarniczych i ciastkarskich.

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia zawodowego na EBK jest nieznaczne działanie drażniące na skórę, przy czym na podstawie wyników badań na ochotnikach nie wykazano działania uczulającego związku. U zwierząt doświadczalnych heptan-3-on wykazywał umiarkowane działanie drażniące na oczy, skórę i błonę śluzową górnych dróg oddechowych, bez działania uczulającego. Po 6-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na EBK o stężeniu 14010 mg/m³ obserwowano u szczurów objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy: ataksję oraz objawy skrajnego wyczerpania. Związek ten podawany szczurom wielokrotnie drogą dożyłkową w dawce 2000 mg/kg m.c. powodował nieznaczną aksonopatię, obejmującą neurony obwodowe i rdzeń kręgowy. Objawów działania neurotoksycznego nie obserwowano jednak u szczurów pojęonych roztworem EBK przez 120 dni, a także narażanych drogą inhalacyjną przez 24 tygodnie na EBK o stężeniu 3269 mg/m³.

Brak jest danych dotyczących skutków odległych narażenia na heptan-3-on.

Za efekt krytyczny, jak również podstawę do ustalenia wartości NDS narażenia na pary EBK, można przyjąć działanie neurotoksyczne związku. Po narażeniu przez 24 tygodnie na EBK o stężeniu 3269 mg/m³ nie obserwowano działania neurotoksycznego i drażniącego związku ani toksyczności narządowej i dlatego stężenie to

* Wartości normatywu zostały przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN i wnioskowane do wprowadzenia do rozporządzenia Ministra Pracy i Polityki Społecznej dotyczącej wartości NDS i NDN.

Metodę oznaczania stężenia heptan-3-onu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w "Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy" 2000, nr 3 (25).

przyjęto za wartość LOAEL. U badanych zwierząt wystąpił natomiast znamieny statystycznie spadek liczby leukocytów o 60% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Po zastosowaniu łącznego współczynnika niepewności równego 32, wyliczona wartość NDS wynosi 102,2 mg/m³. Wartość ta jest nieco większa od wartości NDS przyjętej w Unii Europejskiej na poziomie 95 mg/m³.

Proponujemy przyjęcie takiej samej wartości NDS heptan-3-onu, jaka obowiązuje w Unii.

Zaproponowane wartości powinny zabezpieczyć pracowników narażonych na pary EBK przed potencjalnym działaniem neurotoksycznym związku.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSC i DSB heptan-3-onu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH, 1998; 1999; HSDB, 1999):

– nazwa chemiczna	heptan-3-on
– wzór chemiczny	C ₇ H ₁₄ O
– wzór strukturalny	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$
– nazwa w rejestrze CAS	3-heptanone, ethyl buthyl ketone
– numer w rejestrze CAS	106-35-4
– synonimy:	buthyl-ethyl-ketone; EBK; 3-heptanone; heptan-3-one; <i>N</i> -butyl ethyl ketone; aethylbutylketone; ethylbutylcetone; ethyl-butyl-ketone; heptan-3-on; keton butylowoetylowy.

Oznakowanie związku zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. w sprawie substancji chemicznych stanowiących zagrożenie dla zdrowia lub życia: X_i – substancja drażniąca, X_n – substancja szkodliwa, R 10 – substancja łatwo palna, R 20/36 – działa drażniąco na oczy i jest szkodliwa w razie narażenia drogą oddechową.

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH, 1999; NIOSH, 1990; Cheminfo, 1998; DUTCH Exp..., 1990; HSDB, 1999):

– postać i wygląd	przezroczysta, bezbarwna, łatwo palna ciecz o charakterystycznym owocowym zapachu (zapach banana lub melona)
– masa cząsteczkowa	114,19
– temperatura topnienia	-39 °C
– temperatura wrzenia	147,3 °C (1013 hPa)
– temperatura zapłonu	46,11 °C (otwarty tygiel); 37 °C (zamknięty tygiel)
– gęstość w temp. 20 °C (woda = 1)	0,818
– gęstość pary względem powietrza	3,93 (powietrze = 1)

- prężność pary (w temp 20 °C)	4,0 mmHg (0,53 kPa)
- stężenie pary nasyconej	ok. 8648 mg/m ³ (1840 ppm) w temp. 25 °C
- współczynnik podziału n-oktanol-woda	log P _{ow} = 1,98
- rozpuszczalność w wodzie	słabo rozpuszczalny (0,43% wag w temp 20 °C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	miesza się we wszystkich proporcjach z alko- holem etylowym i eterem etylowym oraz in- nymi rozpuszczalnikami organicznymi
- granica wybuchowości	1,4% – dolna i 8,8% – górna
- próg zapłonu	0,84 mg/m ³
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 1013 hPa):	1 ppm ≈ 4,67 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,21 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (HSDB, 1999; ACGIH, 1999)

Heptan-3-on (EBK) jest otrzymywany na drodze hydratacji heptan-3-ynu (*Arctanders*, 1969, cyt. za ACGIH). EBK jest stosowany w przemyśle perfumeryjnym jako środek zapachowy mydeł, kremów, perfum oraz lakierów do włosów, a w przemyśle chemicznym jako rozpuszczalnik żywic syntetycznych, wosków, powłok metali, nitrocelulozy i żywic poliwinylowych (*Furia, Bellanca*, 1975, cyt. za ACGIH).

Związek ten znalazł także zastosowanie jako dodatek zapachowy w artykułach żywnościowych (np. lodach). Występuje ponadto w wyrobach piekarniczych (np. w chlebie), a także w różnych wypiekach cukierniczych (*Gaunt i in.*, 1972; HSDB, 1999; ACGIH, 1999). Brak danych dotyczących narażenia zawodowego na heptan-3-on w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Brak jest danych w dostępnej literaturze opisujących przypadki ostrego zatrucia heptan-3-onem u ludzi. U osób, mających zawodowy kontakt dermalny z EBK, po upływie 48 h nie obserwowano na skórze działania drażniącego i uczulającego związku (*Krasavage i in.*, 1982, cyt. za ACGIH, 1999). Po narażeniu drogą pokarmową na EBK opisano przypadki podrażnienia układu pokarmowego, objawiające się bólami brzucha i biegunką, natomiast po narażeniu drogą inhalacyjną obserwowano objawy działania narkotycznego na OUN, a także działanie drażniące na układ oddechowy (kaszel oraz przypadki zapalenia oskrzeli lub płuc), (NIOSH, 1997).

W przypadku narażenia ostrego na EBK u ludzi drogą inhalacyjną obserwowano następujące objawy: łagodne podrażnienie oczu i skóry, silne bóle głowy, nudności, wymioty, ospałość, zawroty głowy, objawy ogólnego zatrucia, zaburzenie koordynacji ruchu oraz zaburzenie świadomości i pamięci. Brak jest danych dotyczących stężeń, powodujących wystąpienie wyżej opisanych skutków, nie ma również pewności, że osoby te były narażone tylko na EBK, a nie na mieszaniny różnych ketonów alifatycznych.

W teście uczuleniowym z adjuwantem *Freunda*, przeprowadzonym na 25 ochotnikach, nie wykazano działania uczulającego EBK jako 4-procentowego roztworu w wazelinie (*Kra-savage i in.*, 1982, cyt. za ACGIH, 1999).

W NIOSH (1997) ustalono wartość stężenia IDLH, które bezpośrednio zagraża zdrowiu i życiu, na poziomie 4670 mg/m^3 (1000 ppm).

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

Z piśmiennictwa wynika, że głównym skutkiem długotrwałego narażenia zawodowego na heptan-3-on jest działanie drażniące na skórę, objawiające się jej wysuszeniem, co w konsekwencji może prowadzić do zapalenia skóry (*Genium*, 1994, cyt. za OSHA, 1999). Opisane jest także działanie drażniące jego par na błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz podrażnienie oczu, objawiające się ich zaczerwienieniem. Brak jest danych dotyczących stężeń EBK.

Autorzy niektórych doniesień sugerują, że EBK, jak i inne ketony alifatyczne o dużych stężeniach (brak informacji o wielkości podanych stężeń), może powodować działanie narkotyczne na OUN, objawiające się: bólami głowy, zaburzeniami koordynacji i pamięci, a także ospałością i mdłościami. Nie ma jednak pewności, że za te skutki jest odpowiedzialny EBK, występujący najczęściej w mieszaninach wraz z innymi ketonami alifatycznymi (*Genium*, 1994, cyt. za OSHA, 1999). Nie ma informacji dotyczących przewlekłego narażenia na EBK u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących wyników badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości stężeń i dawek letalnych EBK dla różnych gatunków zwierząt doświadczalnych umieszczono w tabeli 1. Wyznaczona wartość medialnej dawki letalnej po żołądkowym podaniu szczurom wynosi 2760 mg/kg m.c. , natomiast wartość DL_{50} dla królików po aplikacji na skórę wynosi 16390 mg/kg mc ($> 20 \text{ ml/kg mc}$), (RTECS, 2000; ACGIH, 1999).

Tabela 1.
Wartości stężeń i dawek letalnych EBK

Badany gatunek	Droga podania	LD_{50} , mg/kg mc	Piśmiennictwo
Szczury	dożołądkowo	2760 mg/kg mc	HSDB, 1999
Króliki	na skórę	$> 20 \text{ ml/kg/24 h}$ (16390 mg/kg/24 h)	HSDB, 1999
Szczury	inhalacyjnie	$LC_{100} : 18680 \text{ mg/m}^3 / 4 \text{ h}$	RTECS, 1999

Ostre inhalacyjne narażenie szczurów na heptan-3-on było badane na poziomie trzech stężeń: 9340 (2000 ppm); 14010 (3000 ppm) oraz 18680 mg/m^3 (4000 ppm), przy czym nara-

żenie na heptan-3-on o stężeniu 9340 mg/m^3 (2000 ppm) nie powodowało przypadków śmiertelnych, natomiast o stężeniu 18680 mg/m^3 (4000 ppm) spowodowało śmierć wszystkich szczurów. Po 6-godzinym narażeniu inhalacyjnym na EBK o stężeniu 14010 mg/m^3 (3000 ppm) obserwowano u szczurów objawy depresyjnego działania na OUN: ataksję oraz objawy skrajnego wyczerpania (HSDB, 1998). Związek w dużych dawkach przy narażeniu inhalacyjnym może powodować śmierć zwierząt w wyniku niewydolności oddechowej, która jest następstwem depresyjnego działania tego związku na ośrodkowy układ nerwowy.

Heptan-3-on wykazuje umiarkowane działanie drażniące na oczy, skórę oraz błony śluzowe górnych dróg oddechowych szczurów i królików. Działanie łagodnie drażniące na oczy królików występuje według jednych autorów po podaniu 100 mg, zaś według innych – po podaniu 500 mg (RTECS, 2000). Umiarkowane działanie drażniące na skórę u królików obserwowano po 24 h po dawce 500 mg (RTECS, 2000).

Nie wykazano jednak działania uczulającego związku u świnek morskich. Heptan-3-on jest związkiem o stosunkowo małej toksyczności ostrej.

Toksyczność przewlekła

W tabeli 2. przedstawiono skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na heptan-3-on po wielokrotnym podaniu.

Z danych literaturowych wynika, że EBK po wielokrotnym podaniu drogą dożołądkową wykazuje działanie neurotoksyczne u szczurów. Pierwsze objawy działania neurotoksycznego i narkotycznego u szczurów obserwowano w trzecim tygodniu doświadczenia, po podaniu dożołądkowym dawki $2000 \text{ mg/kg m.c./dzień}$. U szczurów obserwowano nieznaczną aksonopatię, objawiającą się znacznym obrzękiem aksonów i rozrostem neurofilamentów. Zmiany te obejmowały neurony nerwów obwodowych i rdzeń kręgowy (O'Donoghue i in., 1984). Objawów klinicznych neurotoksyczności nie zaobserwowano jednak u szczurów pojęnych 1-procentowym roztworem wodnym EBK przez 120 dni (1000 mg/kg) oraz narażonych drogą inhalacyjną przez 24 tygodnie na EBK o stężeniu 3269 mg/m^3 (700 ppm), (Horman i Maronpont, 1978; Katz i in., 1980). Po narażeniu na związek o stężeniu 3269 mg/m^3 nie obserwowano wystąpienia działania neurotoksycznego i toksyczności narządowej oraz nie odnotowano zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych. Zaobserwowano jednak znamienne statystycznie spadek liczby białych krwinek (o 60% w stosunku do zwierząt z grupy kontroli). Na tej podstawie przyjęto stężenie 3269 mg/m^3 za wartość LOAEL.

We wszystkich wynikach opisanych badań nie stwierdzono zmian histopatologicznych narządów wewnętrznych. U szczurów narażonych przez 120 dni na EBK w wodzie do picia zaobserwowano statystycznie znamienne spadek masy ciała oraz masy nerek. U szczurów narażonych drogą inhalacyjną na związek o stężeniu 3269 mg/m^3 przez 164 dni, zaobserwowano znamienne statystycznie spadek liczby białych krwinek (Katz i in., 1980).

Tabela 2.

Toksyčność przewleklej EBK dla różnych gatunków zwierząt

Badany gatunek	Droga podania	Dawka (stężenie)	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury, świnki morskie	inhalacyjnie	1868 i 2335 mg/m ³ 6 godzin/ dzień przez 10 dni	po obu dawkach obserwowano objawy działania drażniącego na oczy (łzawienie) u świnek morskich i nastroszenie sierści u szczurów; brak zmian histopatologicznych w wątrobie, płucach i nerkach u obu gatunków	Patty`s., 1981-1982, cyt. za HSDB, 1999
Szczury – samce	inhalacyjnie	3269 mg/m ³ , 72 h /tydzień (2 · 20 h i 2 · 16 h) przez 24 tygodnie (164 dni)	brak objawów działania neurotoksycznego i toksyczności narządowej; znamienny statystycznie spadek liczby białych krwinek (o 60% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej); brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych; wartość LOAEL = 3269 mg/m ³	Katz i in., 1980
Szczury – samce	dożołądkowo	250; 500; 1000; 2000 i 4000 mg/kg m.c./ 5 dni /tydzień przez 14 tygodni (98 dni)	po podaniu dawki 1000 mg/kg EBK nie obserwowano działania neurotoksycznego; po podaniu dawki 2000 mg/kg obserwowano aksonopatię, manifestującą się znacznym obrzękiem aksonów i rozrostem neurofiliamentów (zwyrodnienie neurofibrilarne aksonu) – zmiany te obejmowały neurony obwodowe, a także rdzeń kręgowy; po podaniu dawki 4000 mg/kg wszystkie zwierzęta padły	O'Donoghue i in., 1984
Szczury – samce	z wodą do picia	1-procentowy roztwór EBK 1000 mg/kg m.c. przez 120 dni	brak objawów działania neurotoksycznego; obniżenie masy ciała oraz masy nerek w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej	Homan i Maronpot, 1978

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Działanie rakotwórcze

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Wpływ na rozrodczość

Ze względu na fakt, że inne ketony alifatyczne mogą wywoływać, między innymi, atrofię jąder przeprowadzono badania na szczurach (samcach) narażanych drogą inhalacyjną na EBK o stężeniu 3269 mg/m³ (łącznie 88 ekspozycji) przez 164 dni. Na podstawie wyników badań nie stwierdzono ewidentnych cech atrofii jąder (*O'Donoghue i in.*, 1984).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

EBK może wchłaniać się do organizmu z przewodu pokarmowego, przez skórę oraz drogi oddechowe (nie ma jednak podanych danych ilościowych). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono także danych ilościowych dotyczących rozmieszczenia tego związku w ustroju.

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm EBK do neurotoksycznych diketonów był badany na samcach szczurów Charles River narażanych zarówno drogą inhalacyjną, jak i pokarmową.

Podczas badań inhalacyjnych szczury były narażone na EBK o stężeniu 3269 mg/m³ (700 ppm) 72 h/tydzień/przez 24 tygodnie. W surowicy szczurów po 4 ekspozycjach zidentyfikowano, obok niezmienionego związku heptano-2,5-dion – metabolit o udowodnionym działaniu neurotoksycznym oraz 6-hydroksy-3-heptanon (*Katz i in.*, 1980). Obecność tego ostatniego metabolitu wykazano również w moczu szczurów narażanych na EBK (*Di Vincenzo i in.*, 1982).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez innych autorów, którzy badali metabolizm EBK na szczurach narażonych drogą pokarmową w dawkach 1000 mg/kg m.c. lub 2000 mg/kg m.c. (5 dni/tydzień przez 14 tygodni), wynika, że głównymi metabolitami zidentyfikowanymi w moczu, po 48 h od chwili podania badanego związku, były: hexano-2,5-dion oraz heptano-2,5-dion (*O'Donoghue i in.*, 1984).

Na podstawie zidentyfikowanych przez autorów tych badań metabolitów można przypuszczać, że metabolizm EBK przebiega przez redukcję do drugorzędowego alkoholu, a następnie ulega utlenianiu (ω-1-oksydacja) do hydroksyketonu, który pod wpływem monooksy-

genaz wątrobowych ulega dalszemu utlenieniu do heptano-2,5-dionu. Metabolit ten jest uważany za związek neurotoksyczny (Browning, 1965; Sanz i in., 1995).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania neurotoksycznego EBK jest związany z przemianą tego związku do neurotoksycznego metabolitu heptano-2,5-dionu. Stężenie tego metabolitu w surowicy krwi szczurów, narażanych na EBK o stężeniu 3269 mg/m^3 , wynosiło około $7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ i było prawie 10 razy większe niż stężenie niezmienionego związku. Neurotoksyczne właściwości syntetycznego heptano-2,5-dionu wykazano na podstawie wyników badań na szczurach (Katz i in., 1980).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Z dostępnych danych literaturowych wynika, że metyloetyloketon (MEK) potęguje działanie neurotoksyczne EBK. Narażenie inhalacyjne szczurów na mieszaninę 2 ketonów: MEK o stężeniu 700 ppm lub 1400 ppm i EBK o stężeniu 700 ppm spowodowało istotny wzrost (ok. 2,5-krotny) stężenie w surowicy i moczu 2,5-heptanodionu, metabolitu o udowodnionym działaniu neurotoksycznym. Na podstawie tych danych można przypuszczać, że MEK potęguje neurotoksyczność EBK przez stymulowanie metabolizmu do neurotoksycznych metabolitów (O'Donoghue i in., 1984).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Zależność typu dawka-efekt stwierdzono na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach przez O'Donoghue i in. (1984). Zwierzęta otrzymywały EBK drogą dożołądkową, w dawkach: 250; 500; 1000; 2000 i 4000 mg/kg m.c., 5 dni w tygodniu przez 14 tygodni (tab. 2.). Po podaniu dawki 1000 mg/kg m.c. EBK i dawek mniejszych nie obserwowano działania neurotoksycznego związku, natomiast dawka 2000 mg/kg EBK powodowała aksonopatię, obejmującą neurony nerwów obwodowych i rdzeń kręgowy. Po podaniu największej dawki EBK (4000 mg/kg) wszystkie zwierzęta padły (O'Donoghue i in., 1984).

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

Istniejące wartości NDS w innych państwach

Wartość NDS heptan-3-onu, obowiązująca we wszystkich państwach wymienionych w tabeli 3., wynosi 230 mg/m^3 . Jedynie w Unii Europejskiej przyjęto mniejszą wartość, wynoszącą 95 mg/m^3 . W Polsce wartość NDS dla EBK nie została dotychczas ustalona (tab. 4).

W niektórych państwach wprowadzono również wartość NDSch lub jej odpowiednik (Stel), która wynosi 350 mg/m^3 . Za główne efekty działania toksycznego, będące podstawą przyjętej przez ACGIH wartości NDS, przyjęto działanie narkotyczne, a także działanie draż-

niące na oczy oraz silne wysuszenie skóry. Ze względu na ograniczone dane, dotyczące eksperymentów inhalacyjnych, wartość NDS na poziomie 230 mg/m^3 zaproponowano przez analogię do innych ketonów. W komentarzu uznano, że obserwowane u gryzoni objawy działania neurotoksycznego EBK występują przy tak dużych dawkach, że realne zagrożenie jest bardzo małe (ACGIH, 1999).

Tabela 3.

Wartości normatywów higienicznych heptan-3-on (EBK) w różnych państwach (RTECS, 1999; TLV_S ..., 1999; European Commission., 96/94)

Państwo	NDS, mg/m^3 (ppm)	NDSch, mg/m^3 (ppm)
USA:		
- ACGIH, 1998	234 (50)	350 (75)
- NIOSH	230 (50)	—
Australia	230 (50)	—
Austria (MAK)	230 (50)	—
Belgia	234 (50)	—
Dania	230 (50)	—
Finlandia	230 (50)	345 (75)
Szwajcaria	230 (50)	—
Wielka Brytania	230 (50)	345 (75)
Rosja	230 (50)	—
Polska	brak	brak
Unia Europejska	95(20)	—

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych ketonów alifatycznych w wykazie NDS w Polsce

Keton alifatyczny	NDS, mg/m^3 (ppm)	NDSch, mg/m^3 (ppm)	Efekt krytyczny
2,6-Dimetyloheptan-4-on (diizobutyloketon)	150 (25)	300 (50)	działanie drażniące
Heksan-2-on (metylo-n-butyloketon)	10 (2,5)	50 (12,5)	działanie narkotyczne
Aceton	600 (250)	1800 (750)	działanie drażniące
Butan-2-on (metyloetyloketon)	200 (67)	850 (283)	brak dokumentacji
4-Metylopentan-2-on (metyloizobutyloketon)	200 (50)	300 (75)	brak dokumentacji
Pentan-2-on (metylopropyloketon)	100 (28,6)	800 (229)	brak dokumentacji
5-Metyloheptan-3-on	50 (10)	100 (20)	działanie drażniące

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach (samcach), narażanych drogą inhalacyjną na EBK o stężeniu 3269 mg/m^3 przez 24 tygodnie (164 dni), nie wykazano działania neurotoksycznego związku ani toksyczności narządowej. Nie obserwowano również działania drażniącego. U badanych zwierząt wystąpił jedynie znamieny statystycznie spadek liczby leukocytów o 60% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Wartość LOAEL określono na poziomie 3269 mg/m^3 . Przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- a) współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi – 2,
- b) różnice międzygatunkowe – 2,
- c) przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych – 2,
- d) przyjęcie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL – 2,
- e) współczynnik modyfikacyjny (ocena eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych) – 2.

Podstawiając do wzoru, obliczamy wartość NDS:

$$\text{NDS} = \frac{3269 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2} = \frac{3269}{32} = 102,2 \text{ mg/m}^3.$$

Wyliczona wartość NDS, wynosząca $102,2 \text{ mg/m}^3$, jest nieco większa od wartości NDS przyjętej w Unii Europejskiej na poziomie 95 mg/m^3 . Proponujemy przyjęcie w Polsce takiej samej wartości NDS heptan-3-onu.

Zaproponowana wartość powinna zabezpieczyć pracowników narażonych na pary heptan-3-onu przed potencjalnym działaniem neurotoksycznym związku.

Nie ma podstaw uzasadniających przyjęcie wartości NDSch i DSB heptan-3-onu.

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 i obwodowy układ nerwowy.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, skórę i obwodowy układ nerwowy.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, skórę, spojówki i obwodowy układ nerwowy.

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 i osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, spojówki, skóra i obwodowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe, zanikowe i przerostowe zapalenia górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne spojówek, przewlekłe choroby zapalne skóry oraz choroby obwodowego układu nerwowego (polineuropatia).

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

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (1998) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Ethyl buthyl ketone. 6th ed., 941-2.
- ACGIH (1999) Guide to occupational exposure values. ACGIH, Cincinnati, USA.
- Arctander S. (1969) Perfume and flavor chemicals. Aroma Chemicals. S. Arctander, Montclair. vol. 1, No. 1173. NJ.
- Browning E. (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. London, Elsevier, p. 433.
- CHEMINFO, d'base (luty 1998) Canadian Center for Occupational Health and Safety.
- Di Vincenzo G.D. i in. (1982) Possible role of metabolism in 5-nonanone neurotoxicity. Neurotoxicology 3, 55-63.
- Duth Expert Committee for Occupational Standards. Health based recommended occupational exposure limits for 7/8 – carbon chain aliphatic monoketones: 2-heptone, 3-heptanone, ethylamylketone, methylisoamylketone (1990) Directorate General of Labour, the Netherlands, RA 14/90.
- Fenaroli's handbook of flavor ingredients (1975) [Red.] Furia T.E., Bellanca N. 2nd ed., vol.1. CRC Press, Cleveland, OH, p. 233.
- Gaunt I.F. (1994) Short-term toxicity of methyl amyl ketone in rats. Food-Cosmet-Toxicol; 10,(5): 625-36, 11. Genium. Material safety data sheet. No. 306. Scenectady. NY, Genium Publishing Corporation, cyt. za OSHA, 1999.

Homan E.R., Maronpot R.R.. (1978) Neurotoxic evaluation of some aliphatic ketones; Carnagiemellon Institute of Research, Chemical Hygiene Fellowship, Pittsburgh, Pennsylvania, Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 45, 312.

HSDB, d'base (grudzień 1999).

INCHEM, d'base (1998). Pocket guide on CD-ROM. NIOSH, Tomes.

Katz G.V. i in. (1980) Comparative neurotoxicity and metabolism of ethyl-n-butyl ketone and methyl-n-butyl ketone in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52, 153-158.

Krasavage W.J., O'Donoghue J.L., DiVincenzo G.D. (1982) Ketones. W: Patty's industrial hygiene and toxicology. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, John Wiley & Sons, 3rd rev. ed., vol. 2C, Toxicology, pp. 476-4763,.

NIOSH (1997) Pocket guide, (TM) on CD-ROM. 5-Methyl-3-heptanone. Micromedex Inc., v.33.

Occupational exposure limits. European Commission, 1998.

O'Donoghue J.L. i in. (1984) Further studies in ketone neurotoxicity and interactions. Toxicol. Appl. Pharmacol. 72: 201-209.

OSHA, d'base (1999) Occupational Safety & Health Administration U.S. Department of Labour.

Patty's industrial hygiene and toxicology (1994) [Red.] Clayton G.D., Clayton F.E.

4th ed. New York, John Wiley & Sons Inc., 1993-1994, cyt. za HSDB.

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

RTECS, d'base (luty 1999).

Sanz P. i in. (1995) In vitro quantitative structure – activity relationship assessment of pyrole adducts production by γ -diketone – forming neurotoxicity solvents. Toxic. in Vitro, v.9(5), 783-787.

The MERCK index (1989) An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11 ed. MERCK&Co., Inc, Rahway N.J., USA.

TLVs and BEIs (1999) Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices Cincinnati OH.

ANDRZEJ SAPOTA, ANNA KILANOWICZ

3-Heptanone

Abstract

Heptan-3-on (EBK) is a clear, flammable liquid with a pleasant fruit odour. It belongs to 7-carbonic aliphatic monoketones and is used in chemical industry as synthetic and polyamide resins, waxes and a nitrocellulose solvent. EBK is also used in the perfume industry as an odorant and odorizing additive in confectionery and baking goods.

The main effect of long-term occupational exposure to EBK is slight irritating skin action, but on the basis of the results of investigations it does not demonstrate allergic action. In laboratory animals heptan-3-on showed a mild irritating effect on eyes, the skin and upper airways mucosa without allergic action. After 6-hour inhalatory exposure to EBK of 14010 mg/m³ concentration, symptoms of a depressive effect on CNS, ataxia and symptoms of exhaustion were observed in rats. EBK administered repeatedly intragastrically to rats in a dose of 2000 mg/kg b.m.

caused slight axonopathy comprising peripheral neurons and the spinal cord. However, symptoms of neurotoxic action were not observed in rats drinking EBK solution for 12 days and in those exposed to EBK of 3269 mg/m^3 concentration for 24 weeks. There are no data concerning late outcome of the effect of exposure to EBK.

Neurotoxic action of the compound may be regarded as a critical effect as well as a basis for determining a MAC (TWA) value for exposure to EBK vapours. After 24-week exposure to EBK of 3269 mg/m^3 concentration neither neurotoxic and irritating action nor organ toxicity were observed and that is why this concentration was accepted as a LOAEL value. However, a statistically significant decrease of leucocytes (by 60%) was observed in the investigated animals as compared to the control group.

After application of a total uncertainty coefficient = 32, the calculated MAC value is 102.2 mg/m^3 . This value is slightly greater than the MAC value accepted in the European Union (95 mg/m^3). We suggest accepting the same heptan-3-on MAC value as that in force in the European Union. The suggested values should protect employees exposed to EBK vapours against potential neurotoxic action of the compound.

There is no basis for establishing heptan-3-on MAC (STEL) and BEI values.