

Pentan-1-ol i jego izomery: pentan-2-ol, pentan-3-ol, 2-metylobutan-1-ol, 3-metylobutan-2-ol, 2-metylobutan-2-ol, 2,2-dimetylopropan-1-ol

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

Pentan-1-ol and its isomers: pentan-2-ol, pentan-3-ol, 2-methylbutan-1-ol, 3-methylbutan-2-ol, 2-methylbutan-2-ol, 2,2-dimethylpropan-1-ol

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr MAŁGORZATA KUCHARSKA

<https://orcid.org/0000-0003-0256-5091>

e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl

dr hab. n. med. ANNA KILANOWICZ, prof. UM

<https://orcid.org/0000-0001-6261-0769>

e-mail: anna.kilanowicz@umed.lodz.pl

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Poland

NDS	75 mg/m ³
NDSch	150 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

I substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.06.2019 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.12.2019 r.

Streszczenie

Pentanol to alifatyczny nasycony alkohol monohydroksylowy (C₅H₁₁OH), który ma osiem izomerów położeniowych. Cztery z nich są alkoholami I-rzędowymi, trzy – II-rzędowymi, jeden – III-rzędowym. W normalnych warunkach pentanole (alkohole amyłowe) są bezbarwnymi, łatwopalnymi cieczami, poza 2,2-dimetylopropan-1-olem,

¹ Wartości NDS i NDSch pentan-1-olu zostały w dniu 16.12.2019 r. przyjęte na 94. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 110) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

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

który jest krystalicznym ciałem stałym. Pary alkoholi mogą tworzyć mieszaniny wybuchowe z powietrzem. Alkohole pentytowe są stosowane jako rozpuszczalniki: lakierów, żywic, gum, a także w przetwórstwie tworzyw sztucznych i ropy naftowej. Służą również do produkcji syntetycznych środków aromatyzujących oraz jako surowce do produkcji preparatów farmaceutycznych.

Główną drogą wchłaniania pentanolu w warunkach narażenia zawodowego są drogi oddechowe. Działają one drażniąco na: układ oddechowy, skórę i oczy zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. U ludzi, szczególnie z nietolerancją na niższe alkohole (etanol), izomery pentanolu powodowały podrażnienie skóry. Narażenie zwierząt drogą dermalną przy długotrwałej aplikacji powodowało poważne podrażnienie z rumieniem, atonią, aż do martwicy.

W organizmie izomery pentanolu mogą być utleniane lub sprzęgane z kwasem glukuronowym, przy czym alkohole I-rzędowe są metabolizowane głównie do odpowiednich aldehydów, a następnie kwasów, alkohole II-rzędowe są częściowo utleniane do odpowiednich ketonów, a w dużej części glukuronidowane, zaś alkohol III-rzędowy (2-metylo-2-butanol) nie może tworzyć aldehydu i ketonu, dlatego jest wydalany z moczem w niezmienionej postaci jako glukuronid. Mechanizm działania toksycznego pentanolu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że krytycznym skutkiem narażenia na pentan-1-ol i jego izomery jest działanie drażniące. Wartość NDS dla pentanolu wyliczono z wartości RD_{50} wyznaczonej w badaniach na myszach, co daje wartość 75 mg/m^3 . W celu zabezpieczenia pracowników przed narażeniem na pikowe stężenia pentanolu zaproponowano wartość chwilową (NDSCh) na poziomie dwukrotnej wartości NDS, czyli 150 mg/m^3 . Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla pentan-1-olu i jego izomerów wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na działanie drażniące substancję oznakowano literą „I” (substancja o działaniu drażniącym).

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym pentan-1-olu i jego izomerów na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, a z uwagi na to, że skutki układowe obserwowano przy narażeniu na znacznie większe stężenia/dawki, także przed działaniem układowym.

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: pentan-1-ol i jego izomery, alkohole amylowe, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Pentanol is an aliphatic saturated monohydroxyl alcohol ($C_5H_{11}OH$) with eight positional isomers. Four of them are primary alcohols, three – secondary, one – tertiary. Under normal conditions, pentanols (amyl alcohols) are colorless, flammable liquids, except for 2,2-dimethylpropan-1-ol, which is a crystalline solid. They are flammable and their vapors may form an explosive mixture with air. Amyl alcohols are used as solvents for varnishes, resins, rubbers, as well as in the processing of plastics and petroleum. They are also used for the production of synthetic flavorings and as raw materials for the production of pharmaceutical preparations. Under occupational exposure conditions, the respiratory tract is the main absorption route of pentanols. They are irritating to the respiratory system, skin and eyes of both animals and humans. In humans, especially those intolerant to lower alcohols (ethanol), pentanol isomers caused skin irritation. Its prolonged dermal application in animals caused severe irritation with erythema, atony, and also necrosis. In the body, pentanols isomers can be oxidized or conjugated with glucuronic acid. Primary alcohols are metabolized mainly to the corresponding aldehydes, followed by acids, secondary alcohols are partially oxidized to the corresponding ketones or largely glucuronidated. Tertiary alcohol (2-methyl-2-butanol) cannot form aldehyde and ketone; therefore, it is excreted unchanged in the urine as a glucuronide. The mechanism of pentanol toxicity has not been fully elucidated. Based on the results of experimental animal studies, it was shown that the critical effect of exposure to pentan-1-ol and its isomers is an irritation. The MAC value for pentanols was calculated on the basis of the RD_{50} value determined in mouse studies which gives an MAC-TWA value of 75 mg/m^3 . In order to protect workers against exposure to peak concentrations of pentanols, the values of the maximum admissible instantaneous concentration (MAC-STEL) was set as a double of the MAC value, i.e., 150 mg/m^3 . There are no substantive grounds to determine the value of admissible concentration in biological material (BEI) for pentan-1-ol and its isomers. Because of the irritating effect, the substance has been marked with the letter “I” (irritant). The proposed values of hygienic thresholds should protect workers against irritating effects of pentan-1-ol and its isomers to the eyes and mucous membranes of the upper respiratory tract, and due to the fact that systemic effects were observed at exposure to much higher concentrations/doses, also against systemic effects. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: pentan-1-ol and its isomers, amyl alcohols, toxicity, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Pentanol to alifatyczny nasycony alkohol monohydrosylowy o pięciu atomach węgla (C₅H₁₁OH), który ma osiem izomerów położeniowych. Cztery z nich są alkoholami I-rzędowymi, trzy – II-rzędowymi, jeden – III-rzędowym. Izomery pentanolu o prostym łańcuchu alifatycznym to: pentan-1-ol, pentan-2-ol, pentan-3-ol, pozostałe izomery to alkohole rozgałęzione. Część pentanoli (pentan-2-ol, 2-metylobutan-1-ol, 3-metylobutan-2-ol) ma centrum chiralności, dlatego występują w postaci izomerów optycznie czynnych. W tabeli 2. zestawiono ogólne informacje na temat wszystkich izomerów.

Niniejsza dokumentacja dotyczy izomerów pentanolu z wyłączeniem 3-metylobutan-1-olu,

dla którego takie informacje zostały już opracowane (Pakulska, Czerczak 2019).

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1-1355 z późn. zm.) zharmonizowaną klasyfikację mają 2-metylobutan-2-ol (tert-pentanol) oraz pentanol – izomery. Pozostałe izomery (poza tert-pentanolem) podlegają zatem klasyfikacji i oznakowaniu jako izomery pentanolu. Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.
Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie izomerów pentanolu (C₅H₁₁OH) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer indeksowy	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
		klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj		
Pentanol isomers	603-006-00-7	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4* STOT SE 3	H226 H332 H335	GHS02 GHS07 Wng	H226 H332 H335 EUH066		C
2-Methylbutan-2-ol; tert-pentanol	603-007-00-2	Flam. Liq. 2 Acute Tox. 4* STOT SE 3 Skin Irrit. 2	H225 H332 H335 H315	GHS02 GHS07 Dgr	H225 H332 H335 H315		

Objaśnienia:
Flam. Liq. 2 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria zagrożenia 2.
Flam. Liq. 3 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria zagrożenia 3.
Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.
STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe.
Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary.
H226 – łatwopalna ciecz i pary.
H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.
H315 – działa drażniąco na skórę.
H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
* – minimum klasyfikacji dla danej kategorii.
Uwaga C – niektóre związki organiczne mogą być wprowadzane do obrotu albo w postaci określonej formy izomerycznej, albo jako mieszanina kilku izomerów. W tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie, czy substancja jest określonym izomerem właściwym, czy mieszaniną izomerów.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Uwaga”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Informacje zamieszczone na stronie ECHA wskazują na uzupełnianą przez zgłaszających do obrotu klasyfikację dla niektórych izomerów pentanolu (ECHA 2019). I tak:

- 1) Pentan-1-ol – w powiadomieniach CLP znalazła się informacja, że substancja powoduje poważne oparzenia skóry i uszkodzenia oczu; dodatkowa klasyfikacja:
 - Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria 2, H315 – działa drażniąco na skórę.
- 2) 2-Metylobutan-1-ol – powoduje poważne uszkodzenia oczu oraz podrażnienia skóry, w wyniku wdychania może powodować podrażnienie dróg oddechowych; dodatkowa klasyfikacja:
 - Skin Irrit. 2, H315,
 - Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu, kategoria zagrożenia 1, H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

- 3) Pentan-3-ol – powoduje podrażnienia skóry; dodatkowa klasyfikacja:

- Skin Irrit. 2, H315.

- 4) Pentanol, liniowe i rozgałęzione izomery [CAS 94624-12-1] – powoduje poważne uszkodzenia oczu, podrażnienia skóry; dodatkowa klasyfikacja:

- Skin Irrit. 2, H315,

- Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy, kategoria 2, H319 – działa drażniąco na oczy.

Ogólną charakterystykę pentanoli przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.
Ogólna charakterystyka pentanoli (C₅H₁₁OH), (Chemical Book 2007; RTECS 2018)

Charakterystyka substancji	Pentan-1-ol	2-Metylobutan-1-ol	3-Metylobutan-1-ol	2,2-Dimetylopropan-1-ol	Pentan-2-ol	Pentan-3-ol	3-Metylobutan-2-ol	2-Metylobutan-2-ol
Rzędowość	I-rzędowy	I-rzędowy	I-rzędowy	I-rzędowy	II-rzędowy	II-rzędowy	II-rzędowy	III-rzędowy
Wzór sumaryczny	C ₅ H ₁₂ O							
Wzór półstrukturalny	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ OH	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ OH	(CH ₃) ₃ CCH ₂ OH	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ (CH)(OH)CH ₃	CH ₃ CH ₂ C(CH ₃) ₂ (OH)
Wzór strukturalny								
Nazwa CAS	1-pentanol	2-methyl-1-butanol	3-methyl-1-butanol	2,2-dimethyl-1-propanol	2-pentanol	3-pentanol	3-methyl-2-butanol	2-methyl-2-butanol
Numer CAS	71-41-0	137-32-6	123-51-3	75-84-3	6032-29-7	584-02-1	598-75-4	75-85-4
Numer RTECS			EL5425000		SA4900000			
Numer indeksowy (EC)	200-752-1	205-289-9	204-633-5	200-907-3	227-907-6	209-526-7	209-950-2	200-908-9
Synonimy	n-pentanol, 1-pentyl alkohol, amyl alkohol, amylol, butyl carbinol, primary amyl alkohol	2-methyl-1-butanol, (±)-2-methyl-1-butanol, active amyl alkohol, sec-butylcarbinol	3-methyl-1-butanol, 2-methyl-4-butanol, 3-methylbutyl alkohol, iso-amyl alkohol, isopentyl alkohol	2,2-dimethyl-1-propanol, 2,2,2-trimethylethanol, 2,2-dimethylpropanol, 2,2-dimethylpropyl alkohol, neoamyl alkohol, neopentanol, neopentyl alkohol, tert-butylcarbinol, α,α-dimethylpropanol	2-pentyl alkohol, (±)-2-pentanol, sec-pentanol, sec-amyl alkohol, 1-methyl-1-butanol, 1-methylbutanol, 2-hydroxypentane	3-pentyl alkohol, sec-pentanol, sec-pentyl alkohol, sec-amyl alkohol, 1-ethyl-1-propanol, diethyl carbinol	tert-pentanol, tert-pentyl alkohol, 1,1-dimethyl-1-propanol, 2-ethyl-2-propanol, 2-hydroxy-2-methylbutane, 2-methyl-2-dimethylethylcarbinol, ethyldimethylcarbinol, t-amyl alkohol	tert-pentanol, tert-pentylowy, alkohol tert-amylowy, 1,1-dimetylo-1-propanol, 2-etylo-2-propanol, 2-hydroksy-2-metylobutan, dimetyloetylokarbinol
Synonimy polskie	1-pentanol, n-pentanol, alkohol 1-pentylowy, alkohol amylowy, amylol, n-butylokarbinol, I-rzędowy alkohol n-pentylowy	2-metylo-1-butanol, (±)-2-metylo-1-butanol, sec-butylokarbinol	3-metylo-1-butanol, 2-metylo-4-butanol, alkohol 3-metylobutyloowy, alkohol izoamylowy, alkohol izopentylowy	2,2-dimetylo-1-propanol, 2,2,2-trimetyloetanol, 2,2-dimetylopropanol, alkohol 2,2-dimetylopropylowy, alkohol neoamylowy, neopentanol, tert-butylokarbinol, α,α-dimetylopropanol	alkohol 2-pentylowy, (±)-2-pentanol, sec-pentanol, sec-amylowy, 1-metylo-1-butanol, 1-metylobutanol, 2-hydroksypentan	alkohol 3-pentylowy, sec-pentanol, alkohol sec-pentylowy, alkohol sec-amylowy, -amylowy, 1-etylo-1-propanol, dietylokarbinol	3-metylo-2-butanol, 2-metylo-3-butanol, alkohol 3-metylo-2-butyloowy	tert-pentanol, alkohol tert-pentylowy, alkohol tert-amylowy, 1,1-dimetylo-1-propanol, 2-etylo-2-propanol, 2-hydroksy-2-metylobutan, dimetyloetylokarbinol

Właściwości fizykochemiczne substancji

W normalnych warunkach pentanole ($C_5H_{11}OH$), (alkohole amyłowe) są bezbarwnymi, łatwo palnymi cieczami, poza 2,2-dimetylopropan-1-olem, który jest krystalicznym ciałem stałym. Właściwości fizykochemiczne pentanoli zestawiono w tabeli 3. (ECHA 2019; HSDB 2018).

W handlu pod nazwą „alkohol amyłowy” dostępna jest mieszanina kilku izomerów, zazwyczaj o następującym składzie: 60 ÷ 75% (wagowo) pentan-1-olu, 25 ÷ 40% 2-metylobutan-1-olu i około 1% 3-metylobutan-1-olu [CAS 94624-12-1] (HSDB 2018). Ponadto w obrocie można spotkać alkohol izoamyłowy [CAS 30899-19-5] stanowiący mieszaninę izomerów, składający się głównie z 3-metylobutan-1-olu. Produkt zawierający około 80% pentan-2-olu i 20% pentan-3-olu nosi nazwę alkoholu *sec*-amyłowego (Patty's... 1982).

Pentan-1-ol jest trudno rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalność pozostałych izomerów zwiększa się aż do łatwo rozpuszczalnego 2-metylobutan-2-olu. Wszystkie izomery rozpuszczają się w większości rozpuszczalników organicznych, szczególnie dobrze w acetonie.

Pentanole są substancjami łatwopalnymi, zaś pary mogą tworzyć wybuchową mieszaninę z powietrzem, gdy substancja jest podgrzewana powyżej temperatury zapłonu, która wynosi za ledwie 19 °C dla 2-metylobutan-2-olu, a 42,5 °C (najwyższa wartość) dla pentan-1-olu. Podczas ogrzewania i spalania związki ulegają rozkładowi, tworząc drażniące dymy. Reakcja z silnymi utleniaczami przebiega gwałtownie.

Właściwości fizykochemiczne wybranych pentanoli zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3.
Właściwości fizykochemiczne wybranych pentanoli (C₅H₁₂OH), (The Merck index 1989; HSD8 2018)

Właściwości fizykochemiczne	Pentan-1-ol	2-Metylobutan-1-ol	2,2-Dimetylopropan-1-ol	Pentan-2-ol	Pentan-3-ol	3-Metylobutan-2-ol	2-Metylobutan-2-ol
Numer CAS	71-41-0	137-32-6	75-84-3	6032-29-7	584-02-1	598-75-4	75-85-4
Masa cząsteczkowa				88,15 jma			
Temperatura topnienia	-79 °C	-70 °C	53 °C	-50 °C	-8 °C	-117 °C	-9 °C
Temperatura wrzenia	137,5 °C	129 °C	113 °C	119 °C	116 °C	112 °C	102 °C
Względna gęstość w temp. 20 °C, (woda = 1)	0,81 g/cm ³	0,82 g/cm ³	0,81 g/cm ³	0,81 g/cm ³	0,82 g/cm ³	0,82 g/cm ³	0,81 g/cm ³
Względna gęstość par (powietrze = 1)	3,04 g/cm ³	3,0 g/cm ³		3,04 g/cm ³	3,04 g/cm ³	3,04 g/cm ³	3,04 g/cm ³
Lepkość dynamiczna	4 mPa · s		2,5 mPa · s				
Temperatura zapłonu (zamięty tygiel)	42,5 °C		30 °C	34 °C	30 °C	26 °C	19 °C
Temperatura samozapłonu	320 °C		420 °C	330 °C	360 °C	347 °C	435 °C
Prężność par (w temp. 20 °C)	1,3 hPa	4,2 hPa (w temp. 25 °C)		5,3 hPa	7,6 hPa	12,2 hPa (w temp. 25 °C)	16 hPa
Granice stężeń wybuchowych	1,3 ÷ 10,5% obj. (47 ÷ 385 g/m ³)		1,2 ÷ 10,5% obj. (44 ÷ 385 g/m ³)	1,2 ÷ 10,5% obj. (44 ÷ 385 g/m ³)	1,2 ÷ 10,5% obj. (44 ÷ 385 g/m ³)	1,2 ÷ 10,5% obj. (44 ÷ 385 g/m ³)	1,3 ÷ 10,2% obj. (47 ÷ 374 g/m ³)
log Kow	1,51	1,29	1,31	1,25	1,21	1,28	0,89
Współczynnik przeliczeniowy			1 ppm = 3,66 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,273 ppm (w temp. 20 °C; ciśn. 1013 hPa)				
Rozpuszczalność w wodzie w temp. 25 °C							
Rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w większości popularnych rozpuszczalników organicznych, miesza się w dowolnym stosunku z innymi alkoholami oraz eterem dietylowym, rozpuszcza się w acetonie	miesza się w dowolnym stosunku z innymi alkoholami oraz eterem dietylowym, rozpuszcza się w acetonie	miesza się w dowolnym stosunku z innymi alkoholami oraz eterem dietylowym	45 g/l	55 g/l	59,3 g/l	118 g/l
Charakterystyka	rozpuszcza się w acetonie, bezbarwna, łatwopalna ciecz, trudno rozpuszczalna w wodzie; charakterystyczny zapach fuzlowy, palący smak	rozpuszcza się w acetonie, bezbarwna, łatwopalna ciecz, w niskich stężeniach owocowy, alkoholowy zapach, w wyższych nieprzyjemny	biały, krystaliczny proszek o miętowym zapachu	rozpuszczalny w acetonie, benzenie, etanolu i eterze dietylowym	rozpuszczalny w acetonie, benzenie, etanolu i eterze dietylowym	rozpuszczalny w acetonie, benzenie, etanolu i eterze dietylowym	rozpuszczalny w acetonie, benzenie, etanolu i eterze dietylowym

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

W naturalnych warunkach pentanole ($C_5H_{11}OH$), (głównie 3-metylobutan-1-ol i 2-metylobutan-1-ol) powstają w trakcie fermentacji alkoholowej, stąd też można je pozyskać w wyniku destylacji olejów fuzlowych (HMDB 2009; HSDB 2018).

W warunkach przemysłowych pentanole uzyskuje się poprzez chlorowanie frakcji pentanowej ropy naftowej, a następnie hydrolizę otrzymanych chlorków wodorotlenkiem sodu. Inną metodą otrzymywania to proces oxo polegający na hydroksyformylowaniu alkenów (C_4) w obecności katalizatora (karbonylku kobaltu), w wyniku czego powstają aldehydy, a następnie alkohole, które rozdziela się przez destylację (HMDB 2009; HSDB 2018).

Najtrudniej otrzymać izomer III-rzędowy (2-metylobutan-2-ol), który powstaje w wyniku redukcji za pomocą amalgamatu sodu mieszaniny kwasu trimetylooctowego i chlorku trimetyloacetylenu (HMDB 2009; MSDS 2008).

Pentanole, szczególnie pentan-1-ol, występują naturalnie w roślinnych olejkach eterycznych (miętowym, eukaliptusowym, oregano, gorzkiej pomarańczy i innych) oraz w odpadach zwierzęcych. Alkohol n-pentylowy jest lotnym składnikiem wielu produktów spożywczych, w tym: sera pleśniowego, manioku, nektarynek, nasion ciecierzycy i kiwi. 2-Metylobutan-1-ol zidentyfikowano jako lotny składnik aromatu sera pleśniowego, esencji soku winogronowego, nektarynek, jabłek, owocu papai, pomarańczy i pomidora. 2-Metylobutan-2-ol to lotny składnik manioku, a także smażonego boczku (HSDB 2018; MSDS 2005a; 2005b).

Zastosowanie

Alkohole amylowe ($C_5H_{11}OH$) stosuje się jako rozpuszczalniki lakierów, żywic i gum, jako smary, spieniacze w procesie flotacji rudy, plastyfikatory, inhibitory korozji i przeciwutleniacze, a także jako rozpuszczalniki w produkcji dodatków do ropy naftowej i przetwórstwie tworzyw sztucznych, takich jak żywice mocznikowo-formaldehadowe (HSDB 2018). Znalazły również zastosowanie w syntezie organicznej jako półprodukt (donory aktywnej grupy amylowej) do

otrzymywania octanów pentylu i innych estrów, np. estrów ditiofosforanowych (stosowanych jako dodatki do oleju smarowego i płynów hydraulicznych). 2,2-Dimetylopropan-1-ol jest wykorzystywany do produkcji materiałów wybuchowych. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie 2-metylobutan-2-olem (alkoholem *tert*-amylowym) jako używką, zamiennikiem etanolu (Anand i in. 2014; Patočka, Kuča 2012). 2-Metylobutan-2-ol był wcześniej stosowany w medycynie jako środek nasenny. Jest aktywny w dawkach $2\ 000 \div 5\ 000$ mg, co czyni go około 20 razy silniejszym niż etanol (Patočka, Kuča 2012). Alkohole amylowe służą także do produkcji syntetycznych środków aromatyzujących oraz jako surowce do produkcji preparatów farmaceutycznych.

Pentan-1-ol jest produkowany w Europejskim Obszarze Gospodarczym i/lub do niego importowany w ilości ponad 100 t rocznie. Rejestracji na terenie Unii Europejskiej dokonały trzy podmioty (ostatnia rejestracja w 2018 r.), jednak żadna z tych firm nie pochodziła z Polski.

2-Metylobutan-1-ol także znajduje się w obrocie Unii Europejskiej (trzy podmioty, wszystkich rejestracji dokonano w 2018 r.). Nie ma informacji na temat używania związku w Polsce.

2-Metylobutan-2-ol został zarejestrowany w Unii Europejskiej przez cztery firmy (ostatnio w 2019 r.), również spoza Polski.

Narażenie zawodowe

Narażenie na pentanole ($C_5H_{11}OH$) jest związane głównie z ich wykorzystaniem jako rozpuszczalniki. Zestawienie zbiorcze liczby osób pracujących w narażeniu na pentanole przedstawiono w tabeli 4.

W 2017 r. liczba osób pracujących w narażeniu na pentan-1-ol wynosiła 95, przy czym żadna z tych osób nie pracowała w warunkach przekraczających obowiązującą wartość NDS (100 mg/m^3), (Rozporządzenie... 2018). W kolejnym roku zmniejszyła się liczba osób narażonych (32) na związek i nadal nie odnotowano przekroczeń wartości NDS. W latach 2017-2018 nie stwierdzono także przekroczenia wartości chwilowej NDSCh pentan-1-olu (450 mg/m^3).

Osoby narażone na pentan-1-ol pracowały w następujących sektorach przemysłu:

- przetwórstwo przemysłowe – produkcja wyrobów tekstylnych, chemikaliów i wyrobów chemicznych, wyrobów z gumy

- i tworzyw sztucznych, wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych, maszyn i urządzeń oraz gdzie indziej niesklasyfikowana,

 - handel hurtowy i detaliczny pojazdami samochodowymi, naprawa pojazdów samochodowych,
- transport lądowy oraz transport rurociągowy.

Brak informacji na temat narażenia na inne izomery pentanolu.

Tabela 4.
Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników na pentan-1-ol w latach 2017-2018 (GIS 2019)

Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na pentan-1-ol w 2017 r.			Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na pentan-1-ol w 2018 r.		
> 0,1 NDS – 0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS	> 0,1 NDS – 0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS
74	21	–	12	20	–

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Główną drogą narażenia zawodowego na pentanole (C₅H₁₁OH) jest droga inhalacyjna. Badania z udziałem ochotników umożliwiły określenie progu zapachowego dla niektórych izomerów. Pentan-1-ol o stężeniu 0,44 mg/m³ (0,12 ppm) był wyczuwalny przez uczestników eksperymentu, a o stężeniu 3,66 mg/m³ (1 ppm) został wyraźnie zidentyfikowany i opisany jako słodki związek o przyjemnym zapachu. 2-Metylobutan-1-ol wyczuwano już w stężeniu 0,15 mg/m³ (0,04 ppm), zaś w stężeniu 0,84 mg/m³ (0,23 ppm) opisano jako kwaśny związek o nieprzyjemnym zapachu (Hellman, Small 1974).

Odnotowano kilka przypadków zatrucia w wyniku narażenia zawodowego na alkohol amyłowy, w tym dwa przypadki śmiertelne przy malowaniu wewnętrznej powierzchni zbiornika (Patty’s... 1982; Patty’s toxicology 2012), jednak ze względu na obecność innych rozpuszczalników w środowisku trudno odnieść te przypadki do jednej substancji. Pracownicy zatrudnieni przy produkcji bezdymnego prochu zgłaszali następujące dolegliwości: kaszel, podrażnienie oczu, kolkę, biegunkę, wymioty, palpacje serca, objawy ze strony układu nerwowego, ból i zawroty głowy, zaburzenia widzenia. Zanotowano także jedną ofiarę śmiertelną. Objawy nasilały

się przy zwiększającym się narażeniu na alkohol amyłowy.

U ludzi w warunkach narażenia ostrego najbardziej prawdopodobnym działaniem pentan-1-olu mogą być zaburzenia funkcji wzrokowych, zaburzenia neuropsychiczne i podrażnienie skóry (Lachenmeier i in. 2007).

Nie jest znana najmniejsza dawka śmiertelna pentanoli dla człowieka, jednak spożycie 30 ÷ 35 ml III-rzędowego alkoholu amyłowego (2-metylobutan-2-olu, TAA) przez osobę dorosłą spowodowało śmierć.

W Polsce opisano przypadek intencjonalnego spożycia 2-metylobutan-2-olu (Anand i in. 2014). Pacjent po spożyciu nieznanej ilości TAA został znaleziony nieprzytomny, z ostrą niewydolnością oddechową. W badaniu przedmiotowym obserwowano ponadto: niereagujące wąskie źrenice, tachykardię i wysokie ciśnienie krwi. Po 24 h pacjent wykazywał znaczny stopień pobudzenia psychomotorycznego bez kontaktu werbalnego i logicznego, nadal utrzymywała się senność, a także: nudności, ataksja, ból i zawroty głowy. Wszystkie objawy stopniowo ustępowały w przeciągu 48 h. W pierwszym dniu hospitalizacji stężenie TAA we krwi wynosiło 83 µg/ml, zaś następnego dnia zmniejszyło się do 19 µg/ml. TAA wykryto w moczu dopiero drugiego dnia i stężenie wyniosło 28 µg/ml.

Toksyczność ostra i podostra

Jednorazowe narażenie

Narażenie inhalacyjne na izomery pentanolu powoduje zadyszkę i kaszel, zaś przyjęcie doustne wywołuje: nudności, wymioty i biegunkę, a także takie objawy neurologiczne, jak: zawroty głowy, senność i śpiączkę. Większe dawki prowadzą do zaburzenia widzenia i powodują pobudzenie (FNRSI 1985; Patty's toxicology 2012).

Działanie drażniące

Testy naskórkowe wykonano u trzech osób pochodzenia azjatyckiego. Przedramię umieszczono wcześniej na 10 min w ciepłej wodzie, osuszono i nałożono 25 µl pentanoli, następnie obszar pokryto folią na 5 min. Badanie ramienia nastąpiło po 60 min. U wszystkich tych osób obserwowano rumień po podaniu pentan-1-olu i 3-metylobutan-1-olu, zaś brak reakcji na: pentan-2-ol, pentan-3-ol i 3-metylobutan-2-ol (Wilkin, Fortner 1985a). Ten sam wynik uzyskano w przypadku 12 innych osób pochodzenia orientального (Wilkin, Fortner 1985b).

Kolejne badania u azjatyckiego pacjenta, u którego stwierdzono nietolerancję etanolu, w teście płatkowym wykazały pokrzywkową, prawdopodobnie nieimmunologiczną, natychmiastową reakcję na nierozcieńczony pentan-1-ol. Brak reakcji na pentan-2-ol (Rilliet i in. 1980).

Działanie uczulające

U 62-letniej kobiety z zapaleniem skóry wykonano test płatkowy, który dał dodatni wynik

dla 10-procentowych roztworów: pentan-1-olu, 2-metylobutan-1-olu i 3-metylobutan-1-olu w wodzie (Fregert i in. 1963). W innych badaniach czterech pacjentów z podejrzeniem uczulenia na etanol lub inne krótkołańcuchowe alkohole zareagowało w teście naskórkowym na pentan-1-ol techniczny, brak było reakcji na 2-metylobutan-2-ol (Fregert i in. 1969). U pacjenta z egzemą, która prawdopodobnie była spowodowana przez etanol, test płatkowy wykazał dodatnie reakcje na: etanol, propan-1-ol i butan-1-ol, ale nie na pentan-1-ol i 2-metylobutan-2-ol (van Ketel, Tan-Lim 1975).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Przewlekła ekspozycja skórna na izomery pentanolu może prowadzić do stanów zapalnych skóry (FNRSI 1985). Narażenie na pary alkoholi amylovych przy długotrwałym kontakcie nawet przy małym stężeniu (0,5 mg/m³) powodowało: nieżyt dróg oddechowych, bóle i zawroty głowy, bezsenność, zaniki pamięci (Seńczuk 2005).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat skutków zdrowotnych narażenia zawodowego na pentanole.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Droga pokarmowa

Wartości median dawek śmiertelnych izomerów pentanolu (C₅H₁₁OH) podawanych *per os* przedstawiono w tabeli 5. Wartość LD₅₀ przy podaniu drogą pokarmową w różnych badaniach dla pentanoli I-rzędowych (pentan-1-olu, 2-metylobutan-1-olu) wynosiła dla myszy 200 mg/kg mc., dla szczurów 2 200 ÷ > 5 000 mg/kg mc. Wartość LD₅₀ dla pentanoli II-rzędowych (pentan-2-olu,

pentan-3-olu) ustalono dla szczurów na poziomie 1 470 ÷ 1 870 mg/kg mc., dla królików – 2 800 mg/kg mc. Badania dla 2-metylo-2-butanolu (alkoholu III-rzędowego) określiły LD₅₀ dla szczurów w granicach 1 000 ÷ 2 000 mg/kg mc. W badaniu Scali i Burtisa samce szczurów Sprague-Dawley narażano na mieszaninę składającą się z 74% pentan-1-olu, 25% 2-metylobutan-1-olu i 1% 3-metylobutan-1-olu (alkohole I-rzędowe) przez 14 dni. Wartość LD₅₀ wyniosła 2 690 mg/kg mc. (Scala, Burtis 1973).

W eksperymencie z udziałem samców szczurów Sprague-Dawley narażanych drogą pokarmową na pentan-1-ol w czasie 14-dniowej obserwacji wystąpiły: niewydolność oddechowa, atonia, apatia i śpiączka. Wartość LD₅₀ określono na poziomie 3 668 mg/kg mc. (BASF AG 1988). W innym badaniu wartość LD₅₀ dla szczurów wyniosła 3 000 mg/kg mc. Objawami toksycz-

ności były zahamowane czynności ośrodkowego układu nerwowego różnego stopnia i podrażnienie przewodu pokarmowego (Patty's... 1982).

Wartości LD₅₀ wskazują na niską toksyczność ostrą pentanoli podawanych drogą pokarmową, jednak zwiększającą się od izomerów I-rzędowych do izomeru III-rzędowego.

Tabela 5.
Wartości median dawek śmiertelnych dla różnych izomerów pentanolu (C₅H₁₁OH) – narażenie drogą pokarmową

Substancja	Gatunek zwierząt	Wartość LD ₅₀ , g/kg mc.	Piśmiennictwo
Pentan-1-ol	mysz	0,2	Lewis 1996
	szczur	2,2	IUCLID 2000
	szczur	2,69 ÷ 3,03	Patty's toxicology 2012
	szczur	3,668	BASF AG 1988
2-Metylobutan-1-ol	szczur	4,92 ml/kg (4,03)	The Merck index 1989
	szczur	4,17	BASF AG 1979
	szczur	> 5,0	BASF AG 1985
Pentan-2-ol	szczur	1,47	MSDS 2005a
	królik	3,5 ml/kg (2,87)	Patty's... 1982
Pentan-3-ol	szczur	1,87	Smyth i in. 1954,
2-Metylobutan-2-ol	szczur	1,0 ÷ 2,0	Patty's toxicology 2012
	szczur	1,0	Schaffarzick, Brown 1952
	królik	2,0	Patty's... 1982
Mieszanina (pentan-1-ol, 2-metylobutan-1-ol, 2-metylobutan-2-ol)	szczur	2,69	Scala, Burtis 1973

Droga inhalacyjna

W badaniach inhalacyjnych 12 szczurów było narażonych na pentan-1-ol o stężeniu 7 370 mg/m³ (2 012 ppm, w temperaturze 20 °C) przez 8 h. Eksperyment nie spowodował padnięcia żadnego osobnika. Przeprowadzona sekcja nie dała wyraźnych ustaleń (BASF AG 1988).

W innym doświadczeniu inhalacja pentan-1-olem (w ilości 0,2 ml) spowodowała natychmiastowe padnięcie wszystkich 10 szczurów z powodu niewydolności układu krążenia i zatrzymania oddechu, jednak brak jest szczegółów na temat tego badania (Patty's... 1982).

W kolejnym badaniu użyto alkoholu amylowego, czyli mieszaniny składającej się z pentan-1-olu (74%), 2-metylobutan-1-olu (25%) i 3-metylobutan-1-olu (1%). Po 10 szczurów rasy Wistar, myszy rasy Swiss i świnek morskich narażano na aerozol o stężeniu 14 000 mg/m³ (około

3 820 ppm) przez 6 h. Spowodowało to padnięcie dwóch szczurów i siedmiu myszy. U osobników, które przeżyły, obserwowano w czasie ekspozycji podrażnienie dróg oddechowych, łzawienie, ślinotok i wzmożone wydzielanie wydzieliny z nosa oraz objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego. Jednak po eksperymencie zwierzęta szybko wróciły do zdrowia. U wszystkich trzech gatunków wykonano badanie histologiczne tchawicy, nerek, wątroby i płuc. Badania histologiczne wykazały, że główne narządy docelowe to płuca i nerki. U wszystkich badanych gatunków zauważono zmiany w proksymalnych kanałkach nerkowych i wyścielających je nabłonkach. U myszy wystąpił ponadto obrzęk płuc. W przypadku szczurów zarówno kontrolne, jak i narażane zwierzęta miały zmiany w płucach, dlatego nie można było ustalić wpływu badanej substancji na ten narząd (Scala, Burtis 1973).

Narażenie 12 szczurów Sprague-Dawley na 2-metylobutan-1-ol o stężeniu 10 050 mg/m³ (2 744 ppm) przez 7 h nie spowodowało padnięcia żadnego ze zwierząt. Podczas doświadczenia zwierzęta wykazywały zachowania ucieczkowe i nierównomierne oddychanie (BASF AG 1979).

W dostępnym piśmiennictwie tylko dla pentan-1-olu przedstawiono wyniki badań dotyczące zmniejszenia częstości oddychania (Bos i in. 1992; Alarie i in. 1998; Kuwabara i in. 2007). Wyznaczono następujące wartości stężeń pentan-1-olu powodujące zmniejszenie częstości oddechów o 50% wartości wyjściowej (RD₅₀):

- 2 230 mg/m³ (610 ppm) dla myszy Swiss OF1 (nie podano zakresu stężeń i czasu narażenia), (Muller, Greff 1984),
- 14 780 mg/m³ (4 039 ppm) dla samców myszy Swiss Webster, czas narażenia: 10 min; wartość RD₅₀ uzyskano w wyniku ekstrapolacji danych doświadczalnych (Kane i in. 1980),
- 8 500 mg/m³ (2 323 ppm) uśredniona wartość dla samców myszy Swiss Webster, OF1 lub CF (Schaper 1993).

Eksperci SCOEL na podstawie analizy wartości RD₅₀ dla różnych alkoholi alifatycznych zauważyli tendencję do zmniejszania się tej wartości wraz ze zwiększaniem się długości łańcucha węglowego alkoholi. Zależność ta stała się podstawą do ustalenia przez SCOEL wartości OEL dla 3-metylobutan-1-olu.

Droga dermalna

Wartości mediany dawek śmiertelnych dla różnych izomerów pentanolu podawanych na skórę przedstawiono w tabeli 6. Wartości LD₅₀ pentan-1-olu podawanego na skórę królików wahały się 2 000 ÷ 4 500 mg/kg mc. (Patty's toxicology 2012). W przypadku 2-metylobutan-1-olu u królików po 24-godzinny kontakt okluzyjny na skórze brzucha wartość LD₅₀ wyniosła 3 540 µl/kg mc. (około 2 900 mg/kg mc.), (Smyth i in. 1962).

Wartość LD₅₀ dla pentan-3-olu podawanego na skórę samców szczurów Wistar pod koniec 14-dniowego okresu obserwacji wynosiła 9 218 mg/kg mc., zaś po naniesieniu na skórę królika – 2,5 ml/kg mc. (2 050 mg/kg mc.), (Smyth i in. 1954).

Dla 2-metylobutan-2-olu podawanego na skórę królików określono wartość LD₅₀ na poziomie 1 720 mg/kg mc. (Patty's toxicology 2012), zaś dla myszy – 2 100 mg/kg mc. (Soehring i in. 1955)

W badaniu Scali i Burtisa króliki i samce szczurów Sprague-Dawley narażano przez skórę na opisywaną wyżej mieszaninę pentan-1-olu, 2-metylobutan-1-olu i 3-metylobutan-1-olu (alkohole I-rzędowe). Wartość LD₅₀ ustalono powyżej 3 200 mg/kg mc. Szczury w tym doświadczeniu wykazywały ciężką depresję centralnego układu nerwowego z wymuszonym oddychaniem i ataksją oraz silne podrażnienie skóry (Scala, Burtis 1973).

Tabela 6.
Wartości mediany dawek śmiertelnych dla różnych izomerów pentanolu (C₅H₁₁OH) – narażenie drogą dermalną

Substancja	Gatunek	Wartość LD ₅₀ , g/kg mc.	Piśmiennictwo
Pentan-1-ol	królik	2,0	IUCLID 2000
	królik	2,0 ÷ 4,5	Patty's toxicology 2012
2-Metylobutan-1-ol	królik	2,89	Smyth i in. 1962
Pentan-3-ol	szczur	9,218	Smyth i in. 1954
	królik	2,5 ml/kg (2,05)	Smyth i in. 1954
2-Metylobutan-2-ol	królik	1,72	Patty's... 1982
	mysz	2,1	Soehring i in. 1955
Mieszanina (pentan-1-ol, 2-metylobutan-1-ol, 2-metylobutan-2-ol)	królik szczur	> 3,2	Scala, Burtis 1973

Działanie drażniące i uczulające na skórę

Wpływ pentan-1-olu badano, pozostawiając substancję na 15 min na skórze grzbietowej królika. Doprowadziło to do zaczerwienienia w ciągu 24 h. Po 8 dniach objawy ustąpiły. Gdy pentan-1-ol (brak danych na temat dawki i liczebności zwierząt) nakładano na skórę grzbietową na 20 h, obserwowano zaczerwienienie i obrzęk w miejscu aplikacji, natomiast po 24 h stwierdzano w tym miejscu martwicę (BASF AG 1988). Pentan-1-ol w tym badaniu działał żrąco na skórę królika.

Po 24 h stosowania okluzyjnego pentan-3-ol wykazywał umiarkowane działanie drażniące na ogoloną skórę grzbietową pięciu królików albinosów (Smyth i in. 1954). 2-Metylobutan-1-ol działał drażniąco na nienaruszoną i skaryfikowaną skórę królika. Obrzęk i zaczerwienienie ustąpiły tylko częściowo w ciągu 8 dni od zastosowania. U trzech z sześciu zwierząt powstały zmiany martwicze (BASF AG 1979).

W innym badaniu 2-metylobutan-1-ol (w ilości 0,01 ml) nałożono na ogoloną skórę brzucha pięciu królików albinosów, miejsce pozostało nieosłonięte. Po 24 h obserwowano tylko lekkie podrażnienie (Smyth i in. 1962).

Okluzyjna aplikacja mieszaniny pentan-1-olu, 3-metylo-1-butanolu i 2-metylobutan-1-olu w dawkach: 200; 500; 794 lub 3 160 mg/kg mc. na ogoloną skórę grzbietową szczurów Sprague-Dawley na 24 h spowodowała poważne podrażnienie z rumieniem, obrzękiem, atonią, strupem i martwicą, które tylko częściowo ustąpiły pod koniec 14-dniowej obserwacji (Scala, Burtis 1973).

Jedynie dostępne dane na temat działania uczulającego na skórę dotyczą pentanolu III-rzędowego. 2-Metylobutan-2-ol wielokrotnie aplikowany na odsłoniętą skórę królika nie powodował podrażnienia. Jednak kiedy skóra była zakryta, pojawiała się zaczerwienienie i łuszczenie (Patty's... 1982).

Działanie drażniące na oczy

Pentan-1-ol wykazywał silne działanie drażniące na oko. Jednorazowe podanie 50 mg pentan-1-olu do oka doprowadziło po 1 h do zaczerwienienia, ostrego obrzęku i zmętnienia rogówki, które nie ustąpiło nawet po 24 h. 8 dni po aplikacji, oprócz utrzymujących się ww. objawów, obserwowano również zapalenie tęczówki, ropienie

i martwicę (BASF AG 1988). Zaaplikowanie 5 µl (4,1 mg) pentan-3-olu do oka królika spowodowało „ciężkie oparzenia” (Smyth i in. 1954). Nie-rozcieńczony 2-metylobutan-2-ol (brak innych informacji) działał drażniąco na oko królika, powodował ból, umiarkowane zapalenie spojówek i obrzęk powieki oraz umiarkowane do ciężkiego zmętnienia rogówki. Objawy zmniejszyły się po 7 dniach, a proces gojenia zakończył się po 14 dniach (Patty's... 1982).

Alkohol amyłowy (mieszanina alkoholi I-rzędowych) działał silnie drażniąco na oczy królika i doprowadził do uszkodzenia rogówki. Pojedyncze podanie 0,1 ml mieszaniny 1-pentan-olu, 3-metylo-1-butanolu i 2-metylo-1-butanolu do każdego oka powodowało u trzech z sześciu zwierząt poważne podrażnienie – zapalenie spojówki, ropienie, różnego stopnia uszkodzenia tęczówki i rogówki. U pozostałych trzech zwierząt obserwowano łzawienie, zmętnienie rogówki, zapalenie tęczówki i zapalenie spojówek, jednak skutki te nie były tak wyraźne (BASF AG 1979; Scala, Burtis 1973; Smyth i in. 1962; 1969).

Działanie narkotyczne

Narkotyczne działanie pentanoli jest większe niż ich niższych homologów. Doniesienia literaturowe mówią, że izomery *sec*-pentanoli (alkoholi II-rzędowych) mają największą aktywność narkotyczną, mniejszą ma 2-metylobutan-2-ol (alkohol III-rzędowy), zaś najmniejszą pentanole I-rzędowe. Stwierdzono, że dawka narkotyczna (ND₅₀) *sec*-pentanoli (bez wskazania konkretnych izomerów) u królików wynosiła 5 mmol (lub 440 mg/kg mc.), (Patty's toxicology 2012). Dawkę tę zdefiniowano jako dawkę powodującą stupor i utratę odruchów mimowolnych u 50% królików.

Podanie dootrzewnowe, dożylnie

W przypadku podawania szczurom dootrzewnowo różnych izomerów pentanolu stwierdzono, że toksyczność 2-metylobutan-2-olu (alkoholu III-rzędowego) jest największa i zmniejsza się poprzez pentan-2-ol (alkohol II-rzędowy) do pentan-1-olu (alkoholu I-rzędowego). Taką samą tendencję wykazano również przy podaniu podskórnym (Patty's... 1982). Zestawienie mediany dawek śmiertelnych różnych izomerów podawanych dootrzewnowo i dożylnie przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.
Wartości mediany dawek śmiertelnych dla różnych izomerów pentanolu (C₅H₁₁OH) – podanie dootrzewnowe lub dożylnie

Substancja / droga podania	Gatunek zwierząt	Wartość LD ₅₀ , g/kg mc.	Piśmiennictwo
Pentan-1-ol dootrzewnowo	mysz	0,140	<i>Tichy</i> i in. 1985
	mysz	0,326	BASF AG 1988
	szczur	0,579	<i>Tichy</i> i in. 1985
	świnka morska	0,615	<i>Tichy</i> i in. 1985
	chomik	0,626	<i>Tichy</i> i in. 1985
	królik	0,140	<i>Tichy</i> i in. 1985
Pentan-1-ol dożylnie	szczur	0,196	<i>Tichy</i> i in. 1985
	mysz	0,184	IUCLID 2000
	mysz	2,03	Patty's... 1982
2-Metylobutan-1-ol dootrzewnowo	mysz	0,2 ÷ 0,7	BASF AG 1979
	szczur	2,0	<i>Haggard</i> i in. 1945
2-Metylobutan-2-ol dożylnie	mysz	0,61	Patty's... 1982

Wartość LD₅₀ pentan-1-olu podanego dootrzewnowo myszom wynosiła 140 ÷ 326 mg/kg mc. (BASF AG 1988; *Tichy* i in. 1985). W trakcie doświadczenia obserwowano u zwierząt zaburzenia oddychania, oszołomienie, atonię, drżenie i śpiączkę (BASF AG 1988). Podanie myszom pentan-1-olu dożylnie zwiększyło wartość LD₅₀ do zakresu 184 ÷ 2 030 mg/kg mc.

Wartość LD₅₀ dla myszy NMRI po podaniu dootrzewnowym 2-metylobutan-1-olu wyniosła 200 ÷ 700 mg/kg mc. po 14-dniowym okresie obserwacji (BASF AG 1979). Po podaniu szczurom dootrzewnowo 2-metylobutan-1-olu w dawce 1 000 mg/kg mc. obserwowano sedację, a w czasie sekcji podrażnienie otrzewnej i uszkodzenie płuc. Niewydolność oddechowa i śmierć wystąpiły po podaniu 2-metylobutan-1-olu w dawce 2 000 mg/kg mc. (*Haggard* i in. 1945).

Dawka LD₅₀ po podaniu dożylnym myszom 2-metylobutan-2-olu wyniosła 610 mg/kg mc. (Patty's... 1982).

Samce szczurów Sprague-Dawley poddano porównawczym badaniom z różnymi alkoholami, w tym z: pentan-1-olem, pentan-2-olem, pentan-3-olem, 3-metylobutan-1-olem, 2-metylobutan-2-olem i 2,2-dimetylopropan-1-olem. Okazało się, że izomery pentanolu bardziej niż etanol wpływały na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu dootrzewnowym (*McCreery, Hunt* 1978).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga pokarmowa

W badaniu prowadzonym z udziałem szczurów ASH/CSE, którym podawano pentan-1-ol w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 50; 150 lub 1 000 mg/kg mc. przez 2; 6 lub 13 tygodni, nie stwierdzono żadnych skutków działania substancji (tab. 8.). Zbadano: masę ciała, spożycie paszy i wody, hematologię, parametry biochemiczne w surowicy krwi i moczu oraz czynność nerek. Ponadto przeprowadzono badania histopatologiczne i określono masy narządów (*Butterworth* i in. 1978). Wartość NOAEL dla pentan-1-olu w tym badaniu wynosiła 1 000 mg/kg mc./dzień.

W innym eksperymencie samicom szczurów Wistar podawano wodę do picia: czystą lub z 4-procentowym pentan-1-olem (w dawce około 8 mg/kg mc./dzień, przy następujących założeniach: masa szczura – 100 g, spożycie wody pitnej – 20 ml/dzień) przez 40 ÷ 50 dni. Podczas określania aktywności enzymów w wątrobie i mózgu stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności β-D-glukuronidazy w mózgu. Aktywności innych glikozydaz w wątrobie i mózgu były w zakresie obserwowanym u zwierząt kontrolnych (*San-Juan* i in. 1992). Ponieważ nie przeprowadzono dalszych oznaczeń, badania tego nie można użyć do oceny działania pentan-1-olu.

Tabela 8.
Skutki narażenia zwierząt na pentan-1-ol po wielokrotnym podaniu drogą pokarmową

Gatunek, szczep, liczba osobników w grupie	Narażenie	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur ASH / CSE, po 5 ♂ / ♀	2 tygodnie, 7 dni/tyg., zgłębnik 0; 50; 150; 1 000 mg/kg mc.	1 000 mg/kg mc.: NOAEL	<i>Butterworth i in.</i> 1978
Szczur ASH / CSE, po 5 ♂ / ♀	6 tygodni, 7 dni/tyg., zgłębnik 0; 50; 150; 1 000 mg/kg mc.	1 000 mg/kg mc.: NOAEL	<i>Butterworth i in.</i> 1978
Szczur ASH / CSE, po 15 ♂ / ♀, dodatkowo po 5 ♂ / ♀	13 tygodni, 7 dni/tyg., zgłębnik 0; 50; 150; 1 000 mg/kg mc.	1 000 mg/kg mc.: NOAEL	<i>Butterworth i in.</i> 1978
Szczur Wistar, ♀ wiek – 35 dni	40 ÷ 50 dni, 0; 4% z wodą pitną (ok. 8 mg/kg mc./dzień)	oznaczanie wyłączności aktywności enzymów w wątrobie i mózgu	<i>San-Juan i in.</i> 1992

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

U królików, którym pentan-1-ol podawano doustnie przez 1 rok, obserwowano martwicę wątroby i uszkodzenie błony śluzowej żołądka (*Sheftel* 2000).

Droga inhalacyjna

W badaniach inhalacyjnych szczury Wistar narażano na pary pentan-1-olu o stężeniach: 0; 366; 1 098 lub 2 196 mg/m³ (0; 100; 300 lub 600 ppm) przez 7 i 14 tygodni, 6 dni w tygodniu, 5 h w ciągu dnia. Po 7 lub 14 tygodniach oznaczano zawartość 1-pentanolu we krwi i mózgu, a także aktywność wybranych enzymów w: wątrobie, nerkach, mózgu i mięśniach (*Savolainen i in.* 1985). Nie przeprowadzono jednak badań układu oddechowego. Aktywności enzymu dehydrogenazy pentan-1-olu w wątrobie i nerkach, a także aktywność CYP450 i O-deetylazy-7-etoksykumaryny w wątrobie nie wykazywały żadnych zmian. Po 7 tygodniach narażania w nerkach nastąpił wzrost O-deetylazy-7-etoksykumaryny zależny od dawki, który po 14 tygodniach był jednak nieco mniejszy (*Savolainen i in.* 1985). Badanie ujawniło szybką absorpcję i metabolizm pentan-1-olu do aldehydu walerianowego, który z kolei ulegał dalszym szybkim przemianom metabolicznym.

W kolejnym badaniu myszy i szczury (po 10 samców i samic dla każdego gatunku) oraz psy (po cztery samce) narażano inhalacyjnie na 2-metylobutan-2-ol o stężeniach: 0; 180; 820 lub

3 660 mg/m³ (0; 50; 225 lub 1000 ppm) przez 87 dni, 5 dni w tygodniu, 6 h w ciągu dnia (tab. 9.). U myszy narażonych na którekolwiek stężenie nie stwierdzono żadnych niekorzystnych skutków, takich jak zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów biochemicznych krwi i moczu, zmiany histopatologiczne. Narządem docelowym działania 2-metylobutan-2-olu u szczurów i psów był ośrodkowy układ nerwowy. Podczas pierwszej ekspozycji na stężenie 3 660 mg/m³ (1 000 ppm) u samic szczurów obserwowano nieskoordynowane ruchy i oznaki zatrucia podobne do zatrucia etanolem, u samców psów podobne objawy pojawiły się w ciągu pierwszych kilku tygodni. Innym docelowym narządem działania związku u psów i samców szczurów po narażeniu na największe stężenie była wątroba, obserwowano bezwzględne i względne zwiększenie masy tego narządu. U samic szczurów narażonych na 2-metylobutan-2-ol o stężeniu 820 mg/m³ (225 ppm) i samców narażonych na największe stężenie obserwowano silne łzawienie od 37. dnia ekspozycji (tab. 9.). W badaniu patologicznym u narażanych zwierząt nie stwierdzono żadnych zmian w tchawicy i płucach niezależnie od stężenia. Stwierdzono natomiast zmiany w wątrobie (inkluze cytoplazmatyczne) u jednego psa w każdej narażanej grupie (*Dow Chemical* 1992).

Tabela 9.
Skutki narażenia zwierząt na 2-metylobutan-2-ol po wielokrotnym podaniu drogą inhalacyjną

Gatunek, szczep, liczba osobników w grupie	Narażenie	Obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz CD1, po 10 ♂ / ♀	87 dni, 6 h/dobę, 5 dni/tyg. 0; 50; 225; 1 000 ppm	1 000 ppm (3 660 mg/m ³): NOAEC	Dow Chemical 1992
Szczur F344, po 10 ♂ / ♀	jak wyżej	50 ppm (183 mg/m ³): NOAEC; 225 ppm (824 mg/m ³): ♀ – łzawienie oczu od 37. dnia ekspozycji; 1 000 ppm (3 660 mg/m ³): ♂ – łzawienie oczu, ↑ masy wątroby (wzg. i bezwzg.)	Dow Chemical 1992
Pies beagle, po 4 ♂	jak wyżej	50 ppm (183 mg/m ³): NOAEC ? 1/4: inkluzje cytoplazmatyczne w wątrobie (forma sferyczna, eozynofilowa); 225 ppm (824 mg/m ³): nieistotne: ↑ masy wątroby (wzg. i bezwzg.) powiększona wątroba u 1/4, 1/4: inkluzje cytoplazmatyczne w wątrobie (forma sferyczna, eozynofilowa), liczba i rozmiar ↑ w porównaniu z 50 ppm; 1 000 ppm (3 660 mg/m ³): wodniste oczy u 1/4, fosfataza alkaliczna w surowicy, ↑ masy wątroby (wzg. i bezwzg.), powiększona wątroba u 1/4, 1/4: inkluzje cytoplazmatyczne w wątrobie (forma sferyczna, eozynofilowa), liczba i rozmiar ↑ w porównaniu z 50 ppm	Dow Chemical 1992

Objaśnienia:
♂ – samiec.
♀ – samica.
↑ – zwiększenie/większe.

Wyniki eksperymentu umożliwiają określenie stężenia 2-metylobutan-2-olu, dla którego nie obserwowano żadnych niekorzystnych skutków (NOAEC), tj. dla myszy na poziomie 3 660 mg/m³ (1 000 ppm), dla szczurów – 180 mg/m³ (50 ppm), natomiast dla psów nawet najmniejsze stężenie powodowało nieznaczne zmiany w wątrobie.

Wyznaczona wartość NOAEL na poziomie 183 mg/m³ (50 ppm) na podstawie 87-dniowych badań inhalacyjnych na szczurach ekspozowanych na izomer 2-metylobutan-2-ol stała się podstawą do ustalenia wartości MAK (MAK 2008; 2016).

W raporcie EPA, w którym przedstawiono „Provisional peer-reviewed toxicity values for *tert*-amyl alcohol”, oparto się na wyżej opisanych badaniach (EPA 2013) pomimo zastrzeżeń co do zgodności przedstawionego przez Dow Chemical raportu z obecnie obowiązującymi zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP). Do wyliczania wartości LOAEL i NOAEL przyjęto zgodnie z wytycznymi US EPA szacowane równoważne stężenia dla człowieka (HEC), które

wyniosły: 7,58; 34,18 i 148,7 mg/m³ na podstawie wyników badań na samcach szczura oraz 7,61; 34,34 i 149,4 mg/m³ na podstawie wyników badań na samicach. Za krytyczny skutek działania 2-metylobutan-2-olu uznano działanie hepatotoksyczne ze względu na istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby u samców szczurów przy dużym poziomie narażenia 3 660 mg/m³ (1 000 ppm). Na tej podstawie przyjęto najmniejszy obserwowany poziom działania szkodliwego (LOAEL) na poziomie 148,7 mg/m³, zaś NOAEL na poziomie 34,18 mg/m³.

Działanie uczulające

W czterotygodniowym eksperymencie z udziałem samców i samic królików (po pięć osobników), którym aplikowano 2-metylobutan-2-ol w dawkach: 0; 344 lub 3 440 mg/kg mc./dzień na odkrytą skórę (brak innych szczegółów), w grupie z mniejszą dawką stwierdzono jedynie miejscowe działanie drażniące na skórę. U zwierząt z grupy, której podawano największą dawkę, oprócz miejscowego działania drażniącego wystąpiła depresja ośrodkowego układu nerwowego, w wyniku której

trzy zwierzęta padły lub musiały zostać uśmiercone. Badanie histopatologiczne tych zwierząt nie ujawniło żadnych nieprawidłowych wyników. Nastąpiło jedynie nieznaczne zmniejszenie masy

ciała, zmiana rezerw tłuszczu i zawartości glikogenu w hepatocytach (brak innych szczegółów), (BASF AG 1996). Badania te nie pozwalają stwierdzić, czy 2-metylobutan-2-ol działa uczulająco.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W badaniach mutagenności z wykorzystaniem *Salmonella Typhimurium* pentan-1-ol dał wynik ujemny, brak jest jednak szczegółów na temat tego badania (Obe i in. 1977).

W teście kometowym (elektroforeza żelowa pojedynczych komórek) z ludzkimi komórkami raka nabłonkowego A549, fibroblastami V79 chomika chińskiego oraz komórkami ludzkiej krwi obwodowej pentan-1-ol, 2-metylobutan-1-ol i 3-metylobutan-2-ol doprowadziły do zwiększonej liczby pęknięć nici DNA w komórkach A549 i V79. Jako dodatknią kontrolę wykorzystano metanosulfonian metylu. Autorzy stwierdzili, że uszkodzenia DNA występowały jedynie wówczas, gdy towarzyszyły temu skutki cytotoksyczne. Nie stwierdzono skutków mutagennych i klastogennych (Kreja, Seidel 2002).

W tych samych badaniach pentan-1-ol, 2-metylobutan-1-ol i 3-metylobutan-2-ol dały wyniki ujemne w teście mikrojądrowym z komórkami V79 chomika chińskiego zarówno w obecności, jak i przy braku systemu aktywacji metabolicznej. Dodatnia kontrola z wykorzystaniem metanosulfonianu metylu spowodowała znaczne, zależne od stężenia zwiększenie liczby mikrojąder (Kreja, Seidel 2002).

W innych badaniach leukocyty inkubowano z 0,2-procentowym pentan-1-olem przez 24 h, hodowano przez 48 h i analizowano pod kątem przerw chromosomowych po 4,5 h traktowania kolcemidem. Pentan-1-ol nie doprowadził do zwiększenia liczby przerw chromosomowych (Obe i in. 1977).

Działanie rakotwórcze

Zarówno pentan-1-ol, jak i pozostałe jego izomery nie są klasyfikowane przez IARC pod względem właściwości rakotwórczych.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Brak dostępnych danych lub jakichkolwiek doniesień na temat działania rakotwórczego pentan-1-olu i jego izomerów na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta doświadczalne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań dotyczących działania rakotwórczego pentan-1-olu i jego izomerów na zwierzęta doświadczalne, z wyjątkiem alkoholu izoamyłowego (3-metylobutan-1-olu), który nie jest przedmiotem niniejszego opracowania.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

Brak dostępnych danych na ten temat.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

Samice szczurów Sprague-Dawley (15) poddano od 1. do 19. dnia ciąży działaniu pentan-1-olu o stężeniu 14 000 mg/m³ (3 900 ppm). Spożycie wody, liczba ciałek żółtych i resorpcji przypadających na jedną samicę, a także liczebność, zróżnicowanie płci, masa, zmiany szkieletowe i wady rozwojowe płodów nie różniły się znacząco w odniesieniu do zwierząt kontrolnych. U płodów narażonych zwierząt wystąpiło nieznaczne opóźnienie kostnienia kręgów lędźwiowych, mostka, śródstopia i palców tylnych kończyn, bez zmniejszenia masy ciała (Nelson i in. 1989). Na podstawie tego badania można przyjąć stężenie 14 000 mg/m³ jako wartość NOAEL w odniesieniu do skutków oddziaływania na potomstwo. Autorzy nie podali informacji o działaniu drażniącym lub obserwowanych objawach klinicznych.

W 87-dniowym badaniu z 2-metylo-2-butanolem (rozd. „Toksyczność podprzewlekła i przewlekła. Droga inhalacyjna”) nie obserwo-

wano wpływu substancji na narządy rozrodcze u szczurów, myszy i psów do największego stężenia ekspozycji 1 000 ppm (Dow Chemical 1992).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Pentanole ($C_5H_{11}OH$) mogą wchłaniać się do organizmu człowieka drogą inhalacyjną, przez skórę i z układu pokarmowego. W warunkach narażenia zawodowego pobierane są głównie z układu oddechowego.

W odniesieniu do ludzi jedyne informacje o wchłanianiu pochodzą z opisu przypadku intencjonalnego spożycia 2-metylobutan-2-olu (alkoholu *tert*-amyłowego, TAA) w bliżej nieokreślonej ilości. W pierwszym dniu hospitalizacji stężenie TAA we krwi wynosiło 83 mg/l, zaś następnego dnia spadło do 19 mg/l. TAA wykryto w moczu dopiero drugiego dnia i stężenie wyniosło 28 mg/l (Anand i in. 2014).

W przypadku doustnego podawania szczurom pentan-1-olu w dawce 2 000 mg/kg mc. po 1 h od podania określono maksymalne stężenie we krwi wynoszące około $200 \div 250$ mg/l. 4 h od podania we krwi nie wykryto już pentan-1-olu. Nie wykryto go również w moczu (Patty's toxicology 2012). Doustne podawanie pentan-1-olu w dawkach: 500; 1 000 lub 2 000 mg/kg mc. myszom Swiss-Cox spowodowało wystąpienie maksymalnego stężenia we krwi odpowiednio: 70; 110 i 160 mg/l 10 min od podania. Wzrost stężenia we krwi nie był zatem liniowy wraz ze wzrostem dawki ekspozycji. 4 h od podania pentan-1-ol nie był już wykrywalny we krwi. Okres półtrwania wynosił około 1 h (Maickel, Nash 1985).

Samce szczurów Wistar narażano na pentan-1-ol o stężeniach: 0; 100; 300 lub 600 ppm (patrz rozdz. „Toksyczność podprzewlekła i przewlekła. Droga inhalacyjna”). Po 7 lub 14 tygodniach wykonano oznaczenia stężeń pentan-1-olu i pentan-1-alu (aldehydu walerianowego) we krwi i mózgu zwierząt, a także oznaczenia aktywności różnych enzymów w wątrobie, nerkach, mózgu i mięśniach. Pentan-1-al (aldehyd walerianowy) wykryto w mózgu tylko po

największej ekspozycji (po 7 tygodniach: $12,2 \pm 5,1$ nmol/g świeżej tkanki, po 14 tygodniach: $1,6 \pm 0,5$ nmol/g świeżej tkanki). Stężenie pentan-1-olu we krwi i mózgu wzrastało proporcjonalnie do ekspozycji (tab. 10.), (Savolainen i in. 1985). Stężenie w mózgu było mniejsze po 14 tygodniach niż po 7. Autorzy tego badania nie wyjaśnili zaistniałej sytuacji.

Pojedyncze podanie szczurom dootrzewnowo pentan-1-olu w dawce 500 mg/kg mc. spowodowało wykładniczy spadek stężenia alkoholu w osoczu z okresem półtrwania 12 min (Rietbrock, Abshagen 1971).

U szczurów, którym dootrzewnowo podano pentan-1-ol w dawce 1 000 mg/kg mc. (po 250 mg w odstępach 15-minutowych), we krwi stwierdzono maksymalne stężenie związku – około 210 mg/l – po 1 h od rozpoczęcia dawkowania, zaś po 3,5 h nastąpił zanik pentan-1-olu z krwi. Z wydychanym powietrzem i moczem wydalało się odpowiednio tylko 0,88 i 0,29% podanej dawki pentan-1-olu.

W badaniach wchłaniania prowadzonych na zwierzętach po wielokrotnym dootrzewnowym podawaniu pentan-1-olu wykryto we krwi 760 mg/l formy niezmienionej w chwili padnięcia szczurów z powodu niewydolności oddechowej (Patty's... 1982).

Stężenia pentanoli II-rzędowych stwierdzone we krwi szczurów po 1 h od podania dootrzewnowego dawki 1 000 mg/kg mc. wynosiły $510 \div 650$ mg/l. Określono minimalne stężenia pentan-2-olu, pentan-3-olu i 3-metylobutan-2-olu we krwi niezbędne do uśmiercenia z powodu niewydolności układu oddechowego. Stężenia te wynosiły odpowiednio: 860; 870 i 900 mg/l krwi (Haggard i in. 1945; Patty's... 1982).

W badaniach w warunkach *in vitro* porównano siłę penetracji różnych alkoholi przez ludzką skórę. Penetracja pentan-1-olu z roztworu soli fizjologicznej była 20-krotnie większa niż w przypadku etanolu (Patty's... 1982).

Tabela 10.
Stężenia pentan-1-olu we krwi i mózgu po wielokrotnym podaniu wziewnym zwierzętom doświadczalnym

Gatunek, szczep, liczba zwierząt w grupie	Narażenie	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, po 5 ♂	7 tygodni, 5 h/dobę, 6 dni/tyg. 0; 100; 300; 600 ppm	100 ppm (366 mg/m ³): krew: 2,9±0,7 nmol/g mózg: 2,2±0,3 nmol/g 300 ppm (1100 mg/m ³): krew: 13±6,0 nmol/g mózg: 16,1±7,5 nmol/g 600 ppm (2 200 mg/m ³): krew: 27,6±9,4 nmol/g mózg: 36,2±15,3 nmol/g	Savolainen i in. 1985
Szczur Wistar, po 5 ♂	14 tygodni, 5 h/dobę, 6 dni/tyg. 0; 100; 300; 600 ppm	100 ppm (366 mg/m ³): krew: 4,7±3,0 nmol/g mózg: 2,8±1,8 nmol/g 300 ppm (1100 mg/m ³): krew: 11,6±4,2 nmol/g mózg: 6,4±1,4 nmol/g 600 ppm (2 200 mg/m ³): krew: 32,3±4,5 nmol/g mózg: 15,7±3,9 nmol/g	Savolainen i in. 1985

Objaśnienie:
♂ – samiec.

Metabolizm i wydalanie

Alkohole I-rzędowe są metabolizowane głównie przez dehydrogenazę alkoholową (ADH) do odpowiednich aldehydów, a następnie przez dehydrogenazę aldehydową do kwasów. Alkohole II- i III-rzędowe są eliminowane przede wszystkim przez sprzęganie z glukuronidami. W ich

przypadku eliminacja jest wolniejsza i dlatego skutek działania tych substancji jest przedłużony. Wiele wyższych alkoholi i ich metabolitów jest wydalanych z moczem, choć niektóre mogą być wydalane także z wydychanym powietrzem i kałem (Patty’s... 1982), (tab. 11.).

Tabela 11.
Model wydalania II-rzędowych alkoholi amyłowych przez szczury po podaniu dootrzewnowym

Izomer	Procent podanej dawki				
	wydychane powietrze		mocz		całkowite wydalanie
	alkohol	keton	alkohol	keton	
Pentan-2-ol	5,4	36,8	1,2	2,0	45,4
Pentan-3-ol	0,3	50,0	0,1	4,6	55,0
3-Metylobutan-2-ol	8,1	48,0	2,9	2,4	61,4

Izomery pentanolu mogą być utleniane lub sprzęgane z kwasem glukuronowym. Alkohole I-rzędowe (pentan-1-ol, 2-metylobutan-1-ol, 3-metylobutan-1-ol i 2,2-dimetylopropan-1-ol) są metabolizowane głównie do odpowiednich aldehydów, a następnie kwasów. I tak np. metabolizm pentan-1-olu (alkoholu I-rzędowego) prowadzi do przekształcenia go w wątrobie do pentan-1-alu

(aldehydu walerianowego), a następnie do kwasu walerianowego (Haggard i in. 1945). Alkohole II-rzędowe (pentan-2-ol, pentan-3-ol, 3-metylobutan-2-ol) są utleniane głównie do odpowiednich ketonów – metylo-n-propylowego, etylo-metyłowego lub izopropilo-metyłowego. Alkohol III-rzędowy (2-metylobutan-2-ol) nie może tworzyć aldehydu i ketonu, dlatego po podaniu szczurom 1 000 mg/kg mc. nie wykryto

żadnych lotnych metabolitów. Istnieje zależność między rzędowością pentanoli a udziałem lotnych metabolitów, których wydalanie zmniejsza się ze zwiększaniem rzędowości. Zwłaszcza II- i III-rzędowe alkohole amyłowe są wydalone z moczem w postaci niezmienionej jako glukuronidy (Stolman, Stewart 1960).

W badaniach w warunkach *in vitro* na mikrosomach wątroby samców szczurów Sprague-Dawley alkohole II-rzędowe – pentan-2-ol i 3-metylobutan-2-ol – nie były utleniane, a tylko glukuronidowane. Izomery I-rzędowe – pentan-1-ol, 2-metylobutan-1-ol – były zarówno utleniane, jak i glukuronidowane. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 12. (Iwersen, Schmoldt 1995).

Tabela 12.
Parametry kinetyczne enzymów izomerów pentanolu (C₅H₁₁OH)

Izomer	Glukuronidacja		Utlenianie mikrosomalne	
	K _M , μM	V _{max} , mmol/min	K _M , μM	V _{max} , mmol/min
Pentan-1-ol	2,6	8,7	5,5	1,7
2-Metylobutan-1-ol	2	18	4,6	3,6
Pentan-2-ol	10	6,3		
3-Metylobutan-2-ol	5,7	7		

Objaśnienia:
K_M – stała Michaelisa.
V_{max} – maksymalna szybkość reakcji.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego pentan-1-olu i jego izomerów nie został w pełni wyjaśniony. Jedyne informacje dotyczą izomeru 3-metylobutan-1-olu, który wykazał zdolność do estryfikacji kwasów tłuszczowych w homogenatach

z trzustki, wątroby oraz płuc szczurów i królików (Carlson 1994). Można zatem przypuszczać, że inne izomery pentanolu (szczególnie I-rzędowe) mogą działać podobnie.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Dostępne piśmiennictwo zawiera niewiele informacji na temat działania łącznego pentanoli (C₅H₁₁OH) z innymi substancjami. Są natomiast badania opisujące działanie mieszanin pentanoli – alkoholu amyłowego składającego się z 74% pentan-1-olu, 25% 2-metylobutan-1-olu i 1% 3-metylobutan-1-olu (alkohole I-rzędowe). Badania te opisano w rozdz. „Toksyčność ostra i przedłużona”.

Wartość LD₅₀ po podaniu takiej mieszaniny drogą pokarmową wyniosła 2 690 mg/kg mc.

(Scala, Burtis 1973). Po podaniu ww. mieszaniny na skórę szczura i królika wartość LD₅₀ wyniosła ponad 3 200 mg/kg mc.

Dobowa okluzyjna aplikacja mieszaniny na ogoloną skórę grzbietową szczurów Sprague-Dawley spowodowała poważne podrażnienie z rumieniem, obrzękiem, atonią, strupem i martwicą, które tylko częściowo ustąpiły pod koniec 14-dniowej obserwacji. Obserwowano także silne działanie drażniące na oko królika,

prowadzące do uszkodzenia rogówki. W innym badaniu pojedyncze podanie 0,1 ml ww. mieszaniny do każdego oka powodowało u trzech z sześciu zwierząt silne podrażnienie – zapalenie spojówki, ropienie, różnego stopnia uszkodzenia tęczówki i rogówki.

Wszystkie te badania wskazują na działanie mieszaniny I-rzędowych pentanoli w podobny sposób jak pojedynczo podawane pentanole o takiej rzędowości.

Ponieważ alkohole amyłowe są zawarte m.in. w napojach alkoholowych, badano łączne działanie tych alkoholi podawanych drogą pokarmową. W eksperymencie z udziałem 10 zdrowych ochotników podano każdemu 40-procentowy (obj.) etanol w soku pomarańczowym pojedyn-

czo lub razem z wyższymi alkoholami, takimi jak 2-metylo-1-butanol lub 3-metylo-1-butanol (1 g/l soku każdy). Ochotnicy wypełniali ankietę przed eksperymentem, w jego trakcie i po zakończeniu eksperymentu. Zostali zapytani o subiektywne odczucia i przeprowadzono następujące testy: dwukierunkowy test koordynacji i test stresu D-2. W ostatniej fazie eksperymentu pogorszenie wydajności korelowało z zawartością etanolu we krwi. U osób, które spożywały etanol z dodatkiem izomerów pentanolu, w fazie postalkoholowej (etanol < 0,1‰) subiektywne objawy miały większe natężenie, a wskaźnik błędu był wyższy niż u osób, które spożywały tylko etanol (Rüdel i in. 1983).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Brak danych na temat skutków narażenia na izomery pentanolu ($C_5H_{11}OH$) u ludzi. W tabelach 8. i 9. przedstawiono dostępne dane dotyczące

zależności skutku toksycznego od poziomu narażenia w badaniach podprzewlekłych u zwierząt.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości dopuszczalnych stężeń poszczególnych izomerów pentanolu ($C_5H_{11}OH$) w środowisku pracy są w większości państw normowane na takim samym poziomie. Wartości przyjęte w różnych państwach zamieszczono w tabeli 13.

W Polsce zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Rozporządzenie... 2018) wartość NDS dla pentan-1-olu wynosi 100 mg/m^3 , zaś NDSch – 450 mg/m^3 . Dodatkowy zapis informuje, że wartości te odnoszą się również do pozostałych izomerów pentanolu. Brak informacji o tym, na jakiej podstawie ustanowiono te wartości.

Niemcy

W Niemczech w 2007 r. ustalono wartości MAK dla wszystkich izomerów pentanolu na poziomie 73 mg/m^3 (20 ppm). Izomery pentanolu zaliczono do MAK-PEAK kategorii zagrożenia I, co oznacza substancje miejscowo drażniące. Wartość chwilową STEL w 2016 r. ustalono na poziomie dwukrotnej wartości MAK, tj. na poziomie 146 mg/m^3 (40 ppm). Izomery pentanolu zaliczono do grupy C, czyli do związków, które nie zaburzają rozwoju zarodka lub płodu, o ile nie są przekraczane dopuszczalne wielkości narażenia. Wartość MAK ustalono na podstawie 87-dniowych badań inhalacyjnych na szczurach i myszach narażanych na izomer 2-metylobutan-2-ol. W badaniach tych wartość NOAEL ustalono na poziomie 180 mg/m^3 (50 ppm) na podstawie działania drażniącego na oczy dla obu gatunków (Dow Chemical 1992).

Tabela 13.

Wartości dopuszczalnych normatywów higienicznych wszystkich izomerów pentanolu* (C₅H₁₁OH) w środowisku pracy przyjęte w wybranych państwach (GESTIS 2019; Pałulska, Czerczak 2019)

Państwo	Pentan-1-ol		3-Metylobutan-1-ol		2-Metylobutan-1-ol		Pentan-3-ol		Pentan-2-ol		3-Metylobutan-2-ol		2-Metylobutan-2-ol	
	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Państwa UE														
Austria	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)
Dania**	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)	360 (100)	720 (200)
Finlandia	370 (100)	550 (150)	370 (100)	550 (150)	370 (100)	550 (150)								
Litwa	10													
Niemcy**	73 (20)	146 (40)	73 (20)	146 (40)	73 (20)	146 (40)	73 (20)	146 (40)	73 (20)	146 (40)	73 (20)	146 (40)	73 (20)	146 (40)
Polska	100	450	18***	37***										
Rumunia**		200		200		200		200		200		200		200
Szwajcaria**	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (80)
Państwa spoza UE														
Chiny	100													
Japonia		360 (100)					360 (100)							
USA- OSHA			360 (100)	720 (200)							360 (100)			
USA- NIOSH**	360 (100)	450 (125)	360 (100)	450 (125)	360 (100)	450 (125)	360 (100)	450 (125)	360 (100)	450 (125)	360 (100)	450 (125)	360 (100)	450 (125)

Objaśnienia:
* 2,2-dimetylopropan-1-ol nie posiada normatywów higienicznych.
** wartość przyjęta dla izomerów pentanolu.
*** wartości przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN w 2018 r.

Unia Europejska

Eksperti SCOEL nie zaproponowali wartości OEL dla wszystkich izomerów pentanolu. Przyjęto natomiast wartość OEL na poziomie 18 mg/m³ (5 ppm), a wartość chwilową STEL (15 min) na poziomie 37 mg/m³ (10 ppm) dla 3-metylobutan-1-olu (SCOEL 2016). Eksperti SCOEL zaproponowali ww. wartości OEL i STEL, wskazując, że przy tych poziomach stężeń również nie powinny wystąpić skutki działania układowego związku.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Brak jest badań na ludziach, które mogłyby być podstawą do wyliczenia wartości NDS dla pentan-1-olu i jego izomerów (pentan-2-olu, pentan-3-olu, 2-metylobutan-1-olu, 3-metylobutan-2-olu, 2-metylobutan-2-olu, 2,2-dimetylopropan-1-olu). W związku z tym dalsze rozważania opierają się na dostępnych danych pochodzących z doświadczeń na zwierzętach.

Badania na zwierzętach wskazują na niską toksyczność ostrą pentanolu. W badaniach podprzewlekłych (87-dniowych) na szczurach i myszach, które ekspozowano drogą inhalacyjną na 2-metylobutan-2-ol, ustalono wartość NOAEL na podstawie działania drażniącego na oczy dla szczurów na poziomie 180 mg/m³ (50 ppm), (Dow Chemical 1992), (tab. 9.).

Skutkiem krytycznym pozostałych izomerów pentanolu jest również działanie drażniące. Wartość NDS dla pentan-1-olu i jego pozostałych izomerów wyliczono z wartości RD₅₀ (stężenia, przy którym częstość oddechów spadła o 50%) wyznaczonej w badaniach na myszach. Z uwagi na znacznie różniące się wartości RD₅₀ cytowane w piśmiennictwie uznano, że wartość NDS powinna być wyprowadzona z uwzględnieniem „najgorszego możliwego przypadku”, tj. na podstawie najmniejszej dostępnej wartości RD₅₀ wynoszącej dla pentan-1-olu 2 230 mg/m³ (Muller, Greff 1983).

Zgodnie z kryteriami ustalania wartości NDS dla związków o działaniu drażniącym (Czerczak 2004) wartość najwyższego dopusz-

czalnego stężenia substancji ustalana na podstawie ostrego działania drażniącego powinna mieścić się w granicach 1/100 ÷ 1/10 wartości RD₅₀, tj. w przedziale 22,3 ÷ 223,0 mg/m³, lub stanowić 1/30 RD₅₀, tj. 74,33 mg/m³. Zatem wartość NDS dla pentan-1-olu obliczono w miligramach na metr sześcienny na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{1}{30} RD_{50} = \frac{1}{30} \cdot 2\,230 \text{ mg/m}^3 \approx 75 \text{ mg/m}^3.$$

Przyjmując działanie drażniące za skutek krytyczny, ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) w celu zabezpieczenia pracowników przed narażeniem na pikowe stężenia pentan-1-olu i jego izomerów na poziomie dwukrotnej wartości NDS, czyli 150 mg/m³. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla pentan-1-olu i jego izomerów wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na działanie drażniące należy oznakować substancję symbolem „I”.

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym pentan-1-olu i jego izomerów na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, a z uwagi na to, że skutki układowe obserwowano przy narażeniu na znacznie większe stężenia/dawki, także przed działaniem układowym.

PIŚMIENNICTWO

- Alarie Y., Schaper M., Nielsen G.D., Abraham M.H. (1998). Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch. Toxicol.* 72(3), 125–140.
- Anand J.S., Gieroń J., Lechowicz W., Schetz D., Kała M., Waldman W. (2014). Acute intoxication due to *tert*-amyl alcohol: a case report. *Forensic Sci. Int.* 242, 31–33.
- BASF AG (1979). Bericht über die gewerbetoxikologische Grundprüfung von 2-Methyl-1-butanol [cyt. za: MAK 2008].
- BASF AG (1985). Report on the study of acute oral toxicity. BASF AG, 85/279, 17.10.1985, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht [cyt. za: MAK 2008].
- BASF AG (1988). Gewerbetoxikologische Vorprüfung mit n-Pentanol. Medizinisch-Biologische Forschungs-laboratorien – Gewerbehygiene und Toxikologie, Vers. Nr. XXIII/46, 25.07.1973, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht [cyt. za: MAK 2008].
- BASF AG (1996). 2-Methyl-2-butanol. IUCLID dataset, 17.09.1996, BASF AG, Ludwigshafen [cyt. za: MAK 2008].
- Bos P.M.J., Zwart A., Reuzel P.G.J., Bragt P.C. (1992). Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *Crit. Rev. Toxicol.* 21(6), 423–450.
- Butterworth K.R., Gaunt I.F., Heading C.E., Grasso P., Gangolli S.D. (1978). Short-term toxicity of N-amyl alcohol in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 16(3), 203–207 [cyt. za: MAK 2008].
- Carlson G.P. (1994). In vitro esterification of fatty acids by various alcohols in rats and rabbits. *Toxicol. Lett.* 70(1), 57–61.
- Chemical Book (2007) [https://www.chemicalbook.com/ShowAllProductByIndexID_CAS_12_0_EN.htm].
- Czerczak S. (2004). Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment] 4(42), 5–18.
- Dow Chemical (1992). Initial submission: tertiary amyl alcohol: subchronic toxicity and pharmacokinetics in CD-1, mice, Fischer 344 rats and male beagle dogs with cover letter dated 043092. OTS0539279, NTIS, Springfield, VA, USA [cyt. za: MAK 2008].
- EPA (2013). Environmental Protection Agency. Provisional peer-reviewed toxicity values for *tert*-amyl alcohol [<https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/AmylAlcoholtert.pdf>].
- ECHA (2019). European Chemicals Agency [<https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals>].
- FNRSI (1985). French National Research and Safety Institute. Alcools amyliques ou pentanols C5H12O. Cah Notes Doc 118, 143–146.
- Fregert S., Groth O., Hjorth N., Magnusson B., Rorsman H., Övrum P. (1969). Alcohol dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 49(5), 493–497.
- Fregert S., Håkanson R., Rorsman H., Tryding N., Övrum P. (1963). Dermatitis from alcohols. *J. Allergy* 34, 404–408.
- GESTIS (2019) [<https://limitvalue.ifa.dguv.de/>].
- GIS (2019). Główny Inspektorat Sanitarny. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2017-2018 [dane niepublikowane].
- Haggard H.W., Miller D.P., Greenberg L.A. (1945). The amyl alcohols and their ketones: their metabolic fates and comparative toxicities. *J. Ind. Hyg.* 27, 1–14.
- Hellman T.M., Small F.H. (1974). Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 24, 979–982.
- HMDB (2009). Human Metabolome Database [<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0013036>].
- HSDB (2018). Hazardous Substances Data Bank. U.S. National Library of Medicine [<https://healthdata.gov/dataset/hazardous-substances-data-bank-hsdb>].
- ICSC (2015). International Chemical Safety Cards. WHO [<http://www.ilo.org/dyn/icsc/>].
- IUCLID (2000). International Uniform Chemical Information Database. European Chemicals Bureau. Edition EUR 19559 EN, European Commission.
- Iwersen S., Schmoldt A. (1995). ADH independent metabolism of aliphatic alcohols: comparison of oxidation and glucuronidation. *Adv. Forensic Sci.* 4, 19–22.
- Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y. (1980). Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41(6), 451–455.
- Kreja L., Seidel H.J. (2002). Evaluation of the genotoxic potential of some microbial volatile organic compounds (MVOC) with the comet assay, the micronucleus assay and the HPRT gene mutation assay. *Mutat. Res.* 513(1–2), 143–150.
- Kuwabara Y., Alexeeff G.V., Broadwin R., Salmon A.G. (2007). Evaluation and application of the RD₅₀ for determining acceptable exposure levels of airborne sensory irritants for the general public. *Environ. Health Perspect.* 115(11), 1609–1616.
- Lachenmeier D.W., Rehm J., Gmel G. (2007). Surrogate alcohol: what do we know and where do we go? *Alcohol Clin. Exp. Res.* 31(10), 1613–1624.
- Lewis R.J. (1996). Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed. Vol. 1–3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold. 224.

- Maickel R.P., Nash Jr J.F. (1985). Differing effects of short-chain alcohols on body temperature and coordinated muscular activity in mice. *Neuropharmacology* 24(1) 83–89.
- MAK (2008). Documentation for pentanol isomers. The MAK collection for occupational health and safety [in German] [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb3089919d0044/pdf>].
- MAK (2016). Documentation for pentanol isomers. Supplement The MAK collection for occupational health and safety [in German] [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/3527600418.mb3089919d0060>].
- McCreery M.J., Hunt W.A. (1978). Physico-chemical correlates of alcohol intoxication. *Neuropharmacology* 17(7), 451–461.
- MSDS (2005a). Material Safety Data Sheet Number SLP5197, 2-pentanol [http://www.sciencelab.com/xMSDS-2_Pentanol-992642].
- MSDS (2005b). Material Safety Data Sheet Number SLP2368, 3-pentanol [http://www.sciencelab.com/xMSDS-3_Pentanol-9926425].
- MSDS (2008). Material Safety Data Sheet Number A6408, t-Amyl alcohol [<http://www.jtbaker.com/msds/englishhtml/a6408.htm>].
- Muller J., Greff G. (1984). Relation between the toxicity of molecules of industrial value and their physico-chemical properties: test of upper airway irritation applied to 4 chemical groups [in French] *Food Chem. Toxicol.* 22(8), 661–664 [cyt. za: SCOEL 2016].
- Nelson B.K., Brightwell W.S., Khan A., Krieg Jr E.F., Hoberman A.M. (1989). Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol, and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 8(2), 405–410.
- Obe G., Ristow H.J., Herha J. (1977). Chromosomal damage by alcohol in vitro and in vivo. *Adv. Exp. Med. Biol.* 85A, 47–70.
- Pakulska D., Czerzak S. (2019). 3-Metylobutan-1-ol. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego [3-Methylbutan-1-ol. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 3(101), 39–63.
- Patočka J., Kuča K. (2012). Toxic alcohols: aliphatic saturated alcohols. *Mil. Med. Sci. Lett.* 81(4), 142–163.
- Patty's industrial hygiene and toxicology (1982). [Red.] G.D. Clayton, E.E. Clayton. Vol. 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1981–1982, 955–963.
- Patty's toxicology (2012). [Red.] E. Bingham, B. Cohrsen. 6th edition. John Wiley & Sons. New Jersey, Canada. Vol. 3, 957–960.
- Rietbrock N., Abshagen U. (1971). Pharmakokinetik und Stoffwechsel aliphatischer Alkohole. [in German] *Arzneimittelforsch* 9, 1309–1319.
- Rilliet A., Hunziker N., Brun R. (1980). Alcohol contact urticaria syndrome (immediate-type hypersensitivity). *Dermatologica* 161(8), 361–364.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018 poz. 1286 [Polish legal act].
- RTECS (2018). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health [<http://www.cdc.gov/niosh-rtecs/EL52C768.html>].
- Rüdel E., Bonte W., Sprung R., Kühnholz B. (1983). Zur Pharmakokinetik der höheren aliphatischen Alkohole. [in German] *Beitr. Gerichtl. Med.* 41, 211–218.
- San-Juan I., Garcia-Olalla C., Chinchetru M.A., Calvo P. (1992). Effects of several alcohols on glycosidase activities in rat liver and brain. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 101(1–2), 41–47 [cyt. za: MAK 2008].
- Savolainen H., Pfäffli P., Elovaara E. (1985). Blood and brain n-pentanol in inhalation exposure. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 56(3), 260–264.
- Scala R.A., Burtis E.G. (1973). Acute toxicity of a homologous series of branched-chain primary alcohols. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 34(11), 493–499.
- SCOEL (2016). Isoamyl alcohol recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. SCOEL/REC/177 [http://publications.europa.eu/resource/cellar/2278d93f-0d41-11e7-8a35-01aa75ed71a1.0001.03/DOC_1].
- Schaffarzik R.W., Brown B.J. (1952). The anticonvulsant activity and toxicity of methylparafynol (dormison) and some other alcohols. *Science* 116(3024), 663–665.
- Schaper M. (1993). Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54(9), 488–544.
- Seńczuk W. (red.), (2005). Toksykologia współczesna. Wydanie I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, SEVAS.
- Sheftel V.O. (2000). Indirect food additives and polymers. [In:] *Migration and toxicology*. Lewis Publishers. Boca Raton, FL, 779.
- Smyth Jr H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C. (1954). Range-finding toxicity data: list V. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 10(1), 61–68.
- Smyth Jr H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A. (1962). Range-finding toxicity data: list VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95–107.
- Smyth Jr H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A., Nycum J.S. (1969). Range-finding toxicity data: list VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30(5), 470–476.
- Soehring K., Frey H.H., Endres G. (1955). Relations between constitution and effect of tertiary alcohols. [in German] *Arzneimittelforschung* 5, 161–165.

Stolman A., Stewart C.P. (1960). Volatile liquids (steam-volatile). [In:] Toxicology. [Red.] C.P. Stewart. Academic Press. New York, USA, 49–70.

The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals (1989). [Red.] S. Budavari. Merck & Co. Rahway, NJ, 951.

Tichy M., Trčka V., Roth Z., Krivucova M. (1985). QSAR analysis and data extrapolation among mammals in a series of aliphatic alcohols. Environ. Health Perspect. 61, 321–328.

van Ketel W.G., Tan-Lim K.N. (1975). Contact dermatitis from ethanol. Contact Dermatitis 1(1), 7–10.

Wilkin J.K., Fortner G. (1985a). Ethnic contact urticaria to alcohol. Contact Dermatitis 12(2), 118–120.

Wilkin J.K., Fortner G. (1985b). Cutaneous vascular sensitivity to lower aliphatic alcohols and aldehydes in orientals. Alcohol Clin. Exp. Res. 9(6), 522–525.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr MAŁGORZTA KUCHARSKA
e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

**ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH,
NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE
DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA PENTAN-1-OL I JEGO IZOMERY (PENTAN-2-OL,
PENTAN-3-OL, 2-METYLOBUTAN-1-OL, 3-METYLOBUTAN-2-OL,
2-METYLOBUTAN-2-OL, 2,2-DIMETYLOPROPAN-1-OL)**

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na pentan-1-ol i jego izomery są: układ oddechowy, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na pentan-1-ol i jego izomery są:

- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych,
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu,
- przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.