

3-Metylobutan-1-ol

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

3-Methylbutan-1-ol

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr DARIA PAKULSKA

<https://orcid.org/0000-0003-1523-569X>

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK

<https://orcid.org/0000-0002-6371-1120>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź

NDS	18 mg/m ³
NDSch	37 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
I	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 03-05.10.2018 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 05.04.2019 r.

Streszczenie

3-Metylobutan-1-ol (nazwa zwyczajowa: alkohol izoamyłowy lub izopentanol) jest pierwszorzędowym izomerem pentanolu. Związek jest bezbarwną, oleistą cieczą o charakterystycznym zapachu. Powstaje jako produkt uboczny w trakcie fermentacji alkoholowej. Jest jednym z głównych składników oleju fuzlowego.

3-Metylobutan-1-ol znalazł wiele zastosowań dzięki właściwościom rozpuszczania: tłuszczów, alkaloidów, żywic, wosków, olejków zapachowych, kauczuku syntetycznego, farb i lakierów. Używany jest do produkcji środków zapachowych stosowanych w: kosmetykach, detergentach i produktach spożywczych.

Według danych Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej w Bydgoszczy w latach 2016-2017 nie zgłaszano narażenia pracowników na stężenia 3-metylobutan-1-olu przekraczające obowiązujące wartości, tj. NDS – 200 mg/m³ i NDSCh – 400 mg/m³.

3-Metylobutan-1-ol wykazuje niewielką toksyczność ostrą. U ludzi i zwierząt związek wykazuje działanie drażniące na oczy i błony śluzowe jamy nosowej oraz słabe działanie drażniące na skórę. U ludzi i zwierząt w narażeniu ostrym związek działał depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Badania w warunkach *in vitro* nie wykazały działania mutagennego związku zarówno w warunkach aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji. W warunkach *in vivo* jednorazowe podanie szczurom związku drogą pokarmową spowodowało niewielki wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego. Substancja nie

¹ Wartości NDS i NDSCh 3-metylobutan-1-olu zostały w dniu 05.04.2019 r. przyjęte na 91. 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 107) 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 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.

była oceniana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC). W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania embriotoksycznego, fetotoksycznego ani teratogenego.

Na podstawie wyników badań z udziałem ochotników i badań na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że krytycznym skutkiem narażenia na 3-metylobutan-1-ol jest działanie drażniące. Eksperti SCOEL zaproponowali wartość OEL 3-metylobutan-1-olu znacznie mniejszą (OEL – 18 mg/m³, STEL – 37 mg/m³) od wartości ustalonej w większości państw. Wartości te znalazły się w projekcie dyrektywy ustanawiającej 5. wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą 98/24/WE.

Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych za podstawę ustalenia wartości NDS 3-metylobuta-1-olu przyjął wartość RD₅₀ (stężenie przy którym częstość oddechów spadła o 50%) wyznaczoną w badaniach na myszach (2 639 mg/m³). Przyjmuje się, że dla związków o działaniu drażniącym wartość NDS powinna wynosić od 1/10 do 1/100 RD₅₀. Z uwagi na niepewność dostępnych danych zaproponowano przyjęcie wartości 1/100 RD₅₀ do ustalenia wartości NDS – 26 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące związku zaproponowano przyjęcie wartości NDSch na poziomie 52 mg/m³ (2 · NDS). Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla 3-metylobutan-1-olu wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Normatyw oznakowano literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Na 91. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, dostosowano wartość NDS 3-metylobutan-1-olu do wartości ujętej w projekcie dyrektywy ustalającej 5. wykaz wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego, tj. NDS na poziomie 18 mg/m³ i NDSch na poziomie 37 mg/m³.

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym 3-metylobutan-1-olu 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: 3-metylobutan-1-ol, alkohol izoamylový, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

3-Methylbutan-1-ol (isoamyl alcohol, isopentanol) is the primary isomer of pentanol. The compound is a colorless, oily liquid with a characteristic odor. It is formed as a by-product during alcoholic fermentation. Is one of the main components of fusel oil. The compound has found many applications thanks to its dissolution properties: fats, alkaloids, resins, waxes, fragrance oils, synthetic rubber, paints and varnishes. According to the data of the Sanitary and Epidemiological Station in Bydgoszcz, in the years 2016-2017 no worker exposure was reported for concentrations above the MAC-TWA (maximum allowable concentration, eight-hour time weighted average) of 200 mg/m³ or above STEL (short-term exposure limit value) 400 mg/m³. 3-Methylbutan-1-ol has low acute toxicity. In humans and animals, it is irritating to the eyes and mucous membranes of the nasal cavity and has a slight irritating effect on the skin, and in acute exposure it depresses the central nervous system. In vitro studies did not show a mutagenic effect of the compound both under and without metabolic activation. In vivo, single oral administration of the compound to rats caused a slight increase in the incidence of chromosomal aberrations in bone marrow cells. The substance has not been evaluated by the International Agency for Research on Cancer. Animal studies did not show embryotoxic, fetotoxic or teratogenic effects. Based on the results of studies involving volunteers and studies on experimental animals, it was shown that the critical effect of exposure to 3-methylbutan-1-ol is irritation. SCOEL experts proposed OEL and STEL values of 3-methylbutan-1-ol on a much lower level (8-hour TWA: 18 mg/m³, STEL: 37 mg/m³) than the MAC (maximum allowable concentration) values set in most countries. The proposed values are included in the draft European Commission Directive establishing a 5th list of Indicative Occupational Exposure Limit values at European Community level under the Chemical Agents Directive (98/24/EC). Assuming the irritating effects as a critical effect of exposure to this compound, the Group of Experts of Chemical Agents proposed the MAC-TWA value of 3-methylbutan-1-ol based on the RD50 value determined in mouse studies (2639 mg/m³). It is assumed that for compounds with an irritating effect, the MAC-TWA value should be between 1/10 and 1/100 RD₅₀. Due to the uncertainty of the available data, it was proposed to adopt the value 1/100 RD₅₀ to determine the MAC-TWA value of 3-methylbutan-1-ol, i.e., 26 mg/m³. Due to the irritating effect of the compound, it was proposed to adopt a STEL value of 52 mg/m³ (2 OEL-TWA). The Expert Group for Chemical Agents considered there was no substantive basis to determine the biological exposure index value (BAI). Because of the irritating effects, it has been suggested to label the substance as “I” – irritant. Following a discussion at the 91st meeting of the Interdepartmental Commission for MAC and MAI, TWA and STEL values of 18 mg/m³ and 37 mg/m³, respectively, were adopted. They were set at the level of indicative values included in the Draft European Commission Directive establishing a 5th list of Indicative Occupational Exposure Limit values at European Community level. The proposed values of hygienic standards should protect employees against irritant effects 3-methylbutan-1-ol on the eyes and mucous membranes of

the upper respiratory tract, and due to the fact that systemic effects were observed at exposure to significantly 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: 3-methylbutan-1-ol, isoamyl alcohol, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

3-Metylobutan-1-ol jest alkoholem alifatycznym, pierwszorzędowym izomerem pentanolu (alkoholu amyłowego). Znanych jest osiem izomerów pentanolu – cztery z nich są pierwszorzędowe, trzy dru-

gorzędowe i jeden trzeciorzędowy. Ogólna charakterystyka 3-metylobutan-1-olu została przedstawiona w tabeli 1.

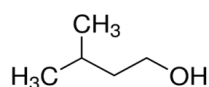
Tabela 1.
Izomery alkoholu amyłowego (pentanolu), (MAK 2008)

Nazwa zwyczajowa	Nazwa systematyczna	Wzór strukturalny	Rzędowość
Alkohol amyłowy	pentan-1-ol		pierwszorzędowa
Alkohol izoamyłowy izopentanol	3-metylobutan-1-ol		pierwszorzędowa
Aktywny alkohol amyłowy	2-metylobutan-1-ol		pierwszorzędowa
Alkohol neopentyłowy neopentanol	2,2-dimetylopropan-1-ol		pierwszorzędowa
Karbinol dietyłowy	pentan-3-ol		drugorzędowa
sec-Pentanol	pentan-2-ol		drugorzędowa
Karbinol izopropylowo-metyłowy	3-metylobutan-2-ol		drugorzędowa
tert-Pentanol	2-metylobutan-2-ol		trzeciorzędowa

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 3-metylobutan-1-olu (ICSC 2015; IUCLID 2000; HSDB 2018):

- wzór sumaryczny $C_5 - H_{11} - OH$
- wzór strukturalny



- wzór półstrukturalny $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$
- nazwa chemiczna 3-metylobutan-1-ol
- nazwa w rejestrze CAS 3-metyl-1-butanol
- numer w rejestrze CAS 123513
- numer w rejestrze RTECS EL5425000
- numer indeksowy (EC) 3-metylobutan-1-ol nie ma numeru indeksowego;

- synonimy polskie:
- izomery pentanolu, z wyjątkiem tych, które zostały wymienione w innym miejscu załącznika VI do rozporządzenia CLP, mają numer EC: 603-006-00-7
 - 3-metylobutanol, 3-metylo1butanol, 3-metylobutanol-1, 2-metylobutanol-4, izopentanol, alkohol izoamyłowy, izobutylokarbinol,
 - alkohol izopentyłowy I rz.
 - synonimy angielskie: 3-methyl-1-butanol, 3-methylbutan-1-ol, fermentation amyl alcohol, isobutylcarbinol, 3-methylbutan-1-ol methylbutanol, 1-hydroxy-3-methylbutane.
- Zgodnie z załącznikiem VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008, tzw. rozporządzeniem CLP, 3-metylobutan-1-ol nie ma obowiązującej prawnie zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania, ale jako izomer pentanolu podlega klasyfikacji i oznakowaniu dla tej grupy związków (Rozporządzenie... 2008), (tab. 2., rys. 1.).

Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie izomerów pentanolu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Rozporządzenie... 2008)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer indeksowy	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
		klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Pentanol isomers, with the exception for those specified elsewhere in this Annex**	603-006-00-7	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4* STOT SE 3	H226 H332 H335	GHS02 GHS07 Wng	H226 H332 H335 EUH066		C

Objaśnienia:

* – minimum klasyfikacji.

** – izomery pentanolu, z wyjątkiem tych, które zostały wymienione w innym miejscu załącznika VI rozporządzenia CLP.

Flam. Liq. 3 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria zagrożenia 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

Acute Tox. 4* – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

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 substancją 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

Właściwości fizykochemiczne

3-Metylobutan-1-ol jest bezbarwną, oleistą cieczą o ostrym, palącym smaku (HSDB 2018; SEVAS 2014) i – w dużych stężeniach – intensywnym, drażniącym zapachu, który staje się przyjemny, owocowy w małych stężeniach (McGinty i in. 2010; SEVAS 2014).

Właściwości fizykochemiczne 3-metylobutan-1-olu (ICSC 2015; IUCLID 2000; SEVAS 2014; SCOEL 2017):

- masa cząsteczkowa 88,2
- temperatura topnienia $-117\text{ }^{\circ}\text{C}$
- temperatura wrzenia $132\text{ }^{\circ}\text{C}$
- gęstość względna (woda = 1) 0,8
- prężność par w temp. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,4 kPa
- gęstość względna par (powietrze = 1) 3,0
- gęstość względna mieszaniny pary/powietrze w temp. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (powietrze = 1) 1,01
- temperatura zapłonu (zamknięty tygiel) $42\text{ }^{\circ}\text{C}$
- temperatura samozapłonu $340\text{ }^{\circ}\text{C}$
- granice stężeń wybuchowych obj. w powietrzu (w temp. $100\text{ }^{\circ}\text{C}$) $1,2 \div 10,5\%$
- rozpuszczalność w wodzie 25 g/l w temp. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (umiarkowana), częściowo rozpuszczalny
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: dobrze lub bardzo dobrze rozpuszcza się w większości popularnych rozpuszczalników organicznych; miesza się w dowolnym stosunku z innymi alkoholami oraz eterem dietylowym,

benzenem, chloroformem, eterem naftowym, lodowatym kwasem octowym; bardzo dobrze rozpuszcza się w acetonie

- współczynnik podziału oktanol-woda ($\log K_{ow}$) 1,28
- lepkość: $4,67\text{ mm}^2/\text{s}$ w temp. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; $3,86\text{ cP}$ w temp. $24\text{ }^{\circ}\text{C}$
- współczynniki przeliczeniowe w temp. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, ciśnieniu 1013 hPa: $1\text{ ppm} = 3,67\text{ mg}/\text{m}^3$; $1\text{ mg}/\text{m}^3 = 0,273\text{ ppm}$.

Próg zapachowy 3-metylobutan-1-olu wynosi $0,159\text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,042\text{ ppm}$), (Amoore, Hautala 1983). Jest to wartość znacznie mniejsza od wartości normatywnych obowiązujących w Polsce i w innych państwach.

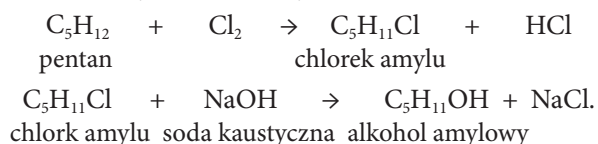
W normalnych warunkach 3-metylobutan-1-ol jest bezbarwną, oleistą cieczą. Jest substancją trwałą, nie ulegającą polimeryzacji. Dobrze przewodzi prąd elektryczny. Jest substancją łatwopalną. Zapłon może być spowodowany: ogrzewaniem, iskrą lub płomieniem. Związek ulega rozkładowi podczas ogrzewania i spalania, wytwarzając drażniące dymy. Gwałtownie wchodzi w reakcję z silnymi utleniaczami, dodatkowo zwiększając ryzyko zapłonu i wybuchu. Pary związku w temperaturze $\geq 43\text{ }^{\circ}\text{C}$ tworzą mieszaniny wybuchowe z powietrzem. 3-Metylobutan-1-ol silnie reaguje z metalami alkalicznymi i ziem alkalicznych oraz silnymi utleniaczami. Mieszaniny reakcyjne z: trisiarczkiem wodoru, chlorem i izocyjanianami mają własności wybuchowe. Działa niszcząco na tworzywa sztuczne i powłoki ochronne.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie i występowanie

3-Metylobutan-1-ol jest jednym z głównych składników oleju fuzlowego (ubocznego produktu fermentacji alkoholowej).

3-Metylobutan-1-ol otrzymuje się w drodze frakcjonowanej destylacji oleju fuzlowego. Ponadto jest uzyskiwany poprzez chlorowanie frakcji pentanowej ropy naftowej, a następnie traktowanie otrzymanego chlorku amylu sodą kaustyczną:



3-Metylobutan-1-ol jest otrzymywany także poprzez zastosowanie wysokociśnieniowej technologii kobaltowej (ang. *High Pressure Cobalt Catalyst Technology*), (SEVAS 2014).

Produkt techniczny jest zanieczyszczony innymi alkoholami amyłowymi, głównie 2-metylobutan-1-olem. Oczyszczanie następuje w drodze destylacji.

W warunkach naturalnych 3-metylobutan-1-ol powstaje w wyniku mikrobiologicznej degradacji materii organicznej. Jest jednym z najczęściej występujących lotnych związków tego typu w wilgotnych i zagrzybionych domach oraz zakładach pracy związanych z rolnictwem i kompostowaniem (*Ernstgård* i in. 2013).

Związek występuje w: niektórych gatunkach gorczycy, rzymskim oleju rumiankowym, olejkach z francuskiej miętynieprzowej, cytronelli, herbacie oraz w takich gatunkach roślin, jak: *Geranium reunion*, *Teucrium chamaedrys*, *Eucalyptus amygdalina*, *Achillea ugeratum*, *Aitemisia camphorara* i innych. Występuje w aromatach truskawkowym i malinowym, został zidentyfikowany w rumie (SCOEL 2017).

Obecnie w Polsce 3-metylobutan-1-ol nie jest produkowany. Firma Brenntag z siedzibą w Kędzierzynie-Koźle zajmuje się dystrybucją tego alkoholu sprowadzonego z Wielkiej Brytanii (*Chemoxy International Limited*).

Zastosowanie

3-Metylobutan-1-ol ma wiele zastosowań dzięki właściwościom rozpuszczania: tłuszczów, alkaloidów, żywic, wosków, olejków zapachowych, kauczuku syntetycznego, farb i lakierów. Związek jest używany do produkcji środków zapachowych stosowanych w: kosmetykach (m.in. szamponach i mydłach toaletowych), detergentach i artykułach spożywczych (w napojach alkoholowych i niealkoholowych, gumie do żucia, galaretkach owocowych, budyniach i innych gotowych produktach żywnościowych). W przemyśle farmaceutycznym jest stosowany jako półprodukt przy syntezie leków, do ekstrakcji antybiotyków i jako rozpuszczalnik alkaloidów. Stosowany jest także do produkcji dodatków do smarów i płynów hydraulicznych, do produkcji środków wybuchowych, do wytwarzania środków ochrony roślin, jako półprodukt do syntezy odczynników fotograficznych i do wyrobu farby drukarskiej. Wykorzystywany jest w przemyśle tworzyw sztucznych. W laboratoriach 3-metylobutan-1-ol ma zastosowanie przy oznaczaniu zawartości tłuszczu w mleku oraz w mikroskopii (ACGIH 2001; HCN 2003; HSDB 2018; *Jodynis-Liebert* 2005; SCOEL 2017).

Narażenie zawodowe

Największe narażenie zawodowe na 3-metylobutan-1-ol występuje podczas lakierowania natryskowego, przy którym występują duże stężenia par alkoholu w powietrzu (Toksykologia... 2005).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących wielkości stężeń 3-metylobutan-1-olu w powietrzu na stanowiskach pracy. Według danych GIS w latach 2016-2017 nie zgłaszano narażenia pracowników na stężenia 3-metylobutan-1-olu przekraczające obowiązujące wartości, tj. NDS – 200 mg/m³ i NDSh – 400 mg/m³ (GIS 2017).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie ostre

W narażeniu ostrym u ludzi 3-metylobutan-1-ol wykazuje działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe oraz działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.

W NIOSH ustalono wartość IDLH (ang. *Immediately Dangerous to Life or Health*) dla 3-metylobutan-1-olu na poziomie 1 800 mg/m³ (500 ppm), (IDLH 1996), a wśród narządów docelowych wymieniono: oczy, układ oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy (NIOSH 2018).

Doniesienia o ostrych zatruciach ludzi 3-metylobutan-1-olem w środowisku pracy pochodzą z lat 1901-1933. Oprócz objawów wynikających z działania drażniącego 3-metylobutan-1-olu na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych opisywano działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy prowadzące do śmierci. W opisie warunków badania nie podano poziomów narażenia, ale objawy świadczą o dużych wartościach stężeń (*Opdyke* 1978). Opisane przypadki dotyczyły zatruc olejem fuzlowym, którego omawiany związek jest jednym z głównych składników, jak również alkoholem amyłowym,

który jest mieszaniną 3-metylobutan-1-olu i pozostałych izomerycznych alkoholi, przy czym dodatkowo współwystępowało narażenie na takie inne rozpuszczalniki, jak estry organiczne czy tetrachloroetan.

Zgodnie z doniesieniem z 1966 r. (Avdeev 1966) przypadkowe spożycie 50 ÷ 100 ml 3-metylobutan-1-olu spowodowało: zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, bóle i pieczenie w żołądku i klatce piersiowej, nudności, wymioty, bóle głowy, sen w ciągu 10 ÷ 15 min od spożycia, terminalną śpiączkę i śmierć w ciągu od 1 h do 6 dni. W autopsji wykazano, że przyczyną śmierci był obrzęk mózgu i narządów wewnętrznych (Avdeev 1966).

Według „Toksykologii współczesnej” pod red. W. Seńczuka: „Duże stężenia par alkoholi amyloowych powodują silne podrażnienie spojówek i górnych dróg oddechowych, mdłości, wymioty, duszność i kaszel. Może wystąpić niezborność ruchów, podwójne widzenie, głuchota, majaczenie, niewydolność krążenia i oddychania oraz śpiączka, rzadko obserwuje się hipoglikemię. Płynne alkohole działają drażniąco na przewód pokarmowy, wywołując biegunki i krwawienia” (Toksykologia... 2005).

Działanie drażniące na skórę

Naniesienie na skórę ochotników 8-procentowego roztworu 3-metylobutan-1-olu w nafcie (narażenie przez 48 h) nie spowodowało podrażnienia skóry (niepublikowany raport, cyt. za: HCN 2003).

Działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe

Badania *Ernstgård* i in. (2013) dotyczyły skutków sensorycznych narażenia na 3-metylobutan-1-ol. Grupę 16 mężczyzn i 14 kobiet w losowej kolejności narażano w komorze ekspozycyjnej na 3-metylobutan-1-ol o stężeniu 1 mg/m³ (0,27 ppm) przez 2 h lub na czyste powietrze. Oceny objawów dokonano przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analogue scale*) 0 ÷ 100 mm, na której narażeni zaznaczali subiektywną ocenę intensywności podrażnienia: błon śluzowych nosa, gardła, oczu, duszności, bólu i zawrotów głowy, zmęczenia, nudności i wyczuwania zapachu. Oceny dokonano 6 razy: tuż przed narażeniem, w czasie narażenia (po: 3; 60 i 118 min od rozpoczęcia narażenia) i po zakończeniu narażenia (po 135 i 320 min). W grupie narażanej odnotowano jedynie nieznaczne podrażnienie oczu ($p = 0,048$; test *Wilcoxon*) w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana ocen dotycząca podrażnienia oczu po 60 min narażenia wynosiła 5 mm w 100-milimetrowej skali VAS, w porównaniu do 3 mm w warunkach czystego

powietrza ($p = 0,048$, test *Wilcoxon*). Intensywność odczuwania zapachu osiągnęła maksimum po 60 min narażenia, a mediana ocen tego wskaźnika wyniosła 26 mm. Autorzy odnotowali, że narażenie ochotników na 3-metylobutan-1-ol o stężeniu 1 mg/m³ powodowało minimalne, ale istotne w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększenie subiektywnych wskaźników podrażnienia oczu i odczuwania zapachu. Inne wskaźniki *skutków sensorycznych* (odczucie podrażnienia nosa i gardła, duszności, bólu głowy, zmęczenia, zawrotów głowy i nudności) były bliskie zeru lub wynosiły zero (*Ernstgård* i in. 2013).

W SCOEL (2017) na podstawie wyników tych badań uznano 1 mg/m³ (0,27 ppm) za NOEC (ang. *no observed effects concentration* – stężenie, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian) dla działania drażniącego na oczy, ponieważ skutek był „prawie żaden” (ang. *hardly at all*). Na podstawie tych danych wykazano, że działanie drażniące tego związku może wystąpić przy znacznie mniejszych stężeniach, niż wynikało to z wcześniejszych badań z udziałem ochotników.

W badaniach (*Kumagai* i in. 1999) z udziałem 4 ochotników (zdrowych mężczyzn) u 3 z nich, narażanych przez ustnik na pary 3-metylobutan-1-olu o stężeniu 92 mg/m³ (25 ppm) przez 10 min, wystąpiło podrażnienie gardła oraz zwiększona częstość oddechów (czwarty ochotnik nie był już narażany). Ponieważ właściwym celem badania było określenie szybkości wchłaniania różnych rozpuszczalników z dróg oddechowych, a nie badanie działania drażniącego tych związków, autorzy nie podali dalszych szczegółów. Ponadto należy zauważyć, że narażenie przez ustnik nie jest zgodne z warunkami narażenia w środowisku pracy.

W innych, znacznie wcześniejszych, badaniach (*Nelson* i in. 1943) na ochotnikach (10 mężczyzn i 10 kobiet) oceniano miejscowe działanie drażniące różnych węglowodorów, alkoholi, ketonów, estrów i eterów. Ochotników narażano na 3-metylobutan-1-ol o stężeniach: 367; 551 lub 734 mg/m³ (100; 150 lub 200 ppm) w komorze ekspozycyjnej przez 3 ÷ 5 min. Każdy z ochotników subiektywnie klasyfikował skutki sensoryczne narażenia dla: oczu, nosa i gardła w trzystopniowej skali (brak skutku, działanie lekko drażniące, działanie bardzo drażniące). Narażenie na 3-metylobutan-1-ol o stężeniu 367 mg/m³ (100 ppm) spowodowało lekkie podrażnienie gardła u niektórych osób. Zdaniem większości ochotników stężenie 367 mg/m³ (100 ppm) jest nie do przyjęcia w warunkach 8-godzinnej pracy, a wartość TWA

(ang. *time-weighted average* – średnie dopuszczalne stężenie 8-godzinne) powinna być ustalona na niższym poziomie. Stężenie na poziomie 551 mg/m³ (150 ppm) powodowało podrażnienie oczu i nosa u większości ochotników, a stężenie 734 mg/m³ (200 ppm) określono jako nie do zniesienia. Narażenie na związek o mniejszych stężeniach (nie podano szczegółowego zakresu stężeń) powodowało dodatkowo bóle głowy i ogólne osłabienie, natomiast o większych stężeniach – skutki narkotyczne. Wiarygodność badania podważają błędy i nieścisłości

w protokole i raporcie z badań, np. stężenia substancji w komorze inhalacyjnej zostały oszacowane a nie zmierzone, zastosowano zbyt krótki czas narażenia (3 ÷ 5 min), niejednoznacznie opisywano skutki sensoryczne (w zastosowanej skali: ang. *no effects, slightly irritating, very irritating*, w raporcie dodatkowo: ang. *mildly irritating*).

W tabeli 3. zestawiono dostępne dane dotyczące skutków ostrego narażenia na 3-metylobutan-1-ol u ludzi.

Tabela 3.

Skutki narażenia na 3-metylobutan-1-ol u ludzi w warunkach narażenia ostrego

Dawka/stężenie	Czas narażenia	Objawy kliniczne	Piśmiennictwo
Droga narażenia – inhalacyjna			
1 mg/m ³ (komora ekspozycyjna)	2 h	nieznaczne zwiększenie uczucia podrażnienia oczu	<i>Ernstgård</i> i in. 2013
92 mg/m ³ (przez ustnik)	10 min	podrażnienie gardła, zwiększona częstość oddechów	<i>Kumagai</i> i in. 1999
367 mg/m ³ (komora ekspozycyjna)	3 ÷ 5 min	lekkie podrażnienie gardła	<i>Nelson</i> i in. 1943
551 mg/m ³ (komora ekspozycyjna)	3 ÷ 5 min	podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu	<i>Nelson</i> i in. 1943
Droga narażenia – dermalna			
8-procentowy roztwór w naftcie	48 h	nie spowodowało podrażnienia skóry u żadnego z 25 ochotników	niepublikowany raport, cyt. za: HCN 2003
Droga narażenia – dożołądkowa			
50 ÷ 100 ml, dawka jednorazowa (przypadkowe spożycie)	nie dotyczy	zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, osłabienie, pieczenie w żołądku i klatce piersiowej, nudności, wymioty, bóle głowy, sen po 10 ÷ 15 min od spożycia, terminalna śpiączka i śmierć następująca w ciągu 1 h do 6 dni	<i>Avdeev</i> 1966

Działanie uczulające

W teście maksymalizacji przeprowadzonym na grupie 25 ochotników nie stwierdzono działania uczulającego 8-procentowego roztworu 3-metylobutan-1-olu w wazelinie (niepublikowany raport, cyt. za: HCN 2003).

Działanie przewlekłe

Przedłużony lub powtarzający się kontakt 3-metylobutan-1-olu ze skórą może spowodować: wysuszenie, pękanie oraz stany zapalne skóry (*Carpanini* i in. 1973).

Według „Toksykologii współczesnej” pod red. W. Seńczuka: „Pary alkoholi amyłowych nawet w niewielkim stężeniu, do 0,5 mg/m³, w narażeniu długotrwałym powodują niezbyt dróg oddechowych,

bóle i zawroty głowy, bezsenność, zanik pamięci, a także wysuszenie i podrażnienie skóry”. (*Jodynis-Liebert* 2005).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono innych informacji dotyczących skutków przewlekłego narażenia ludzi na 3-metylobutan-1-ol.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących skutków zdrowotnych narażenia zawodowego na 3-metylobutan-1-ol.

Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących stężeń śmiertelnych po narażeniu zwię-

rzęta przez drogi oddechowe. Narażenie szczurów na „pary nasycone” 3-metylobutan-1-olu w temperaturze pokojowej (stężenie nie podano) przez 8 h (Smyth i in. 1969) oraz przez 7 h (stężenie nie podano), (BASF 1979) nie spowodowało śmierci zwierząt. U narażonych zwierząt obserwowano zadyszki oraz brak reakcji na bodziec bólowy (BASF 1979).

3-Metylobutan-1-ol wykazuje u zwierząt doświadczalnych niewielką toksyczność ostrą po podaniu drogami: dożylną, dootrzewnową, podskórną i na skórę. Wartości median dawek śmiertelnych zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wartości median dawek śmiertelnych 3-metylobutan-1-olu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Droga narażenia – pokarmowa		
Szczur, samiec	1300	IUCLID 2000
Szczur	3527	IUCLID 2000
Szczur, samica	4000	IUCLID 2000
Szczur, samiec	5770	Smyth i in. 1969
Królik	3440	Munch 1972
Droga narażenia – dożylna		
Mysz, samica	233	IUCLID 2000
Kot	200	Carpanini i in. 1973
Droga narażenia – dootrzewnowa		
Mysz	700	IUCLID 2000
Szczur	600	Haggard i in., 1945
Szczur	813	Handbook... 1955
Droga narażenia – na skórę		
Królik	3240	Smyth i in. 1969
Droga narażenia – podskórna		
Mysz	7480	Opdyke 1978

Zakres wartości LD₅₀ po podaniu drogą pokarmową u szczurów wynosi 1 300 ÷ 5 770 mg/kg mc., a po naniesieniu na skórę u królików – 3 240 mg/kg mc., co świadczy o niewielkiej toksyczności ostrej związku.

Po podaniu 3-metylobutan-1-olu drogą pokarmową lub pozajelitową u zwierząt obserwowano: duszność, apatię, zataczanie się, atonię, niedowład kończyn tylnych, zły stan ogólny i bezdech (McGinty, 2010).

Działanie drażniące na skórę

Naniesienie nierozcieńczonego 3-metylobutan-1-olu (narażenie przez 24 h) na nienaruszoną, uszkodzoną lub skaryfikowaną skórę królików spowodowało nieznaczne (w teście semiokluzyjnym) lub umiarkowane (w teście okluzyjnym) podrażnienie skóry (BG Chemie 1997).

Naniesienie miejscowe nierozcieńczonego 3-metylobutan-1-olu na ogoloną skórę brzucha królika w 24-godzinym teście spowodowało tylko minimalne podrażnienie, ocenione na „2” w 10-punktowej

skali, gdzie „10” oznacza najostrzejszą reakcję (Smyth i in. 1962; 1969). Również Moreno (1976) obserwował jedynie umiarkowane podrażnienie skóry po zaaplikowaniu czystego 3-metylobutan-1-olu na nieuszkodzoną lub skaryfikowaną skórę królika w 24-godzinym okluzyjnym teście płatkowym (cyt. za: Opdyke 1978).

Działanie drażniące na oczy

3-Metylobutan-1-ol wykazuje silne działanie drażniące na oczy. Zaaplikowanie do worka spojówkowego królika 0,5 ml 15-procentowego roztworu 3-metylobutan-1-olu w glikolu propylenowym spowodowało ciężkie oparzenia oczu i martwicę rogówki, ocenione na „8” w 10-punktowej skali, gdzie „10” oznacza najostrzejszą reakcję (Smyth i in. 1962; 1969). Brak jest danych o skutkach narażenia i o ewentualnej odwracalności obserwowanych zmian.

Działanie drażniące na układ oddechowy

Wyznaczono następujące wartości stężeń 3-metylobutan-1-olu powodujących spadek częstości oddechów o 50% wartości wyjściowej (RD_{50}):

- 2 635 mg/m^3 (730 ppm) dla myszy Swiss OF1 (nie podano zakresu stężeń i czasu narażenia), (Muller, Greff 1984)
- 16 072 mg/m^3 (4 452 ppm) dla samców myszy Swiss Webster, czas narażenia: 10 min; wartość RD_{50} uzyskano w wyniku ekstrapolacji danych doświadczalnych (95-procentowy przedział ufności: 10 415 mg/m^3 (2 885 ppm) ÷ 44 977 mg/m^3 (12 459 ppm)), (Kane i in. 1980).

Eksperti SCOEL, na podstawie analizy wartości RD_{50} dla alkoholi alifatycznych, zauważyli tendencję do zmniejszania się wartości RD_{50} wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowego. Zależność ta stała się podstawą ustalenia wartości OEL 3-metylobutan-1-olu w SCOEL (SCOEL 2017; patrz: rozdział „Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) w powietrzu środowiska pracy oraz dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB)”).

Wartości RD_{50} dla 3-metylobutan-1-olu ustalone w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wartości RD_{50} dla 3-metylobutan-1-olu ustalone w badaniach na zwierzętach doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m^3 (ppm)	Czas narażenia	Spadek częstości oddechów	Piśmiennictwo
Mysz	2639 (1700)	brak danych	RD_{50}	Muller, Greff 1984
Mysz	16072 (4388)	10 min	RD_{50}	Kane i in. 1980
Mysz	10830 (2956)	10 min	RD_{38}	Kane i in. 1980
Szczur	6239 (1700)	brak danych	RD_{30}	Frantik i in. 1994
Mysz	3486 (950)	brak danych	RD_{30}	Frantik i in. 1994

Działanie narkotyczne

Działanie narkotyczne 3-metylobutan-1-olu badano na królikach po podaniu dożołądkowym. Doświadczenie przeprowadzono na 100 królikach obu płci. Wyznaczona wartość dawki narkotycznej (ND_{50} – dawka powodująca stupor i utratę odruchów mimowolnych u 50% królików) wynosiła 705 mg/kg mc. Większe dawki powodowały: zanikanie odruchu rogówkowego, oczopląs, duszność i bradykardię. Dawka śmiertelna LD_{50} po podaniu dożołądkowym wynosiła 3 440 mg/kg mc. Porównanie wartości ND_{50} 3-metylobutan-1-olu i etanolu prowadzi do wniosku, że działanie narkotyczne 3-metylobutan-1-olu jest około 12 razy silniejsze niż etanolu (Munch 1972).

W innych badaniach neurotoksyczności 3-metylobutan-1-olu samce szczurów szczepu Wistar

i samice myszy szczepu H. narażano na 3-metylobutan-1-ol w komorach ekspozycyjnych. Łącznie było 16 szczurów (po 4 w grupie) i 32 myszy (po 8 w grupie). Zastosowano 4 poziomy narażenia łącznie z grupą kontrolną. Stężenie 3-metylobutan-1-olu (interpolowane na podstawie trzech poziomów stężeń 3-metylobutan-1-olu), które powodowało zmniejszenie aktywności ruchowej u 30% zwierząt, wynosiło u szczurów 6 137 mg/m^3 (1 700 ppm), a u myszy 3 430 mg/m^3 (950 ppm), (Frantik i in. 1994).

Działanie narkotyczne 3-metylobutan-1-olu obserwowano także w przypadku innych dróg narażenia. W tabeli 6. zestawiono wartości dawek narkotycznych dla różnych gatunków zwierząt i dróg narażenia na 3-metylobutan-1-ol.

Tabela 6.

Wartości dawek narkotycznych 3-metylobutan-1-olu po narażeniu zwierząt różnymi drogami

Gatunek, pieć zwierząt	Dawki narkotyczne, mg/kg mc./mg/m ³	Piśmiennictwo
Droga narażenia – dożołądkowa		
Królik	705*	Munch 1972
Świnka morska	690	Opdyke 1978
Droga narażenia – dożylna		
Królik	850	Browning 1965
Droga narażenia – dootrzewnowa		
Szczur	407	Browning 1965
Droga narażenia – inhalacyjna		
Szczur szczepu Wistar, samce	6 137**	Frantik i in. 1994
Mysz szczepu H., samice	3 430**	

Objaśnienia:

* – dawka narkotyczna (ND₅₀) powodująca spadek aktywności ruchowej połowy badanych zwierząt.** – dawka narkotyczna (ND₃₀) powodująca spadek aktywności ruchowej u 30% badanych zwierząt.

Toksyczność podprzewlekle i przewlekle

Narażenie drogą pokarmową

Szczurom szczepu Wistar (10 samców i 10 samic) podawano 3-metylobutan-1-ol o stężeniach: 0; 1 000; 4 000; 16 000 mg/l w wodzie, co odpowiadało dawkom: 0; 73; 295; 1 068 mg/kg mc./dzień dla samców i 0; 91; 385; 1 657 mg/kg mc./dzień dla samic przez 90 dni (Schilling i in. 1997). Badania przeprowadzono zgodnie z wytycznymi OECD. U szczurów, które otrzymywały średnią i największą dawkę, nie obserwowano żadnych objawów narażenia z wyjątkiem drobnych, ale istotnych zmian hematologicznych u samców w postaci zwiększenia liczby erytrocytów. U samców po podaniu największej dawki odnotowano znaczne zmniejszenie średniej objętości erytrocytów ($46,55 \pm 1,60 \cdot 10^{-15}$ l w stosunku do $48,63 \pm 1,81 \cdot 10^{-15}$ l w grupie kontrolnej) oraz średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach ($1,16 \pm 0,03 \cdot 10^{-15}$ mol w stosunku do $1,23 \pm 0,04 \cdot 10^{-15}$ mola w grupie kontrolnej). Ponieważ zmiana liczby erytrocytów w grupie otrzymującej średnią dawkę była w zakresie zmienności biologicznej oraz nie ustalono innej zależności dawkaodpowiedź, średnią dawkę dla samców i samic wynoszącą 340 mg/kg mc./dzień uznano za wartość NOAEL.

Szczurom szczepu Ash/CSE podawano 3-metylobutan-1-ol rozcieńczony olejem kukurydzianym przez zgłębnik 7 razy w tygodniu przez 17 tygodni w dawkach: 0 (grupa kontrolna); 150; 500 lub 1 000 mg/kg mc./dzień (Carpanini i in. 1973). Każda z 4 grup składała się z 15 samic i 15 samców. W trakcie doświadczenia zwierzęta były ważone raz w tygodniu. Począwszy od 9. tygodnia w grupie samców, którym podawano maksymalną daw-

kę 3-metylobutan-1-olu, zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała. W 17. tygodniu średnia masa ciała w tej grupie była o 9% mniejsza niż w grupie kontrolnej. Po szczegółowej analizie uznano, że spadek przyrostu masy ciała był spowodowany zmniejszoną ilością spożywanego pokarmu. W sumie w ciągu pierwszych 6 tygodni spożycie pokarmu było o 5 ÷ 10% mniejsze w grupach badanych. Największe zmniejszenie spożycia pożywienia obserwowano po pierwszym dniu doświadczenia (o 20%). Zdaniem autorów był to skutek miejscowego podrażnienia przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono żadnych innych zależnych od dawki skutków toksycznego działania 3-metylobutan-1-olu. Nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w stężeniu: mocznika, glukozy, albuminy, aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej oraz dehydrogenazy mleczanowej w surowicy krwi, a także zmiany liczby erytrocytów, leukocytów, retikulocytów, stężenia hemoglobiny oraz poziomu hematokrytu. Nie obserwowano zmian w: parametrach fizycznych, biochemicznych i morfologicznych moczu. Nie wykazano istotnych zmian masy: mózgu, serca, wątroby, śledziony, nerek, żołądka, jelita ślepego i jąder oraz makroskopowych i mikroskopowych zmian w: mózgu, sercu, wątrobie, śledzionie, nerkach, żołądka, jelicie cienkim, jelicie ślepym, nadnerczach, gonadach, przysadce mózgowej i tarczycy. Na podstawie wyników szczegółowych badań patomorfologicznych nie wykazano istotnych zmian w: płucach, węzłach chłonnych, gruczole ślinowym, tchawicy, przełyku, łuku aorty, grasicy, pęcherzu moczowym, okrężnicy, odbytnicy, trzustce, macicy i mięśniach szkieletowych.

Dodatkowo, w celu dokładnego zbadania zmian masy ciała zwierząt i masy poszczególnych narządów, zastosowano 3 grupy składające się z 8 młodych szczurów o masie ciała 59 ÷ 70 g. Jednej z nich podawano 3-metylobutan-1-ol w dawce 1 000 mg/kg mc./dzień przez 3 tygodnie i pożywienie *ad libitum*, dwie pozostałe były grupami kontrolnymi – jedna z nich dostawała żywność *ad libitum*, a druga dokładnie taką ilość, jaką spożywały zwierzęta w grupie badanej. W grupie zwierząt narażonych obserwowano nieznacznie mniejsze przyrosty masy ciała niż w grupie kontrolnej karmionej *ad libitum*. Ilość spożywanego pokarmu była średnio o 1 g/dzień mniejsza. Natomiast w grupie kontrolnej, w której szczury otrzymywały taką samą ilość pożywienia, jak w grupie badanej, przyrosty masy ciała był zbliżone. Masy poszczególnych narządów we wszystkich trzech grupach nie różniły się istotnie.

Narażenie inhalacyjne

Ciężarne szczury (25 osobników) i króliki (15 osobników) narażano inhalacyjnie (całe ciało)

odpowiednio: od 6. do 15. dnia i od 7. do 19. dnia ciąży na 3-metylobutan-1-ol o stężeniach nominalnych: 500; 2 500 lub 10 000 mg/m³ (136; 681 lub 2 725 ppm), przy czym największe stężenie było bliskie osiągnięcia stopnia nasycenia. W grupach narażanych na największe stężenia u obu gatunków obserwowano toksyczność matczyną (zmniejszenie przyrostu masy ciała u obu gatunków, podrażnienie oczu u królika). Nie badano podrażnienia dróg oddechowych. Wartość NOAEC u szczurów i królików dla toksyczności matczynej dotyczyła średniej wielkości stężenia i wynosiła 2 500 mg/m³ (681 ppm), (Klimisch, Hellwig 1995). Dane dotyczące toksyczności rozwojowej zawarto w rozdziale „Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość”.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących podprzewlekłego/przewlekłego narażenia zwierząt na 3-metylobutan-1-ol drogą dermalną.

Skutki podprzewlekłego narażenia zwierząt na 3-metylobutan-1-ol drogą pokarmową i inhalacyjną zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Skutki narażenia zwierząt na 3-metylobutan-1-ol w warunkach podprzewlekłych

Gatunek zwierząt	Stężenie/ dawka, mg/m ³ /mg/kg, mc./dzień	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Droga narażenia – pokarmowa				
Szczur szczepu Wistar	73 ♂; 91 ♀	90 dni	NOAEL	Schilling i in. 1997
	295 ♂; 385 ♀	90 dni	istotne zwiększenie liczby erytrocytów	
	1 068 ♂; 1 657 ♀	90 dni	istotne zwiększenie liczby erytrocytów; istotne zmniejszenie średniej objętości krwinki; istotne zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach	
Szczur	500	17 tygodni, 7 dni/tyg.	NOAEL	Carpanini i in. 1973
Szczur	1 000	17 tygodni, 7 dni/tyg.	zmniejszenie przyrostu masy ciała o 9%	
Droga narażenia – inhalacyjna				
Szczur	2 500	10 dni, 6 h/dz.	NOAEL dla organizmów matczynych	
Szczur	10 000	10 dni, 6 h/dz.	zmniejszenie przyrostu masy ciała ciężarnych samic	
Królik	2 500	13 dni, 6 h/dz.	NOAEL dla organizmów matczynych	
Królik	10 000	13 dni, 6 h/dz.	zmniejszenie przyrostu masy ciała ciężarnych samic, podrażnienie oczu	

Objaśnienia:

♀ – samice; ♂ – samce.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne**Badanie w warunkach in vitro**

W testach na mutagenność przeprowadzonych na różnych szczepach bakterii *Salmonella* Typhimurium (TA98, TA100, TA1535 i TA1537) nie wykazano działania mutagennego 3-metylobutan-1-olu, zarówno w warunkach aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji (HCN 2003).

Substancja nie wywoływała mutacji genowych w fibroblastach chomika V79 zarówno w warunkach aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji, ani nie powodowała uszkodzeń DNA w teście kometowym na ludzkich limfocytach (Seidel, Plappert 1999).

Badanie w warunkach in vivo

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono badań dotyczących działania mutagennego 3-metylobutan-1-olu na ludzi.

W analizie komórek szpiku kostnego szczurów, 48 h po jednorazowym podaniu 3-metylobutan-1-olu drogą pokarmową w dawce stanowiącej jedną piątą wartości LD₅₀, wykazano niewielki wzrost liczby komórek z aberracjami chromosomowymi (2,6% w stosunku do 0% w grupie kontrolnej), (Baryliak, Kozachuk 1988).

Działanie rakotwórcze

3-Metylobutan-1-ol nie jest klasyfikowany przez IARC pod względem działania rakotwórczego.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych ani innych danych dotyczących działania rakotwórczego 3-metylobutan-1-olu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta doświadczalne

Jedynie opisane w piśmiennictwie badania dotyczące działania rakotwórczego 3-metylobutan-1-olu pochodzą z 1974 i 1975 r. (Gibel i in. 1974; 1975). Szczury szczepu Wistar narażano na 3-metylobutan-

-1-ol poprzez podanie dożołądkowe (15 osobnikom) i podanie podskórne (24 osobnikom). Szczurom podawano przez zgłębnik dawkę 81,3 mg/kg mc. (0,1 ml/kg mc.) 2 razy w tygodniu aż do śmierci zwierząt. Średni czas przeżycia wyniósł 527 dni, tj. około 75 tygodni, co odpowiada całkowitej dawce równej 12 195 mg/kg mc. (15 ml/kg mc.). Maksymalna całkowita dawka 3-metylobutan-1-olu wynosiła 21 951 mg/kg mc. (27 ml/kg mc.), co odpowiadało 135 tygodniom narażenia. W badanej grupie wystąpiły 4 następujące przypadki nowotworów złośliwych: białaczka szpikowa przewlekła (1 przypadek), rak wątrobowokomórkowy (2 przypadki), rak przedżołądka (1 przypadek). W grupie kontrolnej, składającej się z 25 szczurów, nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu złośliwego. W grupach badanej i kontrolnej odnotowano taką samą liczbę nowotworów łagodnych (po 3 w każdej grupie). Drugiej grupie podawano podskórnie dawkę 32,5 mg/kg mc. (0,04 ml/kg mc.) jeden raz w tygodniu aż do śmierci zwierząt. Całkowita dawka wyniosła 3 089,4 mg/kg mc. (3,8 ml/kg mc.), co odpowiadało 95 tygodniom narażenia. Opisano łącznie 10 przypadków nowotworów złośliwych: wątroby (raki i mięsaki), śledziony (mięsaki), przedżołądka i przestrzeni pozaotrzewnowej. Ponadto odnotowano 5 przypadków nowotworów łagodnych. W grupie kontrolnej, składającej się z 25 szczurów, odnotowano dwa przypadki nowotworów łagodnych, ale nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu złośliwego.

Chociaż nowotwory złośliwe obserwowano zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i podskórnym 3-metylobutan-1-olu, to wartość tych badań jest ograniczona ze względu na liczne niedociągnięcia metodologiczne i braki w raportowanych danych. Badania przeprowadzono niezgodnie z wytycznymi OECD, m.in. zastosowano pojedynczą i zbyt dużą dawkę, nie zamieszczono szczegółowych informacji o skutkach toksycznych poza stwierdzeniem ciężkiego uszkodzenia: wątroby, trzustki, mięśnia sercowego i układu krwiotwórczego. Wyniki opisywanych badań zestawiono w tabeli 8.

Tabela 8.

Skutki nowotworowe narażenia na 3-metylobutan-1-ol u zwierząt doświadczalnych (Gibeli in. 1974; 1975)

Skutki nowotworowe narażenia na 3-metylobutan-1-ol		
Droga podania	przez zgłębnik	podskórnie
Grupy badane	15 szczurów	24 szczury
Grupy kontrolne	25 szczurów	25 szczurów
Dawkowanie	81,3 mg/kg mc. (0,1 ml/kg mc.) 2 razy tygodniowo aż do naturalnej śmierci	32,5 mg/kg mc. (0,04 ml/kg mc.) 1 raz tygodniowo aż do naturalnej śmierci
Średnia całkowita dawka	12195 mg/kg mc. (15 ml/kg mc.), co odpowiada 527 dni (75 tyg.) narażenia	3089,4 mg/kg mc. (3,8 ml/kg mc.), co odpowiada 95 tygodniom narażenia
Liczba nowotworów w grupach badanych	4 nowotwory złośliwe: – białaczka szpikowa przewlekła (1) – rak wątrobowokomórkowy (2) – rak przedzłożadka (1) 3 nowotwory łagodne	10 nowotworów złośliwych: – raki i mięsaki wątroby – mięsaki śledziony – nowotwory przedzłożadka i przestrzeni pozaotrzewnowej; 5 nowotworów łagodnych
Liczba nowotworów w grupach kontrolnych	nie odnotowano żadnego nowotworu złośliwego 3 nowotwory łagodne	nie odnotowano żadnego nowotworu złośliwego 2 nowotwory łagodne

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono badań oceniających działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ 3-metylobutan-1-olu na rozrodczość u ludzi.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych

W badaniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczurów szczepu Wistar i królikach szczepu Himalajskiego narażanych inhalacyjnie na pary 3-metylobutan-1-olu o stężeniu 10 000 mg/m³ nie stwierdzono działania embrio-, fetotoksycznego ani teratogennego związku (Klimisch, Hellwig 1995). Przy wyborze szczepów wzięto pod uwagę ich dużą czułość na działanie substancji teratogennych. Badania przeprowadzono zgodnie z wytycznymi OECD. Jedynym odstępstwem było podniesienie maksymalnego stężenia par 3-metylobutan-1-olu z 5 000 do 10 000 mg/m³. W badaniach wstępnych, mających na celu znalezienie zakresu stężeń do badań (ang. *range-finding studies*), 10 ciężarnych samic szczurów i 5 ciężarnych samic królików narażano na stężenia wynoszące: 5 000; 2 500 lub 500 mg/m³. Czas narażenia szczurów wynosił 6 h dziennie przez 10 dni od 6. do 15. dnia ciąży, a królików – 13 dni od 7. do 19. dnia ciąży. Ponieważ nie zaobserwowano objawów klinicznych, zmian parametrów hematolo-

gicznych, a podczas sekcji zwierząt nie stwierdzono dużych zmian patologicznych, w zasadniczych badaniach maksymalne stężenie podniesiono z 5 000 do 10 000 mg/m³. Każda z grup badanych (narażanych na stężenia: 10 000; 2 500; 500 mg/m³) i grupa kontrolna liczyły po 25 samic szczurów i po 15 samic królików. Czas narażenia był analogiczny jak w badaniach wstępnych. Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt narażonych na stężenie 10 000 mg/m³. Ponadto w przypadku królików obserwowano podrażnienie oczu objawiające się zaczerwienieniem i zamykaniem powiek oraz niewielką wydzieliną z oczu. Szczury zabito w 20. dniu ciąży, a króliki w 29. dniu ciąży. Podczas sekcji ciężarnych samic nie stwierdzono zmian patologicznych powstałych w wyniku działania 3-metylobutan-1-olu. Wartość NOAEC dla toksyczności matczynej u szczurów i królików wynosiła 2 500 mg/m³ (681 ppm). W badaniach tych nie stwierdzono embrio i fetotoksycznego oraz teratogennego działania 3-metylobutan-1-olu. Określano m.in. liczbę żywych i martwych płodów, ich masę i płęć, a także masę łożysk. Oceniano ewentualne zmiany patologiczne narządów wewnętrznych i kośćca u płodów. Wszystkie stwierdzone zmiany mieściły się w granicach zmienności biologicznej. Autorzy uznali stężenie 10 000 mg/m³ za wartość NOAEC dla działania teratogennego i embriotoksycznego 3-metylobutan-1-olu (Klimisch, Hellwig 1995).

W teście na zarodkach kurzych 3-metylobutan-1-ol nie powodował zmian teratogennych aż do dawki 16 mg/jajo (Patty's Toxicology 2012).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W warunkach narażenia zawodowego 3-metylobutan-1-ol może wchłaniać się głównie drogą inhalacyjną. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, narażanych przez ustnik na 3-metylobutan-1-ol o stężeniu 92 mg/m^3 (25 ppm) przez 10 min w spoczynku, średnia wielkość retencji par związku w płucach w ciągu ostatnich 5 min narażenia wynosiła 63% (Kumagai i in. 1999).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących wchłaniania substancji po narażeniu drogą pokarmową i przez skórę u ludzi. Retencja 3-metylobutan-1-olu w górnych drogach oddechowych szczurów szczepu SpragueDawley narażanych inhalacyjnie na 3-metylobutan-1-ol o stężeniu $33 \pm 2 \text{ mg/m}^3$ przez 40 min wynosiła $71 \pm 1\%$ u samców i $73 \pm 1\%$ u samic (Morris i in. 1991). Wielkość wchłaniania substancji przez nos u szczurów ustalona w oparciu o modelowanie farmakokinetyczne wyniosła 80% (HCN 2003). Maksymalne stężenie 3-metylobutan-1-ol we krwi szczurów po podaniu dootrzewnowym dawki $1\ 000 \text{ mg/kg mc.}$ obserwowano w ciągu godziny po aplikacji (Haggard i in. 1945). Po podaniu dożołądkowym szczurom 3-metylobutan-1-olu w dawce $2\ 000 \text{ mg/kg mc.}$ maksymalne stężenie substancji we krwi wynosiło 17 mg/100 ml po 1 h (cyt. za: Patty's Toxicology 2012).

Nie znaleziono danych empirycznych dotyczących szybkości wchłaniania 3-metylobutan-1-olu przez skórę. Szybkość wchłaniania przez skórę obliczona teoretycznie według metody Fiserovej-Bergerovej (1990) wynosiła $1,44 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$. Wartość ta świadczy o niewielkim wchłanianiu 3-metylobutan-1-olu przez skórę (Fiserova-Bergerova i in. 1990).

Metabolizm i wydalanie

U ludzi zidentyfikowano dwa metabolity 3-metylobutan-1-olu we krwi: aldehyd 3-metylobutanal

i kwas 3-metylobutanowy (BG-Chemie 1997). Niektóre osoby rasy żółtej wykazują niedobór specyficznego izoenzymu dehydrogenazy aldehydowej, a zatem po narażeniu na 3-metylobutan-1-ol mogą mieć podwyższony poziom 3-metylobutanalu we krwi (HCN 2003).

Według Haggard i in. (1945), główna część 3-metylobutan-1-olu utlenia się do aldehydu (3-metylobutanalu), a następnie do kwasu 3-metylobutanowego. Po podaniu dożołądkowym szczurom dużych dawek 3-metylobutan-1-olu – $2\ 000 \text{ mg/kg mc.}$ maksymalne stężenie we krwi wynoszące 17 mg/100 ml stwierdzono po 1 h od podania i tylko śladowe jego ilości po 4 h. Nie stwierdzono obecności substancji w moczu szczurów (cyt. za: Patty's Toxicology 2012).

W innych badaniach (Gaillard, Derache 1965) po podaniu dożołądkowym szczurom 3-metylobutan-1-olu w dawce $2\ 000 \text{ mg/kg mc.}$ uzyskano zbliżone wyniki. Po upływie 4 h oznaczano jedynie śladowe ilości alkoholu we krwi. Autorzy sugerują, że szybki metabolizm 3-metylobutan-1-olu do 3-metylobutanalu jest spowodowany dużą szybkością reakcji utleniania alkoholu do aldehydu przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (cyt. za: Patty's Toxicology 2012).

Utlenianie alkoholu do aldehydu odbywa się w wątrobie, stąd u szczurów po częściowej hepatomii obserwowano stężenia 3-metylobutan-1-olu we krwi znacznie większe niż opisane, dłuższy był też okres ich zaniku. Po podaniu dootrzewnowym szczurom jedynie niewielkie ilości 3-metylobutan-1-olu ($1,24\%$ dawki) były wydalane z organizmu w niezmienionej postaci, z czego $0,97\%$ było wydalane z wydychanym powietrzem, a $0,27\%$ z moczem (Haggard i in. 1945; cyt. za: Patty's Toxicology 2012).

Niewielka część 3-metylobutan-1-olu ulega sprzężaniu z kwasem glukuronowym. Po podaniu dożołądkowym królikom dawki 733 mg/kg mc. 9% dawki zostało usunięte w postaci glukuronidu z moczem w ciągu 24 h (Carpanini i in. 1973).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 3-metylobutan-1-ol nie został w pełni wyjaśniony.

Carlson (1994) wykazał zdolność 3-metylobutan-1-olu do estryfikacji kwasów tłuszczowych

w homogenatach z: trzustki, wątroby oraz płuc szczurów i królików. Zdaniem autora należy rozważyć potencjalną toksyczność utworzonych w ten sposób estrów.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Na podstawie wyników badań wykazano zwiększenie szybkości metabolizmu aminopiryny i bifenylu w hodowlach hepatocytów z zarodków kurzych narażanych na 3-metylobutan-1-ol (Sinclair i in. 1984). W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na hodowlach hepatocytów z zarodków kurzych i hepatocytów szczurów stwierdzono działanie synergistyczne 3-metylobutan-1-olu i etanolu przejawiające się zwiększoną syntezą niektórych frakcji cytochromu P450 (Louis i in. 1993; 1994). W innych badaniach stwierdzono znaczne zwiększenie szybkości metabolizmu i hepatotoksyczności acetaminofenu u szczurów, które wcześniej otrzymały mieszaninę izopentanolu i etanolu (Kostrubsky i in 1995).

Ponieważ izopentanol jest zawarty m.in. w napojach alkoholowych, badano łączne działanie tych dwóch alkoholi. Greenberg (1970) stwierdził, że 3-metylobutan-1-ol podany dootrzewnowo szczurom w roztworze wodnym był szybko metabolizowany i po 2 h jego poziom we krwi był poniżej oznaczalności. Jednak jeżeli jednocześnie podano etanol (w proporcjach typowych dla whisky), to izopentanol był obecny we krwi jeszcze po 10 h od podania (cyt. za: Opdyke 1978).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat skutków narażenia ludzi na 3-metylobutan-1-ol są nieliczne. W tabeli 3. zestawiono dostępne dane dotyczące zależności skutku toksycznego od poziomu narażenia u ochotników w warunkach narażenia ostrego, a w tabeli 7. u zwierząt w warunkach narażenia podprzewlekłego.

Istniejące wartości NDS

Obowiązujące wartości NDS i NDSCh 3-metylobutan-1-olu na stanowiskach pracy w Polsce i w innych państwach zestawiono w tabelach 9. i 10.

Wartości dopuszczalnych stężeń 3-metylobutan-1-olu w środowisku pracy w różnych państwach są najczęściej normowane na takim samym poziomie wynoszącym 360 mg/m³ (100 ppm), a wartości chwilowe – na poziomie 450 mg/m³ (125 ppm). Przy ustaleniu tych wartości brano głównie pod uwagę działanie drażniące 3-metylobutan-1-olu na oczy i górne drogi oddechowe.

Tabela 9.

Wartości normatywów higienicznych 3-metylobutan-1-olu przyjęte w państwach Unii Europejskiej (ACGIH 2018; GESTIS 2018; DFG 2018; RTECS 2018)

Państwa UE	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Austria	360 (100)	720 (200)
Belgia	366 (100)	459 (125)
Dania	360 (100)	720 (200)
Finlandia	370 (100)	550 (150)
Francja	360 (100)	-
Hiszpania	366 (100)	458 (125)
Holandia	360 (100)	-
Irlandia	360 (100)	450 (125)
Szwajcaria	360 (100)	720 (200)
Wielka Brytania	366 (100)	457 (125)
Polska	200	400
Niemcy	73 (20)*	292 (80)*, kat. I
SCOEL/REC/177, substancja obecnie znajduje się w projekcie 5. wykazu	18 (5)	37 (10)

Objaśnienia:

* – dla izomerów pentanolu.

Tabela 10.

Wartości normatywów higienicznych 3-metylobutan-1-olu przyjęte w państwach spoza Unii Europejskiej (ACGIH 2018, GESTIS 2018, DFG 2018; RTECS 2018)

Państwa spoza UE	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Australia	361 (100)	452 (125)
Filipiny	360 (100)	–
Japonia	360 (100)	–
Kanada (Ontario)	(100)	(125)
Kanada (Quebec)	361 (100)	452 (125)
Korea Płd.	361 (100)	450 (125)
Nowa Zelandia	361 (100)	452 (125)
Szwajcaria	360 (100)	720 (200)
Turcja	360 (100)	–
Singapur	361 (100)	452 (125)
Norwegia	180 (50)	–
USA:		
– ACGIH	361 (100 ppm)	452 (125 ppm)
– NIOSH	360 (100 ppm)	450 (125 ppm)
– OSHA	360 (100 ppm)	450 (125 ppm)
Bułgaria, Kolumbia, Jordania, Korea, Nowa Zelandia, Singapur, Wietnam	przyjęto wartości zgodne z ustaleniami ACGIH	

W Polsce wartości dopuszczalnych stężeń dla 3-metylobutan-1-olu są znacznie mniejsze niż w większości państw i wynoszą: NDS – 200 mg/m³ i NDSCh – 400 mg/m³ (poz. 355 wykazu z 2018 r.)³. Zostały one ustalone na podstawie dokumentacji opracowanej przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych w 1998 r. (Konieczko, Czerczak, 2002). Wartość NDS została wyprowadzona na podstawie wyników badań *Nelsona* i in. (1943), w których ochotnicy odczuwali lekkie podrażnienie gardła przy narażeniu na pary związku o stężeniu 360 mg/m³ przez 3 ÷ 5 min. Stężenie to przyjęto jako NOAEL dla działania drażniącego 3-metylobutan-1-olu.

Oprócz tej wartości zapisanej w poz. 355 wykazu z 2018 r., w poz. 432 dotyczącej pentan-1-olu (NDS – 100 mg/m³ i NDSCh – 450 mg/m³) zamieszczono przypis 13.: „wartość NDS dotyczy również 3-metylobutan-1-olu (alkoholu izoamyłowego) [nr CAS 123-51-3] oraz pozostałych izomerycznych alkoholi”. Podane wartości zostały wprowadzone do wykazu przed 1998 r.⁴, więc przypis nr 16 do pozycji 432 powinien ulec zmianie.

Wartości dopuszczalnych stężeń pozostałych izomerycznych alkoholi w środowisku pracy są w większości państw normowane na takim samym poziomie jak 3-metylobutan-1-olu (tabela 11.).

³ Zgodnie z Rozporządzeniem 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 z 2018 r. poz. 1286.

⁴ Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Pracy i Polityki Socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Tabela 11.
Normatywy higieniczne pozostałych izomerycznych alkoholi pentanolu* przyjęte w różnych państwach (GESTIS 2018)

Państwa	Pentan-1-ol		2-Metylobutan-1-ol		Pentan-3-ol		Pentan-2-ol		3-Metylobutan-2-ol		2-Metylobutan-2-ol	
	wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)	wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)	wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)	wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)	wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)	wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	wartość 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)
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)
Finlandia	370 (100)	550 (150)	370 (100)	550 (150)								
Litwa	10											
Niemcy	73 (20)	292 (80)	73 (20)	292 (100)	73 (20)	292 (100)	73 (20)	292 (100)	73 (20)	292 (100)	73 (20)	292 (100)
Polska	100	450										
Państwa spoza UE												
Chiny	100											
Japonia				(100)								
USA-OSHA									360 (100)			

Objaśnienia:

* – 2,2-dimetylopropan-1-ol nie posiada normatywów higienicznych.

Unia Europejska

W SCOEL zaproponowano przyjęcie wartości OEL 3-metylobutan-1-olu na poziomie 18 mg/m^3 (5 ppm), a wartości chwilowej STEL (15 min) – na poziomie 37 mg/m^3 (10 ppm), (SCOEL 2017). Zaproponowane wartości były konsultowane publicznie przez punkty kontaktowe państw członkowskich w 2014 r.

Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Ochrony Zdrowia Komisji Europejskiej (ACSH, ang. *Advisory Committee on Safety and Health*) przyjął wartości wskaźnikowe (IOEL) dla 3-metylobutan-1-olu zaproponowane przez ekspertów SCOEL. Wartości te znalazły się w projekcie dyrektywy ustanawiającej 5. wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą 98/24/WE. W art. 3. dyrektywy wyraźnie się stwierdza, że wartości graniczne powinny zostać ustalone lub zmienione, biorąc pod uwagę dostępność technik pomiarowych. Zgodnie z NIOSH dostępna jest już metoda pomiaru niskich stężeń tego związku adekwatnych do zalecanej wartości IOEL (NIOSH 2003).

Przy ustalaniu wartości OEL 3-metylobutan-1-olu eksperci SCOEL wzięli pod uwagę następujące dane:

1. działanie drażniące 3-metylobutan-1-olu obserwowane podczas krótkoterminowego narażenia ochotników (10 min) na związek o stężeniu 92 mg/m^3 (25 ppm), (Kumagai i in. 1999) oraz 367 mg/m^3 (100 ppm), (Nelson i in. 1943), (tabela 3.),

2. wyraźny trend zwiększania się potencjału drażniącego alkoholi alifatycznych wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowego; zależność ta została potwierdzona w badaniach na ochotnikach oraz w badaniach na myszach przy ustalaniu wartości RD_{50} ,

3. większy potencjał drażniący *n*-oktanolu oraz 2-etyloheksan-1-olu niż 3-metylobutan-1-olu ustalony w badaniach na ochotnikach; sensoryczne odczucie działania drażniącego *n*-oktanolu stwierdzono przy stężeniu $34,3 \text{ mg/m}^3$ (6,4 ppm), (van Thriel i in. 2003), a 2-etyloheksan-1-olu przy stężeniu $54,2 \text{ mg/m}^3$ (10 ppm), (Kieswetter i in. 2005),

4. mniejszy potencjał drażniący *n*-butanolu niż 3-metylobutan-1-olu ustalony w badaniach na ochotnikach; działanie drażniące *n*-butanolu obserwowano przy stężeniu $75,75 \text{ mg/m}^3$ (25 ppm), (Nelson i in. 1943) oraz 303 mg/m^3 (100 ppm), (Sterner i in. 1949).

Biorąc pod uwagę te dane, eksperci SCOEL zaproponowali przyjąć wartość OEL 3-metylobutan-1-olu na poziomie 18 mg/m^3 (5 ppm) oraz wartość chwilową STEL (15 min) na poziomie 37 mg/m^3

(10 ppm) wskazując, że przy tych poziomach stężeń nie powinny również wystąpić skutki działania układowego związku.

Ekspert SCOEL uznali, że zbliżone wartości LD_{50} po podaniu dożołądkowym oraz naniesieniu na skórę świadczą o znacznym udziale wchłaniania 3-metylobutan-1-olu przez skórę. Ze względu jednak na to, że działanie układowe związku obserwowano przy znacznie większych stężeniach od proponowanej wartości OEL, nie zaproponowano oznakowania substancji indeksem „skin”.

ACGIH

W ACGIH (ang. *The American Conference of Governmental Industrial Hygienists* – Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych) ustalono wartości TLV-TWA na podstawie danych o działaniu drażniącym 3-metylobutan-1-olu na ludzi i przez analogię do działania butan-1-olu (ACGIH 2001). W badaniach na ochotnikach, narażanych na 3-metylobutan-1-ol o stężeniu około 360 mg/m^3 (100 ppm) przez $3 \div 5$ min, stwierdzono lekkie podrażnienie gardła, a u narażanych na związek o stężeniu około 540 mg/m^3 (150 ppm) – podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych (Nelson i in. 1943). Na podstawie wyników tych badań oraz danych o działaniu drażniącym *n*-butanolu ustalono wartość TLV-TWA 3-metylobutan-1-olu na poziomie 100 ppm (360 mg/m^3) oraz wartość chwilową STEL na poziomie 125 ppm (452 mg/m^3). Należy jednak zwrócić uwagę, że stężenie 100 ppm ustalone przez ekspertów ACGIH jako TWA zdaniem większości ochotników, którzy wzięli udział w badaniach Nelsona i in. (1943), zostało uznane za będące nie do przyjęcia w warunkach 8-godzinnej dnia pracy.

Ekspert ACGIH uznali, że dostępne dane są niewystarczające, aby przypisać substancji notacje dotyczące: wchłaniania przez skórę (SKN), działania uczulającego (SEN) i działania rakotwórczego.

Niemcy

W Niemczech ustalono wartości MAK dla wszystkich izomerów pentanolu (w tym dla 3-metylobutan-1-olu) na poziomie 20 ppm (73 mg/m^3). Izomery pentanolu zaliczono do MAK-PEAK kategorii zagrożenia 1., co oznacza substancje, dla których działanie miejscowo drażniące determinuje wartość MAK. Wartość chwilową STEL ustalono na poziomie 4-krotnej wartości MAK-TWA, tj. na poziomie 80 ppm (292 mg/m^3). Izomery pentanolu zaliczono do grupy C, czyli do związków, które nie zaburzają rozwoju zarodka lub płodu, jeśli nie są przekracza-

ne dopuszczalne wielkości narażenia (MAK 2008). Wartość MAK ustalono na podstawie wyników 87-dniowych badań inhalacyjnych na szczurach i myszach narażanych na izomer 2-metylo-2-butanol. W badaniach tych wartość NOAEL na podstawie działania drażniącego na oczy dla obu gatunków ustalono na poziomie 50 ppm (180 mg/m³), (Dow Chemical 1992).

Podstawy proponowanej wartości NDS

W tabeli 12. zestawiono badania, których wyniki analizowano przy wyliczeniu wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 3-metylobutan-1-olu w powietrzu środowiska pracy.

Skutkiem krytycznym narażenia zawodowego na 3-metylobutan-1-ol jest działanie drażniące na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, co zostało stwierdzone zarówno w badaniach na ochotnikach, jak i na zwierzętach laboratoryjnych. Skutki neurotoksyczne i hematologiczne dotyczą większych stężeń/dawek.

Istniejące wyniki badań na ochotnikach samodzielnie nie mogą stanowić podstawy ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 3-metylobutan-1-olu w powietrzu środowiska pracy. Nieznaczne zwiększenie odczuwania podrażnienia oczu w badaniach *Ernstgård* i in. (2013) stwierdzone u ochotników narażonych na 3-metylobutan-1-ol przy bardzo małych stężeniach (1 mg/m³) nie zostało potwierdzone przez innych autorów. Zdaniem *Ernstgård* i in. (2013) stężenie to jest na granicy działania drażniącego na oczy, a łzawienie wywołane podrażnieniem oczu może obniżyć ostrość widzenia, co z kolei może stanowić zagrożenie dla osób pracujących np. przy obsłudze sprzętu mechanicznego. Z drugiej strony wrażliwość błon śluzowych na działanie drażniące substancji może się zmniejszyć w przypadku ciągłego narażenia – to tzw. efekt adaptacyjny (*Nelson* i in. 1943) – a zatem tak małe stężenia prawdopodobnie nie stanowią zagrożenia dla pracowników. Z kolei w badaniach *Kumagai* i in. (1999) ochotnicy byli narażeni przez 3 ÷ 5 min przez ustnik, co nie jest zgodne z warunkami narażenia w środowisku pracy. Celem badania było określenie szybkości wchłaniania różnych rozpuszczalników polarnych z dróg oddechowych, w związku z czym autorzy nie podali innych danych, a jedynie stwierdzili występowanie działania drażniącego 3-metylobutan-1-olu o stężeniu 92 mg/m³ (podrażnienie gardła). W innych, znacznie wcześniejszych, badaniach (*Nelson* i in. 1943) działanie drażniące (lekkie podrażnienie gardła) stwier-

dzono przy znacznie większym stężeniu – 360 mg/m³ – ale wyniki tych badań mają również ograniczoną wiarygodność z powodu błędów metodologicznych i luk w raportowanych danych (stężenia nie zostały potwierdzone pomiarami, a jedynie oszacowane, a także zastosowano zbyt krótki czas narażenia).

Przyjmując działanie drażniące związku za skutek krytyczny narażenia, wartość NDS 3-metylobutan-1-olu wyprowadzono na podstawie wartości RD₅₀ (stężenie przy którym częstość oddechów spada o 50%) wyznaczoną 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 niższej dostępnej wartości RD₅₀ wynoszącej 2 639 mg/m³ (*Muller, Greff* 1984).

Zgodnie z kryteriami ustalania wartości NDS dla związków o działaniu drażniącym wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia substancji ustalana na podstawie ostrego działania drażniącego powinna mieścić się w granicach od 1/100 do 1/10 wartości RD₅₀, tj. w przedziale 26,39 ÷ 263,9 mg/m³ lub stanowić 1/30 RD₅₀, tj. 87,96 mg/m³ (*Czerczak* 2004).

Z uwagi na niepewność dostępnych danych z badań z udziałem ochotników proponuje się, aby wartość NDS była równa 1/100 RD₅₀, stąd wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{1}{100} RD_{50} = \frac{1}{100} 2639 \text{ mg/m}^3 = 26,39 \text{ mg/m}^3 \approx 26 \text{ mg/m}^3.$$

W większości państw dopuszcza się znacznie większe stężenia (OEL – 360 mg/m³) przy narażeniu zawodowym, ale wobec danych dotyczących działania drażniącego substancji w mniejszych stężeniach oraz niepewności dostępnych danych proponuje się przyjąć wartość NDS na poziomie 26 mg/m³.

W celu zabezpieczenia pracowników przed narażeniem na pikowe stężenia 3-metylobutan-1-olu ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) na poziomie 2-krotnej wartości NDS, czyli 52 mg/m³ (10 ppm). Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla 3-metylobutan-1-olu wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na działanie drażniące oznakowano substancję symbolem „I”.

Po dyskusji na 91. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN dla 3-metylobutan-1-olu przyjęto wartości dopuszczalnych stężeń na poziomie wartości wskaźnikowych ujętych w projekcie dyrektywy ustalającej 5. wykaz wskaźnikowych

dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego, tj. NDS – 18 mg/m³, NDSCh – 37 mg/m³. Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym 3-metylobutan-1-olu 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.

Znaczne zmniejszenie obowiązujących wartości NDS oraz NDSCh zmieni zupełnie ocenę narażenia

pracowników na ten związek. Dostosowanie do wartości wskaźnikowych ujętych w projekcie dyrektywy ustanawiającej 5. wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą 98/24/WE wiąże się z wymogiem udostępnienia pracownikom i pracodawcom najnowszych danych toksykologicznych oraz podstawy ich ustalenia. Lukę tę wypełnia niniejszy artykuł.

Tabela 12.

Wyniki badań analizowane przy wyliczeniu wartości NDS 3-metylobutan-1-olu

Gatunek	Stężenie/dawka, droga narażenia	Czas narażenia	Skutek narażenia	Piśmiennictwo
3-Metylobutan-1-ol				
Człowiek	1 mg/m ³ , inhalacyjna	2 h	nieznaczny wzrost odczuwania podrażnienia oczu	<i>Ernstgård</i> i in. 2013
Człowiek	92 mg/m ³ , przez ustnik	10 min	podrażnienie gardła	<i>Kumagai</i> i in. 1999
Człowiek	360 mg/m ³ , inhalacyjna	3 ÷ 5 min	lekkie podrażnienie gardła	<i>Nelson</i> i in. 1943
Człowiek	540 mg/m ³ , inhalacyjna	3 ÷ 5 min	podrażnienie oczu i nosa; zwiększona częstość oddechu	<i>Nelson</i> i in. 1943
Mysz	2639 mg/m ³ , inhalacyjna	–	spadek częstości oddechów	<i>Muller</i> i <i>Greff</i> 1984
Mysz	16072 mg/m ³ , inhalacyjna	10 min	spadek częstości oddechów	<i>Kane</i> i in. 1980
Szczur	340 mg/kg mc./dobę, pokarmowa w wodzie pitnej	90 dni	wartość NOAEL dla skutków hematologicznych	<i>Schilling</i> i in. 1997
Izomer 2-metylo-2-butanol				
Szczury, myszy	180 mg/m ³ , inhalacyjna	87 dni	wartość NOAEL	<i>Dow Chemical</i> 1992

Objaśnienia:

NOAEL – największe stężenie lub dawka, przy którym nie występuje statystycznie lub biologicznie istotny wzrost częstości występowania szkodliwych skutków lub ich nasilenia w grupie narażonej w porównaniu z wynikami zwierząt z grupy kontrolnej.

RD₅₀ – stężenie, przy którym częstość oddechów u myszy spadła o 50% wartości wyjściowej.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001). Isoamyl alcohol. [W:] Documentation of TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure levels. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH, USA.

ACGIH (2018). TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH, USA.

Amoore J.F., Hautala E. (1983). Odor as aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3, 272–90 [cyt. za: HCN 2003].

Avdeev Y. (1966). Fatal poisoning with synthetic isoamyl alcohol. *Nauch. Tr. Omsk. Med. Inst.* 69, 146 [cyt. za: SCOEL 2017].

- Baryliak I.R., Kozachuk S.Y. (1988). Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. *Cytol. Genet.* 22(2), 51–4 [cyt. za: HCN 2003].
- BASF (1979). 3-Methylbutanol – Akute Toxizität. Abteilung Toxikologie, unpublished report [cyt. za: SCOEL 2017].
- BG-Chemie (1997). Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie. 3-Methylbutanol-1 (No. 95). Toxikologische Bewertungen, Programm zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Arbeitsstoffe, Loseblattsammlung. Heidelberg [cyt. za: SCOEL 2017].
- Browning E. (1965). Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company. New York, 362–363.
- Carlson G.P. (1994). In vitro Esterification of Fatty Acids by Various Alcohols in Rats and Rabbits. *Toxicology Letters* 70(1), 57–61.
- Carpanini F.M.B., Gaunt J.E., Kiss J.S., Grasso P., Gangolli S.D. (1973). Short-term toxicity of isoamyl alcohol in rats. *Food and Cosmetics Toxicology* 11, 713–724 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Czerczak S. (2004). Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 4(42), 5–18 [publication in Polish].
- DFG (2018). List of MAK and BAT Values. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 49, Wiley-VCH, Weinheim.
- 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].
- Dyrektywa Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r. w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy (czternasta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy 89/391/EWG).
- Ernstgård L., Norbäck D., Nordquist T., Wieslander G., Wälinder R., Johanson G. (2013). Acute effects of exposure to vapors of 3-methyl-1-butanol in humans. *Indoor Air* 23(3), 227–235.
- Fiserova-Bergerowa V. i in. (1990). Dermal absorption of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635
- Frantik E., Hornychova M., Horvath M. (1994). Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ. Res.* 66, 173–185 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Gaillard D., Derache R. (1965). Métabolisation de différents alcools. Présents dans les boissons alcooliques chez le rat. *Pharmacie Montpellier* 25, 51–62 (cyt. za: Patty's Toxicology 2012).
- GESTIS (2018). Substance database. Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) [dostęp : 06.09.2019 ; [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/029140.xml?f=templates\\$fn=default-doc.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/029140.xml?f=templates$fn=default-doc.htm$3.0)].
- Gibel W., Lohs K., Wildner G.P., Schramm T. (1974). Experimentelle Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung höherer Alkohole am Beispiel von 2-Methyl-1-butanol, 1-Propanol und 3-Methyl-1-propanol. *Z Exp Chir* 7: 235–239 [cyt. za: BG-Chemie 1997; HCN 2003; SCOEL/REC/177/Isoamyl alkohol 2017].
- Gibel W., Lohs K., Widner G.P. Experimentelle (1975). Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Lösungsmitteln am Beispiel von Propanol-1, 2-Methylpropanol-1 und 3-methylbutan-1-ol. *Arch. Geschwulstforsch* 45, 19–24 [cyt. za: BG-Chemie 1997; HCN 2003; SCOEL/REC/177/Isoamyl alkohol 2017].
- GIS (2017). Główny Inspektorat Sanitarny. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2016-2017 (dane niepublikowane) [publication in Polish].
- Greenberg L.A. (1970). The appearance of some congeners of alcoholic beverages and their metabolites in blood. *Q. Jl Stud. Alcohol, Supplement* 5, p. 20.
- 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. Toxicol.* 27, 1–14 [cyt. za: HCN 2003; Patty's... 2012].
- Handbook of Toxicology (1955). [Red.] Spector W.S. Vol. 1. p. 170. W.B. Saunders, Philadelphia.
- HCN (2003). Health Council of the Netherlands. Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits – 3-Methylbutan-1-ol. The Hague.
- HSDB (2018). Hazardous Substances Data Bank. U.S. National Library of Medicine.
- ICSC (2015). International Chemical safety Cards. WHO [<http://www.ilo.org/dyn/icsc/>].
- IDLH (1996). Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (IDLHs) [<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/123513.HTML>].
- IUCLID (2000). International Uniform Chemical Information Database. European Chemicals Bureau. Edition II. EUR 19559 EN, European Commission.
- Jodynys-Liebert J. (2005). Toksyczność rozpuszczalników. [W:] Toksykologia współczesna. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 500–507.
- 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.

- Kieswetter E., van Thriel C., Schäper M., Blaszkewicz M., Seeber A. (2005). Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 19, 531–541 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Klimisch H.J., Hellwig J. (1995). Studies on the prenatal toxicity of 3methylbutanol and 2methylpropanol in rats and rabbits following inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27(1), 77–89.
- Konieczko K., Czerczak S. (2002). 3-Metylobutan-1-ol. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 1 (31), 79–98 [publication in Polish].
- Kostrubsky V.E., Strom S.C., Wood S.G., Wrighton S.A., Sinclair P.R., Sinclair J.F. (1995). Ethanol and isopentanol increase CYP3A and CYP2E in primary cultures of human hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 322(2), 516–520.
- Kostrubsky V.E. i in. (1995). Acute hepatotoxicity of acetaminophen in rats treated with ethanol plus isopentanol. *Biochem. Pharmacol.* 50(11), 1743–1748.
- Kumagai S., Oda H., Matsunaga I., Kosaka H., Akasaka S. (1999). Uptake of 10 polar organic solvents during short-term respiration. *Toxicol. Sci.* 48(2), 255–263.
- Louis C.A., Sinclair J.F., Wood S.G., Lambrecht L.K., Sinclair P.R., Smith E.L. (1993). Synergistic induction of cytochrome P450s by ethanol and isopentanol in cultures of chick embryo and rat hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 118(2), 169–176.
- Louis C.A., Wood S.G., Kostrubsky V.E., Sinclair P.R., Sinclair J.F. (1994). Synergistic increases in rat hepatic cytochrome P450s by ethanol and isopentanol, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269(2), 838–845.
- MAK (2008). MAK Documentation for Pentanol Isomers. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, in German [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb3089919d0044/pdf].
- McGinty D., Lapczynski A., Scognamiglio J., Letizia C.S., Api A.M. (2010). Fragrance materials review on isoamyl alcohol. *Food Chem. Toxicol. Jul.* 48, 4: S102-9.
- Moreno O.M. (1976). Report to RIFM, 2 August.
- Morris J.B., Clay R.J., Trela B.A., Bogdanffy M.S. (1991). Deposition of dibasic esters in the upper respiratory tract of the male and female Sprague-Dawley rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108(3), 538–546 [cyt. za: HCN 2003].
- Muller J., Greff G. (1984). Recherche de relations entre toxicite de molecules d'interet industriel et proprietes physico-chimiques: test d'irritation des voies aeriennes superieures applique a quatre familles chimiques. *Food Chem. Toxicol.* 8, 661 [cyt. za: HCN 2003; SCOEL 2017].
- Munch J.C. (1972). Aliphatic alcohols and alkyl esters: narcotic and lethal potencies to tadpoles and to rabbits. *IMS. The International Journal of Industrial Medicine and Surgery* 41(4), 31–33 [cyt. za: IUCLID 2000; HCN 2003].
- Nelson K.W., Edge J.F., Ross M. i in. (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 282–285 [cyt. za: HCN 2003; ACGIH 2001; SCOEL 2017].
- NIOSH (2018). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. U.S. Department of Health and Human Service, Isoamyl alcohol (primary) [http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0348.html].
- NIOSH (2003). Manual of Analytical Methods [https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/1405.pdf].
- Opdyke D.L.J. (1978). Fragrance raw material monographs. Isoamyl alcohol, *Food and Cosmetics Toxicology* 16, supplement 1, 785–788.
- Patty's Toxicology (2012). *Patty's Toxicology*. 6th ed. Vol. 3. John Wiley & Sons, 957–960.
- 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].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP). *Dz. Urz. UE L* 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm. [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006]. *Dz. Urz. UE* z dnia 31.12.2008 r. (L 353).
- RTECS (2018). Data-base. National Institute for Occupational Safety and Health [http://www.cdc.gov/niosh-rtecs/EL52C768.html].
- Seidel H.J., Plappert U. (1999). Zur Toxikologie zweier häufig nachgewiesener MVOCs: 1-Octen-3-ol und 3-Methyl-1-Butanol. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 4, 285–8 [cyt. za: HCN 2003].
- Schilling K., Kayser M., Deckardt K., Kuttler K., Klimisch H.J. (1997). Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 16, 722–726 [cyt. za: SCOEL 2017].
- SCOEL (2017). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Isoamyl alcohol. *SCOEL/REC/177*, European Commission.
- SEVAS (2014). SEVAS educational society. Thesis on Isoamyl alcohol. [http://www.sbioinformatics.com/design_thesis/Isoamyl_alcohol/Isoamyl-2520alcohol_Methods-2520of-2520Production.pdf].
- Sinclair J.F. i in. (1984). Aminopyryne and biphenyl metabolism in cultured hepatocytes. Induction by alcohols, *Biochem. Pharmacol.* 33(2), 187–190.

Smyth H.F. i in. (1962). Range-finding toxicity data: list VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95–96.

Smyth H.F. i in. (1969). Range-finding toxicity data: list VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 470–476 [cyt. za: IUCLID 2000].

Sterner J.H., Crouch H.C., Brockmyre H.F., Cusack M. (1949). Ten-year study of butanolexposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. Q.* 10, 53–59 [cyt. za: SCOEL 2017].

Toksykologia współczesna (2005). [Red.] W. Seńczuk. Wydanie I. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL [publication in Polish].

van Thriel C., Kiesswetter E., Blaszkewicz M., Golka K., Seeber A. (2003). Neurobehavioral effects during experimental exposure to 1-octanol and isopropanol. *Scand. J. Work, Environ. Health* 29, 143–151.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr DARIA PAKULSKA
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 3-METYLOBUTAN-1-OL

dr n. med. Ewa Wągrowka-Koski
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.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę; w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i okulistyczne.
Badania pomocnicze: spirometria.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki, skórę; w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i okulistyczne.
Badania pomocnicze: spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami krytycznymi) podczas pracy w narażeniu na 3-metylobutan-1-ol są: układ oddechowy, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 3-metylobutan-1-ol są:

- przewlekłe zapalenie oskrzeli,
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie górnych dróg oddechowych,
- stany zapalne spojówek,
- stany zapalne skóry,
- alkoholizm.

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.

