

dr KRYSZYNA SITAREK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

4-Metylopent-3-en-2-on

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 20 mg/m³

NDSCh: 40 mg/m³

NDSP: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.10.2005

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

Aktualizacja: 2006

Słowa kluczowe: 4-metylopent-3-en-2-on, MO, NDS, narażenie zawodowe.

Key words: 4-methylopent-3-en-2-on, MO, MAC, OEL, occupational exposure.

4-Metylopent-3-en-2-on (MO) jest bezbarwną, oleistą, palną substancją stosowaną jako rozpuszczalnik syntetycznej gumy, kopolimer tworzyw sztucznych, estrów i eterów celulozy oraz jako środek odstraszający owady.

Z dostępnych danych o narażeniu zawodowym w Polsce wynika, że w 2000 r. żadna grupa zawodowa nie była narażona na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu przekraczającym wartość NDS, tj. 20 mg/m³. 4-Metylopent-3-en-2-on o stężeniu 100 mg/m³ (25 ppm) jest substancją drażniącą, która po 3 ÷ 5 min powoduje u ludzi podrażnienie oczu, natomiast o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) powoduje podrażnienie błony śluzowej nosa i jest wyczuwalny jej przykry zapach i smak. Badani stwierdzali, że ten przykry smak utrzymywał się jeszcze przez 3 ÷ 6 h. Ci z badanych, którzy odczuwali podrażnienie błony śluzowej nosa po narażeniu na związek o stężeniu 200 mg/m³, twierdzili, że stężenie 100 mg/m³ jest maksymalnym stężeniem 4-metylopent-3-en-2-onu, które może być dobrze tolerowane przez 8 h narażenia.

4-Metylopent-3-en-2-on należy do substancji szkodliwych. Wartość LD₅₀ per os dla szczura wynosi 655 ÷ 1120 mg/kg masy ciała. Szczury i świnki morskie narażano inhalacyjnie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 2000; 1000; 400 lub 200 mg/m³ w ciągu 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 tygodni. Narażenie zwierząt na związek o największym stężeniu 2000 mg/m³ przerwano po 10 dniach ze względu na dużą liczbę padłych zwierząt (około

* Wartości normatywne NDS i NDSCh 4-metylopent-3-en-2-onu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania 4-metylopent-3-en-2-onu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-80/Z-04103.01.

65%). W pozostałych grupach padnięć zwierząt nie odnotowano. W grupach narażonych na związek o stężeniach 1000 lub 2000 mg/m³ stwierdzono u zwierząt jego działanie narkotyczne oraz podrażnienie oczu i śluzówki górnych dróg oddechowych, mniejszą masę ciała oraz przekrwienie wątroby, poszerzenie torebki Bowmana, obrzmienie nabłonka kanalików krętych w nerkach i często przekrwienie płuc. Liczebność i nasilenie zmian patologicznych były zależne od wielkości stężeń 4-metylopent-3-en-2-onu. Zmian patologicznych nie stwierdzono u zwierząt narażonych na związek o stężeniach 200 i 400 mg/m³.

Samce myszy Swiss narażano inhalacyjnie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 164; 192; 284 lub 468 mg/m³ przez 15 min i badano częstość oddechów zwierząt. Wartość RD₅₀ wyznaczona w tym badaniu wynosiła 244 mg/m³. Stwierdzono, że 4-metylopent-3-en-2-on nie działał mutagennie, genotoksycznie ani kancerogennie. U szczurów narażonych inhalacyjnie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 125; 410 lub 1200 mg/m³ zaobserwowano zmniejszenie płodności po narażeniu na związek o największym stężeniu.

Przyjmując za podstawę wyliczenia wartości normatywnych 4-metylopent-3-en-2-onu wartość RD₅₀ równą 244 mg/m³, obliczono wartość NDS, która wynosi 24,4 mg/m³ oraz wartość NDSCh, która mieści się w zakresie stężeń 37,2 ÷ 57,8 mg/m³.

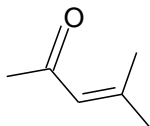
Za wartość NDS 4-metylopent-3-en-2-onu przyjęto stężenie 20 mg/m³, a za wartość NDSCh stężenie 40 mg/m³ oraz oznakowano związek literą „I”, ponieważ jest to substancja o działaniu drażniącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 4-metylopent-3-en-2-onu (ACGIH 2001; CHEMINFO 2004):

- nazwa substancji 4-metylopent-3-en-2-on (tlenek mezytylu)
- wzór sumaryczny C₆H₁₀O
- wzór strukturalny



- numer CAS 141-79-7
- numer EINECS 606-009-00-1
- numer WE 205-502-5
- synonimy: MO, keton izobutenyłowometylowy, keton metyloizobutenylowy i izopropylidenoaceton.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 4-metylopent-3-en-2-onu (ACGIH 2001; CHEMINFO 2004):

- postać i wygląd bezbarwna, palna, oleista ciecz
- zapach przypominający zapach miodu lub mięty, a granica wyczuwalności zapachu około 1,8 mg/m³
- masa cząsteczkowa 98,14
- gęstość właściwa 0,857 w temp. 15 °C
- temperatura zamarzania -46 °C
- temperatura wrzenia 129,5 °C
- prężność par 1,2 kPa (8,7 mmHg) w temp. 20 °C
- temperatura zapłonu 32 °C (metoda tygła zamkniętego), 29 °C (metoda tygła otwartego)

- granice wybuchowości górna 8,8% obj. powietrza, dolna 1,3% obj. powietrza
- rozpuszczalność słabo rozpuszczalny w wodzie (3 g/100 ml), dobrze rozpuszczalny w alkoholu etylowym i eterze etylowym
- współczynniki przeliczeniowe 1 ppm \approx 4,01 mg/m³; 1 mg/m³ \approx 0,250 ppm
- klasyfikacja substancji R10; Xn; R20/21/22.

4-Metylopent-3-en-2-on znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych (DzU 2005 r., nr 201, poz. 1674). Związek został zaliczony do substancji szkodliwych (Xn) z przypisanym zwrotem R20/21/22 – działa szkodliwie przed drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Rodzaj zagrożenia R10 – produkt łatwo palny.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

4-Metylopent-3-en-2-on (MO) jest używany jako rozpuszczalnik syntetycznej gumy, kopolimer tworzyw sztucznych chloroacetylowinyloowych, estrów i eterów celulozy, olejów, gum, żywic, lakierów i farb. Stosowany jest także w procesie flotacji rud jako środek do usuwania farb oraz środek odstraszający owady (repellent).

Narażenie na 4-metylopent-3-en-2-on ma miejsce podczas jego produkcji oraz podczas produkcji żywic, insektycydów, farb i zmywaczy. W powietrzu związek ulega szybkiemu rozkładowi (okres półtrwania wynosi około 4,8 h) ze względu na reakcję z rodnikami hydroksylowymi. Liczba osób narażonych na 4-metylopent-3-en-2-on w USA w 1975 r. wyniosła około 500 osób.

Z dostępnych danych o narażeniu zawodowym wynika, że w 2000 r. żadna grupa zawodowa w Polsce nie była narażona na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu przekraczającym wartość NDS, tj. 20 mg/m³ (Dawydzik i in. 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat symptomatologii zatrucia 4-metylopent-3-en-2-onem. *Silverman* i in. (1946) badali indywidualne reakcje ludzi na drażniące działanie 4-metylopent-3-en-2-onu. Związek ten o stężeniu 100 mg/m³ (25 ppm) powodował po 3 ÷ 5 min podrażnienie oczu ludzi, natomiast o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) podrażniał błony śluzowe nosa i był wyczuwalny jego przykry zapach i smak. Badani stwierdzali, że ten przykry smak utrzymywał się jeszcze przez 3 ÷ 6 h. Ci z badanych, którzy odczuwali podrażnienie błony śluzowej nosa po narażeniu na związek o stężeniu 200 mg/m³, twierdzili, że stężenie 100 mg/m³ jest maksymalnym stężeniem związku, które może być dobrze tolerowane przez 8 h narażenia.

W badaniu zdrowych ludzi wykazano, że po 5 min narażenia połowa osób narażanych wyczuwa zapach 4-metylopent-3-en-2-onu o stężeniu około 50 mg/m³, a wszyscy badani o stężeniu około 100 mg/m³. Narażenie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach od 200 ÷ 400 mg/m³ powodowało u badanych podrażnienie oczu, a u połowy z nich podrażnienie błony śluzowej nosa. Na utrudnienie oddychania skarżyli się narażeni na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu około 100 mg/m³ (Patty's... 2001).

Stężenie 4-metylopent-3-en-2-onu równe 400 mg/m^3 powinno być traktowane jako stężenie, które może wywołać u ludzi podrażnienie oczu oraz błon śluzowych i związane z nim trudności w oddychaniu, bóle głowy i zawroty głowy (ACGIH 2001). Stell Chemical Corporation uznaje, że stężenie 4-metylopent-3-en-2-onu równe 100 mg/m^3 (25 ppm) jest największym stężeniem zapewniającym komfort pracy, chociaż może działać drażniaco na oczy (ACGIH 2001).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach nie znaleziono danych na temat przewlekłych zatruc ludzi 4-metylopent-3-en-2-onem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych nad 4-metylopent-3-en-2-onem.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

4-Metylopent-3-en-2-on należy do substancji szkodliwych. Wartości medialnych dawek (stężeń) śmiertelnych dla zwierząt laboratoryjnych podano w tabeli 1.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek (stężeń) śmiertelnych 4-metylopent-3-en-2-onu dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ i wartość LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	1120 mg/kg 655 mg/kg	RTECS 2004 Patty's... 2001
Mysz	dożołądkowa	923 mg/kg 710 mg/kg	Patty's... 2001 RTECS 2004
Królik	dożołądkowa	1000 mg/kg	RTECS 2004
Świnka morska	dożołądkowa	800 mg/kg	Patty's... 2001
Szczur	inhalacyjna	9000 mg/m^3 (4 h)	RTECS 2004
Szczur	inhalacyjna	4530 mg/m^3 (4 h)	Patty's... 2001
Mysz	inhalacyjna	$10\,000 \text{ mg/m}^3$ (2 h)	RTECS 2004
Mysz	inhalacyjna	$8000 \div 16000 \text{ mg/m}^3$ (4 h)	Patty's... 2001
Mysz	do jamy otrzewnej	354 mg/kg	RTECS 2004
Królik	Dermalna	5150 mg/kg	RTECS 2004
Świnka morska	Dermalna	1900 mg/kg (14 dni)	Patty's... 2001

Wyniki badań zwierząt laboratoryjnych poddanych jednorazowemu lub wielokrotnemu narażeniu inhalacyjnemu na 4-metylopent-3-en-2-on przedstawiono w tabelach 2-5. Głównym skutkiem działania tego związku u zwierząt narażanych inhalacyjnie o stężeniach niepowodujących padnięć zwierząt jest działanie drażniące na spojówki i błonę śluzową dróg

oddechowych. 4-Metylopent-3-en-2-on podany do oka królika w ilości 0,5 ml działał silnie drażniąco (Carpenter, Smith 1946), a nałożony na pozbawioną sierści skórę królika w ilości 430 mg wywierał umiarkowane działanie drażniące (Patty's... 2001).

Tabela 2.

Skutki jednorazowego inhalacyjnego narażenia zwierząt na 4-metylopent-3-en-2-on

Gatunek zwierzę (liczba i płeć)	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz	24 000 ÷ 96 000 (6000 ÷ 24000)	do zgonu zwierząt (23 ÷ 135 min)	podrażnienie błon śluzowych oczu i nosa, utrudnione oddychanie, drgawki, śpiączka, obniżenie ciśnienia krwi, sinica i padnięcia zwierząt. Czas do padnięcia zwierząt zależał od stężenia związku i wahał się od 23 do 135 min	Patty's... 2001
Szczur, świnka morska	48 000 (12000)	1 h	padnięcie zwierząt	Patty's... 2001
Świnka morska	40 000; 20 000; 9200 (10000; 5000; 2300)	8 h	zależne od wielkości stężenia związku – narkoza, podrażnienie układu oddechowego, hipotermia, zmniejszenie częstości oddechów i akcji serca, zanik reakcji na bodźce, śpiączka i zgon wszystkich zwierząt	Patty's... 2001
Szczur, świnka morska	10 000; 4000; 2000 (2500; 1000; 500)	8 h	w grupie narażanej na związek o największym stężeniu padły wszystkie zwierzęta, a w pozostałych grupach padło 30% szczurów i 68% świnek morskich	Patty's... 2001
Świnka morska	8000 (2000)	422 min (ok. 7 h)	podrażnienie błon śluzowych oczu i dróg oddechowych, narastający zanik odruchu rogówkowego i reakcji na bodziec słuchowy, śpiączka i padnięcia zwierząt podczas narażenia lub po jego zakończeniu	ACGIH 2001
Szczur (samice i samce, po 6 szt.)	stężenia wzrastające	4 h i obserwacja do 14 dni	narażenie na związek o stężeniu 4000 mg/m ³ (1000 ppm) powoduje padnięcie 2 ÷ 4 zwierząt w okresie do 14 dni	Patty's... 2001

cd. tab. 2.

Gatunek zwierzę (liczba i płeć)	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz Swiss (po 5 zwierząt w grupie)	164; 192; 284; 468 (41; 48; 71; 117)	15 min	zmniejszenie częstości oddechów o: 29; 43; 63 i 73% (RD ₅₀ 244 mg/m ³)	<i>De Ceaurriz</i> i in. 1984
Mysz Swiss (po 5 zwierząt w grupie)	1388; 1504; 192; 2160 (347; 376; 482; 540)	4 h	zmniejszenie czasu pozostawania w bezruchu w teście pływania o: 31; 34; 60 i 67 % (ID ₅₀ 1756 mg/m ³)	<i>De Ceaurriz</i> i in. 1984

Badano częstość oddechów u samic myszy Swiss, które narażano inhalacyjnie przez 15 min na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 164; 192; 284 lub 468 mg/m³. Wykazano następującą zależność częstości oddechów na minutę od wielkości stężenia 4-metylopent-3-en-2-onu w powietrzu (tab. 3.).

Tabela 3.

Zależność częstości oddechów na minutę od wielkości stężenia 4-metylopent-3-en-2-onu

Stężenie, mg/m ³	Częstość oddechów/min		Zmniejszenie częstości, %
	przed narażeniem	po narażeniu	
164	253	181	29
192	252	143	43
284	262	96	63
468	265	73	73

Na podstawie przedstawionych wyników wyliczono wartość określającą wielkość stężenia, która powoduje zmniejszenie częstości oddechów o 50% (wartość RD₅₀). Wartość RD₅₀ wynosi 244 mg/m³ (*De Ceaurriz* i in. 1984).

Badano czas pozostawania w bezruchu w teście pływania u myszy narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on. Zwierzęta narażano na testowaną substancję o stężeniach: 1388; 1504; 1928 lub 2160 mg/m³ przez 4 h, a następnie umieszczano je w basenie i mierzono czas, jaki upływał od chwili ich umieszczenia w basenie do chwili podjęcia czynności pływania (*De Ceaurriz* i in. 1984). Zależność tę przedstawiono w tabeli 4.

Wyliczono wartość ID₅₀, czyli wskaźnik obrazujący wielkość stężenia 4-metylopent-3-en-2-onu powodującą zmniejszenie o 50% czasu pozostawania myszy w bezruchu. Stężenie to wynosiło 1756 mg/m³.

Tabela 4.**Czas pozostawania w bezruchu w teście pływania w zależności od wielkości stężenia 4-metylopent-3-en-2-onu**

Stężenie, mg/m ³	Czas pozostawania w bezruchu, s		Zmniejszenie czasu, %
	grupa kontrolna	grupa narażenia	
1388	82	57	31
1504	82	54	34
1928	82	33	60
2160	82	27	67

Skutki powtarzanego narażenia inhalacyjnego na 4-metylopent-3-en-2-on u różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 5.

U królików narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu 52 000 mg/m³ 30 min dziennie przez 15 dni stwierdzono jedynie podrażnienie spojówek i błon śluzowych dróg oddechowych, podczas gdy narażenie o tym samym stężeniu przez 10 dni, ale 60 min dziennie powodowało paraliż po okresie 7 ÷ 10 dni narażenia i padnięcie wszystkich królików (Patty's... 2001; ACGIH 2001).

U szczurów obu płci narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 125; 410 lub 1200 mg/m³ 6 h dziennie przez 7 dni tygodniowo w ciągu 7 tygodni stwierdzono, zależne od wielkości stężenia 4-metylopent-3-en-2-onu w powietrzu, zmniejszenie spożycia paszy i masy ciała samic i samców. Na podstawie wyników badań histopatologicznych ujawniono wysięk w drogach oddechowych oraz przewlekłe zmiany zapalne i ogniska metaplazji nabłonka węchowego. Największe nasilenie zmian stwierdzono u zwierząt narażanych na związek o największych stężeniach (Patty's... 2001).

W ciągu 6 tygodni szczury i świnki morskie narażano inhalacyjnie przez 6 tygodni na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 2000; 1000; 400 lub 200 mg/m³ 8 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Narażenie zwierząt na związek o największym stężeniu (2000 mg/m³) prze-rwano po 10 dniach ze względu na dużą liczbę padnięć zwierząt (około 65%). W pozostałych grupach nie odnotowano padnięć zwierząt. W grupach narażanych na związek o stężeniach 1000 lub 2000 mg/m³ stwierdzono działanie narkotyczne związku, podrażnienie oczu i śluzówki górnych dróg oddechowych, mniejszą masę ciała i przekrwienie wątroby, poszerzenie torebki Bowmana, obrzmienie nabłonka kanalików krętych w nerkach i często przekrwienie płuc. Częstość i wielkość zmian patologicznych zależały od wielkości stężeń 4-metylopent-3-en-2-onu. Zmian patologicznych nie stwierdzono u zwierząt narażanych na związek o stężeniach 200 lub 400 mg/m³ (Patty's... 2001; Smith i in. 1942).

Działanie drażniące związku stwierdzono po nakropieniu na skórę myszy 0,5 ml 4-metylopent-3-en-2-onu, a ponadto u narażanych zwierząt w ciągu 15 min od naniesienia substancji wystąpiła ataksja i narkoza. Narażenie na taką dawkę 4-metylopent-3-en-2-onu spowodowało padnięcie wszystkich 10 narażanych myszy w ciągu 3 ÷ 9 h. Aplikacja 0,1 ml 4-metylopent-3-en-2-onu na grzbiet myszy wywołała po 5 min miejscowe podrażnienie skóry i niepokój zwierząt. Jedna z 10 tak narażanych myszy padła w ciągu 12 h, a stan pozostałych wrócił do normy (Hart i in. 1939). Powtarzane nanoszenie 4-metylopent-3-en-2-onu może powodować zapalenie skóry, gdyż związek ten działa odtłuszczająco (Patty's... 2001).

Tabela 5.

Skutki powtarzanego narażenia inhalacyjnego zwierząt na 4-metyloent-3-en-2-on

Gatunek zwierząt (liczba i płeć)	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz (10 zwierząt w grupie)	do 52 000 (do 13 000)	11 dni 15 min/dzień	w ciągu 5 dni żadne narażane zwierzę nie padło, po 11 dniach narażenia padły 3/10 myszy. W badaniu makroskopowym i histopatologicznym stwierdzono: krwotoki w płucach, zwyrodnienie kanalików nerkowych, poszerzenie przewodu pokarmowego i martwicę wątroby	Patty's... 2001; ACGIH 2001
Królik	do 52 000 (do 13 000)	6 dni 30 min/dzień 30 min/dzień przez 15 dni 60 min/dzień przez 10 dni	wydłużenie czasu narażenia do 30 min – zgon 10 myszy w ciągu 6 dni jedynie podrażnienie błon śluzowych, dróg oddechowych i spojówek paraliż i padnięcia zwierząt po 7 do 11 dniach od wystąpienia paraliżu	Patty's... 2001
Szczur (10 samców i świnka morska oraz 10 samic i 10 samców)	2000; 1000; 400 i 200 (500; 250; 100 i 50)	8 h/dzień 5 dni/tydz. przez 6 tyg.	narażenie na związek o stężeniu 2000 mg/m ³ przetrwano po 10 dniach ze względu na dużą liczbę padnięć zwierząt (ok. 65%) w grupach narażonych na związek o stężeniach: 1000; 400 i 200 mg/m ³ przeżyły wszystkie zwierzęta. Zmian patologicznych nie było u zwierząt narażanych na związek o stężeniach 200 i 400 mg/m ³ , a w grupach narażanych na związek o stężeniu 1000 i 2000 mg/m ³ stwierdzono działanie narkotyczne, podrażnienie oczu i śluzówki górnych dróg oddechowych, mniejszą masę i przekrwienie wątroby, poszerzenie torebki Bowmana, obrzmienie nabłonka kanalików krętych w nerkach i często przekrwienie płuc. Częstość zmian patologicznych i ich nasilenie zależało od wielkości stężeń związku	Patty's... 2001 ACGIH 2001

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt (liczba i płeć)	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	1200 (300)	2 h/dzień przez 30 dni	stwierdzono wzrost liczby leukocytów oraz powiększenie wątroby, nerek i śledziony	Hart i in. 1939
Szczur (samice i samce)	125; 410; 1200 (31; 103; 302)	6 h/dzień 7 dni/tydz. przez 7 tyg.	stwierdzono zmniejszenie spożycia paszy i masy ciała samic i samców w zależności od wielkości stężenia związku w powietrzu. Drażniący zapach 4-metylo-pent-3-en-2-onu powodował u szczurów ślinotok oraz krwistą wydzielinę z nosa, po zakończeniu dziennego narażenia. Nie stwierdzono padnięć zwierząt ani istotnych różnic masy narządów wewnętrznych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W badaniach histopatologicznych stwierdzono wysięk w drogach oddechowych oraz przewlekłe zmiany zapalne i ogniska metaplastyki nabłonka węchowego. Największe nasilenie zmian stwierdzono u zwierząt narażanych na związek o największych stężeniach	Patty's... 2001

Wyliczono wartość LD₅₀ dla świnek morskich, którym 4-metylo-pent-3-en-2-on w dawce 1900 mg/kg m.c. podawano na skórę przez 14 dni. Podczas sekcji zwierząt stwierdzono nakrapianie na powierzchni wątroby, wyraźnie jaśniejszą barwę śledziony i nerki oraz przekrwienie przewodu pokarmowego (Patty's... 2001).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach nie znaleziono danych na temat toksyczności krótkoterminowej i przewlekłej 4-metylo-pent-3-en-2-onu.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Nie stwierdzono wzrostu częstości mutacji w szczepach *Salmonella typhimurium* pod wpływem narażenia na 4-metylopent-3-en-2-on z frakcją S9 i bez tego układu metabolizującego (Patty's... 2001). Negatywne były także wyniki testu mikrojądrowego, w którym badano częstość mikrojąder w szpiku kostnym myszy narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on (Patty's... 2001).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach komputerowych nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 4-metylopent-3-en-2-onu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie i bazach komputerowych nie znaleziono danych na temat rakotwórczego działania 4-metylopent-3-en-2-onu na zwierzęta.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Szczury 49 razy narażano inhalacyjnie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 125; 410 lub 1200 mg/m³ (31; 103 i 302 ppm) przed kojarzeniem, w okresie kojarzenia płciowego, ciąży i laktacji. Trwające 14 dni narażenie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu 1200 mg/m³ spowodowało zmniejszenie płodności par (redukcja liczby miotów) narażanych zwierząt. Wskaźniki płodności samców narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu 1200 mg/m³ przez 42 dni i skojarzonych z nienarażanymi samicami nie różniły się istotnie od wskaźników u samców z grupy kontrolnej. Liczba miotów uzyskanych od par zwierząt narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach 410 lub 125 mg/m³ nie uległa zmniejszeniu.

Na podstawie uzyskanych wyników przyjęto, że stężenie 410 mg/m³ 4-metylopent-3-en-2-onu jest stężeniem, które nie powoduje zaburzeń rozrodu (wartość NOEL) u szczurów (Patty's... 2001).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie, rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie i bazach komputerowych nie znaleziono danych na temat wchłaniania i rozmieszczenia 4-metylopent-3-en-2-onu.

Metabolizm, wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie i bazach komputerowych nie znaleziono danych na temat metabolizmu i wydalania 4-metylopent-3-en-2-onu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i bazach komputerowych nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego 4-metylopent-3-en-2-onu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach komputerowych nie znaleziono danych na temat działania łącznego 4-metylopent-3-en-2-onu i innych substancji.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabeli 5. przedstawiono efekty toksycznego działania 4-metylopent-3-en-2-onu u różnych gatunków zwierząt laboratoryjnych. U królików narażanych przez 30 min dziennie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniu $52\ 000\ \text{mg}/\text{m}^3$ w ciągu 15 dni stwierdzono jedynie podrażnienie spojówek i błon śluzowych dróg oddechowych, podczas gdy narażenie o tym samym stężeniu przez 10 dni, ale przez 60 min dziennie powodowało paraliż po okresie $7 \div 10$ dni narażenia i padnięcia wszystkich królików.

U szczurów obu płci narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 125; 410 lub $1200\ \text{mg}/\text{m}^3$ przez 6 h dziennie, 7 dni tygodniowo, w ciągu 7 tygodni stwierdzono zmniejszenie spożycia paszy i masy ciała samic i samców, w zależności od wielkości stężenia związku w powietrzu. Na podstawie wyników histopatologicznych ujawniono wysięk w drogach oddechowych oraz przewlekłe zmiany zapalne i ogniska metaplazji nabłonka węchowego. Największe nasilenie zmian stwierdzono u zwierząt narażanych na związek o największych stężeniach.

Szczury i świnki morskie narażano inhalacyjnie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach: 2000; 1000; 400 lub $200\ \text{mg}/\text{m}^3$ 8 h dziennie przez 5 dni tygodniowo w ciągu 6 tygodni. Narażenie zwierząt na związek o największym stężeniu ($2000\ \text{mg}/\text{m}^3$) przerwano po 10 dniach ze względu na dużą liczbę padnięć zwierząt (około 65%). W pozostałych grupach nie odnotowano padnięć zwierząt.

W grupach zwierząt narażanych na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach 1000 lub $2000\ \text{mg}/\text{m}^3$ stwierdzono działanie narkotyczne, podrażnienie oczu i śluzówki górnych dróg oddechowych, mniejszą masę i przekrwienie wątroby, poszerzenie torebki Bowmana, obrzmienie nabłonka kanalików krętych w nerkach i często przekrwienie płuc. Częstość i nasilenie zmian patologicznych były zależne od wielkości stężeń 4-metylopent-3-en-2-onu. Zmian patologicznych nie stwierdzono u zwierząt narażanych na ten związek o stężeniach 200 lub $400\ \text{mg}/\text{m}^3$.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia obrazują też wyniki badań myszy wykonane przez *De Ceaurriza* i in. (1984). Narażenie myszy przez 15 min na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach $164 \div 468\ \text{mg}/\text{m}^3$ powodowało proporcjonalne do wielkości stężenia związku zmniejszenia częstości oddechów $29 \div 73\%$ wartości sprzed narażenia. Podobną zależność wykazali ci sami autorzy, badając czas pozostawiania myszy w bezruchu przed podjęciem czynności pływania. Narażenie na 4-metylopent-3-en-2-on o stężeniach $1388 \div 2160\ \text{mg}/\text{m}^3$ przez 4 h powodowało skrócenie czasu pozostawiania zwierząt w bezruchu do $31 \div 67\%$ czasu uzyskiwanego przez myszy z grup kontrolnych.

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

Istniejące wartości NDS

Wartości normatywów higienicznych 4-metylopent-3-en-2-onu w powietrzu środowiska pracy przedstawiono w tabeli 6. Wartości tych normatywów wynoszą: wartość NDS $40 \div 100 \text{ mg/m}^3$; wartość NDSCh $100 \div 300 \text{ mg/m}^3$. Do wyjątków należy Polska, w której wartość NDS 4-metylopent-3-en-2-onu wynosi 20 mg/m^3 , a wartość NDSCh 100 mg/m^3 , a także Rosja, w której wartość NDSCh wynosi 1 mg/m^3 , a ponadto w Rosji i w Finlandii wartości normatywne oznaczono także literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę.

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych 4-metylopent-3-en-2-onu w różnych państwach (ACGIH 2006; RTECS 2006)

Państwo/organizacja/ instytucja	Rok ustalenia	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3	Uwagi
Belgia	2005	61	101	–
Austria	2005	100	–	–
Dania	2005	40	–	–
Finlandia	2005	41	100	Sk
Francja	2005	60	–	–
Norwegia	2006	40	–	–
Niemcy	2006	20	40 I(2)	–
Irlandia	2005	60	100	–
Polska ^a	1999	20	100	–
Rosja	1993	-	1	Sk
Szwajcaria	1999	60	–	–
Turcja	1993	100	–	–
Wielka Brytania	2000	61	100	–
Unia Europejska	–	–	–	–
USA:			–	–
– NIOSH	1992	40 (10 h)	–	–
– OSHA	1994	100 (8 h)	–	–
– ACGIH	2001	60	100	–

^aDzU 2002, nr 217, poz. 1833; zm. DzU 2005, nr 212, poz. 1769.

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę wyliczenia wartości NDS 4-metylopent-3-en-2-onu przyjęto wyniki badania *De Ceaurriz* i in. (1984), w którym oceniano częstość oddechów u myszy i przyjęto wartość RD_{50}

równą 244 mg/m^3 . Ponieważ wartość NDS stanowi $1/10$ wartości RD_{50} , obliczamy wartość NDS na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 1/10 \cdot 244 \text{ mg/m}^3 = 24,4 \text{ mg/m}^3.$$

Ponieważ 4-metylo-pent-3-en-2-on jest substancją drażniącą, konieczne jest ustalenie również wartości NDSCh na podstawie wzoru:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot S_g,$$

w którym:

- $u(P) = 1,53$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach $1,5 \div 2$)
- $\log S_g$ – w granicach $0,18 \div 0,3$
- uFs – współczynnik niepewności.

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 24,4 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 24,4 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 37,2 \text{ mg/m}^3 \div 57,8 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Proponuje się pozostawienie wartości NDS 4-metylo-pent-3-en-2-onu na dotychczasowym poziomie równym 20 mg/m^3 i przyjęcie 2-krotnie większej wartości NDSCh równej 40 mg/m^3 . Ponieważ substancja ma działanie drażniące, dlatego normatyw oznaczono literą „I”, informując, że jest to substancja o działaniu drażniącym.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-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 i błony śluzowe oczu.
Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i błony śluzowe oczu.
Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych : co $2 \div 3$ 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i błony śluzowe oczu.
Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy i błony śluzowe oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values. Mesityl oxide. ACGIH.

ACGIH (2006) Guide to occupational exposure values. Cincinnati, ACGIH.

Carpenter C.P., Smyth H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 29, 1363-2372.

De Ceaurriz J. i in. (1984) Quantitative evaluation of sensory irritating and neurobehavioural properties of aliphatic ketones in mice. *Food Chem. Toxicol.* 22, 7, 545-549.

CHEMINFO (2004) [komputerowa baza danych].

Dawydzik L. i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.

Hart E.R., Shick J.N., Leake C.D. (1939) The toxicity of mesityl oxide. Berkeley, Univ. Calif. Publ. Pharmacol. 1, 161-173.

Patty's Toxicology (2001) [Red.] *E. Bingham, B. Cohrssen, CH.H. Powell.* 5th ed. Vol. 6. Wiley, INC.

RTECS (2004) [komputerowa baza danych].

Silverman L., Schulte H.F., First M.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 28, 262-266.

Smyth Jr H.F., Seaton J., Fischer L. (1942) Response of guinea pigs and rats to repeated inhalation of vapors of mesityl oxide and isophorone. J. Ind. Hyg. Toxicol. 24, 46-50 [cyt. za ACGIH 2001].

KRYSTYNA SITAREK

4-Methylpent-3-en-2-on

A b s t r a c t

4-Methylpent-3-en-2-on (mesityl oxide, MO) is a colorless to light yellow oily liquid. Its odor has been described as peppermint or honeylike. 4-Methylpent-3-en-2-on has been use as a solvent for cellulose resins, gums, rubbers cleaners, lacquers and varnishes, and as an inert in a herbicide. The acute oral LD₅₀ is 1120 or 655 mg/kg for the rat and 923 mg/kg for the mouse. This substance produce irritation and transient corneal injury to the eye, and it is irritant of mucous membranes. Prolonged skin contact produce dermatitis. Sublethal concentrations of the vapors may result in vascular congestion, which has been reported to occur primarily in the kidneys. Respiratory depression to 50% of the normal frequency (RD₅₀) in mouse was obtained at concentrations of 244 mg/m³.

4-Methylpent-3-en-2-on is not mutagenic and reprotoxic agent. The number of litters produced by animals exposed at 125, 410 and 1200 mg/m³ during premating, mating, gestation and lactation phases was comparable to control animals.

The proposed maximum exposure limit MAC (TWA) was calculated on the basis of the RD₅₀ value of 244 mg/m³. The Expert Group for Chemical Agents recommended a TWA 20 mg/m³ (10% RD₅₀), STEL 40mg/m³ and "I" – irritant substance notation.