

Octan butylu (n-butylu) i jego izomery – octan *sec*-butylu i octan izobutylu^{1,2}

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

Butyl acetate (n-butyl) and its isomers – *sec*-butyl acetate
and isobutyl acetates

Documentation of proposed values of occupational
exposure limits (OELs)

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
e-mail: dobecka@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Octan butylu:		Octan <i>sec</i> -butylu:		Octan izobutylu:	
NDS	240 mg/m ³	NDS	240 mg/m ³	NDS	240 mg/m ³
NDSch	720 mg/m ³	NDSch	720 mg/m ³	NDSch	720 mg/m ³
NDSP	nie ustalono	NDSP	nie ustalono	NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono	DSB	nie ustalono	DSB	nie ustalono
I	substancja o działaniu drażniącym	I	substancja o działaniu drażniącym	I	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.05.2013 r.

Data weryfikacji: czerwiec 2014 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.07.2015 r.

Słowa kluczowe: octan n-butylu, octan izobutylu, octan *sec*-butylu, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: n-butyl acetate, isobutyl acetate, *sec*-butyl acetate, MAC, OEL, occupational exposure.

¹ Wartości NDS i NDSCh octanu n-butylu i jego izomerów: octanu *sec*- i izobutylu zostały przyjęte dnia 3.07.2015 r. na 79. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożone ministrowi, pracy i polityki społecznej (wniosek nr 95) 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 III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

Streszczenie

Octany butylu, czyli estry kwasu octowego i odpowiedniego alkoholu butylowego, to cztery związki chemiczne o identycznych sumarycznych wzorach cząsteczkowych, różniące się między sobą sposobami lub kolejnością wiązań atomowych. Są to octan n-butylu o prostym łańcuchu węglowym oraz jego 3 izomery: octan izobutylu, octan *sec*-butylu oraz octan *tert*-butylu. Przedmiotem niniejszego opracowania jest octan n-butylu oraz izomery: *izo*- i *sec*-, ponieważ charakteryzują się podobnymi własnościami fizyczno-chemicznymi, szlakiem metabolicznym i skutkiem krytycznym. Dla izomeru *tert*- opracowano oddzielną dokumentację.

Octany: n-butylu, *sec*-butylu oraz izobutylu są bezbarwnymi, palnymi cieczami o owocowym zapachu. Są stosowane głównie jako rozpuszczalniki organiczne i składniki mieszanek rozpuszczalnikowych do: żywic, wosków, lakierów, perfum, tłuszczów, farb drukarskich, klejów i kamfory oraz w produkcji lakierów nitrocelulozowych.

Według danych GIS liczba osób zatrudnionych na stanowiskach pracy w 2010 r., na których występowały octany butylu o stężeniach powyżej obowiązujących dotychczas wartości NDS, wynosiła sześć osób w przypadku octanu n-butylu, w tym dwie osoby pracowały przy produkcji metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i innych urządzeń oraz cztery osoby przy produkcji: pojazdów samochodowych, przyczep i naczep, z wyłączeniem motocykli. W 2013 r. narażonych na octan n-butylu powyżej wartości dopuszczalnych było: jedna osoba przy produkcji skór i wyrobów ze skór wyprawionych, dziewięć osób przy produkcji: komputerów, wyrobów elektronicznych i optycznych oraz dwie osoby przy produkcji pozostałego sprzętu transportowego. W 2010 r. oraz 2013 r. nie zgłaszano narażenia na stężenia powyżej obowiązujących wartości NDS³ dla octanu: *sec*- i izobutylu.

Skutkiem krytycznym działania octanu n-butylu i jego izomerów, tj. octanu *sec*-butylu i izobutylu, jest działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych. Dla octanu n-butylu i izobutylu wyznaczono podobne wartości RD_{50'}, które wynoszą dla octanu n-butylu 3470 mg/m³ (730 ppm) oraz dla octanu izobutylu 3890 mg/m³ (805 ppm). Dane dotyczące ostrej toksyczności inhalacyjnej są niespójne. Mediana stężenia śmiertelnego dla

octanu n-butylu mieści się w przedziale 750 ÷ 45 000 mg/m³/4 h (dla szczurów) i zależy od sposobu jego generacji. Wartości LD₅₀ po podaniu dożołądkowym octanu n-butylu wynoszą około 14 130 mg/kg mc. dla szczura oraz 7100 mg/kg mc. dla myszy. Minimalna wartość LD₅₀ octanu izobutylu wynosi 4800 mg/kg mc., natomiast w przypadku octanu *sec*-butylu wartość LD₅₀ mieści się w granicach 3200 ÷ 6400 mg/kg mc.

Octany: n-butylu, *sec*-butylu i izobutylu, są podobne pod względem: struktury, własności fizyczno-chemicznych i szlaku metabolicznego. Większość danych ilościowych jest dostępnych wyłącznie dla octanu o prostym łańcuchu węglowym. Skutkiem krytycznym w przypadku octanu n-butylu i jego izomerów, tj. octanu *sec*-butylu i izobutylu, jest działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych. Według niektórych danych, siła działania drażniącego octanu n-butylu jest większa niż jego izomerów – octanu *sec*- i octanu izobutylu, jednak są one słabo udokumentowane i nieliczne, dlatego proponuje się ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) jednakowej dla tych trzech substancji.

Nie zostało u ludzi wyznaczone stężenie progowe działania drażniącego octanów: n-butylu, *sec*-butylu i izobutylu, natomiast obserwowano: słabe podrażnienie oczu, nosa, gardła, przełyku, wówczas gdy stężenie octanu n-butylu wynosiło 1000 mg/m³ (210 ppm), a narażenie trwało 5 min. Z kolei, octan n-butylu o stężeniu 1449 mg/m³ (300 ppm) u większości osób narażonych przez 2 ÷ 5 min spowodował podrażnienie: oczu, nosa i gardła, które oceniono jako ostre. U ochotników narażanych przez 20 min na octan n-butylu, najwyższe stężenie, przy którym nie stwierdzono działania drażniącego na: oczy, nos, gardło, skórę i drogi oddechowe, wynosiło 1050 mg/m³ (221 ppm), chociaż w tym samym badaniu, znamienne różnice w porównaniu z grupą kontrolną obejmujące: podrażnienie gardła, trudności w oddychaniu, wyczuwanie nieprzyjemnego zapachu, obserwowano u narażonych na octan-butylu o stężeniu 700 mg/m³ przez 4 h.

W większości państw przyjęto za wartość dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego na octany: n-butylu, *sec*-butylu oraz izobutylu, stężenie 480 lub 710 mg/m³ (100 lub 150 ppm).

³ Octan n-butylu NDS = 200 mg/m³ oraz NDSC_h = 950 mg/m³; octan *sec*-butylu NDS = 900 mg/m³ oraz NDSTC_h = 900 mg/m³; octan izobutylu NDS = 200 mg/m³ oraz NDSC_h = 400 mg/m³.

W ACGIH zaproponowano w 2015 r. dla wszystkich czterech izomerów octanów butylu, tj. *n*-butylu, *sec*-butylu, izobutylu i *tert*-butylu jedną wartość TLV-TWA na poziomie 240 mg/m³ (50 ppm) oraz wartość chwilową STEL na poziomie 720 mg/m³ (150 ppm).

W SCOEL uznano: podobieństwa strukturalne, wspólny szlak metaboliczny oraz działanie drażniące na oczy, nos i gardło za skutek krytyczny jednakowy dla octanu *n*-butylu i jego dwóch izomerów, tj. octanu izobutylu i *sec*-butylu, co pozwala na rekomendację jednakowej wartości OEL dla wszystkich trzech octanów. W SCOEL (SUM/184/2013) zaproponowano wartość OEL dla wszystkich trzech octanów na poziomie 240 mg/m³ (50 ppm) oraz wartość chwilową STEL na poziomie 720 mg/m³ (150 ppm) na podstawie wyników badania Iregren i in. (1993), przyjmując stężenie 700 mg/m³ za wartość LOAEC dla działania drażniącego oraz współczynnik niepewności 3, ze względu na czas trwania eksperymentu (4 h).

Na podstawie wyników badań na szczurach narażanych inhalacyjnie na octan *n*-butylu o stężeniach: 0; 2400; 7200 lub 14000 mg/m³ (0; 500; 1500 lub 3000 ppm) przez 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 ÷ 14 tygodni wyznaczono wartość NOAEC zarówno dla działania drażniącego, jak i układowego octanu *n*-butylu na poziomie 2400 mg/m³ (500 ppm).

Do wyliczenia wartości NDS dla octanów butylu za punkt wyjścia przyjęto wyniki badania na ochotnikach (Iregren i in.), w którym oceniano działanie drażniące i działanie na układ nerwowy tych związków. Przyjmując stężenie 700 mg/m³ za wartość LOAEC dla działania drażniącego na błony śluzowe dróg oddechowych oraz odpowiednie współczynniki niepewności, zaproponowano wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla octanu: *n*-butylu, *sec*-butylu oraz izobutylu na poziomie 200 mg/m³. Ze względu na słabe działanie drażniące octanów butylu i możliwość występowania stężeń pikowych w środowisku pracy, zaproponowano także wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 3-krotnie większym niż wartość NDS, czyli 600 mg/m³.

Po dyskusji i głosowaniu na 79. posiedzeniu Komisji Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN (w dniu 3.07.2015 r.) dla octanu *n*-butylu i jego izomerów: octanu *sec*- i izobutylu przyjęto wartości zaproponowane w SCOEL, tj. NDS na poziomie 240 mg/m³ oraz NDSCh na poziomie 720 mg/m³.

Octan *n*-butylu nieznacznie wchłania się przez skórę (1,6 +/- 0,1 g/m² · h), dlatego nie zalecono oznakowania „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Zalecono oznakowanie literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Summary

Butyl acetates, or acetic acid esters and a suitable butyl alcohol, are four compounds with identical molecular formulas which differ from each other by sequence of bonding of atoms. These are *n*-butyl acetate with a straight carbon chain and its three isomers: isobutyl acetate, *sec*-butyl and *tert*-butyl acetate.

The subjects of this documentation are *n*-butyl acetate and isomers: *sec*- and *iso*-, because they have similar physical and chemical properties, route of metabolism and critical effect. Isomer *tert*- was described in separate documentation.

n-Butyl, *sec*-butyl and isobutyl acetates are colorless, flammable liquids with a fruity odor. They are mainly used as organic solvents and as ingredients of solvent blends for resins, waxes, varnishes, perfumes, fats, inks, adhesives, camphors and in the production of nitrocellulose lacquer.

The median lethal concentration for *n*-butyl acetate is in the range from 750 mg/m³/4h to 45 000 mg/m³/4h for rats and depends on the method of its generation. LD₅₀ values after

intra-gastric administration of *n*-butyl acetate amounts to approx. 14 130 mg/kg for rat and 7100 mg/kg for mice. The minimum value of LD₅₀ for isobutyl acetate is 4800 mg/kg. While in the case of *sec*-butyl acetate LD₅₀ value is within the range of 3200 ÷ 6400 mg/kg.

Acetates cause irritation to mucous membranes of the respiratory tract. For *n*-butyl acetate and isobutyl acetate RD₅₀ values are 3470 mg/m³ and 3890 mg/m³, respectively.

n-Butyl acetate, *sec*-butyl acetate and isobutyl acetate are similar in structure, physicochemical properties and metabolic pathway. Most of the quantitative data are available only for acetate of straight carbon chain. Hence, it is proposed to establish an equal limit value for these three substances.

In humans, weak irritation of eye, nose, throat, esophagus were observed in the concentration of *n*-butyl acetate of 1000 mg/m³ at 5-min exposure. *n*-Butyl acetate at a concentration of 1449 mg/m³ in most individuals exposed for 2 to 5 min caused irritation of eyes, nose and throat rated as sharp.

In volunteers exposed for 20 min for n-butyl acetate, the highest concentration at which no irritation to eyes, nose, throat, skin, respiratory system were observed was of 1050 mg/m³. Although in the same study, significant differences compared with the control group which include irritation to throat, difficulties in breathing, sensing odor were observed at a concentration of 700 mg/m³ for 4 h.

SCOEL and ACGIH proposed TWA of 240 mg/m³ and STEL at 720 mg/m³ for all isomers of butyl acetates.

To calculate the MAC value for butyl acetates The Expert Group adopted the study on volunteers as a starting point. Assuming that the concentration of 700 mg/m³ is the LOAEC value for irritation on the mucous membranes of the respiratory tract and the respective uncertainties, The Expert Group proposed MAC-NDS for n-butyl, *sec*-butyl and isobutyl acetate of

200 mg/m³. Due to the mild irritant of butyl acetates and the possibility of ceiling concentrations in workplace, The Expert Group proposed STEL of 3 times higher than the MAC-NDS of 600 mg/m³.

After discussion and voting, the Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentration and Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment at its 79th meeting adopted the MAC value of n-butyl acetate and its isomers *sec*-butyl and isobutyl proposed by SCOEL of 240 mg/m³ and STEL value of 720 mg/m³.

n-Butyl acetates are slightly absorbed through the skin ($1.6 \pm 0.1 \text{ g/m}^2 \cdot \text{h}$), hence it is not recommended to label them as "skin" (absorption of substances through the skin can be just as important as for inhalation). It is recommended to label this substance as "I" (irritant).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

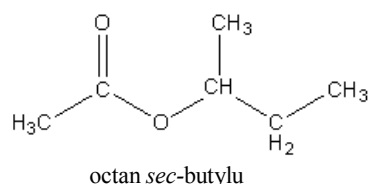
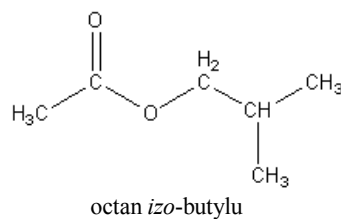
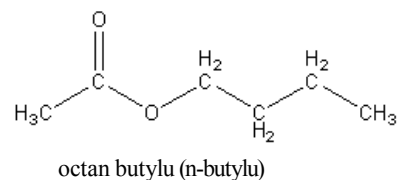
Ogólna charakterystyka substancji

Octan butylu (n-butylu), (CH₃COOC₄H₉) – ester kwasu octowego i alkoholu n-butylowego oraz jego izomery: octan izobutylu – ester kwasu octowego i alkoholu izobutylowego oraz octan *sec*-butylu – ester kwasu octowego i alkoholu *sec*-butylowego są bezbarwnymi, palnymi cieczami o owocowym zapachu. Poprawna nazwa izomeru o prostym łańcuchu węglowym brzmi: octan butylu, jednak w piśmiennictwie napotkano przypadki jej używania wówczas, kiedy nie można było określić, o który izomer chodzi, dlatego też w dokumentacji postanowiono stosować termin – octan n-butylu dla izomeru o prostym łańcuchu węglowym, w celu jednoznacznej identyfikacji i odróżnienia od pozostałych izomerów, natomiast termin – octan butylu zarezerwowano dla przypadków, kiedy to rozpoznanie nie jest możliwe.

Ogólna charakterystyka octanu butylu (n-butylu), (CICAD 2005):

- nazwy zwyczajowe: octan butylu (n-butylu);
octan *sec*-butylu;
octan *izo*-butylu

- wzór sumaryczny C₆H₁₂O₂
- wzory strukturalne:



- nazwa CAS butyl acetate
- numery CAS: octan butylu (n-butylu) [123-86-4]; octan *sec*-butylu [105-46-4]; octan izobutylu [110-19-0].

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogramy, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
607-025-00-1	<i>n</i> -butyl acetate	204-658-1	123-86-4	Flam. Liq. 3 STOT SE 3	H226 H336	GHS02 GHS07 Wng	H226 H336 EUH066	–
607-026-00-7	<i>sec</i> -butyl acetate; [1] isobutyl acetate; [2]	203-300-1 [1] 203-745-1 [2]	105-46-4 [1] 110-19-0 [2]	Flam. Liq. 2	H225	GHS02 Dgr	H225 EUH066	–

Objaśnienia:

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

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

Flam. Liq. 2 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria 2.

H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary.

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

H336 – może spowodować senność lub zawroty głowy.



GHS02



GHS07

Rys. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizyczno-chemiczne substancji

Właściwości fizyczno-chemiczne octanu *n*-butylu, izobutylu oraz *sec*-butylu zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Właściwości fizyczno-chemiczne octanu n-butyłu, izobutyłu oraz sec-butyłu (CICAD 2005; SCOEL¹⁾/SUM/184; ACGIH²⁾ 2001a; 2001b; 2001c)

Właściwości fizyczno-chemiczne	Octan n-butyłu	Octan izobutyłu	Octan sec-butyłu
Wygląd	bezbardwe, palne, lotne cieczy o owocowym zapachu		
Masa cząsteczkowa	116,16	116,16	116,16
Synonimy	octan butyłu etanian butyłu ester n-butyłowy kwasu octowego	octan 2-metylo-1-propyłu ester 2-metylopropyłow kwasu octowego etanian β-metylopropyłu	octan 1-metylopropyłu ester 2-butyłowy kwasu octowego
Numer CAS	123-86-4	110-19-0	105-46-4
Prężność pary (kPa, w temp. 20 °C)	1,2 1,33 ¹⁾	1,73 1,8 ¹⁾	1,33 2,53 ¹⁾
Gęstość par (powietrze = 1)	4,0	4,0	4,0
Temperatura topnienia (°C)	-77	-98,8	-98,4
Temperatura wrzenia (°C)	126	111-118	112,2
Temperatura zapłonu (°C)	24 – metoda tygła zamkniętego ¹⁾ 37 – metoda tygła otwartego ¹⁾	17 – metoda tygła zamkniętego ¹⁾ -35 – metoda tygła otwartego ¹⁾	31,1 – metoda tygła zamkniętego ¹⁾ 16,7 – metoda tygła otwartego ¹⁾
Granice wybuchowości z powietrzem (v/v)	1,7% – dolna ²⁾ 7,6% – górna ²⁾	1,3% – dolna ²⁾ 10,5% – górna ²⁾	1,7% – dolna ²⁾ 9,8% – górna ²⁾
Gęstość (w temp. 20 °C)	0,8826	0,871	0,8748
Rozpuszczalność w wodzie (g/l, w temp. 20 °C)	7	7	8 30 ¹⁾
Rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	miesza się z: alkoholem, eterem, rozpuszczalnikami organicznymi	miesza się z większością rozpuszczalników organicznych	miesza się z większością rozpuszczalników organicznych
Reaktywność	kontakt z azotanami, silnymi utleniaczami, mocnymi zasadami i kwasami może spowodować pożar i wybuch		
Log K _{ow}	1,82 ¹⁾	1,60 ¹⁾	1,51 ¹⁾

Współczynniki przeliczeniowe octanu n-butyłu, izobutyłu oraz sec-butyłu w temp. 20 °C, ciśn. 101,3 kPa wynoszą: 1 ppm = 4,83 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,207 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Octany butyłu są otrzymywane w reakcji kwasu octowego z odpowiednim alkoholem, czyli estyfikacji, prowadzonej w obecności katalizatorów kwasowych, np.: stężonego kwasu siarkowego, kwasów organicznych (kwas *p*-toluenosulfonowy) lub żywic jonowymiennych.

Globalna roczna produkcja octanu butyłu wyniosła 528 000 t w 1998 r., podczas gdy produk-

cja w USA wyniosła 170 000 t, a w Europie Zachodniej 221 000 t. Globalna roczna produkcja octanu izobutyłu wyniosła 74 000 t w 2002 r. (CEH 2003).

Octan n-butyłu ma ostry, ale umiarkowanie przyjemny zapach kojarzący się z bananami. Stosowany jest na dość dużą skalę jako rozpuszczalnik organiczny i składnik mieszanek rozpuszczalnikowych do: żywic, wosków, lakierów, perfum, tłuszczów, farb drukarskich, klejów i kamfory o stężeniach 10- ÷ 25-procentowych

oraz w produkcji lakierów nitrocelulozowych. W przemyśle kosmetycznym jest używany jako składnik bezacetonowych zmywaczy do paznokci, w przemyśle farmaceutycznym do ekstrakcji chemikaliów. Jest też wykorzystywany jako substancja zapachowa do żywności. Naturalnie występuje w jabłkach (o stężeniach 29,5 mg/kg), w winogronach (do 0,1 mg/kg), także w innych owocach: bananach, śliwkach, mango, nektarynkach, melonach i truskawkach. Jest biosyntezywany podczas fermentacji pod wpływem enzymów wytwarzanych przez drożdże i wykrywany w różnych produktach żywnościowych, jak np. soku z jabłek (około 2,2 mg/kg), cydrze (około 1,3 mg/kg), mleku, serze, piwie (około 0,2 mg/kg), rumie, brandy (0,4 mg/kg), winie, whiskey, kakao, czarnej herbacie, kawie, prażonych orzechach, occie winnym (około 166 mg/kg) oraz miodzie (Maarse, Visscher 1989). Duże stężenia octanu *n*-butylu zidentyfikowano w słonecznikach (*helianthus annuus*), (Buchbauer i in. 1993).

Octan izobutylu jest popularnym rozpuszczalnikiem: lakierów, nitrocelulozy i perfum oraz składnikiem płynów hydraulicznych. Jak wiele estrów ma on przy małych stężeniach zapach owoców i występuje naturalnie w: jagodach, malinach, ananasach, kokosach, czarnych porzeczkach, owocach guawy, winogronach, melonach, brzoskwiniach, truskawkach, pomidorach, soi, fasoli, śliwkach i gruszkach. W dużych stężeniach ma nieprzyjemny zapach

(Maarse, Visscher 1989).

Octan *sec*-butylu jest używany jako rozpuszczalnik, szczególnie do: lakierów, tekstyliów i powłok papierowych. Octanu *sec*-butylu ma zapach łagodniejszy niż izomery pierwszorzędowe. Występuje w occie winnym o stężeniu 43 ÷ 67 mg/kg (Maarse, Visscher 1989).

Według danych GIS liczba osób zatrudnionych na stanowiskach pracy w 2010 r., gdzie występowały octany butylu o stężeniach powyżej obowiązujących wartości NDS⁴ wynosiła w przypadku octanu *n*-butylu sześć osób, w tym dwie osoby przy produkcji metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i innych urządzeń (dział 25.) oraz cztery osoby – przy produkcji: pojazdów samochodowych, przyczep i naczep, z wyłączeniem motocykli (dział 29.). W 2013 r. narażonych na octan *n*-butylu powyżej wartości dopuszczalnych było: jedna osoba (przy produkcji skór i wyrobów ze skór wyprawionych), dziewięć osób (przy produkcji komputerów, wyrobów elektronicznych i optycznych) oraz dwie osoby (przy produkcji pozostałego sprzętu transportowego). W 2010 r. oraz w 2013 r. nie zgłaszano narażenia na stężenia powyżej obowiązujących wartości NDS dla octanu: *sec*- i izobutylu.

Informacje dotyczące wielkości stężeń octanu butylu w powietrzu środowiska pracy zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3.
Stężenia octanów butylu na stanowiskach pracy (pomiar w strefie oddychania)

Kategoria procesu	Izomer	Średnie stężenie, mg/m ³	Zakres stężeń, mg/m ³	Piśmiennictwo
Przemysł farb	octan <i>n</i> -butylu	–	13, 17 ^a	<i>Petren, Vesterberg 1987</i>
Przemysł farb	octan <i>n</i> -butylu	9,7	0 ÷ 200	<i>Wang, Chen 1993</i>
Przemysł farb	octan <i>n</i> -butylu	9 ^b	1 ÷ 1680	<i>Lundberg, Hakansson 1985</i>
Przemysł farb	octan <i>n</i> -butylu octan izobutylu		do 330 do 110	<i>van der Belt i in. 1982</i>

⁴ Octan *n*-butylu – wartość NDS = 200 mg/m³ oraz wartość NDSch = 950 mg/m³; octan *sec*-butylu – wartość NDS = 900 mg/m³ oraz wartość NDSch = 900 mg/m³; octan izobutylu – wartość NDS = 200 mg/m³ oraz wartość NDSch = 400 mg/m³.

cd. tab. 3.

Kategoria procesu	Izomer	Średnie stężenie, mg/m ³	Zakres stężeń, mg/m ³	Piśmiennictwo
Produkcja kleju	octan n-butyłu		do 17	<i>van der Wal, van der Belt</i> 1984
Przemysł farb i lakierów	octan izobutyłu		do 100	<i>Criteria</i> 1998; <i>Franco</i> i in. 1989
Stanowisko malowania	octan izobutyłu	–	4 ÷ 58	<i>Doorgeest</i> i in. 1986
Lakierowanie mebli	octan n-butyłu	–	0,3 ÷ 120	<i>Doorgeest</i> i in. 1986
	octan izobutyłu		0,2 ÷ 486	
Lakierowanie mebli pędzlem	octan n-butyłu	–	4 ÷ 50	<i>Doorgeest</i> i in. 1986
Lakierowanie mebli pędzlem lub wálkiem	octan n-butyłu	–	2 ÷ 6	<i>Scheffers</i> i in. 1985
Lakierowanie samochodów	octan izobutyłu		875	HSDB 2010
Malowanie wewnątrz pomieszczeń	octan n-butyłu	0,006	do 0,030	<i>Norris</i> i in. 1997
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	–	54, 65 ^c	<i>Scheffers</i> i in. 1985
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	–	22,3 ÷ 76,5	<i>Triebig, Schaller</i> 1991
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	33	do 629	<i>Kurppa, Husman</i> 1982
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	9	–	<i>Alexandersson, Hedenstierna</i> 1988
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	19	5,2 ÷ 48,3	<i>Williams</i> 1995
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan izobutyłu		2 do 134	HSDB 2010
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	–	16,5 ÷ 180	<i>De Medinilla, Espigares</i> 1988
	octan izobutyłu	–	37,6 ÷ 134,0	
Malowanie za pomocą urządzenia do rozpylania	octan n-butyłu	11,7	2 ÷ 23	<i>Winder, Turner</i> 1992
Zakłady obuwnicze	octan izobutyłu	0,2 ÷ 1,6		HSDB 2010
Kosmetyka paznokci	octan n-butyłu	1,9 ± 2,4	< 0,5 ÷ 11,2	<i>Hiipakka, Samimi</i> 1987
Czyszczenie wálków drukarskich wynosiło	octan izobutyłu i octan n-butyłu		1010	<i>Munch</i> 1972
Drukowanie:	octan n-butyłu			<i>Samimi</i> 1982
– drukarnie		55,9 ± 3,9	12,1 ± 6,3	
– automatyczne suszenie na taśmociągu				
– suszenie ręczne		21,9 ± 7,3		
– mieszanie farb		16,5 ± 5,3		
– mycie ekranów		413 ± 82,6		

Objaśnienia:

^a Octan n-butyłu w 2/22 próby powietrza.^b Mediana stężenia.^c Dane z dwóch pomiarów.

Należy podkreślić, że w warunkach narażenia zawodowego bardzo rzadko występuje narażenie tylko na jeden z octanów butyłu. Najczęściej wchodzą one w skład mieszanin

rozpuszczalnikowych, zawierających także m.in.: różne inne octany alifatyczne, n-butanol, ksyleny, toluen i inne.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra

Dane dotyczące toksyczności ostrej są dostępne tylko dla octanu o prostym łańcuchu węglowym. Octan *n*-butylu działa drażniąco na skórę i drogi oddechowe, a siła jego działania jest większa niż jego izomerów: octanu *sec*- i izobutylu. Z kolei niektóre źródła podają, że działanie narkotyczne octanu *n*-butylu jest 1,7 razy silniejsze niż octanu etylu (Browning 1965; NIOSH 1978; Hathaway i in. 1996).

Objawy działania tego związku obejmują:

- ośrodkowy układ nerwowy (ból głowy, osłabienie mięśni, zawroty głowy, ataksja, dezorientacja, delirium, śpiączka)
- przewód pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka i wyczuwalny zapach alkoholu w wydalinach)
- działanie drażniące par i cieczy na: skórę, oczy i gardło (kaszel) i bezdech, śmierć następuje na skutek niewydolności oddechowej
- zaburzenia rytmu serca.

Powikłania na skutek zatrucia występują rzadko i są to: krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenie nerek z glikozurią, uszkodzenie wątroby, niewydolność serca, obrzęki pochodzenia sercowego (HSDB 2010).

Ciekły octan *n*-butylu w kontakcie ze skórą powoduje niewielkiego stopnia uszkodzenie naskórka, przemijające po upływie doby (HSDB 2010).

Amoore i Hautala ocenili, że próg zapachu octanu *n*-butylu w powietrzu wynosi 1,88 mg/m³ (0,39 ppm), (Amoore, Hautala 1983). Według AIHA (1997) próg zapachu wynosi 0,31 ppm (1,5 mg/m³) w przypadku detekcji i 0,68 ppm (3,3 mg/m³) w przypadku rozpoznawania zapachu. Próg zapachu dla octanu izobutylu wynosi: 1,71 ÷ 17,1 mg/m³ (śr. geom. 5,23 mg/m³)

w przypadku wyczuwania zapachu oraz 2,42 ÷ 34,2 mg/m³ (śr. geom. 9,03 mg/m³) w przypadku rozpoznania zapachu (Sapota, Skrzypińska 2004).

Flury i Wirth ocenili skutki działania drażniącego octanu *n*-butylu u ludzi (2 ÷ 4 osoby) narażonych w komorze na związek o stężeniach 1000 lub 10 000 mg/m³ (210 lub 2100 ppm) przez 5 min. Badani uskarżali się na słabe podrażnienie: oczu, nosa, gardła i przełyku po mniejszym stężeniu, natomiast po większym stężeniu skutki narażenia oceniano jako umiarkowane. Obserwowano adaptację badanych do warunków eksperymentu (Flury, Wirth 1933).

Dwudziestu ochotników narażano w komorze (dziesięć kobiet i dziesięciu mężczyzn) na octan *n*-butylu o stężeniu 966 mg/m³ (200 ppm) lub 1449 mg/m³ (300 ppm) od 2 do 5 min. Większość osób narażonych na mniejsze stężenie uskarżało się na podrażnienie gardła, natomiast narażonych na większe stężenie na podrażnienie: oczu, nosa i gardła oceniane jako ostre (Nelson 1943). Na podstawie tego badania oceniono, że octan *n*-butylu wykazuje słabe działanie drażniące.

U ludzi (*n* =12), których narażano w komorze na octan *n*-butylu o stężeniu rosnącym w postępie geometrycznym od 14 do 228 mg/m³, oceniono: średnią intensywność odczuwania zapachu jako 1,05 ± 0,18 w 7-stopniowej skali (0 ÷ 6), dokuczliwość zapachu jako 10,6 ± 5,6 (w skali 0 ÷ 100), podrażnienie błon śluzowych jako 4,2 ± 4,9 w skali (0 ÷ 100). Czas przebywania w komorze kształtował się następująco: 20 min – faza zero, 10 min – stężenie 3 ppm (około 14 mg/m³), 10 min – stężenie 6 ppm (około 28 mg/m³), 20 min – stężenie 12 ppm (około 56 mg/m³), 10 min – stężenie 24 ppm (około 112 mg/m³), 20 min – stężenie 48 ppm (około 228 mg/m³), 10 min – faza 0 (Ørbaek i in. 1998).

Na podstawie wyników podobnego badania

ludzi z encefalopatią ($n = 24$) potwierdzoną testami neuropsychologicznymi, wykazano, że intensywność odczuwania zapachu octanu butylu wynosi średnio $1,12 \pm 0,21-0,29$, dokuczliwość zapachu $13,3 \pm 6,0-7,6$, podrażnienie błon śluzowych $8,1 \pm 5,8-7,6$. W badaniach porównania właściwości octanu butylu i toluenu wykazano, że octan n-butylu powoduje silniejsze odczucia węchowe niż toluen. Stwierdzono, że octan n-butylu w badanym zakresie powoduje jedynie niewielką dokuczliwość zapachu w górnym zakresie stężeń. Badane grupy poddano także następującym testom psychologicznym koncentracji i uwagi: test dopasowania symboli do cyfr (ang. DSST – *digit symbol substitution test*), WAIS-R (ang. *wechsler adult intelligence scale*), automatyczne testy psychologiczne (ATP) – czas reakcji na drugi bodziec RT2 (ang. *2-way reaction time*) oraz test zahamowania czasu reakcji (RT – *inhibition*). W grupie osób zdrowych wyniki testu reakcji na drugi bodziec pogorszyły się, czas reakcji RT2 wzrastał istotnie ($p < 0,05$) i wynosił: 312 ms przed rozpoczęciem badania, 336 ms w fazie zero, 347 ms, gdy stężenie octanu n-butylu wynosiło 12 ppm (około 56 mg/m^3), 348 ms, gdy stężenie octanu butylu wynosiło 48 ppm (około 228 mg/m^3). Wyniki testu były znamienne gorsze w porównaniu z wynikami testu u osób narażonych na toluen ($p = 0,046$). W grupie osób ze zdiagnozowaną encefalopatią uzyskano jeszcze słabsze wyniki testu ($p = 0,04$) niż w grupie osób zdrowych. Wskaźniki w teście dopasowania symboli do cyfr WAIS-R poprawiły się istotnie i wynosiły: 62,1 przed rozpoczęciem badania, 63,1 w fazie zero, 67,5 ($p < 0,05$), gdy stężenie octanu butylu wynosiło 2 ppm (około 56 mg/m^3) oraz 68,3 ($p < 0,005$), gdy stężenie octanu butylu wynosiło 48 ppm (około 228 mg/m^3). Narażenie na octan n-butylu nie miało wpływu na wyniki testu zahamowania czasu reakcji. W przeciwieństwie do osób zdrowych, u osób z encefalopatią nie obserwowano żadnych zmian wskaźników w testach WAIS-R czy

w teście zahamowania czasu reakcji (Österberg i in. 2000).

W innym badaniu grupę kobiet ze stwierdzoną nadwrażliwością na chemikalia ($n = 10$) oraz grupę kobiet zdrowych ($n = 20$) narażano na octan n-butylu o stężeniu rosnącym od 3,6 do 57 mg/m^3 , w ciągu dwóch niezależnych, 2-godzinnych sesji w komorze. Oceniano: intensywność odczuwania zapachu, dokuczliwość zapachu oraz przeprowadzono proste testy neurobehawioralne (Österberg i in. 2003). Pod koniec pobytu w komorze obserwowano wzrost wielkości wskaźników oceny podrażnienia błon śluzowych w grupie osób nadwrażliwych oraz obniżenie wyników w przeprowadzanych testach neurobehawioralnych w tej grupie, natomiast ocena intensywności zapachu i jego dokuczliwości była podobna w obu grupach.

Przeprowadzono pomiary takich funkcji psychometrycznych, jak wyczuwanie zapachu oraz wyczuwanie ostrego zapachu (*nasal pungency*) jako miar podrażnienia gałęzi nosowej nerwu trójdzielnego, a także podrażnienie oczu, czyli podrażnienie gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego. Wyczuwanie zapachu badano u osób z normalnym powonieniem (*normosmic* – 176 odpowiedzi), w przypadku których podrażnienie nerwu trójdzielnego w nosie nie zakłóca pomiaru, ponieważ występuje w znacznie większych stężeniach. Detekcję ostrego zapachu oceniano wyłącznie u osób z brakiem powonienia (*anosmic* – 56 odpowiedzi), podrażnienie gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego – w obu grupach (Cometto-Muñiz i in. 2001; 2002). Funkcje psychometryczne podrażnienia oczu zmierzone w grupie normosmic i anosmic nie różniły się istotnie.

Iregren i in. przeprowadzili serie trzech badań toksyczności octanu n-butylu w komorach inhalacyjnych (obj. 12 m^3 ; 11 wymian powietrza/h, temperatura $22 \div 23 \text{ }^\circ\text{C}$) na dwudziestu czterech zdrowych niepalących ochotnikach obu płci, którzy wcześniej nie byli narażeni zawodowo na rozpuszczalniki, wg następujących

scenariuszy (Iregren i in. 1993):

1. 20-minutowe cztery sesje o stężeniach: 350; 700; 1050 lub 1400 mg/m³ (74; 147; 221 lub 295 ppm), ($n = 24$; 12K+12M; wiek $24 \div 47$); 24 h przerwy między sesjami ($n = 24$),
2. 20-minutowe dwie sesje o stężeniach 70 lub 1400 mg/m³ ($n = 23$; 14K+9M; wiek $24 \div 47$), (15 lub 295 ppm); 7 dni przerwy między sesjami ($n = 23$),
3. 4-godzinne dwie sesje o stężeniach 70 lub 700 mg/m³ (15 lub 147 ppm), ($n = 12$; 5K+7M; wiek $26 \div 45$); 7 dni przerwy między sesjami ($n = 12$).

Grupa narażana na octan *n*-butylu o stężeniu 70 mg/m³ stanowiła grupę kontrolną, chociaż autorzy po zakończeniu eksperymentu ocenili, że kontrolny poziom narażenia był zbyt wysoki. Badani oceniali działanie drażniące i działanie na układ nerwowy w skali VAS 15 min po zakończeniu każdej sesji. Badani w skali 10-stopniowej (od 0 – *not at all* do 9 – *very much*) oceniali intensywność: podrażnienia oczu, nosa, gardła, skóry, dróg oddechowych, a także zapachu oraz objawy ze strony OUN: ból głowy, zawroty głowy, nudności i zmęczenie. Jednocześnie badano takie skutki działania drażniącego na oczy, jak: częstotliwość mrużania oczami, zaczerwienienie oczu, grubość warstwy lipidowej i uszkodzenie nabłonka spojówki. Przeprowadzono także test suchego oka i badanie spirometryczne funkcji płuc. Do oceny statystycznej użyto testu analizy wariancji ANOVA i testu Fishera dla dwóch prób niezależnych.

W scenariuszu pierwszym nie stwierdzono statystycznych różnic w wielkości ocenianych wskaźników działania drażniącego (ratingu) w porównaniu z grupą kontrolną, chociaż dwa wskaźniki podrażnienie gardła i trudności w oddychaniu miały tendencję z pogranicza znamienności statystycznej. Wartości zmiennej losowych F o k_1 i k_2 stopniach swobody, wyznaczone testem statystycznym Fishera wy-

nosiły: $F_{3,69} = 3,00$; $p = 0,05$ i $F_{3,69} = 2,63$; $p = 0,06$. Dla tych wskaźników oraz dla wskaźnika wyczuwania przykrego zapachu występował monotoniczny wzrost wskaźników oceny, gdy stężenie było największe i wynosiło 1400 mg/m³. Dla wskaźnika odnoszącego się do zapachu stwierdzono statystycznie znamienne różnice w czterech stosowanych stężeniach octanu butylu ($F_{3,69} = 3,01$; $p < 0,05$). Stężenie octanu butylu 1050 mg/m³ przyjęto za największe stężenie, przy którym u ochotników narażonych na związek przez 20 min nie stwierdzono działania drażniącego na: oczy, nos, gardło, skórę i drogi oddechowe. Stężenie 1400 mg/m³ uznano za wartość LOAEL dla działania drażniącego, w ciągu 20-minutowego narażenia.

W scenariuszu drugim wykazano znamienne różnice we wszystkich raportowanych parametrach związanych z działaniem drażniącym ($p < 0,01$ lub $p < 0,001$), ocenione jako *not high irritation*, z wyjątkiem działania drażniącego na skórę. Obserwowano znamienny wzrost parametrów w czasie ($p < 0,001$). Narastający nieprzyjemny zapach był wyczuwalny proporcjonalnie do poziomu narażenia i czasu trwania eksperymentu ($p < 0,01$), zaczerwienienie oczu obserwowano u 9% badanych. Częstość mrużania oczami wzrastała z 9/min do 12/min (w 15 min po zakończeniu narażenia) u osób narażonych na octan *n*-butylu o stężeniu 1400 mg/m³ i była znamienna statystycznie ($p = 0,02$).

W scenariuszu trzecim znamienne różnice w porównaniu z grupą kontrolną dotyczyły: podrażnienie gardła ($p < 0,01$), trudności w oddychaniu ($p < 0,05$), wyczuwanie nieprzyjemnego zapachu ($p < 0,001$). Nie stwierdzono znamiennych różnic w odczuwaniu działania drażniącego na oczy, chociaż trend był rosnący, ale statystycznie niezamienny. Znamienne zmniejszenie grubości warstwy lipidowej rogówki (o $\frac{1}{4}$) stwierdzono u wszystkich narażonych. Zaczerwienienie oczu obserwowano u 50% narażonych na większe stężenie w porównaniu z 17% osób w grupie kontrolnej. Obserwowano tylko nieznaczne, nieistotne

zmiany w badaniach funkcji płuc.

Podkreślono, że we wszystkich trzech seriach badań wielkości ocenianych wskaźników działania drażniącego (ratingu) były małe, co świadczy o słabym działaniu drażniącym octanu n-butyłu w badanym zakresie stężeń.

W żadnym badanym scenariuszu nie stwierdzono istotnych skutków ze strony układu nerwowego w zależności od stosowanego stężenia octanu butylu lub czasu trwania eksperymentu. Łącznie czterech uczestników raportowało występowanie objawów ze strony OUN jako bardzo małe (*very low* – w skali VAS). W żadnym badaniu nie wykazano różnic w teście badania suchego oka oraz w badaniu uszkodzenia nabłonka spojówek. Spirometria nie wykazała znamienych różnic w badanych funkcjach płuc (FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC – natężona pojemność życiowa, PEF – szczytowy przepływ wydechowy, MEF25 – maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu).

Nie wykazano działania uczulającego octanu butylu w testach płatkowych zawierających 0,5 ml octanu n-butyłu w dziewięciu 24-godzinnych aplikacjach u 50 ochotników podczas 3-tygodniowego okresu obserwacji (*Gad* i in. 1986). Również w testach płatkowych z użyciem lakiery do paznokci zawierającego 25% octanu butylu nie stwierdzono działania drażniącego lub uczulającego na skórę (*Final...*1989). W testach płatkowych przeprowadzonych z użyciem octanu izobutyłu nie obserwowano ewidentnego działania drażniącego lub uczulającego związku (*Opdyke* 1978).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Przewlekłe narażenie ludzi na octan n-butyłu było związane z łagodnym podrażnieniem skóry (NIOSH 1978; *Hathaway* i in. 1996). Opisa-no przypadki wysuszenia i odłuszczenia skóry w przypadku kontaktu z ciekłym octanem butylu (*Bisesi* 1994; *Manu* 1989).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Octan n-butyłu - narażenie inhalacyjne

Dane dotyczące ostrej toksyczności inhalacyjnej są niespójne. Najmniejsza wielkość mediany stężenia śmiertelnego (LC₅₀) to około 750 mg/m³ (156 ppm) dla szczurów Wistar (4 h narażenia), (US EPA 1987), a w Union Carbide (1987) wartość LC₅₀ oszacowano na 1876,8 mg/m³ (391 ppm), 4 h narażenia 295 ÷ 517 ppm (1416 ÷ 2482 mg/m³, 95% CI).

Wyznaczone wartości LC₅₀ zależały od sposobu generacji par lub aerozolu o różnej wielkości cząstek. Mediana stężenia śmiertelnego wynosiła od 1800 mg/m³/4 h do powyżej 45 000 mg/m³/4 h w przypadku zastosowania różnych atomizerów do generowania aerozolu octanu n-butyłu (*Nachre-*

iner, *Dodd* 1987; *Nachreiner* 1993; 1994) oraz powyżej 32 000 mg/m³/4 h w przypadku wytwarzania par substancji (*Nachreiner*, *Dodd* 1987). Narażenie na aerozol octanu n-butyłu o stężeniu 2490 mg/m³ (540 ppm) spowodowało padnięcie wszystkich narażanych zwierząt w ciągu 1 ÷ 4 dni.

Kliniczne objawy narażenia, gdy substancja była generowana za pomocą atomizera, obejmowały: podrażnienie oczu i błon śluzowych dróg oddechowych, łzawienie, skurcz powiek oraz takie skutki ze strony układu nerwowego, jak: zmniejszenie lub zwiększenie aktywności motorycznej, ataksja, płytki i przyspieszony oddech oraz narkoza. W badaniu makroskopowym narządów wewnętrznych stwierdzono: odbarwienia w tkance płucnej i wątrobie, obecność płynu w płucach i tchawicy, przekrwienie, krwotoki w pęcherzykach płucnych, złuszczenie

blony śluzowej oskrzelików oraz obrzęk płuc. W badaniu mikroskopowym obserwowano: przekrwienie, martwicę błony śluzowej w oskrzelach i martwicę nabłonka w pęcherzykach płucnych. Autorzy prac wnioskowali, że toksyczność octanu n-butylu jest większa, gdy występuje on w postaci aerozolu, niż gdy występuje w postaci par (Nachreiner, Dodd 1987; Nachreiner 1993).

Grupy po dziesięć szczurów Sprague-Dawley (5 samic i 5 samców w grupie) narażano na pary octanu n-butylu generowane różnymi metodami przez 4 h. Następnie zwierzęta poddawano 14-dniowej obserwacji. W jednym z badań, w którym zwierzęta narażano na pary generowane metodą statyczną o stężeniu octanu butylu około 33 000 mg/m³ (6867 ppm), nie obserwowano padnięć szczurów, a objawy narażenia występowały w dniu narażenia i obejmowały: podrażnienie oczu i błon śluzowych dróg oddechowych, duszność, objawy narkotyczne oraz zaburzenia koordynacji ruchowej. W innym badaniu pary octanu butylu o stężeniach: 30 097; 14 315 lub 9667 mg/m³ (6335; 3013 lub 2027 ppm) były generowane metodą dynamiczną z użyciem atomizera. W badaniu nie obserwowano padnięć zwierząt, a obserwowane skutki manifestowały się działaniem drażniącym na oczy i drogi oddechowe oraz obniżeniem aktywności motorycz-

nej. Narażenie na pary octanu n-butylu o stężeniu 1435 mg/m³ (283 ppm) generowane metodą dynamiczną nie spowodowało padnięcia zwierząt, a obserwowane skutki to zawilgocenie wokół oczu występujące w dniu narażenia (Union Carbide 1987).

Trzy grupy szczurów Wistar (5 samic i 5 samców) narażano na pary i aerozole octanu n-butylu o stężeniach: 800; 2200 lub 5200 mg/m³ (168; 463 lub 1095 ppm) przez 4 h metodą *head only*. Obserwowano padnięcie 6 zwierząt w grupie narażanej na octan n-butylu o stężeniu 800 mg/m³ (168 ppm) oraz padnięcie wszystkich zwierząt w pozostałych grupach w ciągu 24 h. U zwierząt wystąpiły takie objawy, jak: ospałość, zwiększona wentylacja płuc, drżenia, zaburzenia koordynacji ruchowej. Badaniem makroskopowym stwierdzono przekrwienie płuc, krwotoki w nosie i w pysku (Debets 1986).

U kotów narażanych na pary octanu n-butylu o stężeniu 29 463 mg/m³ (6100 ppm) przez 6 h obserwowano działanie drażniące związku na oczy oraz ślinienie (Flury, Wirth 1933).

W tabeli 4. przedstawiono wartości median stężeń śmiertelnych octanu n-butylu dla zwierząt doświadczalnych.

Tabela 4.
Stężenia octanów butylu na stanowiskach pracy (pomiar w strefie oddychania)

Gatunek (liczba zwierząt)	Droga podania	Stężenie	Piśmiennictwo
Szczur (5)	inhalacyjnie	156 ppm/4 h (750 mg/m ³)	US EPA 1987,
Szczur (5)	inhalacyjnie	391 ppm/4 h (1876 mg/m ³)	Union Carbide 1987,
Szczur	inhalacyjnie	2000 ppm/4 h (9600 mg/m ³)	National... 1974
Szczur (5/płec)	inhalacyjnie (całe ciało; dynamiczny system oddychania; atomizer)	1800 mg/m ³ /4 h	Nachreiner, Dodd 1987
Szczur (5/płec)	inhalacyjnie (całe ciało; dynamiczny system oddychania; atomizer)	5055 mg/m ³ /4 h	Nachreiner 1993
Szczur (5/płec)	inhalacyjnie (całe ciało; dynamiczny system oddychania; parowanie)	>32000 mg/m ³ /4 h	Nachreiner, Dodd 1987

cd. tab. 4.

Gatunek (liczba zwierząt)	Droga podania	Stężenie	Piśmiennictwo
Szczur (5/płeć)	inhalacyjnie (całe ciało; dynamiczny system oddychania – różne atomizery, różne warunki ciśnienia, wilgotności)	>45 000 mg/m ³ /4h	<i>Nachreiner</i> 1994
Mysz	inhalacyjnie	> 6000 mg/m ³ /2 h	NIOSH 2003

Oceniono, że octan izobutyłu wykazuje słabsze działanie drażniące niż octan n-butyłu (*Pagnotto* i in. 1965). Narażenie inhalacyjne szczurów na octan izobutyłu o stężeniu 38 400 mg/m³ (8000 ppm) przez 4 h spowodowało padnięcie 4/6 zwierząt; narażenie na octan izobutyłu w stężeniu 100 800 mg/m³ (21 000 ppm) przez 150 min spowodowało padnięcie wszystkich zwierząt (LC₁₀₀), natomiast nie obserwowano skutków zatrucia w przypadku narażenia na stężenie 14 400 mg/m³ (3000 ppm) w ciągu 6 h (*Smyth* i in. 1962 i in.; *Bisesi* 1994).

Oceniono, że pary octanu *sec*-butyłu wykazują słabsze działanie drażniące niż octan n-butyłu. Narażenie szczurów na octan *sec*-butyłu o stężeniu 17 000 mg/m³ przez 6 h nie spowodowało padnięć zwierząt, podczas gdy narażenie większe o stężeniu 116 000 mg/m³ przez 4 h spowodowało padnięcie wszystkich zwierząt (*Roudabush* 1970). Według danych ECETOC (2003) dla narażenia trwającego 4 h wartość LC₅₀ dla szczurów wynosi 25 000 ÷ 49 000 mg/m³ (8000 ÷ 16 000 ppm).

Ostre działanie neurotoksyczne octanu n-butyłu u samic i samców szczura Sprague-Dawley oceniali *Bernard* i *David* (1994). Grupy po 10 szczurów obu płci narażano na octan n-butyłu o stężeniach: 7200; 14 000 lub 29 000 mg/m³ (1500; 3000 lub 6000 ppm) przez 6 h (generacja pary przez odparowanie). W teście otwartego pola oceniano aktywność motoryczną zwierząt podczas trwania eksperymentu i po jego zakończeniu. Octan n-butyłu o stężeniu 7200 mg/m³ (1500 ppm) powodował nieznaczne zmniejszenie aktywności motorycznej zarówno u samic, jak i u samców szczura. Zmniejszenie aktywności u samic, gdy stężenie octanu wynosiło

29 000 mg/m³ (6000 ppm) było mniejsze w porównaniu ze zmniejszeniem aktywności samców, gdy stężenie wynosiło 14 000 mg/m³ (3000 ppm), ale statystycznie znamienne w dniu narażenia ($p < 0,05$). W dniach 1., 7. i 14. po narażeniu stwierdzone zmiany aktywności nie były istotne. U samców wystąpił intensywny ślinotok, natomiast u samic ślinotok występował okazjonalnie. Nie obserwowano padnięć zwierząt i zmian w badaniach makroskopowych i histopatologicznych wykonanych po zakończeniu narażenia. U samców narażonych na największe stężenie między 7. a 14. dniem eksperymentu stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała, podczas gdy narażenie na stężenie 7200 mg/m³ (1500 ppm) spowodowało znamienne zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną w 7. dniu eksperymentu. W grupie zwierząt narażonych na największe stężenie octanu butyłu oceniono, że sierść zwierząt była znacznie zmierzwiona i zaniedbana. Stężenie octanu n-butyłu wynoszące 7200 mg/m³ (1500 ppm) przyjęto za wartość NOAEL na podstawie zmniejszenia aktywności motorycznej.

W badaniu na szczurach Wistar (10 szczurów w grupie), które narażano na pary octanu n-butyłu przez 4 h, oceniano skutki narażenia na układ nerwowy w teście gorącej płytki i pręta obrotowego (*rota-rod*). Wyznaczona w teście *rota-rod* wartość mediany stężenia efektywnego ED₅₀ wynosi 35 900 mg/m³, natomiast w teście gorącej płytki 28 000 mg/m³ (8339 ppm, 7399 ÷ 9622), (*Korsak*, *Rydzynski* 1994). Dla porównania wartość ED₅₀ dla butanolu wynosi 7559 ppm (6327 ÷ 9500 ppm). Można stwierdzić, że siła działania par octanu n-butyłu na

układ nerwowy jest porównywalna z działaniem par n-butanolu.

Octan n-butylu – narażenie drogą inną niż inhalacyjna

Wartości LD₅₀ octanu n-butylu po dożołądkowym podaniu wynosiły: 14 130 mg/kg mc. dla szczura, 7400 mg/kg mc. dla królika oraz 7100 mg/kg mc. dla myszy (tab. 5.).

Świnki morskie, którym podawano na skórę grzbietu, pod opatrunkiem częściowo okluzyjnym, octan n-butylu w ilości 0,9 g/3,1 cm², zabijano po: 15 min, 1 h, 4 h oraz 16 h. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian w: nerkach, wątrobie oraz pobranych próbkach skóry (Kronevi i in. 1979).

W badaniach przeprowadzonych na myszach nie wykazano zdolności do kumulacji skutków działania octanu n-butylu, który podawano w dawkach odpowiadających 0,05 wartości

LD₅₀, aż do osiągnięcia sumarycznej dawki równej 5-krotnej wartości LD₅₀. Nie stwierdzono przypadków padnięć badanych zwierząt (Astapova i in. 1981).

Minimalna wartość LD₅₀ octanu izobutylu po dożołądkowym podaniu wyznaczona dla królika wynosi 4800 mg/kg mc.

W niepublikowanym raporcie (Roudabush 1970) podano że wartość LD₅₀ dla szczurów po podaniu dożołądkowym dla octanu sec-butylu wynosi 3200 ÷ 6400 mg/kg mc., wg Shell (1996) mieści się w przedziale 2200 ÷ 6500 mg/kg mc. Natomiast wartość LD₅₀ dla królików wyznaczono na poziomie 4900 mg/kg mc. (Greim 1999). Wartość LD₅₀ octanu sec-butylu dla królików po podaniu na skórę wynosi > 2000 mg/kg mc. (Greim 1999).

Dane dotyczące toksyczności ostrej octanów butylu inną drogą niż inhalacyjna zestawiono w tabelach 5. i 6.

Tabela 5.

Skutki narażenia zwierząt na octan n-butylu po jednorazowym podaniu dożołądkowym lub na skórę

Gatunek zwierząt	Dawka ^a , mg/kg mc	Droga podania	Oceniany parametr	Piśmiennictwo
Szczur (samce)	13 100	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Bushy...</i> 1987; <i>Myers, Tyler</i> 1992
Szczur (samice)	11 000	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Bushy...</i> 1987; <i>Myers, Tyler</i> 1992
Szczur (5/dawkę)	14 130	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Smyth</i> i in. 1954
Mysz	6000	dożołądkowo	LD ₅₀	NIOSH 2003
Mysz	7100	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Opdyke</i> 1979
Mysz	1230	dootrzewnowo	LD ₅₀	<i>Shulman</i> i in. 1996
Królik	2200	dożołądkowo	ND ₅₀ ^b	<i>Munch</i> 1972
Królik	3200	dożołądkowo	LD ₅₀	NIOSH 2003
Królik	7700	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Munch</i> 1972
Królik (10 ÷ 35)	7400	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Opdyke</i> 1979
Świnka morska	4700	dożołądkowo	LD ₅₀	NIOSH 2003 <i>Opdyke</i> 1979
Świnka morska (8)	1500	dootrzewnowo	LLD ₀	<i>Divincenzo, Krasavage</i> 1974
Królik (samce i samice)	14 400	na skórę	LD ₀	<i>Bushy...</i> 1987; <i>Myers, Tyler</i> 1992
Królik (10)	1060	na skórę	LD ₅₀	<i>Opdyke</i> 1979

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Dawka ^a , mg/kg mc	Droga podania	Oceniany parametr	Piśmiennictwo
Królik (4)	> 5000 > 20 ml/kg mc.	na skórę	LD ₅₀	<i>Smyth, Carpenter 1954</i>
Świnka morska	0,9 g/3,1 cm ²	na skórę (pod opatrunkiem częściowo okluzyjnym)	nie obserwowano zmian patologicznych skóry oraz morfologicznych w nerkach i wątrobie zwierząt zabijanych w 15. min, 1., 4. i 16. h	<i>Kronevi i in. 1979</i>

Objaśnienia:

^a Z wyłączeniem miejsc, gdzie podano inną jednostkę.^b ND₅₀ – dawka powodująca stupor i utratę odruchów mimowolnych u 50% zwierząt.LD₀ – dawka niepowodująca padnięcia zwierząt.LLD₀ – najmniejsza dawka śmiertelna.**Tabela 6.****Skutki narażenia zwierząt na octan izobutyłu po jednorazowym podaniu dożołądkowym lub na skórę**

Gatunek zwierząt	Dawka ^a , mg/kg mc	Droga podania	Oceniany parametr	Piśmiennictwo
Szczur	13 400	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Smyth i in. 1962</i>
Szczur	15 000	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Smyth i in. 1962</i>
Królik	4300	dożołądkowo	ND ₅₀ ^b	<i>Munch 1972</i>
Królik	4800	dożołądkowo	LD ₅₀	<i>Munch 1972</i>
Królik	> 17 400	na skórę	LD ₅₀	<i>Smyth i in. 1962</i>

Objaśnienia:

^a Podanie dożołądkowe i dermalne.^b ND₅₀ – dawka powodująca stupor i utratę odruchów mimowolnych u 50% zwierząt.

Działanie drażniące i uczulające

Nierozcieńczony octan butylu w ilości 0,01 ml naniesiono na ogoloną skórę 5 królików i oceniono zmiany na skórze w ciągu 24 h po podaniu. Octan butylu wykazywał łagodne działanie drażniące na skórę – przypisano mu ocenę „1” (*Gad i in. 1986; Smyth i in. 1954*).

Po aplikacji okluzyjnej 0,5 ml octanu butylu na skórę grzbietu 5 królików New Zealand White na 4 h nie obserwowano podrażnienia w ciągu 14-tygodniowego okresu obserwacji. Skutki ostrego działania drażniącego wystąpiły, gdy okres aplikacji wydłużono do 24 h (*Bushy... 1987; Myers, Tyler 1992*).

Nie wykazano działania uczulającego octa-

nu n-butyłu w teście obrzęku ucha (MEST) u myszy ($n = 15$) oraz w teście maksymalizacji u świnek morskich Hartley ($n = 15$), (*Magnusson, Kligman 1969; Smyth i in. 1954; Gad i in. 1986*).

Na podstawie wyników badań działania drażniącego na oko królika wykazano, że octan n-butyłu powoduje powierzchowne, odwracalne podrażnienie oczu, ocenione na 5 punktów w skali 1 ÷ 10 (*Grant i in. 1986*). W teście Draize'a oceniono działanie drażniące octanu n-butyłu w następstwie aplikacji związku o stężeniach: 100-, 30-, 10- i 3-procentowych do worka spojówkowego oka królika nowozelandzkiego odpowiednio jako: 8, 11, 19 i 2 wg skali Draize'a (*Kennah i in. 1989*).

W innym badaniu, w teście Draize'a (sumaryczny wskaźnik działania drażniącego wynosił 110) oceniono działanie octanu *n*-butylu na oko na „7,5/110” po aplikacji 0,1 ml nierozcieńczonego związku do oka 4 królików na 24 h oraz na: 2, 2 i 0,5 odpowiednio po aplikacji na: 48, 72 i 7 dni (ECETOC 1992). W podobnym eksperymencie po podaniu 0,1 ml octanu butylu do oka 6 królików na 48 h obserwowano zapalenie tęczy i od słabego do umiarkowanego zapalenie spojówek. Nie stwierdzono zapalenia rogówki. Maksymalna ocena w teście Draize'a wyniosła: 14,7/110 (Bushy... 1987; Myers, Tyler 1992).

W przypadku zastosowania izomeru octanu izobutylu w badaniach na działanie drażniące nie stwierdzono działania drażniącego izomeru na skórę i oceniono je na 1 w skali 1 ÷ 10 po aplikacji 0,01 ml nierozcieńczonej substancji na 24 h (Smyth i in. 1962). W innym badaniu stwierdzono umiarkowane działanie drażniące octanu izobutylu po aplikacji okluzyjnej na 24 h na ogoloną skórę królika (Opdyke 1978). Działanie drażniące na oko oceniono jako umiarkowane – na 2 w skali 1 ÷ 10 po aplikacji 0,5 ml do worka spojówkowego (Smyth i in. 1962). Wprowadzenie nierozcieńczonego związku w ilości 0,005 ÷ 0,5 ml do worka spojówkowego oka królika wywołało uszkodzenie ocenione na

2 w skali 10-stopniowej (Smyth i in. 1962). W teście maksymalizacji u świnek morskich nie wykazano działania uczulającego octanu izobutylu (Huels AG 1988).

W badaniach na myszach, samcach szczepu Swiss OF₁ (10 sztuk) narażanych na octan *n*-butylu stwierdzono zmniejszenie częstości oddechów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Stężenie octanu *n*-butylu, powodujące zmniejszenie częstości oddechów u myszy o 50% (RD₅₀), wynosiło 3470 mg/m³ (730 ppm), (Schaper 1993; Muller, Greff 1984; Bos i in. 1992). Autorzy pracy sugerują przyjęcie wartości TLV dla par octanu *n*-butylu między 7,3 a 73 ppm. W innym badaniu na myszach BALB/c (*n* = 8 ÷ 0) wyznaczono wartość RD₅₀ 8336 mg/m³ (1755 ppm), (6 min), (Korsak, Rydzyński 1994).

W przypadku izomeru octanu izobutylu wartość RD₅₀ wyznaczono na poziomie 3890 mg/m³ (Munch 1972; Muller, Greff 1984; Bos i in. 1992).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Dane dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym octanu *n*-butylu dla zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym octanu *n*-butylu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Stężenie, czas eksperymentu	Skutki	Piśmiennictwo
Świnka morska	inhalacyjnie	1000 ppm (4830 mg/m ³ /4 h/dzień 6 dni/tydz	nie obserwowano zmian morfologicznych: we krwi, w badaniu moczu oraz w badaniu sekcyjnym	Smyth, Smyth 1928
Królik albino	inhalacyjnie	500 ppm (2415 mg/m ³)/20 dni; 1000 ppm (4830 mg/m ³)/4 dni	nie obserwowano uszkodzenia rogówki, spojówki	Grant 1986
Świnka morska	inhalacyjnie	500 ppm/(2415 mg/m ³)/10 dni; 1000 ppm (4830 mg/m ³)/4 dni		

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej przeprowadzono wyłącznie dla octanu n-butyłu.

W badaniu 13-tygodniowym inhalacyjnym narażano szczury na octan n-butyłu o stężeniach: 2662; 7260 lub 14520 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Po narażeniu zwierząt na octanu n-butyłu o największym stężeniu, tj. 14 520 mg/m³, obserwowano umiarkowaną martwicę nabłonka węchowego, a gdy stężenie wynosiło 7260 mg/m³ – słabą do łagodnej (*minimal* do *mild*) martwicę, natomiast narażenie na stężenie najmniejsze nie powodowało zmian w nabłonku węchowym (Shulman 1996).

W innym 13-tygodniowym badaniu inhalacyjnym narażano szczury (5 samców i 5 samic w grupie) na octan n-butyłu o stężeniach: 3630; 7260 lub 14 520 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. U zwierząt obserwowano, w zależności od wielkości stężenia, zmniejszenie aktywności w teście behawioralnym przejawiające się wydłużeniem czasu unikania bodźca akustycznego. Narażenie na najmniejsze stężenie octanu n-butyłu powodowało zmianę ocenianą jako małą lub minimalną, występującą tylko na początku trwania badania, gdy stężenie wynosiło 7260 mg/m³ – jako małą lub minimalną, ale utrzymującą się w trakcie całego badania, natomiast gdy stężenie wynosiło 14 520 mg/m³ – jaką małą przez cały okres eksperymentu. Okazjonalnie u zwierząt występowało nadmierne ślinienie – odpowiednio u 4/15 i 8/15 w grupach narażonych na octan n-butyłu o stężeniu 7260 lub 14 520 mg/m³. Ponadto, w grupie zwierząt narażonych na największe stężenie octanu n-butyłu opisano takie objawy, jak: ślinienie z domieszką krwi, krwawe łzy, występowanie wydzieliny z nosa, brązowienie sierści oraz zaniedbaną sierść. Występowanie objawów narażenia nie zależało istotnie od sposobu żywienia zwierząt (*ad libitum* lub ograniczenie spożywanej ilości paszy). U samic narażonych na octan n-butyłu o stężeniu 7260 mg/m³ obserwowano przemijające zmniejszenie średniej masy ciała, natomiast

u samców po narażeniu na związek o największym stężeniu zmniejszenie masy ciała było statystycznie znamienne. Nie obserwowano zmian względnej i bezwzględnej masy: płuc, nerek, wątroby, a także zmian histopatologicznych (Bernard, David 1995).

W badaniu inhalacyjnym 13- ÷ 14-tygodniowym grupy szczurów Sprague-Dawley (15 samic, 15 samców/grupę) narażano na octan n-butyłu o stężeniach: 0; 2400; 7200 lub 14 000 mg/m³ (0; 500; 1500 lub 3000 ppm) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Co 30 dni w czasie trwania eksperymentu zabijano po 5 zwierząt obu płci w każdej z grup. Nie obserwowano padnięć zwierząt podczas trwania badania.

W grupie narażonej na związek o największym stężeniu (14 000 mg/m³) stwierdzono niewielkie zmniejszenie aktywności, a w teście behawioralnym: wydłużenie latencji unikania bodźca akustycznego, ślinotok oraz zaczerwienienie wokół pyska. Średnia masa ciała zwierząt w tej grupie była pod koniec badania mniejsza w porównaniu z masą ciała zwierząt w grupie kontrolnej, odpowiednio o 38 i 22% u samców i samic. Nie obserwowano zmian: oftalmologicznych, wpływu narażenia na krew i parametry biochemiczne oraz parametry kliniczne. Stwierdzono: zmniejszenie bezwzględnej masy wątroby i nerek, zmniejszenie względnej i bezwzględnej masy śledziony (samce), zwiększenie względnej masy nadnerczy i płuc (samce), zmniejszenie bezwzględnej oraz względnej masy mózgu i jąder. Badaniem makroskopowym i mikroskopowym narządów wewnętrznych wykryto zmiany w żołądku przejawiające się krwawieniem z błony śluzowej u 2/10 samic i zmianami zapalnymi u 3/10 samic oraz u wszystkich samców i samic takie zmiany w nosie, jak martwica nabłonka węchowego od łagodnej do umiarkowanej. W grupie narażonej na octan n-butyłu o stężeniu 7200 mg/m³ u wszystkich zwierząt nastąpiło zmniejszenie aktywności, natomiast zmniejszenie masy ciała osiągnęło maksimum u samców w 6. tygodniu i u samic w 2. tygodniu. Masa ciała zwierząt była o 20 ÷ 30% mniejsza niż w grupie kontrolnej. Spożycie paszy było mniejsze w ciągu trwa-

nia całego badania. Nie obserwowano: zmian oftalmologicznych, wpływu na parametry krwi, parametry chemiczne i kliniczne. Zmiany masy narządów obejmowały: zmniejszenie bezwzględnej masy wątroby, śledziony oraz nerek (u samic), zwiększenie względnej masy nadnerczy i mózgu (samice), zwiększenie względnej masy jąder (samce). W badaniu makroskopowym i mikroskopowym zmiany zależne od stężenia octanu butylu wykryto w nabłonku nosa. U wszystkich samców i samic narażonych na octan *n*-butylu o stężeniu 14 000 mg/m³ stwierdzono martwicę nabłonka węchowego, natomiast u 4/10 samców i 6/10 samic, gdy stężenie wynosiło 7200 mg/m³. Nasilenie zmian oceniano od łagodnych do umiarkowanych po narażeniu na związek o największym stężeniu oraz jako łagodne, gdy stężenie wynosiło 7200 mg/m³. U 3/10 samic narażonych na octan *n*-butylu o stężeniu 14 000 mg/m³ obserwowano ostre zapalenie błony śluzowej żołądka. W grupie zwierząt narażonych na octan butylu o najmniejszym stężeniu, tj. 2400 mg/m³, nie obserwowano żadnych zmian związanych z narażeniem. Nie obserwowano działania hepatotoksycznego octanu *n*-butylu wyrażonego: wartością współczynnika masa wątroby/masa ciała, zmianami histopatologicznymi oraz aktywnością badanych enzymów wątrobowych w surowicy. W teście behawioralnym niewielkie zmniejszenie aktywności obserwowano u zwierząt narażonych na stężenia octanu butylu wynoszące 7200 lub 14 000 mg/m³. Stężenie octanu *n*-butylu 2400 mg/m³ przyjęto za wartość NOAEC dla działania drażniącego i układowego związku (David i in. 2001; Bernard, David 1996a; 1996b).

W celu oceny potencjalnych właściwości neurotoksycznych octanu butylu, szczury Sprague-Dawley (4 grupy po 30 zwierząt) narażano przez 13 ÷ 14 tygodni drogą inhalacyjną na octan *n*-butylu o stężeniach: 0; 2400; 7200 lub 14 000 mg/m³ (0; 500; 1500 lub 3000 ppm) 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu (David i in. 1998). Zwierzęta (10 samców i 10 samic) z każdej grupy poddawano baterii testów: neurobehawioralnych FOB (*functional observational battery*), testom aktywności motorycznej i badaniu neurohistopatologicznemu,

natomiast u 10 samców z każdej grupy wykonano test SCOB – indukowanie zmian zachowania przez bodźce wzmacniające (*schedule-controlled operant behavior*). Testy FOB stosowano w 1., 4., 8. i 13. tygodniu narażenia (narażenie 14-tygodniowe) u zwierząt karmionych *ad libitum*. Testy SCOB zastosowano u zwierząt, którym ograniczono pożywienie (narażenie 13-tygodniowe) w sposób kontrolowany w: 1., 4., 8. i 13. tygodniu narażenia. Do oceny statystycznej zastosowano testy: Bartletta, ANOVA i Duncana. Takie przemijające skutki narażenia, jak sedacja i zmniejszenie aktywności obserwowano podczas narażenia na octan butylu o stężeniu 7200 oraz 14 000 mg/m³. W grupie szczurów karmionych *ad libitum* i narażonych na octan butylu o największym stężeniu (14 000 mg/m³) stwierdzono zmniejszenie masy ciała. Okazjonalnie zmniejszenie masy ciała obserwowano także u samic narażonych na octan butylu o stężeniu 7200 mg/m³. Nie stwierdzono skutków działania neurotoksycznego octanu butylu w testach FOB. Aktywność ruchowa była istotnie zwiększona w grupie samców narażonych na octan butylu o największym stężeniu, tj. 14 000 mg/m³ ($p < 0,05$), wyłącznie w 4. tygodniu narażenia. U samic nie stwierdzono zmian aktywności ruchowej w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U zwierząt nie stwierdzono zaburzeń zachowań sprawczych pod wpływem bodźców akustycznych i pokarmowych, gdy narażano je na octan butylu o badanych stężeniach. Badaniem mikroskopowym nie stwierdzono zmian zależnych od narażenia w: mózgu, rdzeniu kręgowym, nerwie kulszowym i piszczelowym.

Nie przeprowadzono badań toksyczności przewlekłej dla pozostałych izomerów, tj. octanu izobutylu oraz octanu *sec*-butylu. Narażenie inhalacyjne szczurów SD (10 /płeć/grupa) na izobutanol – metabolit octanu izobutylu o stężeniach: 0; 770; 3100 lub 7700 mg/m³ (0; 254; 1023 lub 2541 ppm) przez 14 tygodni (6 h/dzień; 5 dni/tydzień) pozwoliło na wyznaczenie wartości NOAEC równej 3100 mg/m³ oraz wartości LOAEC równej 7700 mg/m³. Przyjęto znamienne wzrost liczby erytrocytów we krwi za skutek krytyczny (Li i in. 1999).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego są dostępne dla octanu n-butyli i izobutyli. Nie wykazano działania genotoksycznego octanu n-butyli u *Salmonella Typhimurium*: TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, gdy stężenia związku wynosiły $33 \div 10\,000$ $\mu\text{g}/\text{płytkę}$ (Zeiger i in. 1992) i u *Escherichia coli* (Shimizu i in. 1985) zarówno z aktywacją, jak i bez aktywacji metabolicznej. Ujemne wyniki uzyskano także w badaniach na drożdżach D61.M we wszystkich badanych stężeniach oraz po inkubacji z komórkami CHL (klasycznym chłoniakiem Hodgkina), (Greim 1999).

Nie wykazano działania genotoksycznego octanu izobutyli u *Salmonella Typhimurium*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538, gdy stężenia wynosiły < 5 $\text{mg}/\text{płytkę}$ (Bayer 1997).

Octan izobutyli o stężeniach do 2500 $\mu\text{g}/\text{ml}$, nie indukował aberracji chromosomowych w komórkach V79 chomika, gdy stężenie wynosiło 2500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ indeks mitotyczny wynosił około 50% (BAU 1996).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego octanu: n-butyli, izobutyli i *sec*-butyli.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość badano wyłącznie dla izomeru o prostym łańcuchu węglowym. Na podstawie wyników tych badań wykazano, że octan n-butyli nie wpływa na płodność oraz funkcje reprodukcyjne u zwierząt doświadczalnych.

W badaniu inhalacyjnym 13-tygodniowym

na szczurach narażanych na octan n-butyli o stężeniach: 0; 2400; 7200 lub 14 000 mg/m^3 (0; 500; 1500 lub 3000 ppm) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu nie obserwowano zależnych od stężenia zmian w jądrze oraz ilości wytwarzanej spermy (David i in. 2001).

W badaniu rozrodczości narażano szczury ($n = 40$) i króliki ($n = 30$) na octan n-butyli o stężeniu 7246 mg/m^3 (1500 ppm) przez kilka dni ciąży, 7 h/dzień (Hackett i in. 1983) wg następujących scenariuszy:

a) szczury:

- grupa pierwsza stanowiła grupę kontrolną
- grupa druga była narażana między 7. ÷ 16. dniem ciąży
- grupa trzecia była narażana między 1. ÷ 16. dniem ciąży
- grupa czwarta była narażana 5 dni w tygodniu przez 3 tygodnie (3 tygodnie przed kojarzeniem i powtórnie między 1. ÷ 6. dniem ciąży),

b) króliki:

- grupa pierwsza stanowiła grupę kontrolną
- grupa druga była narażana między 1. ÷ 19. dniem ciąży
- grupa trzecia była narażana między 7. ÷ 19. dniem ciąży.

Toksyczność matczyną przejawiającą się zmniejszeniem spożycia paszy (szczury i króliki) oraz zmniejszeniem masy ciała (szczury) obserwowano u wszystkich narażanych zwierząt. Nie stwierdzono: wad wrodzonych, zwiększonej liczby resorpcji lub padnięć u królików w badanych grupach. W grupie trzeciej u królików obserwowano wzrost liczby przypadków zmian morfologicznych. U szczurów obserwowano toksyczność rozwojową przejawiającą się zaburzeniami wzrostu płodów, m.in. zmniejszeniem długości ciemię – kość krzyżowa oraz zmniejszeniem masy ciała. Zaburzenia kostnienia miednicy występowały u płodów w grupie drugiej i trzeciej, natomiast rozszerze-

nie moczowodów w grupie czwartej. Do istotnych zmian zaliczono wzrost przypadków wad rozwojowych żeber u szczurów we wszystkich grupach: falista linia żeber, żebra złączone lub dwudzielne. Autorzy badania ocenili, że obserwowane wady były skutkiem występującej toksyczności matczynej.

Na podstawie wyników innego badania przeprowadzonego na szczurach Sprague-Dawley, podczas którego narażano całe ciało zwierząt na octan *n*-butylu o stężeniach: 2415; 4830;

9660 lub 14 490 mg/m³ (0; 500; 1000; 2000 lub 3000 ppm) 6 h dziennie, między 6. ÷ 20. dniem ciąży, potwierdzono, że związek nie powoduje toksyczności rozwojowej. Toksyczność matczy na była ewidentna, gdy stężenie związku było powyżej 4830 mg/m³ (1000 ppm) i przejawiała się zmniejszeniem spożycia paszy oraz zmniejszeniem masy ciała. Zmniejszenie masy ciała płodu obserwowano po zastosowaniu największego stężenia octanu *n*-butylu (*Saillenfait* i in. 2007).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Oceniono, że octan *n*-butylu jest dobrze wchłaniany do organizmu w wyniku narażenia inhalacyjnego i po podaniu dożołądkowym. W przypadku wchłaniania przez skórę dostępne dane są niespójne: wg *Spasovski* i *Bencev* octan *n*-butylu wchłania się dobrze, ale brak jest danych ilościowych (*Spasovski, Bencev* 1971), a wg *Ursin* i in. współczynnik przenikania przez ludzką skórę jest mały i wynosi $1,6 \pm 0,1$ g/m²/h (*Ursin* i in. 1995), natomiast oszacowany przez *Fiserovą-Bergerovą* i in. współczynnik przenikania przez skórę wynosi 12 g/m²/h (*Fiserovą-Bergerovą* i in. 1990). W badaniu histopatologicznym świnek morskich, którym podawano na skórę grzbietu, pod opatrunkiem częściowo okluzyjnym, dawkę 0,9 g / 3,1 cm² octanu *n*-butylu, a następnie zabijano po: 15 min, 1 h, 4 h oraz 16 h, nie stwierdzono zmian w: nerkach, wątrobie oraz pobranych próbkach skóry (*Kronevi* i in. 1979). U królików (samców i samic), którym naniesiono na skórę dawkę 16 ml/kg mc. octanu *n*-butylu, nie obserwowano padnięć zwierząt (*Bushy...* 1987; *Myers, Tyler* 1992). Wartość LD₅₀ po podaniu na skórę wyznaczona dla królika wynosi: dla octanu *n*-butylu od 1060 ÷ 5000 mg/kg mc., dla octanu izobutylu > 17400 mg/kg mc. (*Opdyke* 1978; *Smyth* i in. 1954; 1962) oraz dla octanu *sec*-butylu > 2000 mg/kg mc. (*Greim* 1999).

Dla octanu *sec*-butylu nie znaleziono danych ilościowych dotyczących wchłaniania. W dostępnym piśmiennictwie podano informację, że wchłania się on dobrze wszystkimi drogami. Natomiast octan izobutylu jest dobrze wchłaniany do organizmu w wyniku narażenia inhalacyjnego oraz po podaniu dożołądkowym, natomiast słabiej wchłania się przez skórę (*Greim* 1999).

Octan *n*-butylu jest dobrze wchłaniany przez płuca przy 100-procentowej wymianie pęcherzykowej (*Teegarden* i in. 2005).

Oszacowane współczynniki podziału (tkanka/powietrze)/(krew/powietrze) dla izomerów octanu butylu wynoszą:

- octan *n*-butylu: wątroba – 3,14, nerki – 2,2, mózg – 1,85, mięśnie – 1,76, tkanka tłuszczowa – 17
- octan izobutylu: wątroba – 5,06, nerki – 4,08, mózg – 2,65, mięśnie – 2,12, tkanka tłuszczowa – 21,3 (*Kaneko* i in. 1994).

Octan *n*-butylu znakowany izotopem ¹⁴C, podawany dożylnie do żyły ogonowej szczurom samcom Sprague-Dawley (*n* = 32) w jednorazowej dawce 30 mg/kg mc. w roztworze 0,9-procentowym NaCl (16 ÷ 18 μCi/zwierzę), był szybko eliminowany z krwi (t_{1/2} 0,4 min). Maksymalny poziom metabolitu [¹⁴C]*n*-butanolu 52 i 79 μg równoważników/g tkanki oznaczano we krwi i mózgu około 2,5 min od podania.

Metabolit ten był szybko eliminowany zarówno z krwi, jak i z mózgu ($t_{1/2}$ ok. 1 min) i w czasie 20 min po zakończeniu narażenia jego poziom był poniżej granicy wykrywalności metody. We krwi i mózgu wykrywano też inne metabolity jak kwas masłowy (maks. 5,7 μg równoważników/g krwi $t = 7,4$ min) oraz inne przejściowe metabolity polarne, jak: kwas cytrynowy, konjugaty glukuronidu i siarczanów maks. 12,2 μg równoważników/g tkanki w czasie $t = 4,2$ min (Deisinger, English 1997).

Szczury poddane znieczuleniu nembutalem narażano dotchawczo na octan n-butyłu o stężeniu 33 880 mg/m^3 przez 1 h. W ciągu 1 min stężenie octanu n-butyłu we krwi osiągnęło stały poziom 140 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (16,3 mg/L), a następnie w ciągu kolejnej minuty zmniejszyło się do poziomu poniżej oznaczalności metody. Stężenie n-butanolu we krwi wzrastało i osiągnęło w ciągu 40 min poziom 80 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (35,6 mg/L). Po zakończeniu narażenia n-butanol był eliminowany z krwi – $t_{1/2}$ około 4 min (Essig i in. 1989).

Metabolizm

Po wchłonięciu do organizmu octan n-butyłu jest hydrolizowany przez niespecyficzne esterazy do kwasu octowego i butanolu. Alkohol n-butyłowy ulega enzymatycznemu utlenieniu przez dehydrogenazę alkoholową do odpowiedniego aldehydu, który jest następnie utleniany do dwutlenku węgla i wody. Około 10 ÷ 20% octanu n-butyłu jest zwykle metabolizowane w drogach oddechowych (Barton i in. 2000). Główny metabolit – butanol również łatwo ulega absorpcji. Na podstawie wyników badań na ochotnikach wykazano, że dostępność w drogach oddechowych wynosi 50%, jeśli przyjąć za 100% dostępność octanu butyłu. Za pomocą modelu farmakokinetycznego oszacowano, że narażenie na n-butanol o stężeniu 190 ppm prowadzi do takiego samego stężenia n-butanolu we krwi, tj. 7,4 μM , jak narażenie zwierząt eksperymentalnych (szczurów) na octan n-butyłu o stężeniu

100 ppm (Teegarden i in. 2005).

Octan izobutyłu jest hydrolizowany przez niespecyficzne esterazy do kwasu octowego i izobutanolu, który następnie jest utleniany do kwasu izomasłowego. Narażano inhalacyjnie 16 mężczyzn (ochotników) na octan izobutyłu o stężeniu 179 lub 497 mg/m^3 (37 lub 103 ppm) jednorazowo przez 2 h. Maksymalne stężenie estru we krwi po zakończeniu narażenia wynosiło 20 $\mu\text{g}/100$ ml krwi (Rommelt i in. 1986).

Dahl i in. badali szybkość hydrolizy wszystkich izomerów octanu butyłu przy użyciu estera S9-mix szczura (Dahl i in. 1987). Szybkość hydrolizy zależała od stopnia rozgałęzienia octanu i wynosiła:

- 77 \pm 3 nmol/mg białka dla octanu n-butyłu
- 67 \pm 3 nmol/mg białka dla octanu izobutyłu
- 62 \pm 3 nmol/mg białka dla octanu sec-butyłu.

Szczury narażano na octan n-butyłu o stężeniu 4840 mg/m^3 przez 5 h. Przeprowadzono pomiary stężeń octanu n-butyłu oraz n-butanolu we krwi w ciągu pierwszej godziny w odstępach 10-minutowych, a następnie w ciągu 4 h w odstępach 15-minutowych. Wykazano, że stężenie octanu n-butyłu osiągnęło stały poziom 24,6 \pm 3,8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (2,9 \pm 0,4 mg/L) po około 1 h, podobnie stężenie n-butanolu: 52,4 \pm 10,3 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3,9 \pm 0,8 mg/L), (Groth, Freundt 1991).

Wydalenie

Z organizmów ssaków octan n-butyłu ulega wydalaniu głównie z powietrzem wydychanym. U pracowników narażonych na octan n-butyłu pomiar ilości wydalanego z powietrzem octanu n-butyłu może być dobrą metodą oceny narażenia zawodowego. Przy narażeniu na pary octanu n-butyłu o stężeniu 200 mg/m^3 w powietrzu wydychanym stwierdzono obecność niezmiennego związku o stężeniu 100 mg/m^3 (50%), (Spasovski, Bencev 1971). Brak jednak danych,

w jakim czasie po zakończeniu narażenia dokonywano tych pomiarów. Zhydrolizowany przez niespecyficzne esterazy produkt jest wydalany także z moczem. W moczu ssaków zidentyfi-

kowano produkty sprzęgania – siarczany lub glukuroniany oraz kwas 4-hydroksy-3-metoksymigdałowy jako metabolity *n*-butanolu (*Bisesi* 1994).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie drażniące octanów butylu wynika z działania kwasu octowego powstającego podczas ich hydrolizy. Według *von Oettingena* toksyczność oraz siła działania drażniącego i narkotycznego alifatycznych estrów kwasu

octowego wzrasta wraz z masą cząsteczkową (*von Oettingen* 1960). Z kolei, w niektórych źródłach podano, że działanie narkotyczne octanu *n*-butylu jest 1,7 razy silniejsze niż octanu etylu (*Browning* 1965; *Flury, Wirt* 1933).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Opisano nieliczne przypadki zatruc ostrych u pracowników narażonych na mieszaninę octanu butylu i innych rozpuszczalników. W przypadku narażenia na mieszaninę octanu butylu i alkoholu izobutyloвого u badanych wystąpiło zapalenie rogówki. Podobne objawy obserwowano u osób zatrudnionych przy polerowaniu mebli preparatami zawierającymi mieszaninę octanu butylu i takich rozpuszczalników, jak: toluen, octan metylu i etylu (*Grant* 1986; *Busing* 1952; *Schmid* 1956). Na octan *n*-butylu o stężeniu 7500 ppm i ksylen o stężeniu 4000 ppm oraz octan glikolu etylenowego o stężeniu 100 ppm był narażony 33-letni pracownik, podczas czyszczenia zbiornika rozpuszczalnikiem zawierającym octan *n*-butylu (48%), ksylen (26%), octan glikolu etylenowego (26%). W ciągu 5 h u pracownika utrzymywały się takie objawy, jak: podrażnienie spojówek, górnych dróg oddechowych, senność i zaburzenia aktywności ruchowej (*Merluzzi* i in. 1969).

U pracowników narażonych na octan *n*-butylu i alkohol izobutyloвого wystąpiło zapalenie rogówki. Nie wiadomo, który z czynników był odpowiedzialny za ten skutek (*Grant* 1986).

Narażenie pracowników na rozpuszczalniki

zawierające mieszaninę estrów kwasu octowego, w tym octan *n*-butylu, powodowało u ludzi stan upojenia alkoholowego i halucynacje. Z kolei, występowanie niedokrwistości było spowodowane narażeniem na octan *n*-butylu i alkohol *n*-butyloвого (*Opdyke* 1978).

Przewlekłe narażenie pracowników na mieszaninę rozpuszczalników, w tym octan *n*-butylu, powodowało: podrażnienie spojówek, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz kaszel (ACGIH 2001a; *Bisesi* 1994; *Manu* 1989).

W badaniu na myszach BALB/c ($n = 8 \div 10$) wyznaczono wartość RD_{50} octanu *n*-butylu 8336 mg/m³ (1755 ppm, 6 min) i butanolu 13 000 mg/m³ (4300 ppm, 1 min), (*Korsak, Rydzynski* 1994). Gdy stosowano mieszaninę octanu *n*-butylu i butanolu w stosunku 1:1, to stężenie 7986 ppm spowodowało zmniejszenie częstości oddechów o 55,4%, podobnie jak w przypadku butanolu, którego stężenie wynosiło 3899 ppm (58,7%). W szóstej minucie narażenia na mieszaninę rozpuszczalników zmniejszenie częstości oddechów wynosiło 82%, jak w przypadku narażenia na czysty octan *n*-butylu o stężeniu 3933 ppm (87%).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane ilościowe, w których opisano skutki toksycznego działania octanów butylu, są dostępne wyłącznie dla octanu o prostym łańcuchu. Zależność obserwowanych u ochotników skutków działania octanu n-butylu od wielkości stężenia przedstawiono w tabeli 8.

W badaniu inhalacyjnym 13- ÷ 14-tygodniowym na szczurach, narażanych na octan n-butylu o stężeniach: 0; 2400; 7200 lub 14 000 mg/m³ (0; 500; 1500 lub 3000 ppm) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu, wyznaczono wartość NOAEC, zarówno dla działania drażniącego,

jak i układowego octanu butylu na poziomie 2400 mg/m³ (500 ppm), (*David i in.* 2001; *Bernard, David* 1996a; 1996b).

Wyznaczono stężenie octanu butylu, powodujące zmniejszenie częstości oddechów u myszy o 50% (RD₅₀), które wynosi wg jednych autorów 3470 mg/m³ (730 ppm), (*Schaper* 1993; *Muller; Greff* 1984; *Bos i in.* 1992), a wg innych – 8336 mg/m³ (1755 ppm), (*Korsak, Rydzynski* 1994). W przypadku izomeru octanu izobutylu wartość RD₅₀ wyznaczono na poziomie 3890 mg/m³ (*Muller; Greff* 1984; *Bos i in.* 1992).

Tabela 8.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym octanu n-butylu dla zwierząt doświadczalnych

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas	Skutek	Piśmiennictwo
3,6 ÷ 57	2 h	wzrost wskaźników oceny podrażnienia błon śluzowych w grupie osób nadwrażliwych oraz obniżenie wyników w przeprowadzanych testach neurobehawioralnych	<i>Österberg i in.</i> 2003
14 ÷ 228 rosnące w postępie geometrycznym	100 min	niewielka dokuczliwość zapachu w górnym zakresie badanych stężeń; wyniki testów psychologicznych, np. testu reakcji na drugi bodziec pogorszyły się, czas reakcji RT2 wzrastał istotnie ($p \leq 0,05$)	<i>Ørbaek i in.</i> 1998; <i>Österberg i in.</i> 2000
350; 700; 1050 lub 1400 (74, 147, 221 lub 295); grupa kontrolna – 70 (15)	4 sesje po 20 min, 24 h przerwy między sesjami	nie stwierdzono statystycznych różnic w wielkości ocenianych wskaźników działania drażniącego (ratingu) w porównaniu z grupą kontrolną, chociaż dwa wskaźniki (podrażnienie gardła i trudności w oddychaniu) miały tendencję z pogranicza znamienności statystycznej ($F_{3,69} = 3,00; p = 0,05$ i $F_{3,69} = 2,63; p = 0,06$); największe stężenie, po którym u ochotników narażanych przez 20 min nie stwierdzono działania drażniącego na: oczy, nos, gardło, skórę i drogi oddechowe, wynosiło 1050 mg/m ³ (221 ppm); rozważano uznanie stężenie 1400 mg/m ³ za wartość LOAEL dla krótkoterminowego działania drażniącego i narażenia trwającego 20 min	<i>Iregren i in.</i> 1993
700 (147); grupa kontrolna – 70 (15)	2 sesje 4-godzinne, 7 dni przerwy między sesjami	znamienne różnice w porównaniu z grupą kontrolną obejmujące: – podrażnienie gardła ($p < 0,01$) – trudności w oddychaniu ($p < 0,05$) – wyczuwanie nieprzyjemnego zapachu ($p < 0,001$); nie stwierdzono znamiennych różnic w odczuwaniu działania drażniącego na oko, chociaż trend był rosnący, ale statystycznie nieznamienny; znamienne zmniejszenie grubości warstwy lipidowej rogówki (o ¼) stwierdzono u wszystkich narażonych; stężenie to przyjęto zwartość LOAEC	<i>Iregren i in.</i> 1993

cd. tab. 8.

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas	Skutek	Piśmiennictwo
1400, grupa kontrolna – 70 (15)	2 sesje po 20 min, 7 dni przerwy między sesjami	znamienne różnice we wszystkich badanych parametrach związanych z działaniem drażniącym ($p < 0,01$ lub $p < 0,001$), ocenione jako <i>not high irritation</i> , z wyjątkiem działania drażniącego na skórę; obserwowano znamienne wzrost parametrów w czasie ($p < 0,001$); narastający nieprzyjemny zapach był wyczuwalny proporcjonalnie do poziomu narażenia i czasu trwania eksperymentu ($p < 0,01$), zaczerwienie oczu obserwowano u 9% badanych	<i>Iregren</i> i in. 1993
966 (200)	od 2 do 5 min	podrażnienie gardła	<i>Nelson</i> i in. 1943
1449 (300)	od 2 do 5 min	ostre podrażnienie oczu, nosa i gardła	<i>Nelson</i> i in. 1943

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości dopuszczalnych stężeń octanu *n*-butylu i jego dwóch izomerów w powietrzu na stanowiskach pracy przedstawiono w tabeli 9. W większości państw przyjęto za wartość dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego stężenie 480 lub 710 mg/m³ (100 lub 150 ppm). W Polsce wartość NDS octanu *n*-butylu wynosi 200 mg/m³, a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 950 mg/m³. Wartości octanu *n*-butylu zostały zaproponowane w 1997 r. (*Sapota, Ligocka* 1997), a za ich podstawę przyjęto działanie drażniące związku na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych. Do ustalenia wartości NDS wykorzystano wyznaczoną podczas badań na myszach wartość RD₅₀ równą 8336 mg/m³ (1755 ppm). Zgodnie z zaleceniami przyjętymi przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS dla substancji o działaniu drażniącym powinna być równa 1/30 RD₅₀. Na tej podstawie obliczono wartość NDS, uzyskując stężenie 278 mg/m³. Ponieważ obliczona wartość była nieco więk-

sza od obowiązującej wówczas w Polsce wartości NDS, dlatego zaproponowano utrzymanie wartości NDS na poziomie wówczas obowiązującym, tj. 200 mg/m³ jako średnie stężenie wazone dla 8-godzinnego czasu pracy, a w celu zabezpieczenia przed skutkami ostrego działania drażniącego octanu *n*-butylu zaproponowano przyjęcie stężenia 950 mg/m³ za wartość NDSCh.

Wartości NDS dla drugorzędowego octanu butylu (*sec*-butylu) ustalono w Polsce w 1993 r. (*Sapota* 1993) przez analogię do obowiązującej wówczas wartości TLV-TWA ustalonej w ACGIH (2001c) i wynosiły one: wartość NDS – 900 mg/m³ i wartość NDSCh – 900 mg/m³.

Wartości NDS dla octanu izobutylu ustalono w Polsce w 2004 r. (*Sapota, Skrzypińska-Gawrysiak* 2004). Za podstawę ustalenia wartości NDS przyjęto, podobnie jak dla octanu o prostym łańcuch węglowym, wartość RD₅₀ ustaloną w badaniach na myszach na poziomie 3890 mg/m³ oraz przez analogię do octanu *n*-butylu i innych octanów alifatycznych o zbliżonej sile działania drażniącego – wartość NDS na poziomie 200 mg/m³ oraz wartość NDSCh na poziomie 400 mg/m³.

W ACGIH (2001a; 2001b; 2001c, ostatnia weryfikacja w 1998 r.) za skutek krytyczny

przyjęto działanie drażniące octanu n-butyłu i jego dwóch izomerów, tj. octanu izobutyłu oraz octanu *sec*-butyłu, na górne drogi oddechowe i oczy u ochotników narażanych na tę substancję o stężeniach $1000 \div 1500 \text{ mg/m}^3$ ($200 \div 300 \text{ ppm}$) w ciągu $3 \div 20 \text{ min}$ (Nelson i in. 1943; Iregren i in. 1993). W ACGIH przyjęto stężenie octanu n-butyłu 713 mg/m^3 (150 ppm) za najwyższe dopuszczalne stężenie (TLV-TWA), natomiast stężenie 950 mg/m^3 (200 ppm) za wartość chwilową (STEL). Według higienistów amerykańskich na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że octan izobutyłu na podstawie toksyczności ostrej (LD_{50} , *per os*, królik – 4800 mg/kg mc.) jest bardziej toksyczny niż octan n-butyłu (LD_{50} , *per os*, królik – 7400 mg/kg mc.). Z drugiej strony, na podstawie wyników badań działania drażniącego tych octanów o małych stężeniach wykazano, że octan izobutyłu wykazuje słabsze działanie drażniące niż octan n-butyłu, dlatego w ACGIH przyjęto stężenie 713 mg/m^3 (150 ppm) octanu izobutyłu za najwyższe dopuszczalne stężenie (TLV-TWA), tak jak dla octanu n-butyłu i zdecydowano o nieustalaniu wartości chwilowej (STEL). W przypadku octanu *sec*-butyłu uznano, że jego działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe jest słabsze niż w przypadku octanu n-butyłu. W ACGIH przyjęto stężenie octanu *sec*-butyłu 950 mg/m^3 (200 ppm), (tj. większe niż dla octanu n-butyłu) za najwyższe dopuszczalne stężenie (TLV-TWA) i nie ustalono wartości chwilowej (STEL).

W ACGIH w 2015 r. zaproponowano dla wszystkich czterech octanów butyłu jedną wartość TLV-TWA na poziomie 240 mg/m^3 (50 ppm) oraz wartość chwilową STEL na poziomie 720 mg/m^3 (150 ppm), (brak jest dostępu do uzasadnienia tych wartości).

W Unii Europejskiej dotychczas nie ustalono wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego dla octanu n-butyłu. W SCOEL uznano, że: podobieństwa strukturalne, wspólny szlak metaboliczny, a także działanie draż-

niące na: oczy, nos i gardło jako skutek krytyczny jednakowy dla octanu n-butyłu i jego dwóch izomerów, tj. octanu izobutyłu i octanu *sec*-butyłu, pozwalają na rekomendację jednakowej wartości OEL dla wszystkich trzech octanów. W SCOEL (SUM/184) zaproponowano wartość OEL dla wszystkich trzech octanów na poziomie 240 mg/m^3 (50 ppm) oraz wartość chwilową STEL 720 mg/m^3 (150 ppm) na podstawie wyników badania Iregren (Iregren i in. 1993), przyjmując stężenie 700 mg/m^3 za wartość LOAEC dla działania drażniącego oraz współczynnik niepewności 3 ze względu na czas trwania eksperymentu (4 h).

W Niemczech zaproponowano w DFG wartość MAK dla octanu n-butyłu na poziomie 480 mg/m^3 (100 ppm), (MAK 1999). Za podstawę do szacowania przyjęto obliczenia dla ludzi (Flurry, Wirth 1933; Nelson i in. 1943; Iregren i in. 1993). U ochotników słabe podrażnienie: oczu, nosa, gardła i przelyku, obserwowano, gdy stężenie octanu n-butyłu wynosiło 1000 mg/m^3 (210 ppm) po narażeniu trwającym 5 min. Większość osób narażonych na octan butyłu o stężeniu 1449 mg/m^3 (300 ppm) od 2 do 5 min uskarżała się na podrażnienie: oczu, nosa i gardła. Według Iregren i in. najwyższe stężenie, po którym u ochotników narażanych przez 20 min nie stwierdzono działania drażniącego na: oczy, nos, gardło, skórę i drogi oddechowe, wynosi 1050 mg/m^3 (221 ppm), (Iregren i in. 1993), dlatego stężenie 960 mg/m^3 (200 ppm) przyjęto za wartość chwilową STEL. Przyjmując współczynnik przejścia z wartości chwilowej do 8-godzinnej na poziomie 2, zaproponowano wartość MAK na poziomie 480 mg/m^3 (100 ppm). Zaproponowana wartość jest spójna z wartością MAK dla butan-1-olu, która w Niemczech wynosi 100 ppm (310 mg/m^3). Z kolei, wartość chwilową STEL dla butan-1-olu ustalono na tym samym poziomie co wartość 8-godzinną MAK, tj. również 310 mg/m^3 (100 ppm).

W DECOS (2001) zaproponowano wartość normatywu dla octanów butyłu opartego na

skutkach zdrowotnych na poziomie 150 mg/m³ (30 ppm), (tzw. *health-based recommended occupational exposure limit*, HBR OEL) na podstawie wartości NOAEL, którą wyznaczono w badaniach podprzewlekłych na szczurach, tj. 2400 mg/m³ (500 ppm). Przyjęto następują-

ce współczynniki niepewności: 3 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi, 3 – różnice międzygatunkowe, 2 – ekstrapolacja danych z eksperymentu podprzewlekłego na przewlekły (łącznie 18).

Tabela 9.

Wartości dopuszczalnych stężeń octanu *n*-butylu i jego dwóch izomerów przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2001a; 2001b; 2001c; rozporządzenie 2014 ze zm; RTECS 2010; GESTIS 2013; TLVs® and BEIs® 2015)

Państwo/institucja/ organizacja (rok wydania)	Octan <i>n</i> -butylu				Octan izobutylu				Octan <i>sec</i> -butylu				Uwagi
	NDS		NDSCh		NDS		NDSCh		NDS		NDSCh		
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Austria	100	480	100	480	100	480	100	480	100	480	100	480	I(2) C (octan <i>n</i> -butylu, octan izobutylu) Ft (octan <i>n</i> -butylu)
Belgia (2011)	150	720	200	964	150	720	–	–	200	964	–	–	
Dania (2011)	150	710	300	1420	150	710	300	1420	150	710	300	1420	
Finlandia (2006)	150	710	200	940	150	720	200	960	150	720	200	960	
Francja (2005)	150	710	200	940	150	710	200	940	200	950	–	–	
Holandia (2003)		710		–		700		–		950	–	–	
Holandia – DECOS	30	150		–	30	150		–	30	150	–	–	
Niemcy DFG (2012)	100	480	200	960	100	480	200	960	–	–	–	–	
Niemcy AGS	62	300	124	600	62	300	124	600	62	300	124	600	
Norwegia (2005)	150	713	200	950					75	355			
Polska (2002)		200		950		200		400		900		900	
Szwajcaria (2006)	100	480	200	960	100	480	200	960	100	480	200	960	
Szwecja (2005)	100	500	150	700	100	500	150	700	100	500	150	700	
Węgry (2011)		950		–									
Wielka Brytania (2007)	150	724	200	966	150	724	187	903	200	966	250	1210	
Propozycja SCOEL (2013); konsultacje publiczne w maju 2014 r.	50	240	150	720	50	240	150	720	50	240	150	720	
USA: – ACGIH (2004)	150	713	200	950	150	713	–	–	200	950			
Propozycja 2015 r.	octany butylu, wszystkie izomery (105-46-4; 110-19-0; 123-86-4; 540-88-5)												
	50	240	150	720									
– OSHA	150	710		–	150	700	–	–	200	950	–	–	
– NIOSH	150	710	200	950	150	700	–	–	200	950	–	–	

Objaśnienia:

pregnancy risk group C – wg DFG oznacza, że nie ma obaw uszkodzenia zarodków lub płodów, kiedy wartości MAK i BAT są przestrzegane.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Octan: n-butyłu, sec-butyłu i izobutyłu mają podobną strukturę, własności fizyczno-chemiczne i szlak metaboliczny. Większość danych ilościowych jest dostępnych wyłącznie dla octanu o prostym łańcuchu węglowym. Skutkiem krytycznym w przypadku octanu n-butyłu i jego izomerów, tj. octanu sec-butyłu i izobutyłu jest działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe. Octan n-butyłu i izobutyłu mają podobne wartości RD_{50} , które wynoszą odpowiednio dla octanu n-butyłu 3470 mg/m^3 (730 ppm) lub 8336 mg/m^3 (1755 ppm) oraz dla octanu izobutyłu 3890 mg/m^3 (805 ppm), (Schaper 1993; Muller, Greff 1984; Bos i in. 1992; Korsak, Rydzynski 1994). Według niektórych danych siła działania drażniącego octanu n-butyłu jest większa niż jego izomerów: octanu sec- i izobutyłu, jednak te dane są słabo udokumentowane i nieliczne, dlatego proponuje się ustalenie wartości NDS jednakowej dla tych trzech substancji.

Do wyliczenia wartości NDS dla octanów butyłu za punkt wyjścia przyjęto badanie na ochotnikach, w którym oceniano działanie drażniące i działanie na układ nerwowy w 10-stopniowej skali VAS (intensywność podrażnienia oczu, nosa, gardła, skóry, dróg oddechowych, zapachu oraz ból głowy, zawroty głowy, nudności, zmęczenie) i jednocześnie badano takie skutki działania drażniącego na oczy, jak: częstotliwość mrugania, zaczerwienienie oczu, grubość warstwy lipidowej oraz uszkodzenia nabłonka spojówki

(Iregren i in. 1993). Przeprowadzono także test suchego oka i badanie spirometryczne funkcji płuc. Do oceny statystycznej użyto testu analizy wariancji ANOVA.

U sześciu ochotników, narażonych na octan butyłu o stężeniu 700 mg/m^3 w czasie 4 h, obserwowano znamienne różnice w skutkach w porównaniu z grupą kontrolną, dotyczące: podrażnienia gardła, trudności w oddychaniu, wyczuwania nieprzyjemnego zapachu. W przypadku odczuwania działania drażniącego na oko trend był rosnący, ale statystycznie nieznamienne. U wszystkich narażonych stwierdzono istotne zmniejszenie grubości warstwy lipidowej rogówki (o $\frac{1}{4}$) w stosunku do grupy kontrolnej. U 50% narażonych obserwowano zaczerwienienie oczu w porównaniu z 17% w grupie kontrolnej. Nie wykazano różnic w teście badania suchego oka oraz w badaniu uszkodzenia nabłonka spojówek. Na podstawie wyników badania spirometrycznego nie wykazano znamienych różnic w badanych funkcjach płuc (FEV1, FVC, PEF i MEF25). Nie stwierdzono także istotnych skutków ze strony układu nerwowego. W badaniu tym grupa narażana na octan n-butyłu o stężeniu 70 mg/m^3 stanowiła grupę kontrolną, a autorzy pracy po zakończeniu eksperymentu ocenili, że kontrolny poziom narażenia był zbyt wysoki, co mogło spowodować pewne niedoszacowania badanych wskaźników.

Przyjmując stężenie 700 mg/m^3 octanu n-butyłu za wartość LOAEC dla działania drażniącego związku na błony śluzowe dróg oddechowych, obliczono wartość NDS:

$$NDS = \frac{LOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{700 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{700 \text{ mg/m}^3}{4} = 175 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$A = 1$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi (różnice wewnątrzgatunkowe mają niewielki wpływ na intensywność odczuwania skutków chemosensorycznych w przypadku narażenia na octan butyłu; w trzech seriach badań na ochot-

nikach (Iregren i in. 1993) wielkości ocenianych wskaźników działania drażniącego (ratingu) były niskie u wszystkich badanych, co świadczy o słabym działaniu drażniącym octanu n-butyłu w ocenianym zakresie stężeń),

$B = 1$ – różnice międzygatunkowe i droga podania,

C = 2 – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (narażenie trwało 4 h),
D = 2 – zastosowano wartość LOAEC,
E = 1 – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Po analizie powyższych danych zaproponowano przyjęcie wartości NDS dla octanu: *n*-butylu, *sec*-butylu oraz izobutylu na poziomie 200 mg/m³. Proponowana wartość NDS jest taka sama, jak wartość obecnie obowiązująca

dla octanów *n*- i izobutylu oraz 4-krotnie mniejsza dla octanu *sec*-butylu.

Octan *n*-butylu nieznacznie wchłania się przez skórę (1,6 +/- 0,1 g/m² · h), dlatego nie zalecono oznakowania „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Z uwagi na działanie drażniące par octanu: *n*-butylu, *sec*-butylu oraz izobutylu proponuje się ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). W celu wyliczenia wartości NDSCh przyjęto następującą zależność:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{g1}$$
$$\text{NDSCh} = 400 - 600 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$u(P_1)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej = 1,53,

$\log S_{g1}$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia (od 0,18 do 0,3).

Ze względu na słabe działanie drażniące octanów butylu oraz możliwość występowania stężeń pikowych w środowisku pracy, zaproponowano przyjęcie wartości NDSCh na poziomie

3-krotnie większym niż wartość NDS, czyli 600 mg/m³. Zalecono oznakowanie związku literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Po dyskusji i głosowaniu na 79. posiedzeniu Komisji Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN (3.07.2015 r.) dla octanu *n*-butylu i jego izomerów: octanu *sec*- i izobutylu przyjęto wartości zaproponowane w SCOEL, tj. wartość NDS na poziomie 240 mg/m³ oraz wartość NDSCh na poziomie 720 mg/m³.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Institut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Octan *n*-butylu

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki oczu. Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki oczu. Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich. 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 górne drogi oddechowe i spojówki oczu.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy (górne drogi oddechowe), spojówki oczu.

Octan sec-butyli

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

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

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są: przewlekłe suche, przerostowe i zanikowe nieżyty górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu i zapalenie rogówki.

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.

zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, skóra, spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są: zanikowe i przerostowe zapalenie górnych

dróg oddechowych, przewlekłe zapalne choroby skóry oraz przewlekłe stany zapalne spojówek.

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.

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Octan izobutylu

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

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, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, skóra, spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są: zanikowe i przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe zapalne choroby skóry oraz przewlekłe stany zapalne spojówek.

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.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienist (2001a) Documentation n-BUTYL ACETATE on CD.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienist (2001b) Documentation ISOBUTYL ACETATE on CD.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienist (2001c) Documentation sec-BUTYL ACETATE on CD.
- AIHA, American Industrial Hygiene Association (1997) Odor thresholds for chemical with established occupational health standards. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA, USA [cyt. za: HSDB 2012].
- Alexandersson R., Hedenstierna G.* (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Arch. Environ. Health* 43, 222–227.
- Amoore J.E., Hautala E.* (1983) Odor as an 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, 272–290.
- Astapova S.A., Kustova Z.R., Lobanova I.J., Ostroumowa N.A., Sawczenko N.A., Tunova L.W., Czernikova W.W.* (1981) Parametry toksikometrii butylacetata. *Gig. T. Pro. Zabol.* 25(11), 58.
- Barton H.A., Deisinger P.J., English J.C., Gearhart J.M., Faber W.D., Tyler T.R., Banton M.I., Teegarden J., Andersen M.E.* (2000) Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals. *Toxicol. Sci.* 54, 251–261.
- BASF AG/NOTOX C. V. Acute inhalation toxicity study of n-butyl acetate in the rat. Hertogenbosch, NOTOX C.V. (1988), (Reference nr 0849/153) [cyt. za: *Norris* i in. 1997].
- BASF AG Study on the acute inhalation toxicity LC50 of n-butyl acetate in rats 4-h exposure. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie (1988a), (Project nr 1310001/887001) [cyt. za: *Norris* i in. 1997].
- BASF AG Study on the acute inhalation toxicity LC50 of n-butyl acetate as a liquid aerosol in rats 4-h exposure. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie (1988b), (Project nr 1310535/887063) [cyt. za: *Norris* i in. 1997].
- BASF AG Study on the acute inhalation toxicity LC₅₀ of n-butyl acetate as a vapor in rats 4-h exposure. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie (1988c), (Project nr 1310535/887044) [cyt. za: *Norris* i in. 1997].
- Bayer (1997) IUCLID data sheet, isobutyl acetate [cyt. za: *Greim* 1999].
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz (BAU) (1996) Prüfung exemplarisch ausgewählter Altstoffe auf eine cytogenetische Wirkung in vitro. Induktion von Chromosomen aberrationen. Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Bericht nr. F 1250 [cyt. za: *Greim* 1999].
- Bernard L.G., David R.M.* (1994) n-Butyl acetate. An acute inhalation toxicity study in the rat. HAEL nr 93-0305, KAN 900710, CAS nr 000123-86-4. Final report. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories, (Laboratory Project Identification nr 93-030512), (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC) [cyt. za: *CICAD* 2005].
- Bernard L.G., David R.M.* (1995) n-Butyl acetate. A two-week inhalation probe study. HAEL No. 94-0305, KAN 900710, CAS nr 000123-86-4. Final report. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories, (Laboratory Project Identification nr 94030513) (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order nr OTSO0558851) [cyt. za: *CICAD* 2005].
- Bernard L.G., David R.M.* (1996a) n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation toxicity study in the rat. HAEL nr 94-0305, KAN 900710, CAS nr 000123-86-4. Final report. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94030517), (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order nr OTS00558876) [cyt. za: *CICAD* 2005].
- Bernard L.G., David R.M., Hosenfeld R.S.* (1996b) n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation neurotoxicity study in the rat. HAEL nr 93-0305 and nr 94-0306, KAN 900710, CAS nr 000123-86-4. Final report. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 93-030515) [cyt. za: *CICAD* 2005].

- Bisesi MS* (1994) Esters [W:] Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol. IID., 4th ed. New York, NY, J. Wiley & Sons, 2967–3118.
- Browning E.* (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. New York, American Elsevier.
- Bos P.M.J., Zwart A., Reuzel P.G.J.* (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *CRC, Crit. Rev. Toxicol.* 21, 423–450.
- Buchbauer G., Jirovetz L., Wasicky M., Nikiforov A.* (1993) Headspace analysis of aroma constituents of sunflower stems. *Fresenius' J. Anal. Chem.* 347(10–11), 465–467.
- Busing K.H.* (1952) Eye injuries from butyl acetate plus isobutyl alcohol in a cable works. *Zentralbl Arbeitsmed.* 2, 13–14 (in German).
- Bushy Run Research Center (1987) n-Butyl acetate: Acute vapor inhalation toxicity test in rats. Export, PA, Bushy Run Research Center (Project report nr 50-116), (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC) [cyt. za: CICAD 2005].
- CHEMINFO (1999) Canadian Centre for Occupational Health and Safety.
- CEH (2003) CEH marketing research report (610.7000 A, March 2003) on alkyl acetates. Prepared by S. Bizzari with T. Kalin and Y. Ishikawa. Menlo, CA, SRI International, Chemical Economics Handbook [cyt. za: CICAD 2005].
- CICAD, Concise International Chemical Assessment Document 64 (2005) Butyl acetates. Geneva, World Health Organization.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H., Gola J.M.R.* (2002) Psychometric functions for the olfactory and trigeminal detectability of butyl acetate and toluene. *J. Appl. Toxicol.* 22, 25–30.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H., Gola J.M.R.* (2001) Ocular and nasal trigeminal detection of butyl acetate and toluene presented singly and in mixtures. *Toxicol. Sci.* 63, 233–244.
- Criteria group for occupational standards. Scientific basis for Swedish occupational standards. XIX. Consensus report for butyl acetates. *Arbete och Halsa* 1988, 25, 21–27.
- Dahl A.R., Miller S.C., Petridou-Fischer J.* (1987) Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters. *Toxicol. Lett.* 36, 129–136.
- David R.M., Tyler T.R., Ouellette R., Faber W.D., Banton M.I.* (2001) Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. *Food Chem. Toxicol.* 39, 877–886.
- David R.M., Tyler T.R., Ouellette R., Faber W.D., Banton M.I., Garman R.H., Gill M.W., O'Donoghue J.L.* (1998) Evaluation of subchronic neurotoxicity of n-butyl acetate vapor. *Neurotoxicology* 19, 809–822.
- DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards Health Council of the Netherlands (2001) n-, iso- sec-, and tert-butyl acetate. Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication nr 2001/03OSH [all rights reserved ISBN: 90-5549-397-x].
- Debets F.M.H.* (1986) Evaluation of the acute inhalation toxicity study of T-3916 in the rat. 's Hertogenbosch, NOTOX C.V. [cyt. za: CICAD 2005].
- Deisinger P.J., English J.C.* (1997) The in vivo pharmacokinetics of n-butyl acetate in rats after intravenous administration. HAEL No 94-0306, CAS No 00123-86-4, KAN 900710. Final report. Rochester NY, USA: Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories; lab proj. id 94-0306BT01 [cyt. DECOS 2001].
- Divincenzo G.D., Krasavage W.J.* (1974) Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 35, 21–29.
- Doorgeest T., Meijer P.B., De Mik G.* (1986) Chronische effecten tengevolge van blootstelling aan organische oplosmiddelen. Voorburg, Directorate General of Labour, Ministry of Social Affairs and Employment (Report nr S 29-1) [cyt. za: CICAD 2005].
- ECETOC (2003) sec-Butanol (CAS nr 78-92-2). Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (JACC nr 43).
- ECETOC (1992) Eye irritation: reference chemicals databank. Brussels, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, A9–10 (Technical report 48).
- Essig K.M., Groth G., Freundt K.J.* (1989) Different elimination of n-butyl acetate and t-butyl acetate. *Arch. Pharmacol., Suppl.* 340, R33 (abstract 87) [cyt. za: DECOS 2001].
- Final report on the safety assessment of ethyl acetate and butyl acetate (1989) *J. Am. Coll. Toxicol.*

8(4), 681–705.

Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O. (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.

Franco G., Santagostino G., Lorena M., Imbriani M. (1989) Conjugate serum bile acid concentrations in workers exposed to low doses of toluene and xylene. *Brit. J. Ind. Med.* 46, 141–142.

Flury F., Wirth W. (1933) The toxicity of organic solvents (Various esters, acetone and methanol). *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 5, 1–90.

GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010).

GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2013).

Gad S.C., Dunn B.J., Dobbs D.W., Reilly C., Walsh R.D. (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 93–114.

GESTIS (2013) Butyl acetate. GESTIS International limit values.

Grant W.M. (1986) *Toxicology of the eye*. 3rd ed., 163, Charles C. Thomas, Springfield, IL.

Greim H. (1999) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinisch Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung*, 28. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim.

Groth G., Freundt K.J. (1991) Blutalkohol unter Anwesenheit von n-Butylacetat. *Blutalkohol.* 28, 166–73 [cyt. za: DECOS 2001].

Hackett P.L., Brown M.G., Buschbom R.L., Clark M.L., Miller R.A., Music R.L., Rowe S.E., Schirmer R.E., Sikov M.R. (1983) Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate. Springfield, VA, US Department of Commerce, National Technical Information Service (Report No. PB83-258038).

Huels AG Company (1988) Report 1187 (unpublished) [cyt. za: CICAD 2005].

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2010) Hazardous Substances Data Bank Bethesda, National Library of Medicine.

Hathaway G.J., Proctor N.H., Hughes J.P. (1996) n-Butyl acetate [W:] Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace. 4th ed. New York, Van Nostrand Reinhold [cyt. za: ACGIH 2001a].

Hiipakka D., Samimi B. (1987) Exposure of acrylic fingernail sculptors to organic vapors and methacrylate dusts. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 230–237.

Iregren A., Loef A., Toomingas A., Wang Z. (1993) Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. *Am. J. Ind. Med.* 24, 727–742.

Kennah H.E. II, Hignet S., Laux P.E., Dorko J.D., Barrow C.S. (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fund Appl Toxicol.* 12, 258–268.

Korsak Z., Rydzynski K. (1994) Effects of acute combined inhalation exposure to n-butyl alcohol and n-butyl acetate in experimental animals. *Int. J. Occup. Med. Env. Health* 7, 273–280.

Kronevi T., Wahlberg J., Homberg B. (1979) Histopathology of skin, liver, and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environ. Res.*, 19(1), 56–69.

Kurppa K., Husman K. (1982) Car painter's exposure to a mixture of organic solvents. Serum activities of liver enzymes. *Int. J. Occup. Med. Env. Health* 8, 137–140.

Kaneko T., Wang P.Y., Sato A. (1994) Partition coefficients of some acetate esters and alcohols in water, blood, olive oil, and rat tissues. *Occup. Environ. Med.* 51, 68–72.

Li A.A., Thake D.C., Kaempfe T.A., Branch D.K., O'Donnell P., Speck F.L., Tyler T.R., Faber W.D., Jasti S.L., Ouellette R., Banton M.I. (1999) Neurotoxicity evaluation of rats after subchronic inhalation exposure to isobutanol. *Neurotoxicology* 20(6), 889–900.

Lundberg I., Hakansson M. (1985) Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. *Brit. J. Ind. Med.* 42, 596–600.

Magnusson B., Kligman A.M. (1969) The identification of contact allergens by animal assay. The Guinea Pig Maximization Test. *J. Invest. Derm.* 52(3), 268–276.

MAK DFG. (1999) *Deutsche Forschungsgemeinschaft*. Vol. 19.

Manu P. (1989) Esters [W:] *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 3rd Rev. ed., vol. 1, 779–784. Geneva, International Labour Office.

De Medinilla J., Espigares M. (1988) Contamination by organic solvents in auto paint shops. *Ann. Occup. Hyg.* 32, 509–513.

- Merluzzi F., Di Belgiojoso G.B., Locati G. (1969) Un Caso di intossicazione acuta da xilolo e acetato de butile. *Med. Lav.* 60(10), 602–605 [abstract].
- Muller J., Greff G. (1984) Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. *Food and Chemical Toxicology* 22, 661–664.
- Munch J.C. (1972) Aliphatic alcohols and alkyl esters. Narcotic and lethal potential to tadpoles and to rabbits. *Industrial Medicine and Surgery* 41, 31–33. [cyt. za: IUCLID Dataset (2010) Butyl acetate. European Commission. European Chemicals Bureau. dostęp: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis>].
- Myers R.C., Tyler T.R. (1992) Acute toxicologic evaluation of *n*-butyl acetate. *Acute Toxicity Data*, 1, 196 [cyt. za: CICAD 2005].
- Nachreiner D.J. (1994) *n*-Butyl acetate, urethane grade (current production material): acute inhalation toxicity study. Export, PA, Bushy Run Research Center (Laboratory Project Identification nr 92U1102) (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC) [cyt. za: CICAD 2005].
- Nachreiner D.J., Dodd D.E. (1987) *n*-Butyl acetate: acute vapor inhalation toxicity test in rats. Export, PA, Bushy Run Research Center (Project Report nr 50-135), (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC) [cyt. za: CICAD 2005].
- Nachreiner D.J. (1993) *n*-Butyl acetate (old production process material): acute inhalation toxicity study. Export, PA, Bushy Run Research Center (Laboratory Project Identification nr 91U0111), (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC) [cyt. za: CICAD 2005].
- National Association Printing Ink Research Institute (1974): *Raw Material Data Handbook*, Vol. 1, Organic Solvents, p. 7. Lehigh University, Bethlehem, PA. (cyt. za: ACGIH 2001a).
- Nelson K.W., Ege J.F., Ross M. i in. (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 282–285.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health/Occupational Safety and Health Administration (1978) Occupational Health Guideline for Butyl Acetate. [W:] *Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards*. F.W. Mackison, R.S. Stricoff, and L.J. Partridge, Jr., Eds. DHHS (NIOSH) Pub. nr 81-123; NTIS Pub. nr PB-83-154-609. National Technical Information Service, Springfield, VA (1981) [cyt. za: ACGIH 2001a].
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2003) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Online version via Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS). Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (files last updated August 2003) [cyt. za: CICAD 2005].
- Norris J.C., Tyler T.R., Klimisch H.J., Zimmerman D.D. (1997) Acute inhalation toxicity studies of *n*-butyl acetate. *Inhal. Toxicol.* 9, 623–646.
- von Oettingen W.F. (1960) The aliphatic acids and their esters. Toxicity and potential dangers. *Arch. Ind. Health* 21, 28–65.
- Opdyke D.L.J. (1978) Monograph on fragrance raw materials. Isobutyl acetate. *Food Cosm. Toxicol.* 16, 795–796.
- Ørbaek P., Østerberg K., Åkesson B., Bergendorf U., Karlson B., Seger L. (1998) Suprathreshold intensity and annoyance reactions in experimental challenge to toluene and *n*-butyl acetate among subjects with long-term solvent exposure. *Scan. J. Work, Environ. Health* 24, 432–438.
- Østerberg K., Ørbræk P., Karlson B., Seger L., Åkesson B., Bergendorf U. (2000) Psychological test performance during experimental challenge to toluene and *n*-butyl acetate in cases of solvent induced toxic encephalopathy. *Scan. J. Work, Environ. Health* 26, 219–226.
- Østerberg K., Ørbræk P., Karlson B., Seger L., Åkesson B., Bergendorf U. (2003) Annoyance and performance during experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. *Scan. J. Work, Environ. Health* 29, 40–50.
- Pagnotto L.D., Elkins H.B., Richmond M. (1965) Comparative toxicity of selected acetate esters [dane niepublikowane, cyt. za: ACGIH 2001c].
- Petren S., Vesterberg O. (1987) Studies of transferin in serum of workers exposed to organic solvents. *Brit. J. Ind. Med.* 44, 566–568.
- Roudabush R.L. (1970) Toxicity and health hazard summary of *sec*-butyl acetate. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine, (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order nr OTS00556683) [cyt. za: CICAD 2005].
- Rommelt H., Kessel R., Pfaller A. (1986) Establishment of biological tolerance values for working ma-

- terials (BAT Values) for various butyl acetates. *Arbeitsmed., Sozialmed., Praeventivmed*, vol. 21(2), 39-41.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2010) Acrylic acid. Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU poz.* 817.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (*DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.*).
- Saillenfait A.M., Gallissot F., Sabate J.P., Bourges-Abella N., Muller S.* (2007) Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J. Appl. Toxicol.* 27, 32–42.
- Samimi B.* (1982) Exposure to isophorone and other organic solvents in a screen printing plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43, 43–48.
- Sapota A.* (1993) Dokumentacja dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Octan sec-butyli [dane niepublikowane] Łódź, IMP.
- Sapota A., Ligocka D.* (1997) Dokumentacja dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Octan n-butyli [dane niepublikowane] Łódź, IMP.
- Sapota A., Skrzyńska M.* (2004) Octan izobutyli. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2(40), 61–72.
- Shaper M.* (1993) Development of databases for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54, 488–544.
- Scheffers T.M.L., Jongeneelen F.J., Bragt P.C.* (1985) Development of effect-specific limit values (ESLVs) for solvent mixtures in painting. *Ann. Occup. Hyg.* 29, 191–199.
- Schmid E.* (1956) Corneal diseases of furniture polishers. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 15, 37–44.
- Shell Chemical reports „surprising” results of n-butyl acetate tests. *Pesticide and Toxic Chemical News* 24, 16, 1996 [cyt. za: CICAD 2005].
- Shimizu H., Suzuki Y., Takemura N., Goto S., Matsushita H.* (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Japan. J. Ind. Health* 27, 400–419.
- Shulman R.N.* (1996) Letter and attachment (dated 13 March) to the document processing center of the office of toxic substances of the US environmental protection agency. Washington, DC. Houston TX, Shell Chemical Company, Health, Safety and Environment (available from documents express, Washington, DC) [cyt. za: CICAD 2005].
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C.* (1954) Range finding toxicity tests. List V. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 10, 61–68.
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A.* (1962) Range-finding toxicity data. List VI. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine* 23, 95–107.
- Smyth H.F., Smyth Jr., H.F.* (1928) Inhalation experiments with certain lacquer solvents. *J. Ind. Hyg.* 10(8), 261–271.
- Spasovski M., Bencev I.* (1971) An exposure test for butyl acetate. *Trudove na Naucnoizsledovatel'skija Institut po Ohrana na Truda i Profesionalni Zaboljavanja* 20(1), 235–242 [abstrakt].
- Teegarden J.G., Deisinger P.J., Poet T.S., English J.C., Faber W.D., Barton H.A., Corley R.A., Clewell H.J.* (2005) Derivation of a human equivalent concentration for n-butanol using a physiologically based pharmacokinetic model for n-butyl acetate and metabolites n-butanol and n-butyric acid. *Toxicol. Sci.* 85, 429–446.
- TLVs® and BEIs® (2015) Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH, ACGIH.
- Triebig G., Schaller K.H.* (1991) *Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Gefahrstoffbelastung von Malern und Lackierern.* Staub. - Reinhalt Luft 51, 1–4.
- Union Carbide Corporation (1987) n-Butyl Acetate: Acute Vapor Inhalation Toxicity Test in Rats. Project Report 50-135. Union Carbide Corp., Bushy Run Research Center, Export, PA [cyt. za: ACGIH 2001a].
- Ursin C., Hansen C.M., van Dyk J.W., Jensen P.O., Christensen I.J., Ebbelhoej J.* (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind. Hyg. Assoc. J.* 56, 651 – 660.
- US EPA, Environmental Protection Agency (1987)

- TSCA Section 8e Submission and Status Report on n-Butyl Acetate. 8EHQ-0387-0659. U.S. EPA, Office of Toxic Substances, Washington, DC (April 6) [cyt. za: ACGIH 2001a].
- van der Belt R., Ebens R., Hoogeveen A.W.* (1982) Onderzoek naar de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling in de verfindustrie. Part E, Omgevingsmetingen, Appendix 1. Delft, IMG-TNO [cyt. za: CICAD 2005].
- van der Wal J.F., van der Belt R.* (1984) Expositie van werknemers in een lijmfabriek aan luchtverontreiniging. Delft, IMG-TNO, 114 (Report nr F2171) [cyt. za: CICAD].
- Volatile compounds in food: qualitative and quantitative data (1989) [Red.] H. Maarse, C.A. Visscher, 6th ed., vol. I. Zeist, TNO-CIVO Food Analysis Institute, 1127 [cyt. za: CICAD 2005].
- Wang J.D., Chen J.D.* (1993) Acute and chronic neurological symptoms among paint workers exposed to mixtures of organic solvents. *Environ. Res.* 61, 107–116.
- Williams C.H.* (1995) Exposure assessment study for n-butyl acetate in paint spray aerosols. Vol. 1. Report. Austin, TX, Radian Corporation (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC) [cyt. za: CICAD 2005].
- Winder C., Turner P.J.* (1992) Solvent exposure and related work practices amongst apprentice spray painters in automotive body repair workshops. *Ann. Occup. Hyg.* 36, 385–394.
- Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K.* (1992) Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 19 (suppl. 21), 2–141.