Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2025, nr 2(124), s. 79–105 DOI: 10.54215/PiMOSP/2.124.2025
Nadesłano: 2.04.2025 r.
Przyjęto do druku: 10.04.2025 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA PRZEGLĄDOWA

Butan-1-ol
Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

Butan-1-ol
Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MICHAŁ KLIMCZAK
https://orcid.org/0000-0003-4779-9019
e-mail: michal.klimczak@umed.lodz.pl
ANNA KILANOWICZ
https://orcid.org/0000-0001-6261-0769
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	50 mg/m^3 (16 ppm)
NDSCh	100 mg/m^3 (32 ppm)
NDSP	nie ustalono
DSB	1,8 mg butan-1-olu/g kreatyniny po zakończonej zmianie roboczej
I	substancja drażniąca
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18-20.10.2023 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 18.03.2025 r.

Streszczenie

Butan-1-ol jest bezbarwną cieczą o nieprzyjemnym zapachu, która jest wykorzystywana głównie do produkcji estrów i eterów butylowych, produkcji żywic mocznikowo-formaldehydowych i melamino-formaldehydowych oraz jako rozpuszczalnik. W Polsce narażenie na butan-1-ol występuje głównie w przemyśle tekstylnym i meblowym drogą inhalacyjną oraz przez skórę. Butan-1-ol podlega w organizmie przemianom metabolicznym do aldehydu, a następnie kwasu butylowego. Końcowym produktem jego przemian w organizmie jest dwutlenek węgla wydalany z powietrzem wydechowym. Butan-1-ol jest związkiem o niskiej toksyczności ostrej. U osób narażonych zawodowo wykazuje działanie drażniące na oczy i drogi oddechowe, w wysokich stężeniach może działać neurotoksycznie. Związek nie wykazuje działania mutagennego ani genotoksycznego. Nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego butan-1-olu. Dane eksperymentalne z badań toksyczności rozwojowej nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie działania fetotoksycznego butan-1-olu. Do wyznaczenia wartości NDS można podejść w trojaki sposób, tj. wykorzystując dane z kilkuletnich obserwacji u ludzi, doświadczeń toksyczności podprzewlekłej wykonanych na szczurach, jak i na podstawie wyznaczonej dla myszy wartości RD_{50}. Z przeprowadzonych obliczeń uzyskano odpowiednio wartości: 77 mg/m^3; 38,5 mg/m^3 oraz 55,8 mg/m^3. Ponieważ wartości

[1] Wartości NDS, NDSCh i DSB butan-1-olu zostały w dniu 18.03.2025 r. przyjęte na 110. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 126) 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] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.04 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

te są na zbliżonym poziomie do obowiązującej obecnie wartości NDS proponuje się pozostawienie wartości NDS dla butan-1-olu na poziomie 50 mg/m^3 (16 ppm). Z uwagi na fakt, iż butan-1-ol wykazuje właściwości drażniące u ludzi na oko i drogi oddechowe, zaproponowano wartość NDSCh na poziomie 100 mg/m^3 (32 ppm) oraz adnotację „I" – substancja o działaniu drażniącym. Zaproponowano oznaczanie butan-1-olu w moczu jako markera monitoringu biologicznego. Proponuje się przyjąć wartość DSB dla butan-1-olu na poziomie 1,8 mg butan-1-olu/g kreatyniny w moczu pracowników pobranym po zakończeniu zmiany roboczej. Wchłanianie butan-1-olu przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową, stąd zaproponowano adnotację „skóra". Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: butan-1-ol, n-butanol, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

Butan-1-ol is a colourless liquid with an unpleasant odour, used mainly in the production of butyl esters and ethers, urea/formaldehyde and melamine/formaldehyde resins and as a solvent. In Poland, exposure to butan-1-ol occurs through respiratory system and skin, mainly in the textile and furniture industry. Butan-1-ol is metabolised in the body to butyraldehyde, then to butyric acid and eventually to carbon dioxide exhaled with air. Butan-1-ol has a relatively low acute toxicity. In occupational exposure causes eye and respiratory track irritation, but high concentrations may be neurotoxic. Butan-1-ol is not a mutagenic or genotoxic agent in experimental studies. There are no data on its carcinogenicity. Results of developmental toxicity studies do not clearly indicate a fetotoxic effect of butan-1-ol. The MAC value can be based on data from observations in humans, subchronic toxicity studies performed on rats or the RD50 values for mice. The calculations results in values of 77 mg/m^3; 38.5 mg/m^3 and 55.8 mg/m^3, respectively. As these values are at a similar level to the current MAC, it is proposed to maintain existing MAC value of 50 mg/m^3 (16 ppm). As butane-1-ol can cause eye and respiratory irritation in humans, a STEL value of 100 mg/m^3 (32 ppm) and the annotation 'I' (irritant) is recommended. 1.8 mg butan-1-ol/g creatinine in urine collected after the end of the work shift was proposed as the BEI value. Dermal absorption of butan-1-ol may be as important as inhalation exposure, hence the annotation 'skin' was proposed. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: butan-1-ol, n-butanol, toxicity, occupational exposure, MAC.

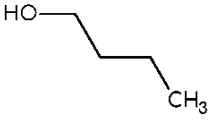
Adres do korespondencji/Contact details: Michał Klimczak, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. J. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: michal.klimczak@umed.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka butan-1-olu (GESTIS 2023; PubChem 2023; SEC 2018):

- nazwa chemiczna — butan-1-ol
- wzór sumaryczny — $C_4H_{10}O$
- wzór strukturalny



- numer CAS — 71-36-3
- numer WE — 200-751-6
- numer indeksowy — 603-004-00-6
- synonimy: — butanol; 1-butanol; n-butanol; alkohol butylowy; alkohol n-butylowy; 1-hydroksybutan.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 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 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. ze zm.) butan-1-ol ma zharmonizowaną klasyfikację wg tabeli 3 załącznika VI. Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie zgodnie z tabelą 3 załącznika VI do rozporządzenia 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1. Piktogramy stosowane na oznakowaniu przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie butan-1-olu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)
Table 1. Harmonized classification and labeling of butan-1-ol in accordance with Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Butan-1-ol; n-butanol	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4* STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 STOT SE 3	H226 H302 H335 H315 H318 H336	GHS02 GHS05 GHS07 Dgr	H226 H302 H335 H315 H318 H336

Objaśnienia:

Flam Liq. 3	Substancja ciekła łatwopalna, kategoria 3.
H226	Łatwopalna ciecz i pary.
Acute Tox. 4*	Toksyczność ostra, kategoria 4.
H302	Działa szkodliwie po połknięciu.
STOT SE 3	Działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria 3.
H335	Może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
H336	Może wywoływać uczucie senności lub zawroty głowy.
Skin Irrit. 2	Działanie drażniące na skórę, kategoria 2.
H315	Działa drażniąco na skórę.
Eye Dam. 1	Poważne uszkodzenie oczu, kategoria 1.
H318	Powoduje poważne uszkodzenie oczu.
Dgr	hasło ostrzegawcze „niebezpieczeństwo".

GHS02 GHS05 GHS07

Rycina 1. Piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)
Figure 1. Hazard pictograms (Regulation No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008)

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne butan-1-olu (ECETOC 2003; GESTIS 2023; OECD 2001; PubChem 2023; SEC 2018):

- masa cząsteczkowa 74,12 g/mol
- wygląd bezbarwna ciecz o silnym zapachu
- temperatura wrzenia 117,6°C
- temperatura topnienia -88,6°C
- temperatura samozapłonu 343°C
- gęstość 0,81 g/cm^3 w temp. 20°C
- prężność par 5,6 hPa w temp. 20°C
- względna gęstość par 2,55 (powietrze = 1)
- log K_{ow} 0,88 w temp. 20°C
- rozpuszczalność w wodzie 77 g/l w temp. 20°C
- współczynniki przeliczeniowe w temp. 20°C, 1013 hPa (gaz idealny): 1 ppm ≈ 3,08 mg/m^3; 1 mg/m^3 ≈ 0,32 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Butan-1-ol jest produkowany z aldehydu butylowego w reakcji katalizowanego uwodornienia. Wykorzystywany jest przede wszystkim jako półprodukt w wytwarzaniu m.in.: estrów i eterów butylowych

oraz do produkcji żywic mocznikowo-formaldehydowych i melamino-formaldehydowych (OECD 2001). Butan-1-ol jest stosowany także w produkcji ftalanu dibutylu, leków, polimerów, plastyku oraz jako rozpuszczalnik. Może także wchodzić w skład takich produktów, jak: smary, środki powlekające, środki zapobiegające zamarzaniu, kleje, pasty, woski, produkty do prania i czyszczenia.

Butan-1-ol został zarejestrowany w ramach REACH przez 95 podmiotów rejestrujących. Produkcja i/lub import tej substancji do Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG) mieści się w zakresie 100 000 ÷ 1 000 000 ton rocznie. W Polsce butan-1-ol jest produkowany przez Grupę Azoty Zakłady Azotowe Kędzierzyn SA w Kędzierzynie-Koźlu (ECHA 2023).

Butan-1-ol jest również związkiem naturalnie występującym w środowisku (m.in. jest produkowany przez mikroorganizmy oraz owady). Występuje także jako naturalny składnik aromatu owoców, np. jabłek, gruszek, serów, olejku mięty pieprzowej i herbaty (*Segal* i in. 2020).

Narażenie zawodowe na butan-1-ol występuje głównie przy jego produkcji oraz w procesach, w których stosowany jest jako substrat lub rozpuszczalnik. Główną drogą narażenia jest droga inhalacyjna w wyniku wdychania aerozolu. Związek wchłania się również przez skórę (SEC 2018; *Segal* i in. 2020).

Danych na temat stężeń butan-1-olu w powietrzu środowiska pracy jest bardzo niewiele. Szacuje się, że pracownicy zatrudnieni przy produkcji mebli czy obróbce drewna (gdzie stosowane są lakiery i farby) są narażeni na butan-1-ol w zakresie stężeń 0,06 ÷ 100 mg/m^3, tj. 0,02 ÷ 32,6 ppm (SEC 2018). W około 95% próbek pobranych w zakładzie produkującym akryl stężenie butan-1-olu nie przekraczało 10,1 mg/m^3 (około 31,11 ppm), natomiast przy malowaniu statków w pomieszczeniach zamkniętych wahało się 21,56 ÷ 51,13 mg/m^3, tj. 7 ÷ 16,6 ppm (*Costa*, *Costa* 2002; SEC 2018; *Tucek* i in. 2002). W Polsce narażenie na butan-1-ol występuje m.in. w przemyśle tekstylnym i meblowym, w poligrafii, przy produkcji pestycydów, urządzeń elektrycznych i pojazdów. Liczbę osób w Polsce narażonych na butan-1-ol (w warunkach poniżej wartości NDS) w latach 2021-2022 przedstawiono w tabeli 2. W latach tych nie odnotowano pracowników zatrudnionych w warunkach przekroczeń zarówno wartości NDS, jak i NDSCh (GIS 2023).

Tabela 2. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników na butan-1-ol w latach 2021-2022 (GIS 2023)
Table 2. Summary of data on employee exposure to butan-1-ol in 2021-2022 (GIS 2023)

Nazwa substancji [numer CAS]	Kody PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach		
		>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS	>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS
		2021 r.			2022 r.		
Butan-1-ol [71-36-3]	13, 16, 18, 20, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 41, 43, 45	723	28	–	402	5	–

Objaśnienia kodów PKD:
13 – produkcja wyrobów tekstylnych.
16 – produkcja wyrobów z drewna i korka, z wyłączeniem mebli; produkcja wyrobów ze słomy i materiałów używanych do wyplatania.
18 – poligrafia i reprodukcja zapisanych nośników informacji.
20 – produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych.
22 – produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych.
24 – produkcja metali.
25 – produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń.
27 – produkcja urządzeń elektrycznych.
28 – produkcja maszyn i urządzeń, gdzie indziej niesklasyfikowana.
29 – produkcja pojazdów silnikowych, produkcja przyczep i naczep.
30 – produkcja pozostałego sprzętu transportowego.
31 – produkcja mebli.
32 – pozostała produkcja wyrobów.
33 – naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń.
36 – pobór, uzdatnianie i dostarczanie wody.
41 – roboty budowlane związane ze wznoszeniem budynków mieszkalnych i niemieszkalnych.
43 – roboty budowlane specjalistyczne.
45 – handel hurtowy i detaliczny pojazdami samochodowymi; naprawa pojazdów samochodowych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

W piśmiennictwie brak jest informacji na temat zatruć ostrych butan-1-olem u ludzi. Opisano jedynie przypadek celowego (próba samobójcza) zatrucia butan-1-olem u 47-letniego mężczyzny. Po spożyciu przez niego niewiadomej ilości tego alkoholu wystąpiły senność, ból głowy oraz brzucha, następnie doszło do utraty świadomości i wymiotów. W chwili przyjęcia do szpitala pacjent był w stanie śpiączki, z tachykardią i hipotensją, płytkim oddechem, hipotonią mięśniową, z wyczuwalnym w oddechu zapachem „rozpuszczalników organicznych". Na podstawie wyników badań laboratoryjnych stwierdzono: podwyższony poziom kreatyniny, mioglobiny i kinazy kreatynowej, hipokaliemię oraz kwasicę. Po 16 h od przyjęcia pacjent odzyskał przytomność, w ciągu kilku kolejnych dni nastąpiła istotna poprawa jego stanu zdrowia. W treści żołądkowej i moczu pacjenta wykryto butan-1-ol, przy czym nie podano stężeń (*Bunc* i in. 2006).

W Tajlandii przeprowadzono retrospektywne badania przekrojowe dotyczące zatruć produktami zawierającymi butan-1-ol na podstawie danych z Systemu Monitoringu Narażenia na Substancje Toksyczne Ośrodka Zatruć Ramathibodi z lat 2013-2017. Do badania włączono 163 pacjentów (mediana wieku wynosiła 42 lata), z czego 67,5% stanowili mężczyźni. U 158 osób przyczyną zatrucia było spożycie adiuwantów rolniczych zawierających butan-1-ol (w przypadku 123 osób – przypadkowe, u pozostałych – intencjonalne) o stężeniach 10 ÷ 20%. W pozostałych 5 przypadkach zatruć drogą narażenia były skóra i/lub oczy. W chwili przyjęcia większość pacjentów była przytomna (bez zmian w parametrach życiowych). Najczęstsze objawy kliniczne obejmowały dolegliwości żołądkowo-jelitowe (65%) oraz miejscowe działanie drażniące (28,8%), przy czym u 54 pacjentów (33,1%) nie stwierdzono wyraźnych objawów klinicznych. Hospitalizacji wymagało 66 pacjentów (mediana pobytu 1 dzień). Wyniki badań laboratoryjnych były u większości prawidłowe, u 8 osób stwierdzono: kwasicę metaboliczną z podwyższoną luką anionową oraz dodatkowo ostre uszkodzenie nerek (5/8), zaburzenia świadomości (5/8) oraz niedociśnienie tętnicze (3/8). U 2/8 pacjentów (70 lat i 76 lat) zatrucie adiuwantem zakończyło się zgonem pomimo wdrożonej terapii leczniczej (*Trakulsrichai* i in. 2021).

W przypadku przewlekłego narażenia zawodowego na butan-1-ol u pracowników stwierdzono działanie drażniące na oczy, układ oddechowy i w pojedynczych przypadkach – działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), (tab. 3).

Tabershaw i in. (1944) opisali skutki narażenia na butan-1-ol u pracowników 6 fabryk zatrudnionych przy produkcji odzieży wodoodpornej. Najczęstszym stwierdzanym skutkiem narażenia na butan-1-ol było działanie drażniące na oczy, prowadzące do stanów zapalnych rogówki. Pracownicy sporadycznie skarżyli się na słaby ból głowy i zawroty głowy, odnotowano także działanie drażniące na błony śluzowe nosa i gardła. Opisane skutki działania butan-1-olu stwierdzono przy stężeniach w zakresie 61,6 ÷ 354,2 mg/m^3 (20 ÷ 115 ppm). Skutków takich nie stwierdzono w zakresie stężeń 15,4 ÷ 43,12 mg/m^3 (5 ÷ 14 ppm). Należy jednak nadmienić, że pracownicy, którzy zgłaszali opisane powyżej skutki, byli narażeni również na takie związki chemiczne, jak: butan-2-on, etanol, nafta oraz 4-dihydroksy-4-metylo-2-pentanon (*Tabershaw* i in. 1944, cyt. za DFG 2012b).

Cogan i *Grant* (1945) opisali działanie drażniące butan-1-olu na oczy u pracowników w jednej z fabryk produkujących odzież wodoodporną. Nie była to jednak ekspozycja na sam butan-1-ol, tylko ekspozycja łączna ze zmiennymi ilościami alkoholu diacetynowego i etanolu jako rozpuszczalników (brak informacji na temat stężeń tych związków). Badaniem okulistycznym objęto 34 z 75 kobiet (19 ÷ 63 lat) pracujących w fabryce minimum od 2 miesięcy. Z 28 kobiet, u których stwierdzono zmiany w rogówce, 19 zgłosiło także nadmierne łzawienie. Rzadziej zgłaszano niewyraźne widzenie, swędzenie i opuchliznę powiek (objawy te były najbardziej nasilone tuż po przebudzeniu). Zmiany stwierdzone w rogówce obejmowały występowanie wakuoli w komórkach nabłonkowych rogówki. Zmiany ustępowały samoistnie w okresie do 10 dni po przerwaniu narażenia (*Cogan*, *Grant* 1945).

Sterner i in. (1949) opisali 10-letnie badania wykonane u około 100 pracowników pracujących w narażeniu na butan-1-ol przy produkcji barytowych papierów fotograficznych (procesy powlekania i suszenia). Pracowników poddawano regularnym badaniom lekarskim, prześwietleniu płuc i badaniom morfologii krwi. W przypadku, gdy średnie stężenie butan-1-olu w powietrzu wynosiło 616 mg/m^3 (200 ppm), u pracowników stwierdzono

działanie drażniące na oczy objawiające się stanami zapalnymi rogówki, zaburzeniami widzenia, łzawieniem, nadmierną wrażliwością na światło. W przypadku, gdy stężenie butan-1-olu nie przekraczało 308 mg/m^3 (100 ppm), nie obserwowano żadnych objawów działania drażniącego na oczy. Nie stwierdzono również istotnych zmian w płucach oraz w wynikach morfologii krwi przez cały czas badania (*Sterner* i in. 1949).

Działanie drażniące butan-1-olu zostało także potwierdzone w kilku badaniach przeprowadzonych z udziałem ochotników (tab. 3).

W innym badaniu 10 osób narażano w komorach inhalacyjnych na butan-1-ol w różnych stężeniach przez 3 ÷ 5 min. Przy stężeniu 77 mg/m^3 (25 ppm) ochotnicy zgłaszali niewielkie działanie drażniące na gardło, nos i oczy, a przy 154 mg/m^3 (50 ppm) określali to działanie jako nieprzyjemne. Kilku ochotników narzekało ponadto na lekki ból głowy (*Nelson* i in. 1943, cyt. za DFG 2012b).

W badaniach przeprowadzonych przez *Kjaerguarda* i in. (1997) oceniano działanie drażniące butan-1-olu u 12 ochotników. Procedura badania obejmowała ekspozycję jednego oka na butan-1-ol o stężeniach 1500 ÷ 12 000 mg/m^3 (480 ÷ 3840 ppm) przez 2 min (drugie oko narażane na CO_2 – kontrola). Dodatkowo oceniano działanie drażniące butan-1-olu w komorach inhalacyjnych. Narażenie trwało 90 min, a zastosowane stężenia wynosiły: 2,5 mg/m^3; 5 mg/m^3 i 10 mg/m^3 (0,8 ppm; 1,6 ppm i 3,2 ppm). Wyniki badań wskazały na istotny statystycznie związek stężenia butan-1-olu z występowaniem działania drażniącego na: oczy, nos i górne drogi oddechowe (ECHA 2023; *Kjaerguard* i in. 1997).

W innym badaniu oceniano działanie drażniące butan-1-olu na oko u 8 ochotników. Procedura badania obejmowała narażenie jednego oka na butan-1-ol o stężeniach około: 305 mg/m^3; 965 mg/m^3; 3050 mg/m^3 (99 ppm; 314 ppm lub 990 ppm) przez 15 min (drugie oko – kontrola), a po 5 min przerwy to samo oko eksponowano przez 60 min (drugie oko – kontrola), *(Hempel-Jørgensen* i in. 1998; 1999). Badanie wykonywano raz w tygodniu przez 5 tygodni. Przed rozpoczęciem narażenia i po godzinnym narażeniu wykonywano zdjęcia oka (w celu oceny przekrwienia spojówek) oraz pobierano płyn spojówkowy z każdego oka. W trakcie godzinnego narażania ochotnicy co 5 min oceniali (za pomocą przycisków) subiektywne działanie drażniące. Żadne stężenie butan-1-olu nie wywołało u ochotników działania drażniącego, przy czym stężenie 3050 mg/m^3 spowodowało istotnie silniejsze przekrwienie spojówek. Badanie cytologiczne płynu spojówkowego nie potwierdziło skutków zależnych od narażenia na butan-1-ol (*Hempel-Jørgensen* i in. 1998; 1999).

Tabela 3. Skutki zdrowotne u pracowników i ochotników narażonych na butan-1-ol
Table 3. Health effects in workers and volunteers exposed to butan-1-ol

Liczba osób	Średnie stężenie butan-1-olu w powietrzu	Wynik badania	Piśmiennictwo
Pracownicy			
Brak danych (produkcja odzieży wodoodpornej)	15,4 ÷ 43,12 mg/m^3 (5 ÷ 14 ppm)	nie stwierdzano skutków związanych z narażeniem	*Tabershaw* i in. 1944
	61,6 ÷ 354,2 mg/m^3 (20 ÷ 115 ppm)	działanie drażniące na oczy, błony śluzowe nosa i gardła, stany zapalne rogówki, bóle i zawroty głowy	
34 (produkcja odzieży wodoodpornej)	46 ÷ 308 mg/m^3 (15 ÷ 100 ppm)	zmiany w rogówce, nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, swędzenie i opuchlizna powiek	*Cogan*, *Grant* 1945
100 (produkcja barytowych papierów fotograficznych)	308 mg/m^3 (100 ppm)	nie stwierdzano skutków związanych z narażeniem	*Sterner* i in. 1949
	616 mg/m^3 (200 ppm)	działanie drażniące na oczy, stany zapalne rogówki, zaburzenia widzenia, łzawienie, nadmierna wrażliwość na światło	
Ochotnicy			
10	77 mg/m^3 (25 ppm)	działanie drażniące na: nos, gardło i oczy	*Nelson* i in. 1943
	154 mg/m^3 (50 ppm)		
8	305 mg/m^3 (99 ppm) 965 mg/m^3 (314 ppm)	nie stwierdzano skutków związanych z narażeniem	*Hempel-Jørgensen* i in. 1998; 1999
	3050 mg/m^3 (990 ppm)	przekrwienie spojówek	

Dantoft i in. (2015) w badaniu z udziałem 18 ochotników (44±14 lat) z wieloczynnikową wrażliwością na czynniki chemiczne (ang. *Multiple Chemical Sensitivity*, MSC) oraz grupy kontrolnej (18 zdrowych osób, 41±14 lat) badali działanie alergizujące butan-1-olu. Wszystkie osoby narażano w komorze inhalacyjnej na butan-1-ol o stężeniu około 11,4 mg/m^3 (3,7 ppm) przez 50 min (w tym 8 min na osiągnięcie tego stężenia). Nie stwierdzono zmian pomiędzy grupami w profilu cytokin i chemokin w wydzielinie pobranej z nosa przed narażeniem, w ciągu pierwszych 15 min narażenia oraz po 4 h od zakończenia narażenia (*Dantoft* i in. 2015).

Z kolei *Lahti* i in. (1980) w badaniach u pacjentów dermatologicznych sprawdzali, czy butan-1-ol może wywołać nieimmunologiczną pokrzywkę kontaktową. Jedynie u 4 na 105 badanych osób stwierdzono występowanie zaczerwienienia skóry, bez obrzęku, co pozwala uznać wynik badania za negatywny (*Lahti* i in. 1980).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Butan-1-ol wykazuje stosunkowo niską toksyczność ostrą u zwierząt doświadczalnych (ECHA 2023). Mediany dawki śmiertelnej LD_{50} i stężenia śmiertelnego LC_{50} dla butan-1-olu po narażeniu różnymi drogami (dla różnych gatunków zwierząt) przedstawiono w tabeli 4.

Po narażeniu *per os* 5 samców i 5 samic szczura Osborne-Mendel na butan-1-ol (nie podano zastosowanych dawek) i 14 dniach obserwacji stwierdzono padnięcia zwierząt w czasie 4 ÷ 18 h poprzedzone śpiączką i działaniem depresyjnym na OUN. W wyniku przeprowadzonego badania jako wartość LD_{50} podano dawkę 2510 mg/kg mc. (*Jenner* i in. 1964).

W innym badaniu uzyskano wartości LD_{50} (narażenie *per os* sondą dożołądkową) dla butan-1-olu równe 790 mg/kg mc. dla samców i 2020 mg/kg mc. dla samic szczura przy zastosowaniu zakresu dawek: 150 ÷ 3000 mg/kg mc. dla samców oraz 320 ÷ 4900 mg/kg mc. dla samic. W opisie badania nie podano szczepu, a liczebność grup badanych wynosiła 4. W badaniach histopatologicznych padłych zwierząt stwierdzano zmiany w wątrobie i nerkach (głównie o charakterze przekrwienia), nie obserwowano natomiast zmian w sercu i płucach (*Purchase* 1969). Podanie *per os* butan-1-olu w dawkach 2100 ÷ 2440 mg/kg mc. królikom wywołało szybkie zapadnięcie zwierząt w głęboką śpiączkę (IPCS 1987).

Videla i in. (1982) podali 4 samcom szczura Wistar jednorazową dawkę *per os* butan-1-olu wynoszącą 560 mg/kg mc. Po 6 h od podania przeprowadzono badania biochemiczne w wątrobie, które wskazały jedynie na nieistotne statystycznie obniżenie stężenia glutationu (*Videla* i in. 1980).

Wallgren (1960) zbadał czas utrzymywania się szczurów (obu płci) na pochyłej płaszczyźnie po podaniu butan-1-olu *per os* w dawce 0,0163 mol/kg mc. (około 1209 mg/kg mc.). Butan-1-ol wywołał

Tabela 4. Zakresy wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych dla butan-1-olu u zwierząt doświadczalnych (ECHA 2023; *MacGregor* i in. 1964; OECD 2001; *Purchase* 1969)

Table 4. Range of medians of lethal dose and lethal concentrations for butan-1-ol for laboratory animals (ECHA 2023; *MacGregor* et al. 1964; OECD 2001; *Purchase* 1969)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD_{50}/LC_{50}
Szczur	*per os*	700 ÷ 4360 mg/kg mc.
Mysz		2680 mg/kg mc.
Chomik syryjski		1200 mg/kg mc.
Pies		1782 mg/kg mc.
Królik		3400 ÷ 3500 mg/kg mc.
Szczur	inhalacyjna	powyżej 20 000 mg/m^3
Królik	dermalna	3402 ÷ 5300 mg/kg mc.
Mysz	*i.p.*	100 ÷ 300 mg/kg mc.
Szczur		200 ÷ 1000 mg/kg mc.
Pies	*i.v.*	160 mg/kg/mc.

Objaśnienia:
per os – podanie doustne.
i.p. – podanie dootrzewnowe.
i.v. – podanie dożylne.

działanie odurzające (ponad 6-krotnie bardziej intensywne od etanolu) objawiające się bardzo szybką utratą zdolności utrzymania się na równi. Jednakże u zwierząt tych odnotowywano szybki powrót do wartości wyjściowych (*Wallgren* 1960).

Samcom myszy Swiss-Cox (5 zwierząt w grupie) podawano dożołądkowo butan-1-ol w dawkach: 500 mg/kg mc.; 1000 mg/kg mc.; 2000 mg/kg mc. i mierzono temperaturę ciała oraz koordynację ruchową (system Rotarod). Narażenie na butan-1-ol skutkowało zależnym od dawki obniżeniem temperatury ciała zwierząt utrzymującym się do 40 min od podania w przypadku najniższej dawki oraz do 80 min w przypadku pozostałych dwóch wyższych dawek. Po podaniu dawek 1000 mg/kg mc. i 2000 mg/kg mc. obserwowano zaburzenia koordynacji ruchu po 10 min od narażenia, przy czym nie stwierdzono ich po upływie odpowiednio: 80 min po dawce 1000 mg/kg mc. oraz po 120 min po dawce 2000 mg/kg mc. (*Maickel*, *Nash Jr* 1985).

Skutki narażenia inhalacyjnego butan-1-olu oceniono na podstawie trzech badań. Szczury Sprague-Dawley obu płci (n = 5/płeć) narażano na pary butan-1-olu (nie podano zakresu stężeń) przez 4 h w komorach i obserwowano przez 14 dni. Nie odnotowano żadnych skutków działania butan-1-olu, ani padnięć zwierząt. Stężenie 17 760 mg/m^3 (≈ 5680 ppm) uznano za wartość LC_0, natomiast LC_{50} określono jako wartość powyżej 20 000 mg/m^3 (6400 ppm). W innym badaniu 12 szczurów (n = 6/płeć) tego samego szczepu narażano na pary butan-1-olu przez 7 h (także nie podano stężeń) i podobnie nie odnotowano padnięć zwierząt. Padnięć zwierząt nie odnotowano również w innym badaniu, w którym narażano samce szczura (nie podano szczepu) na nasycone pary butan-1-olu przez 8 h, a samice szczura (nie podano szczepu) na butan-1-ol o stężeniu 24 640 mg/m^3 (8000 ppm) przez 4 h. Zaobserwowano natomiast zaburzenia koordynacji i objawy wyczerpania (pokładanie się), (ECHA 2023).

Narażenie inhalacyjne (7 h) na butan-1-ol o stężeniu 27 720 mg/m^3 (9000 ppm) spowodowało padnięcia 2/6 samic szczura Sprague-Dawley w przeciągu 2 dni, a narażenie na stężenie 30 800 mg/m^3 (10 000 ppm) padnięcia 5/5 samic (*Nelson* i in. 1989a).

Skutków toksycznych działania tej substancji nie obserwowano u myszy po 7-godzinnym narażeniu na stężenia butan-1-olu wynoszące: 2002 mg/m^3; 5082 mg/m^3 lub 10 164 mg/m^3 (650 ppm; 1650 ppm lub 3300 ppm). Natomiast narażenie na stężenie 20 328 mg/m^3 (6600 ppm) wywołało działanie depresyjne na OUN objawiające się śpiączką już po 2 h oraz padnięcie myszy po 3 h narażenia (DFG 2012b; IPCS 1987).

W innym badaniu samce myszy OF_1 (po 10 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie przez 4 h na butan-1-ol o stężeniach: 1450 mg/m^3; 1690 mg/m^3; 2600 mg/m^3 oraz 2970 mg/m^3 (470 ppm; 548 ppm; 844 ppm oraz 965 ppm), (*de Ceaurriz* i in. 1983). Po zakończonej ekspozycji zwierzęta poddawano testowi wymuszonego pływania (czas trwania – 3 min). Stwierdzono zależne od stężenia skrócenie czasu bezruchu w wodzie w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych. Najniższe stężenie wywołało skrócenie czasu o około 40%, a najwyższe o 60% (*de Ceaurriz* i in. 1983).

Toksyczność ostra butan-1-olu po aplikacji na skórę została zbadana na samcach królika nowozelandzkiego (po 4 osobniki w grupie) z zastosowaniem 4 dawek: 1,26 ml/kg; 2,52 ml/kg; 5 ml/kg i 10 ml/kg (około 1000 mg/kg; 2000 mg/kg; 4000 mg/kg i 8000 mg/kg). Padnięcia zwierząt występowały już w dniu narażenia: 3/4 zwierzęta padły po dawce 5 ml/kg i 4/4 po dawce 10 ml/kg. Jako LD_{50} wyznaczono dawkę 4,24 ml/kg, tj. 3434 mg/kg mc. (DFG 2012b; OECD 2001). W innym badaniu po narażeniu dermalnym królików (brak szczegółów) za wartość LD_{100} uznano dawkę 7500 mg/kg mc. (OECD 2001).

Jednokrotne podanie butan-1-olu drogą dootrzewnową samcom szczura Sprague-Dawley wywołało skutki behawioralne w postaci znaczącej niezborności ruchów podobne do skutków działania etanolu, ale w dawkach około 6-krotnie niższych niż etanol (*McCreery*, *Hunt* 1978). U myszy podanie tą samą drogą butan-1-olu w dawce 0,76 ml/kg mc. (615,5 mg/kg) spowodowało skutek około 6-krotnie silniejszej śpiączki w porównaniu z działaniem etanolu (IPCS 1987).

Aplikacja 405 mg lub 500 mg butan-1-olu na skórę królików (w teście płatkowym) wywołała skutki umiarkowanego działania drażniącego (IPCS 1987). Silne działanie drażniące stwierdzono po wkropleniu do oka królika 20 mg butan-1-olu po 24 h lub 1,62 mg po 72 h (IPCS 1987; OECD 2001).

Działanie drażniące butan-1-olu na drogi oddechowe (5-minutowe narażanie przez nos) zostało zbadane na samcach myszy Swiss OF_1

(6 osobników na każde z 4 stężeń butan-1-olu – nie podano zastosowanych stężeń). Na podstawie uzyskanej wartości RD_{50} równej 3905 mg/m^3 (1268 ppm) uznano, że stężenie butan-1-olu w powietrzu środowiska pracy wynoszące 40 mg/m^3 (13 ppm) nie powinno wykazywać działania szkodliwego u ludzi lub jedynie niewielkie działanie, stężenie 391 mg/m^3 (127 ppm) będzie niekomfortowe, ale tolerowane, natomiast 3905 mg/m^3 (1268 ppm) to stężenie nietolerowane (*de Ceaurriz* i in. 1981). W innym badaniu przeprowadzonym na samcach myszy Swiss-Webster (4 osobniki na stężenie, nie podano zastosowanych stężeń) wartość RD_{50} dla butan-1-olu wyznaczono na poziomie 14 735 mg/m^3, tj. 4784 ppm (*Kane* i in. 1980).

W kolejnym badaniu samce myszy Ssc:CF-1 (po 4 zwierzęta w grupie) narażano na butan-1-ol trzema drogami: 1) inhalacyjnie w komorze przez 30 min na stężenia: 1340 mg/m^3, 7700 mg/m^3, 17 250 mg/m^3 oraz 28 340 mg/m^3 (435 ppm, 2500 ppm, 5600 ppm oraz 9200 ppm); 2) inhalacyjnie dotchawiczo przez 30 min na stężenia: 14 260 mg/m^3, 16 630 mg/m^3, 22 590 mg/m^3 oraz 28 490 mg/m^3 (4630 ppm, 5400 ppm, 7335 ppm, 9250 ppm); 3) dootrzewnowo (butan-1-ol rozpuszczony w 0,9% NaCl) w jednorazowych dawkach: 1 mg/mysz, 6 mg/mysz, 4,1 mg/mysz, 12,1 mg/mysz oraz 20,2 mg/mysz (*Kristiansen* i in. 1988). W trakcie narażenia inhalacyjnego oraz 20 min po zakończeniu narażenia na butan-1-ol mierzono: częstość oddechów, objętość oddechową oraz wentylację minutową, w przypadku narażenia *i.p.* parametry mierzono w przeciągu 5 ÷ 50 min od podania. U żadnego zwierzęcia nie zaobserwowano objawów działania depresyjnego na OUN, przy wszystkich zastosowanych stężeniach butan-1-olu zwierzęta wykazywały widoczną chęć ucieczki w trakcie narażania. We wszystkich trzech procedurach badawczych odnotowano obniżenie częstości oddechów u myszy, najsilniejsze w przypadku narażenia dotchawiczego na związek. W przypadku narażenia zwierząt w komorze inhalacyjnej maksymalne obniżenie wartości tego parametru obserwowano w przeciągu 1 miesiąca. Dla tego okresu wyznaczone wartości RD_0 oraz RD_{50} wynosiły odpowiednio: 720 mg/m^3 (233 ppm) oraz 36 000 mg/m^3 (11 696 ppm). Po pierwszej minucie narażenia na butan-1-ol zaobserwowano odmienną odpowiedź u myszy narażanych na stężenia poniżej oraz powyżej 9240 mg/m^3 (3000 ppm). U myszy narażanych na stężenia 1340 mg/m^3 oraz 7700 mg/m^3 obserwowano ustabilizowanie się wartości częstości oddechów w przeciągu kolejnych 9 min (wartości te jednak nadal były niższe w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych) i utrzymanie jej do końca okresu narażenia. Natomiast w przypadku stężeń 17 250 mg/m^3 oraz 28 340 mg/m^3 dochodziło do kolejnego, ale już nie tak silnego, jak w przeciągu pierwszej minuty, obniżenia częstości oddechów, które utrzymywało się do zakończenia narażenia na butan-1-ol. Podsumowując wyniki swoich badań, autorzy sugerują, że obserwowane skutki działania butan-1-olu o stężeniach poniżej 9240 mg/m^3 (3000 ppm) nie wynikają z działania butan-1-olu na dolne drogi oddechowe czy OUN, natomiast w przypadku stężeń powyżej 9240 mg/m^3 (3000 ppm) powtórne obniżenie częstości oddechów jest wynikiem pobudzenia receptorów w dolnych drogach oddechowych oraz działania na OUN (*Kristiansen* i in. 1988).

Korsak i in. (1993) oraz *Korsak* i *Rydzyński* (1994) ocenili działanie neurotoksyczne butan-1-olu poprzez ocenę koordynacji ruchowej za pomocą systemu Rotarod u samców szczura Wistar Imp:DAK (10 osobników na grupę). W pierwszym badaniu zastosowano 4-godzinne narażenie na stężenia butan-1-olu wynoszące: 1540 mg/m^3; 3080 mg/m^3; 4620 mg/m^3; 6160 mg/m^3 oraz 9240 mg/m^3 (500 ppm; 1000 ppm; 1500 ppm; 2000 ppm i 3000 ppm), natomiast w drugim stężenia wynosiły: 12 mg/m^3; 320 mg/m^3; 15 400 mg/m^3; 18 480 mg/m^3; 24 640 mg/m^3 (4000 ppm; 5000 ppm; 6000 ppm oraz 8000 ppm). W obu badaniach zaobserwowano zaburzenia koordynacji ruchowej zwierząt po narażeniu na butan-1-ol. Wartość EC_{50} (mediana stężenia powodującego zaburzenia koordynacji ruchowej u 50% szczurów) wyniosła około 20 115 mg/m^3, tj. 6531 ppm (*Korsak* i in. 1993). W przypadku zastosowania wyższych stężeń wartość EC_{50} oszacowano na około 23 280 mg/m^3, tj. 7559 ppm (*Korsak*, *Rydzyński* 1994). *Korsak* i *Rydzyński* (1994) przeprowadzili dodatkowo test gorącej płytki – również po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym samców szczurów tego samego szczepu (10 osobników na grupę) na butan-1-ol w trzech stężeniach z zakresu 12 320 ÷ 24 640 mg/m^3 (4000 ÷ 8000 ppm). Butan-1-ol zmniejszał wrażliwość zwierząt na ból, wartość EC_{50} dla tego testu oszacowano na około 18 175 mg/m^3, tj. 5901 ppm (*Korsak*, *Rydzyński* 1994).

W obu powyższych pracach zbadano również działanie drażniące butan-1-olu u samców myszy Balb/C. Zwierzęta narażano przez 6 min na stężenia butan-1-olu wynoszące: 1540 mg/m^3; 3080 mg/m^3; 6160 mg/m^3; 9240 mg/m^3 oraz 12 320 mg/m^3; tj.: 500 ppm; 1000 ppm; 2000 ppm; 3000 ppm i 4000 ppm (*Korsak* i in. 1993) lub 1611 mg/m^3; 2626 mg/m^3; 4651 mg/m^3; 6634 mg/m^3; 9339 mg/m^3 oraz 11 981 mg/m^3, tj. 523 ppm; 856 ppm; 1510 ppm; 2154 ppm; 3032 ppm oraz 3890 ppm (*Korsak*, *Rydzyński* 1994). W obu badaniach odnotowano zależne od stężenia zmniejszenie częstości oddechów już w pierwszej minucie narażenia. Wartość RD_{50} oszacowano na około 9265 mg/m^3, tj. 3008 ppm (*Korsak* i in. 1993), oraz 13 244 mg/m^3 (4300 ppm) dla pierwszej minuty narażenia (*Korsak*, *Rydzyński* 1994).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnej literaturze znaleziono jedynie badania dotyczące toksyczności podprzewlekłej butan-1-olu (do 13 tygodni). Wyniki badań przedstawiono w tabeli 5.

Trzy kawie domowe narażano inhalacyjnie na butan-1-ol o stężeniu 308 mg/m^3 (100 ppm) 4 h dziennie/6 dni w tygodniu przez 65 dni. Narażenie na badaną substancję wywołało obniżenie liczby erytrocytów oraz limfocytów. W przypadku 2 zwierząt stwierdzono zmiany krwotoczne w płucach. Eksperyment powtórzono na kolejnych 3 osobnikach (te same warunki narażenia przez 28 dni). Potwierdzono zmiany w badaniach morfologicznych krwi oraz stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach (*Smyth*, *Smyth* 1928, cyt. za DFG 2012b).

W innym badaniu samce szczura Wistar Imp:DAK (po 6 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie na butan-1-ol przez 3 miesiące (5 h/dobę, 5 dni/tydzień) na stężenie 320 mg/m^3 (102 ppm), (*Jajte* i in. 2003). Po zakończonej ekspozycji nie stwierdzono zmian w przyroście masy ciała oraz spożyciu paszy, jak i w końcowej masie ciała i masie wątroby. Nie stwierdzono również istotnych różnic w zawartości glutationu w wątrobie, stężeniu dialdehydu malonowego (MDA) oraz aktywności wątrobowej transferazy *S*-glutationu w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Odnotowano jedynie indukcję cytochromu P450 w wątrobie (*Jajte* i in. 2003).

Grupy liczące po 12 samców szczura Wistar Imp:DAK narażano na butan-1-ol o stężeniach 154 mg/m^3 lub 308 mg/m^3 (50 ppm lub 100 ppm) 6 h/dobę, 5 dni/tydzień przez 3 miesiące. Przez cały okres narażenia na butan-1-ol nie obserwowano

Tabela 5. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej butan-1-olu przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych
Table 5. Results of subchronic toxicity studies of butan-1-ol in laboratory animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie lub dawka butan-1-olu	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar Imp:DAK, ♂, 12/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 3 miesiące	154 mg/m^3 (50 ppm)	↓ hemoglobiny ↑ MDA	*Korsak* i in. 1994
		308 mg/m^3 (100 ppm)	↓ hemoglobiny ↑ MDA zaburzenia w koordynacji ruchów po 1 miesiącu narażenia (system Rotarod)	
Szczur Wistar Imp:DAK, ♂, 6/grupę	inhalacyjne 5 h/dzień 5 dni/tydzień 3 miesiące	320 mg/m^3 (102 ppm)	indukcja cytochromu P450 w wątrobie	*Jajte* i in. 2003
Kawia domowa, *n* = 3	inhalacyjne 4 h/dzień 6 dni/tydzień 65 dni	308 mg/m^3 (100 ppm)	↓ liczby erytrocytów i limfocytów zmiany krwotoczne w płucach	*Smyth*, *Smyth* 1928
Szczur Sprague-Dawley, ♂, ♀, 30/grupę	dożołądkowo 13 tygodni	30 mg/kg mc. 125 mg/kg mc.	brak skutków	DFG 2012b; OECD 2001
		500 mg/kg mc.	♂, ♀: niezborność ruchów, zmniejszona aktywność zwierząt	

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
↓ – obniżenie.
↑ – zwiększenie.
MDA – dialdehyd malonowy.

oznak toksyczności substancji. Masy ciała zwierząt po 1. i 2. miesiącu narażenia były znacząco wyższe od tych z grupy kontrolnej, dopiero po 3 miesiącach zmiany te nie były już istotne statystycznie. Po zakończeniu eksperymentu nie odnotowano zmian we względnych i bezwzględnych masach narządów. Jednakże narażenie na oba stężenia butan-1-olu spowodowało obniżenie stężenia hemoglobiny, a w przypadku stężenia 308 mg/m^3 stwierdzono dodatkowo zmniejszoną liczbę erytrocytów i zwiększoną liczbę leukocytów. Wyniki badań biochemicznych nie wskazały na zmiany w aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), dehydrogenazy bursztynianowej (SDH), fosfatazy alkalicznej (ALP), a także w stężeniu białka, albuminy oraz glukozy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Odnotowano natomiast wzrost stężenia MDA w wątrobie: o około 16% po narażeniu na butan-1-ol o stężeniu 154 mg/m^3 oraz o około 30% po narażeniu na butan-1-ol o stężeniu 308 mg/m^3 w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla zwierząt z grupy kontrolnej (*Korsak* i in. 1994).

Po każdym miesiącu narażenia na butan-1-ol przeprowadzono test koordynacji ruchowej za pomocą systemu Rotarod, a dodatkowo po zakończonym okresie narażenia wykonano również test gorącej płytki. Narażenie na butan-1-ol o stężeniu 308 mg/m^3 spowodowało zaburzenia w koordynacji ruchów już po miesiącu trwania eksperymentu. Nasilały się one wraz z czasem trwania narażenia na butan-1-ol, po 3 miesiącach narażenia były istotnie statystycznie różne od wyników zwierząt z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast zmian we wrażliwości na ból po 3-miesięcznym narażeniu na butan-1-ol w obu zastosowanych stężeniach (*Korsak* i in. 1994).

W badaniach 13-tygodniowych samicom i samcom szczura (po 30 zwierząt w grupie) podawano dożołądkowo butan-1-ol w dawkach: 30 mg/kg mc., 125 mg/kg mc. oraz 500 mg/kg mc. U narażonych zwierząt nie zaobserwowano zmian w końcowej masie ciała, w spożyciu paszy oraz w badaniu okulistycznym (brak szczegółów na temat wykonanych badań). Narażenie na najwyższą dawkę spowodowało niezborność ruchów oraz zmniejszenie aktywności zwierząt po 2 ÷ 3 min od podania substancji (utrzymujące się do 1 h). Objawy te zauważono po raz pierwszy w 8. tygodniu doświadczenia. Po 6 tygodniach podawania butan-1-olu w dawce 500 mg/kg mc. odnotowano u samic zmniejszone wartości hematokrytu, hemoglobiny oraz liczby erytrocytów, natomiast u samców – obniżone stężenie cholesterolu. Zmian tych nie stwierdzono jednak po 13 tygodniach narażenia u żadnej z płci. W badaniach histopatologicznych po zakończonym okresie podawania stwierdzono jedynie wzrost w masie tarczycy samców, którym podawano butan-1-ol w dawce 500 mg/kg mc. (DFG 2012b; OECD 2001).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mutagennego i genotoksycznego działania butan-1-olu u ludzi.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych w warunkach in vitro na różnych szczepach *Salmonella* Typhimurium (TA98, TA100, TA102 i TA1535) zarówno bez, jak i w obecności aktywacji metabolicznej butan-1-ol nie wykazywał działania mutagennego (*Connor* i in. 1985; *Jung* i in. 1992; *McCann* i in. 1975; *Müller* i in. 1993). Również w teście w warunkach in vitro mutacji genu Hprt wykonanym na komórkach chomika chińskiego V79 oraz teście UMU przeprowadzonym na *Salmonella* Typhimurium TA1353/pSK1002 nie wykazano działania mutagennego (*Nakamura* i in. 1987; SEC 2018). Brak mutacji genowych stwierdzono również z zastosowaniem komórek mysiego chłoniaka L5178Y (SEC 2018). Butan-1-ol nie powodował wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach chomika chińskiego V79 oraz komórkach zarodka chomika syryjskiego (*Lasne* i in. 1984; *Obe*, *Ristow* 1977).

Butan-1-ol nie zwiększał również częstotliwość występowania mikrojąder w warunkach in vitro w komórkach chomika chińskiego V79 (SEC 2018). *Mansouri* i in. (2016) nie wykazali tego skutku w warunkach in vivo u samców myszy Balb/C narażonych inhalacyjnie na nasycone stężenia butan-1-olu w powietrzu (5 h/dzień przez 10, 20 oraz 40 dni) oraz otrzymujących: 0,2%, 1% i 5% butan-1-olu w wodzie przez 10 dni (*Mansouri* i in. 2016). Po narażeniu samic myszy NMRI *per os* na butan-1-ol w jednorazowych dawkach: 500 mg/kg mc., 1000 mg/kg mc. lub 2000 mg/kg mc. nie stwierdzono po 24 h i 48 h od podania działania klastogennego oraz zaburzania rozdzielania chromosomów w trakcie mitozy (OECD 2001; SEC 2018).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rakotwórczości butan-1-olu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Ludzie

Nie znaleziono danych dotyczących wpływu butan-1-olu na rozrodczość oraz toksyczność prenatalną u ludzi.

Zwierzęta

Cameron i in. (1985) zbadali wpływ butan-1-olu na jądra u szczurów. Grupę pięciu samców szczura Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na ten związek o stężeniu 154 mg/m^3 (50 ppm) 6 h dziennie przez 1 dzień lub 7 dni. Po jednodniowym narażeniu stwierdzono statystycznie istotne obniżenie stężenia testosteronu we krwi odpowiednio o 37±8% i 52±22% natychmiast, jak i po 18 h od zakończenia narażenia. Skutek ten zaobserwowano również po 7 dniach narażenia, ale nie był on znacząco różny od parametrów zwierząt z grupy kontrolnej. Ponadto w przypadku 6-godzinnego narażenia na butan-1-ol odnotowano istotnie wyższe stężenie kortykosteronu (*Cameron* i in. 1985).

Nelson i in. (1989a) przeprowadzili badanie toksyczności rozwojowej, w którym ciężarne szczury Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na butan-1-ol (od 1. do 19. dnia) o stężeniach: 10 780 mg/m^3; 18 480 mg/m^3; 24 640 mg/m^3 (3500 ppm; 6000 ppm; 8000 ppm) przez 7 h dziennie. W grupie narażanej na najwyższe stężenie butan-1-olu 2/18 samic padły w trakcie przeprowadzania badania, w pozostałych grupach nie stwierdzono padnięć. Wskutek narażenia na stężenie butan-1-olu wynoszące 18 480 mg/m^3 lub 24 640 mg/m^3 zaobserwowano istotnie zmniejszone spożycie paszy w porównaniu z matkami z grupy kontrolnej, które utrzymywało się do końca badania tylko w przypadku stężenia 18 480 mg/m^3. Nie stwierdzono natomiast znaczącego zmniejszenia masy ciała w żadnej grupie narażanej na związek. Narażanie na butan-1-ol w żadnym z zastosowanych stężeń nie wpłynęło na zmianę parametrów toksyczności płodowej, tj.: liczbę ciałek żółtych, liczbę żywych płodów oraz resorpcji wczesnych lub późnych. Dwa wyższe stężenia spowodowały istotnie niższe masy płodów obu płci. U płodów matek narażanych na wszystkie stężenia butan-1-olu stwierdzono zwiększone występowanie szczątkowych żeber szyjnych, natomiast w przypadku grupy samic narażanych na najwyższe (użyte w badaniu) stężenia związku stwierdzano dodatkowo zmiany rozwojowe w tkankach miękkich (*Nelson* i in. 1989a).

Nelson i in. (1989b) przeprowadzili równolegle dwa badania: 1) narażali grupy 15 ciężarnych samic szczura Sprague-Dawley na stężenia butan-1-olu wynoszące 9240 mg/m^3 lub 18 480 mg/m^3 (3000 ppm lub 6000 ppm) przez 7 h dziennie od 1. do 19. dnia ciąży; 2) narażali grupy 18 samców na te same stężenia 7 h dziennie przez 6 tygodni, a następnie kojarzyli je z nienarażanymi samicami. W obu przypadkach potomstwo narażanych szczurów było obserwowane przez 5 tygodni, a w trakcie obserwacji poddawane testom behawioralnym oceniającym koordynację i aktywność ruchową oraz pamięć długotrwałą (test biernego unikania). Szczury niepoddawane testom zostały poddane sekcji 21. dnia od narodzin (10 osobników, po 5 z każdej płci), w której wyizolowano mózgowie i oznaczano stężenia neuroprzekaźników. U potomstwa obu płci nie stwierdzono zmian w aktywności i koordynacji ruchowej. U męskiego potomstwa samców narażanych na butan-1-ol o stężeniach 9240 mg/m^3 lub 18 480 mg/m^3 oraz u potomstwa żeńskiego po narażeniu na związek o stężeniu 18 480 mg/m^3 stwierdzono upośledzenie zapamiętywania długotrwałego (wydłużony czas reakcji w teście biernego unikania). U męskiego potomstwa samców narażanych na butan-1-ol o stężeniu 18 480 mg/m^3 stwierdzono także istotnie wyższe stężenia serotoniny i dopaminy. Autorzy tego badania podkreślili, że mimo iż uzyskane wyniki były statystycznie istotne, to jednak ich częstotliwość nie była wysoka: 4/78 w przypadku testów behawioralnych i 4/68 w przypadku neuroprzekaźników, co nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie działania ośrodkowego butan-1-olu u płodów (*Nelson* i in. 1989b).

W innym badaniu *Sitarek* i in. (1994) narażali samice szczura Wistar Imp:DAK (11 ÷ 17/grupę) na butan-1-ol w wodzie do picia o stężeniach: 0,24%, 0,8% i 4% (w przeliczeniu autorów: 300 mg/kg mc., 1000 mg/kg mc. oraz 5000 mg/kg mc.) przez 8 tygodni przed kojarzeniem trwającym maksymalnie 3 tygodnie, w czasie którego również narażano je na badany związek aż do 20. dnia ciąży. Przez cały okres podawania nie obserwowano wpływu butan-1-olu na integralne wskaźniki

toksyczności u samic. Narażenie na butan-1-ol nie wpłynęło na długość poszczególnych faz cyklu rujowego, jak i całego cyklu. Butan-1-ol nie wpłynął także na ilość płodów, liczbę resorpcji wczesnych i późnych czy strat pre- i postimplantacyjnych. Płody od matek ze wszystkich grup miały zbliżoną masę ciała, natomiast długość płodów matek narażanych na 5000 mg/kg mc. była istotnie krótsza w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Badany związek wywoływał jednak zmiany rozwojowe już po najniższej dawce. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 6. Zmiany rozwojowe u płodów matek ze wszystkich grup narażanych na butan-1-ol obejmowały: rozszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowej oraz komory bocznej i/lub trzeciej komory mózgu. W przypadku narażenia na 1000 mg/kg mc. stwierdzano również rozszerzenie miedniczek nerkowych oraz wodogłowie, natomiast w przypadku narażenia na 5000 mg/kg mc. stwierdzono wodogłowie wewnętrzne oraz 14. żebro. Na podstawie wyników tych badań autorzy stwierdzili, że butan-1-ol jest czynnikiem fetotoksycznym i wywołuje zmiany rozwojowe w układzie szkieletowym oraz w OUN (*Sitarek* i in. 1994).

Toksyczność rozwojową butan-1-olu badali również *Ema* i in. (2005). Grupy 20 ciężarnych samic szczura Sprague-Dawley narażano na związek od 1. do 20. dnia ciąży w wodzie do picia o stężeniach: 0,2%; 1% lub 5%. Obliczone średnie dawki pobrane wynosiły odpowiednio: 316 mg/kg mc.; 1454 mg/kg mc. oraz 5654 mg/kg mc. Nie odnotowano padnięć zwierząt w trakcie całego okresu narażenia. W przypadku dwóch wyższych dawek stwierdzono zmniejszone spożycie paszy już

Tabela 6. Zmiany rozwojowe obserwowane u płodów matek narażanych na butan-1-ol z wodą do picia przez 8 tygodni przed ciążą i w trakcie ciąży (*Sitarek* i in. 1994)

Table 6. Developmental changes observed in fetuses of mothers exposed to butan-1-ol in drinking water for 8 weeks before and during pregnancy (*Sitarek* et al. 1994)

Zmiany rozwojowe	Dawka, mg/kg mc.			
	0 mg/kg mc.	300 mg/kg mc.	1000 mg/kg mc.	5000 mg/kg mc.
Liczba zbadanych płodów (miotów)	126 (12)	154 (14)	146 (12)	102 (9)
Zmiany w tkankach miękkich				
Liczba zbadanych płodów (miotów)	61 (12)	73 (14)	71 (12)	51 (9)
% płodów (miotów) z rozszerzeniem:				
– przestrzeni podpajęczynówkowej	0 (0)	3 **(14)***	**10*** **(25)***	**20*** **(78)***
– komory bocznej i/lub trzeciej komory mózgu	2 (8)	**23*** **(57)***	**17*** **(67)***	**25*** (78)*
– miedniczki nerkowej				
- jednostronnie	0 (0)	0 (0)	**7*** **(42)***	0 (0)
- dwustronnie	0 (0)	0 (0)	**4** **(25)***	0 (0)
% płodów (miotów) z wodogłowiem:				
– zewnętrznym	0 (0)	0 (0)	**3*** **(17)***	0 (0)
– wewnętrznym	0 (0)	0 (0)	**7*** **(25)***	4 **(22)***
Zmiany w układzie szkieletowym				
Liczba zbadanych płodów (miotów)	65 (12)	81 (14)	75 (12)	51 (9)
% płodów (miotów) z opóźnieniem kostnienia	15 (67)	16 (50)	24 (58)	**33*** (67)
% płodów (miotów) z 14 żebrem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 **(11)***
% płodów (miotów) z pofalowanymi żebrami	0 (0)	1 **(7)***	0 (0)	0 (0)

Objaśnienie: * $p \leq 0{,}05$ (dokładny test Fishera).

w pierwszym tygodniu badania utrzymujące się do 20. dnia ciąży, istotnie niższe spożycie wody dotyczyło jedynie samic narażanych na najwyższą dawkę 5654 mg/kg mc. i tylko po tej dawce przyrost masy ciała ciężarnych był istotnie niższy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Podobnie jak w badaniu *Sitarka* i in. (1994), narażenie na butan-1-ol nie wpłynęło na ilość płodów, liczbę resorpcji wczesnych i późnych czy strat pre- i postimplantacyjnych. Najwyższa dawka związku powodowała jednak istotne zmniejszenie masy ciała płodów obu płci, nie odnotowano natomiast różnic w długości ciała płodów. Badany związek w tej dawce wywoływał jednak zmiany rozwojowe u płodów. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 7. Chociaż całkowita liczba płodów z tej grupy ze zmianami w układzie szkieletowym była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej, to jednak nie stwierdzono

Tabela 7. Zmiany rozwojowe obserwowane u płodów matek narażanych na butan-1-ol z wodą do picia w trakcie ciąży (*Ema* i in. 2005)
Table 7. Developmental changes observed in fetuses of mothers exposed to butan-1-ol in drinking water during pregnancy (*Ema* et al. 2005)

Zmiany rozwojowe	Dawka, mg/kg mc.			
	0 mg/kg mc.	316 mg/kg mc.	1454 mg/kg mc.	5654 mg/kg mc.
Liczba zbadanych płodów (miotów)	267 (20)	285 (20)	293 (20)	270 (20)
Zmiany w tkankach miękkich				
Liczba zbadanych płodów (miotów)	128 (20)	138 (20)	141 (20)	130 (20)
% płodów (miotów) z:				
– ubytkiem przegrody międzykomorowej	1 (5)	1 (5)	0 (0)	2 (15)
– podwójną aorta	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– lewą tętnicą pępowinową	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
– pozostałością grasicy	3 (20)	6 (25)	7 (40)	8 (40)
Zmiany w układzie szkieletowym				
Liczba zbadanych płodów (miotów)	139 (20)	147 (20)	152 (20)	140 (20)
Podwójne piersiowe ośrodki kostnienia mostka	1 (5)	1 (5)	1 (5)	5 (25)
Rozdzielone ośrodki kostnienia	0 (0)	1 (5)	1 (10)	2 (15)
Podwójne lędźwiowe ośrodki kostnienia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Nadliczbowe kręgi lędźwiowe	3 (5)	1 (5)	3 (15)	4 (10)
Lędźwie	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (10)
Podwójne ośrodki kostnienia mostka	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (10)
Niewspółosiowe ośrodki kostnienia mostka	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Żebra szyjne	1 (10)	2 (15)	2 (15)	5 (25)
Kompletne żebra nadliczbowe	4 (10)	1 (5)	7 (25)	6 (25)
Krótkie żebra nadliczbowe	14 (50)	12 (45)	28 (80)	**39*** **(95)***
Pofalowane żebra	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)

Objaśnienie: * $p \leq 0{,}05$ (dokładny test Fishera).

istotnie częstszego występowania poszczególnych zmian, z wyjątkiem występowania krótkich nadliczbowych żeber. U płodów matek z tej grupy zaobserwowano również opóźnione kostnienie proksymalnych paliczków przedniej łapy. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania zmian w tkankach miękkich. Autorzy badania uznali dawkę 1454 mg/kg mc. za wartość NOAEL zarówno dla matek, jak i dla płodów (*Ema* i in. 2005).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Butan-1-ol może się wchłaniać do organizmu człowieka wszystkimi trzema drogami, tj. inhalacyjną, przez skórę oraz pokarmową (DGF 2012; OECD 2001; SEC 2018). Związek wchłania się drogą inhalacyjną w 60%, przez skórę w 50%, a z przewodu pokarmowego w 100% (SEC 2018).

Ocenę wchłaniania butan-1-olu drogą inhalacyjną przeprowadzono u 12 ochotników narażanych łącznie przez 2 h na ten związek o stężeniach 300 mg/m^3 lub 600 mg/m^3 (96 ppm lub 192 ppm), przy czym przez 1,5 h mężczyźni poddawani byli dodatkowo wysiłkowi fizycznemu. Oszacowane wchłanianie butan-1-olu przez drogi oddechowe w czasie spoczynku wynosiło 46±2% w przypadku narażenia na 600 mg/m^3 oraz 48±4% w przypadku 300 mg/m^3. W trakcie wysiłku fizycznego średnie wartości wchłaniania wynosiły 36 ÷ 41% i nie różniły się istotnie w zależności od poziomu narażenia. Po 30 min narażenia w stanie spoczynku średnie stężenie butan-1-olu we krwi tętniczej wynosiło 0,3 mg/kg dla niższego stężenia w powietrzu oraz 0,5 mg/kg dla wyższego, natomiast we krwi żylnej 0,2 mg/kg niezależnie od zastosowanego stężenia. Po wysiłku fizycznym stężenia butan-1-olu wzrastały, osiągając średnio 1,1 ÷ 1,3 mg/kg we krwi tętniczej i 0,4 ÷ 0,9 we krwi żylnej (*Astrand* i in. 1976).

Podobne badania przeprowadzono na zwierzętach doświadczalnych. W przypadku narażenia w komorze inhalacyjnej 4 samców psa rasy beagle na stężenia butan-1-olu wynoszące 154 mg/m^3 (50 ppm) przez 6 h oszacowano wchłanianie przez płuca na poziomie około 55% wdychanych par. Stężenie związku w powietrzu wydychanym psów wynosiło 67,76 mg/m^3 (22 ppm) i nie zmieniało się w trakcie narażenia, a po jego zakończeniu szybko malało w przeciągu 1 h. Stężenie butan-1-olu we krwi było poniżej granicy wykrywalności zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu narażenia (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979).

Świercz i in. (1995) narażali samce szczura Wistar Imp:DAK (4 osobniki w grupie) na 50 ppm (154 mg/m^3) butan-1-olu przez 1 ÷ 7 h. Stężenie związku we krwi żylnej wzrastało bardzo szybko w ciągu pierwszej godziny, osiągając wartość 2,2 µmol/l (około 163 µg/l). Maksymalne stężenie odnotowano po 4 h narażenia – 2,8 µmol/l (około 208 µg/l), (*Świercz* i in. 1995).

Wchłanianie butan-1-olu przez skórę zbadano na dwóch młodych samcach psa rasy beagle, a powierzchnia narażonej skóry wynosiła 55,6 cm^2. Wchłanianie związku oszacowano na poziomie 528 µg/cm^2/h (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979).

Podobne badanie przeprowadzono na samicach kawii domowej (n = 16), które narażano przez 6 h na butan-1-ol drogą dermalną (rozpoczynając od 1 ml i uzupełniając ubywającą substancję w trakcie narażenia). Dodatkowo 5 innych osobników narażano 8-krotnie przez 1 min (każdorazowo usuwano substancję ze skóry, delikatnie czyszczono i pozostawiano na 30 min). W przypadku narażenia ciągłego średnie stężenie we krwi sukcesywnie wzrastało, a maksimum tego stężenia odnotowano po 4 h – 25,63 µmol/l (około 1900 µg/l). Natomiast przy narażeniu przerywanym stężenie butan-1-olu we krwi wzrastało po każdej kolejnej aplikacji na skórę w porównaniu z poprzedzającą aplikacją. Po 10 min od pierwszego narażenia wynosiło ono średnio 2,13 µmol/l ≈ 160 µg/l, po czwartej aplikacji 6,85 µmol/l ≈ 510 µg/l, a po ostatniej (8 h) – 12,43 µmol/l ≈ 920 µg/l (*Boman*, *Wahlberg* 1989; *Boman* i in. 1995).

Boman i *Maibach* (2000) ocenili przenikanie butan-1-olu przez skórę w warunkach in vitro przy użyciu próbek ludzkiej skóry pobranej z uda w trakcie sekcji zwłok. Wchłanianie przez skórę czystego butan-1-olu wynosiło średnio 4,3% (2,2 ÷ 9,4%) dawki podanej (*Boman*, *Maibach* 2000). W innym badaniu w warunkach in vitro przy wykorzystaniu wyizolowanej skóry miniaturowej świni średnie przenikanie butan-1-olu wyniosło 318,6 µg/cm^2/h (*Jacobs*, *Phanprasit* 1993). Przenikanie nasyconego roztworu wodnego tej substancji przez skórę można oszacować, korzystając ze wzorów *Fiserovej-Bergerovej* i in. (1990) lub *Guya* i *Pottsa* (1993). Uzyskane wartości wynoszą odpowiednio: 1860 µg/cm^2/h oraz 210 µg/cm^2/h

(*Fiserova-Bergerova* i in. 1990; *Guy*, *Potts* 1993). DFG (2012b) oszacowała dawkę wchłoniętą butan-1-olu u ludzi na poziomie 2000 mg po godzinnym kontakcie tej substancji ze skórą dłoni i przedramion (powierzchnia ciała 2000 cm^2) oraz przyjęciu szybkości przenikania równej 1 $mg/cm^2/h$ (DFG 2012b).

Dystrybucja

W piśmiennictwie znaleziono tylko jedno badanie oceniające dystrybucję butan-1-olu u ludzi. U 9 ochotników już po 1 min od dożylnego podania związku znakowanego tlenem ^{15}O zaobserwowano maksimum radioaktywności w: mózgu (4% podanej dawki), nerkach (1,1%) oraz śledzionie (0,8%), a po 3 min odnotowano najwyższy odczyt radioaktywności w wątrobie (11,5%). Po kolejnych 10 min wartości te wynosiły odpowiednio: 0,9%; 0,9%; 0,5% oraz 5,6% podanej dawki. Przedstawione dane potwierdzają możliwość szybkiego przenikania związku przez barierę krew−mózg (*Herzog* i in. 1994).

W innych badaniach obserwowano szybkie rozmieszczenie butan-1-olu (znakowanego węglem ^{14}C) w tkankach po podaniu dożołądkowym samcom szczura Sprague-Dawley dawki 450 mg/kg mc. (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979). Po 24 h najwięcej radioaktywności (2,65% dawki pobranej) stwierdzono w wątrobie, w pozostałych tkankach wartości te były dużo niższe: nerki – 0,11%, tkanka tłuszczowa – 0,09%, płuca – 0,07%, mózg – 0,04%, serce – 0,02%, nadnercza – 0,009%. Najwyższe stężenie związku w osoczu zwierząt uzyskano po 1 h od podania – 70,9 μg/ml, po czym stężenie to szybko malało i po 4 h od podania wynosiło poniżej granicy wykrywalności metody (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979).

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że butan-1-ol po przedostaniu się do krwiobiegu jest szybko i równomiernie rozmieszczany we wszystkich tkankach. Wskazują na to również badania w warunkach in vitro z wykorzystaniem tkanek szczura, w których wyznaczano współczynniki podziału krew/tkanka. Wartości tych współczynników dla: mięśni, mózgu, nerek, wątroby i tkanki tłuszczowej były zbliżone do jedności i mieściły się w zakresie 0,93 ÷ 1,28 (*Kaneko* i in. 1994).

Metabolizm i wydalanie

Butan-1-ol podlega przemianom metabolicznym w organizmie przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (w mniejszym stopniu przy udziale cytochromów P450, głównie CYP2E1) do aldehydu butylowego, który następnie ulega utlenieniu do kwasu butanowego (masłowego) pod wpływem dehydrogenazy aldehydowej. Dalsze przemiany obejmują utlenianie powstałego kwasu do dwutlenku węgla (*Albano* i in. 1991; DFG 2012b; OECD 2001; SEC 2018).

Wydalanie butan-1-olu u samców szczura Sprague-Dawley podlega kinetyce zerowego rzędu. Szybkość eliminacji wyliczono na 3,2 mmol/kg/h, czyli około 237 mg/kg/h, a dehydrogenazę alkoholową uznano za główny enzym biorący udział w metabolizmie tego alkoholu (*Plapp* i in. 2015). Butan-1-ol wykazuje wyższe powinowactwo do dehydrogenazy alkoholowej niż etanol (DFG 2012b).

DiVincenzo i *Hamilton* (1979) badali losy butan-1-olu w ustroju samców szczura Sprague-Dawley (n = 2 lub 4 osobniki) po jednokrotnym podaniu dożołądkowym związku znakowanego węglem ^{14}C w pozycji 1 w dawkach: 4,5 mg/kg mc.; 45 mg/kg mc. lub 450 mg/kg mc. Po 24 h od podania, niezależnie od zastosowanej dawki, w postaci dwutlenku węgla z powietrzem wydychanym wydalone zostało ponad 75% dawki podanej, ponad 2,5% z moczem oraz do 1,1% z kałem, a jako związek niezmieniony z powietrzem wydychanym do 0,56% (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979). Po 8 h od dożylnego wstrzyknięcia butan-1-olu w dawce 1 mg/kg mc. psom rasy beagle około 15% dawki podanej zostało wydalone jako dwutlenek węgla z powietrzem wydychanym, a 2,3% dawki z moczem. Nie stwierdzono w powietrzu wydychanym zwierząt obecności związku macierzystego (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979).

Butan-1-ol w niewielkim stopniu może ulegać również reakcjom sprzęgania z kwasem glukuronowym oraz siarkowym i w tej postaci być wydalanym z ustroju.

W innych badaniach po jednorazowym podaniu butan-1-olu w dawce 450 mg/kg mc. samcom szczura Sprague-Dawley około 4,4% podanej dawki wydaliło się z moczem (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979). Autorzy badania podają, że około 44% tej ilości wydaliło się w postaci siarczanu butylu, a około 30% w postaci glukuronidu butylu, pozostała ilość została wydalona w postaci mocznika (*DiVincenzo*, *Hamilton* 1979). *Carlson* (1994) w badaniach na szczurach po podaniu dootrzewnowym butan-1-olu w dawce 810 mg/kg mc. wykazał powstawanie w wątrobie takich estrów butylowych kwasów tłuszczowych, jak: palmitynowy, stearynowy i oleinowy (*Carlson* 1994).

Monitoring biologiczny

Kawai i in. (1997) na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach oraz badań przeprowadzonych wśród pracowników narażonych zawodowo na butan-1-ol zaproponowali oznaczanie tej substancji w moczu jako markera monitoringu biologicznego. W pierwszym badaniu narażali samice szczura Wistar na butan-1-ol o stężeniach: 154 mg/m^3, 308 mg/m^3 lub 616 mg/m^3 (50 ppm, 100 ppm lub 200 ppm) przez 8 h, a po zakończonej ekspozycji zbierali mocz zwierząt przez 16 h. Ilość butan-1-olu w moczu wzrastała liniowo wraz ze wzrostem stężenia tego związku w powietrzu. Wolny butan-1-ol w moczu szczurów narażanych 154 mg/m^3 stanowił jedynie 8% całkowitego butan-1-olu (oznaczonego po kwaśnej hydrolizie moczu), a w przypadku dwóch wyższych stężeń odpowiednio 35% i 40%. Dlatego też uznano oznaczanie całkowitego stężenia butan-1-olu w moczu po uprzedniej kwaśnej hydrolizie (*Kawai* i in. 1997).

W drugim badaniu autorzy pobrali mocz od 11 pracowników, którzy pracowali w narażeniu na butan-1-ol, po zakończeniu zmiany roboczej. Stężenie butan-1-olu w powietrzu, zmierzone za pomocą dozymetrii indywidualnej, wynosiło średnio 4,62 mg/m^3 (1,5 ppm), a stężenie związku w moczu – 208 ng/ml (228 ng/mg kreatyniny). Jedynie po zastosowaniu kwaśnej hydrolizy stwierdzano obecność butan-1-olu w moczu pracowników. W grupie kontrolnej (pracownicy biurowi, 10 osób) oznaczone stężenia butan-1-olu (po kwaśnej hydrolizie) wynosiły średnio 25 ng/ml (12 ng/mg kreatyniny). Dowodzi to, że u osób narażanych zawodowo na butan-1-ol stężenia tego związku w moczu są istotnie wyższe niż u osób nienarażonych (*Kawai* i in. 1997).

DFG w uzasadnieniu dotyczącym zaproponowania wartości DSB dla butan-1-olu podaje wyniki badania *Lewaltera* (1998), w którym oznaczano stężenia tego związku w moczu u 281 pracowników narażonych zawodowo na butan-1-ol bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej, jak i po 16 h od jej zakończenia. W badaniu uzyskano zależność liniową pomiędzy stężeniem butan-1-olu w powietrzu środowiska pracy a stężeniem tego związku w moczu (*Lewalter* 1998, cyt. za DFG 2012a).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie drażniące butan-1-olu, podobnie jak innych izomerów alkoholu butylowego, wynika z jego właściwości fizykochemicznych i jest najprawdopodobniej skutkiem niekowalencyjnych interakcji z receptorami znajdującymi się na błonach śluzowych dróg oddechowych (*Alarie* i in. 1998; DFG 2012b; *Hansen*, *Nielsen* 1994). Te same właściwości umożliwiają interakcje z hydrofobowymi substancjami w błonach neuronalnych, czym można tłumaczyć działanie związku na OUN (DFG 2012b; *Fang* i in. 1997; *Frantik* i in. 1994). Badania nad mechanizmami neurotoksyczności butan-1-olu wskazują, że może on także wchodzić w interakcje z receptorami dla kwasu glutaminowego i kwasu γ-aminomasłowego (GABA). Wykazano w warunkach in vitro, że alkohol ten blokuje funkcjonowanie receptora NMDA dla kwasu glutaminowego, a nasila receptora GABA (*Segal* i in. 2020).

Nieznany jest natomiast mechanizm potencjalnej toksyczności rozwojowej butan-1-olu. Jedna z hipotez sugeruje podobieństwo do działania etanolu – wzmożony stres oksydacyjny i indukcję apoptozy w osteocytach, co może prowadzić do osteotoksyczności wyrażonej zmniejszeniem gęstości kości u płodów (*Segal* i in. 2020). Nie do końca wyjaśniony jest również mechanizm toksycznego działania butan-1-olu na układ nerwowy płodów, co zostało opisane przez *Balego* i *Lee* (2016). Autorzy wskazują na dwa potencjalne mechanizmy działania: interakcję z neuronalną cząsteczką adhezyjną L1CAM oraz z fosfolipazą D, co może skutkować m.in. inhibicją wzrostu neurytów czy obniżoną proliferacją astrocytów (*Bale*, *Lee* 2016).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Narażenie zawodowe na butan-1-ol jako jedyny czynnik chemiczny w środowisku pracy występuje bardzo rzadko i głównie dotyczy produkcji samego związku. Osoby pracujące w narażeniu na ten związek narażone są także na inne czynniki chemiczne – rozpuszczalniki organiczne. Działanie drażniące było stwierdzane u pracowników narażanych na butan-1-ol łącznie m.in. z etanolem i alkoholem diacetonowym (*Cogan*, *Grant* 1945; *Tabershaw* i in. 1944, cyt. za DFG 2012b).

U pracowników zajmujących się lakierowaniem pojazdów stwierdzano łączne narażenie na ten czynnik z ksylenami i etylobenzenem w stężeniach o zbliżonym rzędzie wielkości, odpowiednio: 3,7 mg/m^3 (1,2 ppm) dla butan-1-olu; 15 ÷ 51 mg/m^3 (3,4 ÷ 11,7 ppm) dla ksylenów oraz

32 mg/m^3 (7,5 ppm) dla etylobenzenu (*Angerer*, *Wulf* 1985). *Triebig* i in. (1992) podali, że lakiernicy są narażeni łącznie z butan-1-olem na wiele innych substancji, w tym: toluen, ksylen, etylobenzen, styren, aceton, metyloizobutyloketon, octan etylu i octan butylu, heptan oraz dekan (*Triebig* i in. 1992). Łączne narażenie na toluen i ksyleny stwierdzono również przy produkcji farb (*Bleecker* i in. 1991; *Murata* i in. 1991). W powyższych pracach opisane skutki narażenia obejmowały działanie drażniące oraz działanie toksyczne na OUN.

Działanie łączne butan-1-olu badano także na zwierzętach doświadczalnych. *Jajte* i in. (2003) narażali przez 3 miesiące samce szczura Wistar Imp:DAK (po 6 zwierząt w grupie) inhalacyjnie (5 h/dzień, 5 dni/tydzień) na butan-1-ol o stężeniu 320 mg/m^3. Druga grupa zwierząt przebywała przez ten sam okres w komorach inhalacyjnych bez narażenia na substancje chemiczne, a w ostatnich 3 dniach otrzymywała dożołądkowo etanol w dawce 2,5 g/kg co 12 h. Ostatnia grupa badana była narażana inhalacyjnie (5 h/dzień, 5 dni/tydzień) na butan-1-ol o stężeniu 320 mg/m^3, dodatkowo przez 3 ostatnie dni narażenia otrzymywała dożołądkowo etanol w dawce 2,5 g/kg co 12 h. Łączne narażenie na oba alkohole wywołało istotnie większą peroksydację lipidów i niższą aktywność transferazy *S*-glutationowej w wątrobie oraz obniżenie poziomu antyoksydacyjnego w surowicy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (*Jajte* i in. 2003).

Korsak i in. (1993) oceniali koordynację ruchową samców szczurów Wistar Imp:DAK po jednoczesnym 4-godzinnym jednorazowym narażeniu na butan-1-ol i *m*-ksylen (stosunek objętościowy 1: 1). Wartość EC_{50} (mediana stężenia powodującego zaburzenia koordynacji ruchowej u 50% szczurów) dla mieszaniny została oszacowana na poziomie 3080 ppm (wartości dla butan-1-olu i ksylenu odpowiednio: 6530 ppm oraz 1980 ppm). Autorzy zasugerowali, że działanie łączne butan-1-olu i *m*-ksylenu na koordynację ruchową zwierząt jest mniej niż addytywne (*Korsak* i in. 1993). Mieszanina tych dwóch substancji spowodowała obniżenie częstości oddechów myszy Balb/C w bardzo podobnym stopniu, jak po samym butan-1-olu, co podobnie jak w przypadku szczurów sugeruje mniej niż addytywne działanie obu substancji (*Korsak* i in. 1993).

W kolejnym badaniu narażano samce szczurów Wistar Imp:DAK inhalacyjnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 3 miesiące) na mieszaninę składającą się z 50 ppm butan-1-olu i 50 ppm *m*-ksylenu lub ze 100 ppm każdej z tych substancji. Wyniki tego badania potwierdzają mniej niż addytywne działanie badanej mieszaniny. Nie stwierdzono różnic w osobnym i łącznym działaniu obu substancji na parametry hematologiczne. W obu przypadkach stwierdzono podobne obniżenie stężenia hemoglobiny, jak i liczby erytrocytów. Zaburzenia koordynacji ruchowej po narażeniu na mieszaninę o stężeniach 100 ppm + 100 ppm były identyczne, tak jak te po narażeniu na sam butan-1-ol o stężeniu 100 ppm. Zwiększona wrażliwość na ból u zwierząt była stwierdzana tylko po narażeniu na ksylen o stężeniach 50 ppm lub 100 ppm, nie odnotowano różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej przy narażeniu na butan-1-ol oraz przy łącznym narażeniu na obie substancje (*Korsak* i in. 1994).

Interakcje między butan-1-olem a *m*-ksylenem zbadano również na poziomie losów w ustroju u samców szczura Wistar Imp:DAK narażanych inhalacyjnie na 100 ppm butan-1-olu, 100 ppm *m*-ksylenu lub 100 ppm + 100 ppm obu substancji przez 1 ÷ 7 h. Uzyskano podobne stężenia obu substancji we krwi zwierząt niezależnie od ich narażenia łącznego (*Świercz* i in. 1995).

W dostępnej literaturze znaleźć można także badania dotyczące łącznego działania butan-1-olu z octanem 1-butylu. Samce szczura Wistar Imp:DAK narażano na pary obu związków, oddzielnie i razem w stosunku objętościowym 1: 1 przez 4 h. Wartość EC_{50} (mediana stężenia powodującego zaburzenia koordynacji ruchowej u 50% szczurów) wynosiła dla mieszaniny 10 672 ppm (wartości dla butan-1-olu i octanu 1-butylu odpowiednio 7559 ppm oraz 8339 ppm). We wszystkich procedurach narażania obserwowano zaburzenia koordynacji ruchowej i obniżoną wrażliwość na ból. Wyniki uzyskane dla mieszaniny wskazują na działanie addytywne obu substancji (*Korsak*, *Rydzyński* 1994). U myszy Balb/C narażenie na mieszaninę butan-1-olu i octanu 1-butylu spowodowało obniżenie częstości oddechów zwierząt. Skutek ten po 1 min był podobny do skutku narażenia na sam butan-1-ol, a po 6 min – do skutku wywoływanego przez octan 1-butylu (*Korsak*, *Rydzyński* 1994).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOSCI NARAŻENIA

Brak jest danych pozwalających na ocenę zależności skutku toksycznego od stężenia butan-1-olu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Zależność skutków toksycznych butan-1-olu u zwierząt doświadczalnych (w zależności od dawki/stężenia) przedstawiono w tabeli 3. W tabelach 4 i 5 przedstawiono dane dotyczące zmian rozwojowych po narażeniu na butan-1-ol. Uzyskane w tych badaniach wartości NOAEL/NOAEC oraz LOAEC/LOAEL zestawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Wartości NOAEL/NOAEC oraz LOAEC/LOAEL ustalone w badaniach na zwierzętach doświadczalnych
Table 8. NOAEL/NOAEC and LOAEC/LOAEL values developed in laboratory animals studies

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEC/ NOAEL	Wartość LOAEC/LOAEL	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczur Wistar Imp:DAK, ♂, 12/grupę	6 h/dzień, 5 dni/tyg., 3 miesiące	154 mg/m^3 (50 ppm)	308 mg/m^3 (100 ppm) zaburzenia w koordynacji ruchów ↑ liczby leukocytów	*Korsak* i in. 1994
Szczur Sprague-Dawley, ♀, 15 ÷ 20/grupę	7 h/dzień GD 1–19	dla matek: 10 780 mg/m^3 (3500 ppm)	dla płodów: 10 780 mg/m^3 (3500 ppm) ↑ częstości wad szkieletowych	*Nelson* i in. 1989a
			dla matek: 18 480 mg/m^3 (6000 ppm) ↓ spożycia paszy	
Szczur Sprague-Dawley, ♀, 15/grupę	7 h/dzień GD 1–19	18 480 mg/m^3 (6000 ppm)	–	*Nelson* i in. 1989b
Szczur Sprague-Dawley, ♂, 18/grupę	7 h/dzień, 7 dni/tyg., 6 tygodni przed parowaniem	18 480 mg/m^3 (6000 ppm)	–	*Nelson* i in. 1989b
Kawia domowa, 3/grupę	4 h/dzień, 6 dni/tyg., 65 dni	–	308 mg/m^3 (100 ppm) ↓ liczby erytrocytów ↓ hemoglobiny zmiany histopatologiczne w wątrobie i nerkach	*Smyth*, *Smyth* 1928
Narażenie drogą pokarmową				
Szczur Sprague-Dawley, ♂,♀, 30/grupę	dożołądkowo, 13 tygodni	125 mg/kg mc.	500 mg/kg mc. niezborność ruchów ↓ aktywności zwierząt	DFG 2012b; OECD 2001
Szczur Wistar Imp:DAK, ♀, 11 ÷ 17/grupę	z wodą do picia, 8 tygodni przed kojarzeniem, w trakcie kojarzenia i ciąży	dla matek: 5000 mg/kg mc.	dla płodów: 300 mg/kg mc. ↑ częstości zmian rozwojowych	*Sitarek* i in. 1994
Szczur Sprague-Dawley, ♀, 20/grupę	z wodą do picia w trakcie ciąży	dla matek i płodów: 1452 mg/kg mc.	dla matek: 5654 mg/kg mc. ↓ spożycia paszy i wody ↓ przyrostu masy ciała	*Ema* i in. 2005
			dla płodów: 5654 mg/kg mc. ↑ częstości zmian rozwojowych	

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
↓ – zmniejszenie.
↑ – zwiększenie.
GD – dzień ciąży.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.), obowiązująca wartość NDS dla butan-1-olu wynosi obecnie 50 mg/m^3, a wartość NDSCh – 150 mg/m^3. Istniejące wartości normatywów higienicznych butan-1-olu w innych państwach przedstawiono w tabeli 9.

Obowiązujące wartości NDS dla butan-1-olu w wielu krajach wynoszą 10 ÷ 310 mg/m^3, a wartości NDSCh – 90 ÷ 600 mg/m^3. W niektórych krajach (tj.: Australia, Japonia, Norwegia) obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego NDSP, która nie może być przekroczona w żadnym momencie narażenia (GESTIS 2023).

W USA ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) ustaliła wartość TLV-TWA na poziomie 20 ppm = 61 mg/m^3 (ACGIH 2022), a OSHA (Occupational Safety and Health Administration) na poziomie 100 ppm = 308 mg/m^3. Natomiast NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) ustalił jedynie wartość pułapową wynoszącą 50 ppm = 154 mg/m^3 (GESTIS online 2023). Podstawą wartości TLV-TWA (20 ppm) ustaloną przez ACGIH było działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe stwierdzone u ludzi narażonych zawodowo na butan-1-ol (*Hempel-Jørgensen* i in. 1998; 1999; *Nelson* i in. 1943, cyt. za DFG 2012b; *Sterner* i in. 1949). Wartość ta ma chronić pracowników przed działaniem drażniącym na oczy, gdyż zabezpieczy przed osiągnięciem w powietrzu środowiska pracy stężenia butan-1-olu powyżej 100 ppm, które uznano za stężenie progowe dla tego działania. Pomimo że butan-1-ol wchłania się przez skórę, ACGIH uznała, że droga ta nie jest tak samo istotna, jak droga inhalacyjna, i nie oznaczyła butan-1-olu adnotacją „skóra" (ACGIH 2022).

Tabela 9. Normatywy higieniczne butan-1-olu w wybranych państwach (ACGIH 2022; GESTIS 2023)
Table 9. Occupational exposure limits for butan-1-ol set in various countries (ACGIH 2022; GESTIS 2023)

Państwo	Wartość NDS, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSP, mg/m^3 (ppm)
Australia			152 (50)
Austria	150 (50)	600 (200)	
Belgia	62 (20)		
Chiny	100 (33)		
Finlandia	150 (50)	230 (75)	
Francja		150 (50)	
Hiszpania	61 (20)	154 (50)	
Irlandia	62 (20)		
Japonia			150 (50)
Kanada (Ontario)	62 (20)		
Kanada (Quebec)			152 (50)
Korea Płd.	62 (20)		
Łotwa	10 (3,2)		
Niemcy	310 (100)	310 (100)	
Norwegia			75 (25)
Polska	50 (16)	150 (32)	
Rumunia	100 (33)	200 (66)	
Szwajcaria	310 (100)	310 (100)	
USA (ACGIH)	61 (20)		
USA (NIOSH)			150 (50)
USA (OSHA)	300 (100)		
Węgry	45 (14)	90 (29)	
Wielka Brytania		154 (50)	

W Niemczech DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft; ang. German Research Foundation) ustaliła wartość normatywu MAK dla butan-1-olu na poziomie 310 mg/m^3 (100 ppm). Podstawę do ustalenia tej wartości stanowiła praca *Sternera* i in. (1949), w której przy tym stężeniu pracownicy narażeni na butan-1-ol nie zgłaszali jakichkolwiek objawów działania związku. DFG uznała, że przy tym stężeniu nie można spodziewać się działania drażniącego na oczy i innych skutków toksyczności (DFG 2012b). Dodatkowo ustanowiono wartości dla dopuszczalnego stężenia biologicznego: 10 mg butan-1-olu/g kreatyniny w moczu pobieranym na koniec zmiany roboczej oraz 2 mg butan-1-olu/g kreatyniny w moczu na początku kolejnej zmiany. Oznaczenie butanolu w moczu należy przeprowadzić po kwaśnej hydrolizie (DFG 2012a).

We Francji ANSES (L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ang. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety) po przeanalizowaniu danych na temat skutków działania butan-1-olu u ludzi i zwierząt nie zidentyfikowała specyficznych skutków długoterminowego narażenia na ten związek, dlatego też nie zaproponowała wartości OEL. Aby chronić pracowników przed ostrymi skutkami drażniącymi na oczy i układ oddechowy, zaleciła obniżenie wartości STEL wynoszącej 150 mg/m^3 do 100 mg/m^3. Podstawą nowej wartości, podobnie jak w przypadku DFG, były badania *Sternera* i in. (1949). Eksperci ANSES uznali stężenie 100 ppm za wartość LOAEL. Przyjmując współczynnik równy 3, związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast NOAEL, uzyskali wartość 33,3 ppm, czyli 101 mg/m^3, co zostało zaokrąglone do 100 mg/m^3 (ANSES 2015).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Do wyznaczenia wartości NDS można podejść w trojaki sposób, tj.: (1) wykorzystując dane z obserwacji u ludzi, (2) dane z doświadczeń wykonanych na zwierzętach lub (3) wyznaczoną dla myszy wartość RD_{50}.

(1) Obserwacje skutków toksycznego działania związku u ludzi pochodzą z lat 40. XX wieku (*Nelson* i in. 1943; *Tabershaw* i in. 1944, cyt. za DFG 2012b). Dane te dotyczą ekspozycji zawodowej na butan-1-ol w znacznie niższych stężeniach w porównaniu z badaniami eksperymentalnymi wykonanymi na zwierzętach (rząd wielkości). Dlatego też za podstawę do zaproponowania wartości NDS dla butan-1-olu przyjęto wyniki 10-letniego badania *Sternera* i in. (1949), (około 100 osób pracujących w narażeniu na butan-1-ol). Przy stężeniu badanego związku w powietrzu środowiska pracy wynoszącym 308 mg/m^3 (100 ppm) nie odnotowywano działania drażniącego, które występowało przy stężeniach powyżej 616 mg/m^3 (200 ppm). W trakcie 10 lat u robotników nie stwierdzono zmian w RTG klatki piersiowej (m.in. w płucach) ani zmian w morfologii krwi. Pracownicy nie zgłaszali również subiektywnych objawów wskazujących na inne szkodliwe działania związku. Uznano zatem stężenie 308 mg/m^3 za wartość NOAEC dla przewlekłej toksyczności butan-1-olu u ludzi.

Obliczenia wartości NDS dokonano na podstawie wzoru:

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E}$$

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 1$, badania 10-letnie,
- $D = 1$, do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEC,
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny, brak danych z ostatnich lat na temat toksyczności u ludzi.

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru obliczono wartość NDS dla butan-1-olu:

$$\mathrm{NDS} = \frac{308\ \mathrm{mg/m^3}}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2} = 77\ \mathrm{mg/m^3}\ (24{,}6\ \mathrm{ppm})$$

(2) W badaniach eksperymentalnych zwierzęta (szczury i myszy) narażano inhalacyjnie na bardzo wysokie stężenie butan-1-olu, rzędu kilku tysięcy mg/m^3 (m.in. *Korsak* i in. 1993; *Nelson* i in. 1989a; 1989b). Na uwagę zasługuje także fakt, że prace te pochodziły z lat 80. i 90. XX wieku. W badaniach toksyczności podprzewlekłej (3 mies.) przeprowadzonej przez *Korsaka* i in. (1994) zastosowano stężenia butan-1-olu wynoszące 154 mg/m^3 i 308 mg/m^3 (50 ppm i 100 ppm). Za wartość NOAEC można przyjąć stężenie 154 mg/m^3, natomiast za wartość LOAEC

– 308 mg/m^3 (obserwowano działanie neurotoksyczne na podstawie testów behawioralnych). Do obliczenia wartości NDS wykorzystano wartość NOAEC:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E}$$

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 1$, badanie 3-miesięczne w przypadku związku działającego drażniąco można uznać za narażenie długoterminowe,
- $D = 1$, do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEC,
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny, zastosowane stężenia w badaniu są o rząd wielkości niższe niż w innych eksperymentach wcześniej wykonywanych na zwierzętach.

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru obliczono wartość NDS dla butan-1-olu:

$$\text{NDS} = \frac{154\ \text{mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = 38{,}5\ \text{mg/m}^3\ (12{,}3\ \text{ppm})$$

(3) Ze względu na działanie drażniące butan-1-olu wyznaczenie wartości NDS można oprzeć na wartościach RD_{50} uzyskanych w badaniach na myszach, przyjmując za wartość NDS zakres 1/10 ÷ 1/100 wartości RD_{50}. Do wyznaczenia wartości NDS wybrano najniższą wartość RD_{50} uzyskaną w badaniach na myszach, tj. 3905 mg/m^3 (1268 ppm), (*de Ceaurriz* i in. 1981). Do obliczenia NDS dla butan-1-olu zaproponowano 1/70 tej wartości:

$$\text{NDS} = \frac{3905\ \text{mg/m}^3}{70} = 55{,}8\ \text{mg/m}^3\ (17{,}9\ \text{ppm})$$

Uwzględniając wszystkie powyższe możliwości wyliczenia wartości NDS, proponuje się pozostawienie obowiązującej obecnie wartości normatywu dla butan-1-olu na poziomie dotychczas obowiązującej wartości 50 mg/m^3 (16 ppm). Dodatkowo proponuje się obniżenie wartości chwilowej NDSCh z 150 mg/m^3 do wartości 100 mg/m^3 oraz dodanie adnotacji „I" – substancja o działaniu drażniącym. Ponieważ wchłanianie butan-1-olu przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową, proponuje się wprowadzić adnotację „skóra" – wchłanianie przez skórę czystego butan-1-olu wynosiło średnio 4,3% (2,2 ÷ 9,4%) dawki podanej (*Boman*, *Maibach* 2000), natomiast w badaniu w warunkach in vitro średnie przenikanie butan-1-olu wyniosło 318,6 µg/cm^2/h (*Jacobs*, *Phanprasit* 1993).

Za podstawę wyprowadzenia wartości DSB uznano wyniki badań *Kawai* i in. (1997) oraz *Lewaltera* (1998), w których biomarkerem narażenia na butan-1-ol jest stężenie tego związku w moczu (rozdział „Monitoring biologiczny"). Wykorzystując dane zebrane przez DFG (2012a) dotyczące korelacji 95. percentyla stężenia butan-1-olu w moczu po zakończeniu zmiany roboczej ze stężeniem związku w powietrzu wyznaczono krzywą regresji o wzorze:

$$C_m = 160{,}97 + 103{,}29 \cdot C_p$$

gdzie:

- C_m – stężenie butan-1-olu w moczu (µg/g kreatyniny),
- C_p – stężenie butan-1-olu w powietrzu (w ppm).

Po podstawieniu za C_p wartości NDS równej 16 ppm uzyskano wartość C_m równą 1813 µg/g kreatyniny. Proponuje się przyjąć wartość DSB dla buta-1-olu na poziomie 1,8 mg butan-1-olu/g kreatyniny w moczu pracowników pobranym po zakończeniu zmiany roboczej. Butan-1-ol należy oznaczać po zastosowaniu kwaśnej hydrolizy moczu.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022). Guide to occupational exposure limit values. Cincinnati, Ohio, USA.

Alarie Y., Schaper M., Nielsen G.D. i in. (1998). Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. Arch. Toxicol. 72, 125–140.

Albano E., Tomasi A., Persson J.O. i in. (1991). Role of ethanol-inducible cytochrome P450 (P450IIE1) in catalysing the free radical activation of aliphatic alcohols. Biochem. Pharmacol. 41, 1895–1902. DOI: 10.1016/0006-2952(91)90129-s.

Angerer J., Wulf H. (1985). Occupational chronic exposure to organic solvents. XI. Alkylbenzene exposure of varnish workers: effects on hematopoetic system. Int. Arch. Occup. Environ. Health 56, 307–321. DOI: 10.1007/BF00405272.

ANSES, L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2015). Collective expert appraisal: summary and conclusions regarding the "expert appraisal for recommending occupational exposure limits for chemical agents". Assessment of health effects and methods for the measurement of exposure levels in workplace atmospheres for butan-1-ol (CAS no. 71-36-3).

Astrand I., Ovrum P., Lindqvist T. i in. (1976). Exposure to butyl alcohol: uptake and distribution in man. Scand. J. Work Environ. Health 2, 165–175.

Bale A.S., Lee J.S. (2016). An overview of butanol-induced developmental neurotoxicity and the potential mechanisms related to these observed effects. Neurotoxicol. Teratol. 253, 33–40.

Bleecker M.L., Bolla K.I., Agnew J. i in. (1991). Dose-related subclinical neurobehavioral effects of chronic exposure to low levels of organic solvents. Am. J. Ind. Med. 19, 715–728.

Boman A., Hagelthorn G., Magnusson K. (1995). Percutaneous absorption of organic solvents during intermittent exposure in guinea pigs. Acta Derm. Venereol. 75, 11114–11119. DOI: 10.2340/0001555575114119.

Boman A., Maibach H.I. (2000). Influence of evaporation and solvent mixtures on the absorption of toluene and n-butanol in human skin in vitro. Ann. Occup. Hyg. 44, 125–135. DOI: 10.1093/annhyg/44.2.125.

Boman A., Wahlberg J.E. (1989). Percutaneous absorption of 3 organic solvents in the guinea pig. Contact Dermatitis 21, 36–45. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1989.tb04682.x.

Bunc M., Pezdir T., Možina H. i in. (2006). Butanol ingestion in an airport hangar. Hum. Exp. Toxicol. 25, 195–197. DOI: 10.1191/0960327106ht607oa.

Cameron A.M., Zahlsen K., Haug E. i in. (1985). Circulating steroids in malerats following inhalation of n-alcohols. Arch. Toxicol. Suppl. 8, 422–424. DOI: 10.1007/978-3-642-69928-3_94.

Carlson G.P. (1994). Formation of esterified fatty acids in rats administered 1-butanol and 1-pentanol. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 86, 111–117.

Cogan D.G., Grant W.M. (1945). An unusual type of keratitis associated with exposure to nbutyl alcohol (butanol). Arch. Ophthalmol. 33, 106–109.

Connor T.H., Theiss J.C., Hanna H.A. i in. (1985). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. Toxicol. Lett. 25, 33–40.

Costa M.F.B., Costa M.A.F. (2002). [Occupational exposure to volatile organic compounds in the naval industry]. Quim. Nova 25, 384–386. DOI: 10.1590/S0100-40422002000300009.

Dantoft T.M., Skovbjerg S., Andersson L. i in. (2015). Inflammatory mediator profiling of n-butanol exposed upper airways in individuals with Multiple Chemical Sensitivity. PLOS One. 10, e0143534. DOI: 10.1371/journal.pone.0143534.

de Ceaurriz J., Desiles J.P., Bonnet P. i in. (1983). Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 67, 383–389. DOI: 10.1016/0041-008x(83)90322-8.

de Ceaurriz J.C., Micillino J.C., Bonnet P. i in. (1981). Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. Toxicol. Lett. 9, 137–143. DOI: 10.1016/0378-4274(81)90030-8.

DFG, Deutsche Forschungngemeinschaft (2012a). 1-Butanol (n-Butyl alcohol) [BAT Value Documentation, 2010]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.

DFG, Deutsche Forschungngemeinschaft (2012b). n-Butyl alcohol [MAK Value Documentation, 2003]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.

DiVincenzo G.D., Hamilton M.L. (1979). Fate of n-butanol in rats after oral administration and its uptake by dogs after inhalation or skin application. Toxicol. Appl. Pharmacol. 4, 317–325.

ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (2003). n-Butanol. ECETOC Joint Assessment of Commodity Chemicals (JACC) programme No. 41.

ECHA, European Chemicals Agency (2023). Butan-1-ol – Brief profile. https://echa.europa.eu/pl/brief-profile/-/briefprofile/100.000.683 [dostęp: 10.07.2023].

ECHA, European Chemicals Agency – Registration Dossier (2023). Butan-1-ol. https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/15322/7/11/1 [dostęp: 10.07.2023].

Ema M., Hara H., Matsumoto M. i in. (2005). Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. Food Chem. Toxicol. 43, 325–331.

Fang Z., Ionescu P., Chortkoff B.S. i in. (1997). Anesthetic potencies of n-alkanols: results of additivity and solubility studies suggest a mechanism of action similar to that for

conventional inhaled anesthetics. Anesth. Analg. 84, 1042–1048.

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. DOI: 10.1002/ajim.4700170507.

Frantík E., Hornychová M., Horváth M. (1994). Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. Environ. Res. 66, 173–185.

GESTIS Database on hazardous substances (2023). IFA (Institute for Occupational Safety and Health of German Social Accident Insurance). https://gestis-database.dguv.de/data?name=012650 [dostęp: 10.07.2023].

GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2023). Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN [materiały niepublikowane].

Guy R.H., Potts R.O. (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am. J. Ind. Med. 23, 711–719. DOI: 10.1002/ajim.4700230505.

Hansen L.F., Nielsen G.D. (1994). Sensory irritation, pulmonary irritation and structure-activity relationships of alcohols. Toxicology 88, 81–99. DOI: 10.1016/0300-483x(94)90112-0.

Hempel-Jørgensen A., Kjaergaard S.K., Môlhave L. i in. (1999). Time course of sensory eye irritation in humans exposed to N-butanol and 1-octene. Arch. Environ. Health 54, 86−94. DOI: 10.1080/00039899909602241.

Hempel-Jørgensen A., Kjaergaard S.K., Môlhave L. (1998). Cytological changes and conjunctival hyperemia in relation to sensory eye irritation. Int. Arch. Occup. Environ. Health 71, 225–235. DOI: 10.1007/s004200050274.

Herzog H., Seitz R.J., Tellmann L. i in. (1994). Pharmacokinetics and radiation dose of oxygen-15 labelled butanol in rCBF studies in humans. Eur. J. Nucl. Med. 21, 138–143. DOI: 10.1007/BF00175761.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1987). Butanols – four isomers: 1butanol, 2-butanol, tert-butanol, isobutanol. Environmental Health Criteria 65. WHO, Genewa.

Jacobs R.R., Phanprasit W. (1993). An in vitro comparison of the permeation of chemicals in vapor and liquid phase through pig skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 54, 569–575. DOI: 10.1080/15298669391355071.

Jajte J., Stetkiewicz J., Wrońska-Nofer T. (2003). Oxidative status evaluated in rats exposed to 1-butanol and ethanol. Acta Toxicol. 11, 113–117.

Jenner P.M., Hagan E.C., Taylor J.M. i in. (1964). Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity. Food Cosmet. Toxicol. 2, 327–343.

Jung R., Engelhart G., Herbolt B. i in. (1992). Collaborative study of mutagenicity with Salmonella typhimurium TA102. Mutat. Res. 278, 265–270.

Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y. (1980). Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 41, 451–455. DOI: 10.1080/15298668091425022.

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. DOI: 10.1136/oem.51.1.68.

Kawai T., Okada Y., Odachi T. i in. (1997). Monitoring of occupational exposure to 1-butanol by diffusive sampling and urinalysis. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 69, 266–272. DOI: 10.1007/s004200050146.

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

Korsak Z., Świercz R., Jędrychowski R. (1993). Effects of acute combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene. Pol. J. Occup. Med. Environ. Health 6, 35–41.

Korsak Z., Wiśniewska-Knypl J., Świercz R. (1994). Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 7, 155–166.

Kristiansen U., Vinggaard A.M., Nielsen G.D. (1988). The effects of n-butanol vapour on respiratory rate and tidal volume. Arch. Toxicol. 61, 229–236. DOI: 10.1007/BF00316639.

Lahti A. (1980). Non-immunologic contact urticaria. Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.) 91, 1–49.

Lasne C., Gu Z.W., Venegas W. (1984). The in vitro micronucleus assay for detection of cytogenetic effects induced by mutagen-carcinogens: comparison with the in vitro sister-chromatid exchange assay. Mutat. Res. 130, 273–282. DOI: 10.1016/0165-1161(84)90103-1.

Lewalter J. (1998). Korrelationsdaten zwischen der 1-Butanol-Konzentration in der Luft und im Harn von Industriearbeitern. Unveröffentlichte Daten entsprechender arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen von 1990 bis 1998 der Ärztlichen Dienste der Bayer AG, Leverkusen [cyt. za: DFG 2012a].

MacGregor D.C., Schoenbaum E., Bigelow W.G. (1964). Acute toxicity studies on ethanol, propanol, and butanol. Can. J. Physiol. Pharmacol. 42, 689–696.

Maickel R.P., Nash Jr J.F. (1985). Differing effects of short-chain alcohols on body temperature and coordinated muscular activity in mice. Neuropharmacology 24, 83–89. DOI: 10.1016/0028-3908(85)90099-1.

Mansouri N., Haddad F., Fereidoni M. i in. (2016). Effect of n-butanol on chromosomal damage in mice bone marrow cells. Novelty Biomed. 4, 110–115.

McCann J., Choi E., Yamasaki E. i in. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 5135–5139.

McCreery M.J., Hunt W.A. (1978). Physico-chemical correlates of alcohol intoxication. Neuropharmacology 17, 451–461. DOI: 10.1016/0028-3908(78)90050-3.

Müller W., Engelhart G., Herbold B. i in. (1993). Evaluation of mutagenicity testing with Salmonella typhimurium TA102 in three different laboratories. Environ. Health Perspect. 101, 33–36. DOI: 10.1289/ehp.101-1521147.

Murata K., Araki S., Yokoyama S. i in. (1991). Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to mixed organic solvents. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63, 335–340. DOI: 10.1007/BF00381584.

Nakamura S.I., Oda Y., Shimada T. i in. (1987). SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. Mutat. Res. 192, 239–246.

Nelson K.W., Ege Jr J.F., Ross M. i in. (1943). Sensory response to certainindustrial solvent vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25, 282–285 [cyt. za: DGF 2012].

Nelson B.K., Brightwell W.S., Khan A. i in. (1989a). Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. Fundam. Appl. Toxicol. 12, 469–479. DOI: 10.1016/0272-0590(89)90021-3.

Nelson B.K., Brightwell W.S., Robertson S.K. i in. (1989b). Behavioral teratology investigation of 1-butanol in rats. Neurotoxicol. Teratol. 11, 313–315. DOI: 10.1016/0892-0362(89)90074-3.

Obe G., Ristow H. (1977). Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. Mutat. Res. 56, 211–213.

OECD, Organisation for Economic Cooperation and Development (2001). SIDS – Screening Information Dataset n-Butyl alcohol.

Plapp B.V., Leidal K.G., Murch B.P. i in. (2015). Contribution of liver alcohol dehydrogenase to metabolism of alcohols in rats. Chem. Biol. Interact. 234, 85–95.

PubChem online (2023). 1-Butanol. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/263 [dostęp: 10.07.2023].

Purchase I.F. (1969). Studies in Kaffircorn malting and brewing. XXII. The acute toxicity of some fusel oils found in Bantu beer. S. Afr. Med. J. 43, 795–798.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286 ze zm.

Rozporządzenie Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 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. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 ze zm.

SEC (2018). Substance Evaluation Conclusion document for butan-1-ol (EC No 200-751-6). Ministry of Human Capacities, Hungary.

Segal D., Bale A.S., Phillips L.J. i in. (2020). Issues in assessing the health risks of n-butanol. J. Appl. Toxicol. 40, 72–86.

Sitarek K., Berlińska B., Barański B. (1994). Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 7, 365–370.

Smyth H.F., Smyth Jr H.F. (1928). Inhalation experiments with certain lacquer solvents. J. Ind. Hyg. 10, 261–271 [cyt. za: DFG 2012b].

Sterner J.H., Crouch H.C., Brockmyre H.F. (1949). A ten-year study of butyl alcohol exposure. Am. Ind. Hyg. Assoc. Q. 10, 53–59.

Świercz R., *Korsak Z.*, *Rydzyński K.* (1995). Kinetics of n-butyl alcohol and m-xylene in blood during single and combined inhalation exposure in rats. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 8, 361–365.

Tabershaw I.R., Fahy J.P,. Skinner J.B. (1944). Industrial exposure to butanol. J. Ind. Hyg. Toxicol. 26, 328–330 [cyt. za: DFG 2012b].

Trakulsrichai S., Boonyok N., Tansuwannarat P. (2021). Poisoning of butanol-containing products: clinical characteristics and outcomes. Int. J. Gen. Med. 14, 6001–6008.

Triebig G., Schaller K.H., Weltle D. (1992). Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. Int. Arch. Occup. Environ. Health 64, 353–359.

Tucek M., Tenglerová J., Kollárová B. i in. (2002). Effect of acrylate chemistry on human health. Int. Arch. Occup. Environ. Health 75 Suppl., S67−S72.

Videla L.A., Fernandez V., de Marinis A. i in. (1982). Liver lipoperoxidative pressure and glutathione status following acetaldehyde and aliphatic alcohols pretreatments in the rat. Biochem. Biophys. Res. Commun. 104, 965–970. DOI: 10.1016/0006-291x(82)91343-2.

Wallgren H. (1960). Relative intoxicating effects on rats of ethyl, propyl and butyl alcohols. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.) 16, 217–222. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1960.tb01205.x.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki oczu.
Badania pomocnicze: brak zaleceń.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki oczu.
Badania pomocnicze: brak zaleceń.
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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na butan-1-ol.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Nie określono przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia w narażeniu na butan-1-ol.

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.