

mgr DOBROŚŁAWA GRADECKA
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Eter *tert*-butylometylowy

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 180 mg/m³

NDSCh: 270 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 5.06.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005

Słowa kluczowe: eter *tert*-butylometylowy, NDS, NDSCh.

Key words: methyl tertiary-butyl ether, MTBE, MAC-values.

Eter *tert*-butylometylowy (MTBE) jest bezbarwną cieczą o nieprzyjemnym zapachu eteru stosowaną głównie w przemyśle petrochemicznym jako składnik benzyn podwyższający liczbę oktanów, a także w niektórych procedurach medycznych, np. do rozpuszczania kamieni żółciowych oraz w reakcjach i analizach chemicznych jako np. rozpuszczalnik w reakcjach polimeryzacji i eluent do chromatografii. Eter *tert*-butylometylowy ulega szybkiemu wchłanianiu z dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i krwi, a nieco wolniej wchłania się przez skórę. Związek nie ulega kumulacji w organizmie, a jego większość jest wydalana w postaci niezmienionej, część może ulegać metabolizmowi i zostać wydalona w postaci innych związków: *tert*-butanolu, formaldehydu, kwasu mrówkowego i ditlenku węgla.

Eter *tert*-butylometylowy jest zaliczany do substancji skrajnie łatwopalnych - F, R11 i działających drażniąco (Xi) na skórę (R38).

U ludzi ostre narażenie na eter *tert*-butylometylowy o stężeniach nieprzekraczających 270 mg/m³ przez 3 h nie wywoływało żadnych poważnych zmian w stanie zdrowia. Podczas narażenia przewlekłego u pracowników narażanych na eter *tert*-butylometylowy o stężeniach 0,1 ÷ 98 mg/m³ oraz na inne substancje obecne w powietrzu środowiska pracy (brak danych na temat wielkości stężenia) obserwowano: podrażnienie oczu, błon śluzowych nosa, mdłości, bóle i zawroty głowy.

* Wartości NDS i NDSCh eteru *tert*-butylometylowego są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia eteru *tert*-butylometylowego w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04386:2009.

Eter *tert*-butylometylowy powoduje zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, które objawiają się stanami narkotycznymi, niezdolnością ruchową – ataksją, a także zaburzeniami oddychania. Ponadto eter działa drażniąco na: oczy, błony śluzowe dróg oddechowych i skórę. U myszy narażenie na pary eteru *tert*-butylometylowego o stężeniach nieprzekraczających 30 000 mg/m³ przez 1 h powodowało zależny od wielkości narażenia, spadek częstości oddychania. Wyliczona wartość RD₅₀ związku wynosi 16 600 mg/m³. Na podstawie danych z toksyczności ostrej (6 h) i długoterminowej (13 tygodni) narażania szczurów F-344 na pary eteru *tert*-butylometylowego największym nietoksycznym stężeniem związku było stężenie wynoszące 2860 mg/m³.

Eter *tert*-butylometylowy nie wykazuje działania mutagennego w komórkach bakterii i drożdży. Nie indukuje również efektów genotoksycznych w komórkach ssaków narażanych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Niektóre dane ujawniają słaby potencjał genotoksyczny eteru *tert*-butylometylowego w obecności frakcji S9.

Eter *tert*-butylometylowy działa rakotwórczo na zwierzęta. Związek indukował raka i gruczolaka nerek u samców szczurów F-344 narażanych na eter *tert*-butylometylowy o stężeniu 10 800 mg/m³ przez 105 tygodni oraz gruczolaka wątroby u samic myszy CD-1 narażanych na eter *tert*-butylometylowy o stężeniu 28 800 mg/m³ przez 18 miesięcy. Po podaniu dożołądkowym związku w dawce 250 lub 1000 mg/kg m.c. u samic szczurów Sprague-Dawley występował statystycznie istotny wzrost częstości białaczek i chłoniaków.

Eter *tert*-butylometylowy wykazywał stosunkowo niski potencjał embrio- i fetotoksyczny oraz niewielki wpływ na rozród zwierząt laboratoryjnych. U szczurów i królików narażanych na eter *tert*-butylometylowy drogą inhalacyjną o stężeniach nieprzekraczających 28 800 mg/m³ związek działał głównie neurotoksycznie na ciężarne samice, natomiast nie wpływał toksycznie na płody zwierząt. Embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie związku obserwowano u potomstwa samic myszy CD-1 narażanych na eter *tert*-butylometylowy o stężeniach 14 400 lub 28 800 mg/m³. Eter *tert*-butylometylowy o tych stężeniach powodował zmniejszenie liczby żywych implantacji w miocie, zmniejszenie odsetka męskich płodów oraz zmniejszenie masy ciała młodych i wzrost liczby rozszczepów podniebienia.

Do ustalenia wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) eteru *tert*-butylometylowego wzięto pod uwagę wartość RD₅₀ (dawka powodująca redukcję akcji oddechowej do 50% wartości należytnej) wyznaczoną u myszy na poziomie 16 600 mg/m³. Na podstawie wartości RD₅₀ wartość NDS eteru *tert*-butylometylowego mieści się w zakresie 166 ÷ 1660 mg/m³. Postanowiono przyjąć stężenie 180 mg/m³ eteru *tert*-butylometylowego za wartość NDS związku. Z uwagi na łagodne działanie drażniące związku, obserwowane u ochotników narażanych na eter *tert*-butylometylowy o stężeniu 270 mg/m³ przez 3 h, przyjęto za wartość NDSCh (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) związku stężenie 270 mg/m³. Normatyw oznakowano literą „I” (substancja o działaniu drażniącym).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

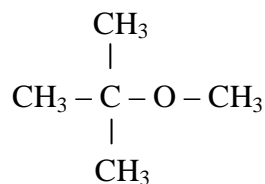
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka eteru *tert*-butylometylowego (ICSC 1998; IRIS 2001; RTECS 2009; ACGIH 2009; Rozporządzenie Parlamentu... 2008):

– wzór sumaryczny

C₅H₁₂O

– wzór strukturalny



– nazwa CAS

methyl tertiary-buthyl ether

– numer CAS

1634-04-4

– numer RTECS

KN5250000

– numer indeksowy

603-181-00-X

– numer WE

216-653-1

– synonimy:

eter 1,1-dimetyloetylo metylowy, eter *tert*-butylometylowy, eter *t*-butylo metylowy, MBE, eter metylo-1,1-dimetyloetylowy, eter metylo-*t*-butylowy, eter metylo *tert*-butylowy, eter (2-metylo-2-propylo) metylowy, 2-metoksy-2-metylopropan, MTBE, 2-metylo-2-metoksypropan i *tert*-butoksymetan

– klasyfikacja:

F, R11

Xi, R 38

F – produkt wysoce łatwopalny;

R11 – produkt wysoce łatwopalny;

Xi – produkt drażniący;

R38 – działa drażniąco na skórę.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne eteru *tert*-butylometylowego (ICSC 1998; ACGIH 2009):

– masa cząsteczkowa	88,17
– postać i wygląd	bezbarwna ciecz o nieprzyjemnym, silnym zapachu eteru
– gęstość (w temp. 20 °C)	0,7404 g/cm ³
– temperatura wrzenia	55,2 °C
– temperatura krzepnięcia	- 109 °C
– temperatura zapłonu	224 °C
– temperatura samozapłonu	460 °C
– granice wybuchowości (obj.% w powietrzu)	2,5 ÷ 15,1
– względna gęstość par (powietrze = 1)	3,1
– prężność par (w temp. 25 °C)	33,5 kPa
– próg zapachu (wg ACGIH 2000)	0,32 ÷ 0,47 mg/m ³
– współczynnik podziału oktanol/woda	log P _{ow} = 0,94
– współczynnik przeliczeniowy (w temp. 25 °C, ciśn. 760 mmHg):	1 ppm ≈ 3,57 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,28 ppm

– rozpuszczalność:

nie rozpuszcza się w roztworach kwasów, dość dobrze rozpuszcza się w wodzie (48 g/l w temp. 25 °C), dobrze rozpuszcza się w innych eterach i alkoholach, a także miesza się z benzyną.

Zastosowanie, produkcja, narażenie

Eter *tert*-butylometylowy (MTBE) powstaje w wyniku reakcji chemicznej metanolu i izobutenu. Jest stosowany przede wszystkim w przemyśle petrochemicznym jako składnik benzyn podwyższający liczbę oktanową (zwykle 5 ÷ 10%, choć stężenie MTBE w benzynie może dochodzić do 17%), (ACGIH 2009; IPCS 1998; CHEMINFO 2009; Toxicological... 1996). Ponadto jest wykorzystywany w niektórych procedurach medycznych, np. do rozpuszczania kamieni żółciowych oraz w reakcjach i analizach chemicznych jako np. rozpuszczalnik w reakcjach polimeryzacji czy eluent do chromatografii.

Narażenie zawodowe na MTBE jest związane głównie z jego produkcją, mieszaniami z benzyną oraz z transportem i dystrybucją (ACGIH 2009; CHEMINFO 2009).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W badaniach prowadzonych na trzynastu ochotnikach narażanych na pary eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) o stężeniach 0,9 ÷ 270 mg/m³ (0,25 ÷ 75 ppm) przez 1 ÷ 3 h obserwowano łagodne podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła oraz subiektywne objawy ze strony układu nerwowego (uczucie ciężkości głowy). Częstość występowania objawów była związana z wielkością narażenia i była znamienne większa dla 3 h narażenia na MTBE o stężeniu 270 mg/m³ (Riihimaki i in. 1996).

Żadnych objawów ostrego działania MTBE nie obserwowano u dziesięciu ochotników narażanych na związek o stężeniach: 18; 90 lub 180 mg/m³ (5; 25 lub 50 ppm) MTBE przez 2 h wykonujących dodatkowo lekkie ćwiczenia gimnastyczne (Johanson i in. 1995; Nihlen i in. 1998).

Także w innym badaniu nie zanotowano żadnego wpływu MTBE na stan zdrowia wolontariuszy (19 kobiet i 18 mężczyzn) narażanych na pary związku o stężeniu 5 mg/m³ (1,39 ppm) przez 1 h (Prah i in. 1994), z wyjątkiem dyskomfortu związanego z zapachem, na który uskarżały się głównie kobiety.

Wśród osób personelu medycznego, asystującego przy podawaniu MTBE podczas zabiegów rozpuszczania kamieni żółciowych, obserwowano takie skutki ostrego działania związku, jak: podrażnienie błon śluzowych nosa, mdłości, bóle i zawroty głowy. Nie ma danych na temat wielkości stężenia związku w powietrzu (CHEMINFO 2009; ACGIH 2009).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Narażenie drogą inhalacyjną

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat przewlekłego narażenia ludzi na czysty eter *tert*-butylometylowy (MTBE). Prace opisujące długoterminowe narażenie na MTBE dotyczą niejednorodnego narażenia zawodowego i zostały przedstawione w rozdziale: Działanie łączne.

Narażenie drogą pokarmową

Bóle i zawroty głowy, nudności oraz duszności odnotowano u członków rodzin osób narażonych na eter *tert*-butylometylowy (MTBE) o stężeniach 1260 ÷ 1610 µg/l w zanieczyszczonej wodzie, którą wykorzystywali w celach gospodarczych (pranie, zmywanie naczyń i kąpiel), ale nie konsumpcyjnych (Angle 1991).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Eter *tert*-butylometylowy (MTBE) powodował u zwierząt zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, które objawiały się stanami narkotycznymi, niezbornością ruchową (ataksja) i zaburzeniami oddychania. Ponadto eter działał drażniąco na oczy, błony śluzowe dróg oddechowych i skórę. Niezależnie od drogi podania MTBE jest uważany za związek o umiarkowanej toksyczności (ACGIH 2009).

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych MTBE u zwierząt przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek stężeń eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) powodujących padnięcia zwierząt dla niektórych gatunków zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ / LC ₅₀ ^a	Piśmiennictwo
Szczer	dożoładkowo	3800 mg/kg 3866 mg/kg	ECETOC 1997
	skóra	> 6800 mg/kg	ECETOC 1997
	inhalacyjna	85 000 mg/m ³ /4h ^a	ECETOC 1997
		120 300 mg/m ³ /4h ^a	ECETOC 1997
		142 000 mg/m ³ /4h ^a	ECETOC 1997
Mysz	dożylna	410 mg/kg	ECETOC 1997
	podskórna	4960 mg/kg	ECETOC 1997
Mysz	dożoładkowo	4000 mg/kg	ECETOC 1997
	inhalacyjna	141 g/m ³ /15min ^a	RTECS 2001
	podskórna	2670 mg/kg 1010 mg/kg	ECETOC 1997 ECETOC 1997

cd. tab. 1.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ / LC ₅₀ ^a	Piśmiennictwo
Królik	skóra	>10 000 mg/kg >10 200 mg/kg	ECETOC 1997 ECETOC 1997

^a LC₅₀ – statystycznie obliczona wartość stężenia substancji chemicznej w medium środowiskowym powodująca padnięcie 50% organizmów danej populacji w określonych warunkach.

Działanie drażniące na układ oddechowy

U myszy szczepu Swiss-Webster narażanych przez 1 h na pary eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) o stężeniach: 300; 1000; 3000; 10 000 lub 30 000 mg/m³ (4 samce/grupa) obserwowano, w zależności od wielkości stężenia, zmniejszenie częstości oddychania. Najmniejszym stężeniem związku wywołującym objawy działania drażniącego związku było stężenie 300 mg/m³. Narażenie na związek o takim stężeniu spowodowało 13-procentowy spadek częstości oddychania zwierząt. Na podstawie uzyskanych danych autorzy wyliczyli wartość RD₅₀ równą 16 600 mg/m³ (Tepper i in. 1994).

U szczurów szczepu Fisher-344 narażanych inhalacyjnie przez 6 h na MTBE o stężeniach: 2860; 14300 lub 28600 mg/m³ (800; 4000; 8000 ppm) obserwowano w badaniu sekcyjnym, po narażeniu na związek o największym i średnim stężeniu, przekrwienie płuc od lekkiego do umiarkowanego (Gill 1989).

Działanie drażniące na skórę

Badania prowadzone na królikach wykazały, że eter *tert*-butylometylowy (MTBE) ma umiarkowane działanie drażniące na skórę. Związek o objętości 0,5 ml pozostawiony na skórze zwierząt przez 24 lub 72 h wywoływał rumień oraz obrzęk o umiarkowanym nasileniu (IPCS 1998; ECETOC 1997).

Działanie drażniące na oko

Eter *tert*-butylometylowy (MTBE) ma umiarkowane działanie drażniące na oczy. Wkroplenie 0,05 lub 0,1 ml MTBE do worka spojówkowego królików powodowało niewielki obrzęk i przekrwienie spojówek, zgrubienie powiek oraz łzawienie w 24 h po wkropleniu związku. Obserwowane skutki utrzymywały się przez 3 dni (IPCS 1998; ECETOC 1997; ACGIH 2002).

MTBE powodował łzawienie oczu u szczurów szczepu Fisher-344 narażonych drogą inhalacyjną na MTBE o stężeniach 14 300 lub 28 600 mg/m³ (4000 lub 8000 ppm) przez 6 h (Gill 1989).

Narażenie zwierząt podczas zabiegów rozpuszczania kamieni żółciowych

U psów poddanych zabiegom rozpuszczania kamieni żółciowych obserwowano m.in.: wymioty, ślinotok, zapalenie dwunastnicy oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi (Allen i in. 1985).

U królików, którym podawano w dawce 1 ml/kg m. c. eter *tert*-butylometylowy (MTBE) przez 2 dni, obserwowano: wymioty, duszności oraz senność. W badaniu sekcyjnym u zwierząt wykryto zapalenie dróg żółciowych i zapalenie dwunastnicy. Nie stwierdzono znaczących zmian aktywności transaminaz i fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi zwierząt narażonych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (Tritapepe i in. 1989).

Działanie neurotoksyczne

U szczurów szczepu Fisher-344 (22/płeć/grupa) narażanych przez 6 h na eter *tert*-butylometylowy (MTBE) o stężeniach: 2860; 14 300 lub 28 600 mg/m³ (800; 4000; 8000 ppm) najmniejsze stężenie związku, po którym obserwowano jego neurotoksyczne działanie (ataksja, zaburzenia chodu) wynosiło 14 300 mg/m³. Po narażeniu na związek o stężeniu 28 600 mg/m³ objawy nasiliły się i obserwowano ponadto: trudności w oddychaniu, łzawienie, zmniejszenie napięcia mięśni, obniżenie temperatury ciała i porażenie tylnych kończyn. Wymienione skutki obserwowano w pierwszej godzinie po zakończeniu narażenia. Żadnych zaburzeń związanych z narażeniem na MTBE przez 6 h nie stwierdzono w 6. czy 24. h po zakończeniu narażenia (Gill 1989). Na podstawie wyników badania wyznaczono wartość NOAEL MTBE równą 2880 mg/m³.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Narażenie zwierząt na pary eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) głównie o dużych stężeniach powodowało wystąpienie objawów ze strony układu nerwowego (ataksję, chwiejny chód, zmniejszone napięcie mięśni) oraz podrażnienie błon śluzowych górnych odcinków dróg oddechowych. W badaniach podprzewlekłego i przewlekłego narażenia obserwowano również powiększenie masy niektórych narządów, np. nerek, wątroby i związane z tym zmiany stężenia określonych enzymów. Obserwowano również zmniejszenie spożycia paszy i redukcję przyrostu masy ciała (ECETOC 1997). Skutki toksycznego działania MTBE w narażeniu podprzewlekłym i przewlekłym przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki toksycznego działania eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) na zwierzęta laboratoryjne w narażeniu podprzewlekłym i przewlekłym

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie, mg/m ³	Droga podania	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy: B6C3F1, CD-1 (5 samic/grupa)	27 900	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 3 dni lub 21 dni	zmniejszona aktywność ruchowa, zaburzenia chodu, zmniejszone napięcie mięśni, wzmożone łzawienie; wzrost masy wątroby; podwyższenie stężenia cytochromu P450; bez zmian aktywności ALAT	Moser i in. 1996a, b
Szczury: Sprague-Dawley (10/płeć/grupa)	900 1800 3600	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 13 tygodni	3600 mg/m ³ – przejściowa narkoza; u samców istotny wzrost poziomu hemoglobiny; bez zmian histopatologicznych, parametrów hematologicznych i biochemicznych we krwi i w moczu; stężenia nieprzekraczające 3600 mg/m ³ nie wywołały znaczących skutków toksycznych; wartość NOAEL = 3600 mg/m ³	Greenough i in. 1980

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie, mg/m ³	Droga podania	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury: Fisher-344 Myszy: CD-1	7150, 14 300, 28 600	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 13 dni	14 300; 28 600 mg/m ³ – skutki neurotoksyczne u szczurów i myszy, u szczurów zwiększona masa wątroby, nerek i nadnerczy, brak zmian histologicznych w tkankach NOAEL (myszy) 14 300 mg/m ³ NOAEL (szczury) 7150 mg/m ³	<i>Dodd, Kintigh</i> 1989
Szczury Fisher-344 (25/płeć/grupa)	2860 14 300 28 600	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 13 tygodni	14 300 mg/m ³ – zmniejszone spożycie paszy, zmniejszony przyrost masy ciała, obniżona temperatura ciała, znamieny wzrost masy wątroby, nerek i nadnerczy 28 600 mg/m ³ – ataksja, upośledzenie aktywności ruchowej zwierząt, działanie drażniące na oko NOAEL = 2860 mg/m ³	<i>Dodd, Kintigh</i> 1989
Szczury Sprague-Dawley (20/płeć/grupa)	360 1080 3600 10 800	inhalacyjna	6 h/dzień 5 dni/tydz. 9 dni	360 mg/m ³ – bez skutków narażenia 1080; 3600 mg/m ³ – wzrost aktywności fosfatazy w osoczu u samic; 3600; 10 800 mg/m ³ – chroniczne zapalenie błon śluzowych nosa i tchawicy; 10 800 mg/m ³ – wzrost masy wątroby u samic i samców; bez zmian histopatologicznych w narządach, kościach, mięśniach i we krwi	<i>Terill, Daly</i> 1984
Szczury F-344	1480 5400 10 800	inhalacyjna	6 h/dzień 10 dni	1480 mg/m ³ – bez skutków narażenia 5400 mg/m ³ – nekroza kanalików proksymalnych i kumulacja mikroglobuliny; 10 800 mg/m ³ – statystycznie znamieny wzrost masy wątroby (brak danych z badań histopatologicznych)	<i>Prescott-Mathews</i> i in. 1997
Szczury F-344 (10/płeć/grupa)	1440 10 800 28 800	inhalacyjna	6 h/dzień 5 dni/tydz. 28 dni	10 800 i 28 800 mg/m ³ – ataksja, skurcze powiek; wzrost masy nerek, wątroby, nadnerczy u samców i samic. Kumulacja białek w kanalikach nerkowych u samców oraz zwiększona proliferacja komórek nabłonkowych kanalików nerkowych	<i>Chun, Kintigh</i> 1993

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie, mg/m ³	Droga podania	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy CD-1 (10/płeć/grupa)	1440 10 800 28 800	inhalacyjna	6 h/dzień 5 dni/tydz. 28 dni	28 800 mg/m ³ – wzrost masy wątroby, wzmożona proliferacja hepatocytów, zmiany histopatologiczne: przerost hepatocytów	<i>Chun, Kintigh</i> 1993
Szczury albino (5/płeć/grupa)	10 000 30 000	inhalacyjna	6 h/dzień 5 dni/tydz. 2 tyg.	bez skutków narażenia	<i>Hathaway i in.</i> 1970

Narażenie dożołądkowe i dootrzewnowe

Szczury szczepu Sprague-Dawley (10/płeć/grupa) narażano drogą dożołądkową na eter *tert*-butylometylowy (MTBE) w dawkach: 357; 714; 1071 lub 1428 mg/kg/dzień przez 14 dni (*Robinson i in.* 1990). Po największej dawce (1428 mg/kg/dzień) obserwowano narkozę trwającą około 2 h. Po dawce 1071 mg/kg u samców wykryto zmniejszenie masy płuc. Dawki mniejsze niż 714 mg/kg/dzień nie wywoływały żadnych objawów działania toksycznego. Wyznaczona wartość NOAEL wynosiła 714 mg/kg/dzień.

W jednocześnie prowadzonym teście 90-dniowym u szczurów Sprague-Dawley, którym podawano dożołądkowo związek w dawkach: 100; 300; 900 lub 1200 mg/kg (*Robinson i in.* 1990), obserwowano:

- po dawce 1200 mg/kg/dzień – działanie narkotyczne i zwiększenie masy płuc u samców
- po dawce 900 mg/kg/dzień – statystycznie znamienne zmniejszenie spożycia paszy oraz korelujące z nim zmniejszenie przyrostu masy ciała
- po dawce 900 mg/kg – statystycznie istotny wzrost masy nerek i wątroby u samców; na podstawie wyników badania histologicznego nerek ujawniono m.in. uszkodzenie kanalików nerkowych oraz podwyższony poziom α -mikroglobuliny
- po dawce 300 mg/kg u samic – statystycznie znamienne wzrost masy nerek
- po dawce 300 mg/kg (samce) i 1200 mg/kg (samce i samice) – niewielkie zmiany w parametrach hematologicznych (m.in. wzrost liczby krwinek czerwonych, wzrost wartości hematokrytu, stężenia hemoglobiny i spadek liczby monocytów).

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów autorzy uznali MTBE za związek o niewielkiej toksyczności. Wartość NOAEL dla skutków nefrotoksycznych wyznaczono na poziomie 300 mg/kg/dzień, a dla skutków innych niż nefrotoksyczne – 900 mg/kg/dzień (*Robinson i in.* 1990).

Działanie neurotoksyczne

Szczury F344 i myszy CD-1 narażano inhalacyjnie 6 h dziennie na eter *tert*-butylometylowy (MTBE) o stężeniach: 7150; 14 300 lub 28 600 mg/m³ 5 dni w tygodniu, przez 13 dni. Łagodne zaburzenia neurobehawioralne stwierdzono u zwierząt narażonych na związek o stężeniu 14 300 mg/m³. Skutki działania nasiliły się u zwierząt nara-

zonych na związek o stężeniu 28 600 mg/m³ (ataksja, upośledzenie aktywności ruchowej), (Dodd, Kintigh 1989).

W badaniu 13-tygodniowym neurotoksyczne działanie MTBE obserwowano u szczurów F-344 narażanych na związek o stężeniu 28 600 mg/m³ eteru (Dodd, Kintigh 1989).

U szczurów F-334 i myszy CD-1, które narażano 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 28 dni na pary MTBE o stężeniach: 1440; 10 800 lub 28 800 mg/m³, najmniejsze stężenie związku, po którym pojawiły się skutki jego neurotoksycznego działania w postaci ataksji i spadku aktywności ruchowej, wynosiło 10 800 mg/m³ (Chun, Kinith 1993).

W doświadczeniach (14- i 90-dniowych) narażania szczurów Sprague-Dawley na MTBE drogą dożołądkową (zakres dawek 90 ÷ 1750 mg/kg/dzień) najmniejsza dawka, po której obserwowano działanie neurotoksyczne (stan odwracalnej narkozy i upośledzenie aktywności ruchowej) wynosiła 1200 mg/kg (Robinson i in. 1990).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Wyniki przeprowadzonych badań nie wykazały genotoksycznego działania eteru *tert*-butylometylowego (MTBE). Związek nie indukował mutacji genowych w komórkach bakterii i drożdży. Nie wywoływał aberracji chromosomowych (CA), wymian chromatyd siostrzanych (SCE), mutacji genowych ani nieplanowej syntezy DNA (*unscheduled DNA synthesis*) w komórkach ssaków narażanych w warunkach *in vitro* bez frakcji S9 (aktywacja enzymatyczna). Niektóre dane wskazują na słaby potencjał genotoksyczny MTBE w obecności frakcji S9 (ECETOC 1997; IPCS 1998).

Brak genotoksycznego działania MTBE wykazały również wyniki badania w warunkach *in vivo*. MTBE nie indukował CA w szpiku kostnym myszy i szczurów oraz nie wywoływał nieplanowej syntezy DNA w szczurzych hepatocytach. Wyniki badań genotoksycznego działania związku przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wyniki badań genotoksycznego działania eteru *tert*-butylometylowego (MTBE)

Test	Stężenie /dawka	Wynik		Piśmiennictwo
		-S9	+S9	
Badania w warunkach <i>in vitro</i>				
Amesa <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA 1535, 1537, 1538, 98, 100)	0,0007 ÷ 7,4 mg/plytka	-	-	ECETOC 1997
Amesa <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA 1535, 1537, 1538, 98, 100)	0,341 ÷ 5,41 mg/plytka	-	-	ECETOC 1997
Amesa <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA 1535, 1537, 1538, 98, 100)	0,004 ÷ 2,66 mg/plytka	-	-	ECETOC 1997
Konwersji genów <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>	0,007 ÷ 7,4 mg/plytka	-	-	ECETOC 1997

cd. tab. 3.

Test	Stężenie /dawka	Wynik		Piśmiennictwo
		-S9	+S9	
Mutacji postępowych mysie komórki chłoniaka L5178Y/TK	0,229 ÷ 7,4 mg/ml	-	n.b.	ECETOC 1997
SCE, CA, komórki jajnika chomika chińskiego	0,118 ÷ 4,44 mg/ml 0,003 ÷ 0,74 mg/ml 0,007 ÷ 3,7 mg/ml	n.b.	+/-	ECETOC 1997
Mutacji postępowych komórki chomika chińskiego V69	0,003 ÷ 5,4 mg/ml 0,148 ÷ 1,33 mg/ml	-	n.b.	ECETOC 1997
UDS, hepatocyty szczura	0,148 ÷ 5,4 mg/płytką	n.b.	+/-	ECETOC 1997
Badania w warunkach in vivo				
CA, szczury Sprague-Dawley (szpik kostny)	30; 96 i 296 mg/kg (dożołądkowo, jednorazowa dawka lub 5 dawek)	-	-	ECETOC 1997
Mutacji w locus <i>hprt</i> , myszy CD-1 (śledziona-limfocyty)	1; 10; 100; 1000 mg/kg (dożołądkowo, 5 dni/tydz., 3 tyg.)	-	-	ECETOC 1997
CA, szczury F-344 (szpik kostny)	2880; 14 400; 28 800 mg/m ³ (inhalacja 6 h/dzień, 5 dni)	-	-	ECETOC 1997
MN, myszy CD-1 (szpik kostny)	1440; 10 800; 28 800 mg/m ³ (inhalacja, 6 h/dzień, 2 dni)	-	-	ECETOC 1997
UDS, myszy CD-1 (hepatocyty)	1440; 10 800; 28 800 mg/m ³ (inhalacja, 6 h/dzień, 2 dni)	-	-	ECETOC 1997

- brak skutku; +/- słaby skutek; n.b. - nie badano.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat kancerogennego działania eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) na człowieka.

U zwierząt MTBE o stężeniach 10 800 mg/m³ lub 28 800 mg/m³ wykazywał kancerogenny potencjał, a także w dawkach 250 lub 1000 mg MTBE/kg m.c. podawanych drogą dożołądkową.

U szczurów szczepu Fisher-344 (50/płeć/grupa) narażanych na MTBE o stężeniach: 1440; 10 800 lub 28 800 mg/m³ przez okres do 105 tygodni (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) tylko u narażanych na związek o stężeniu 10 800 mg/m³ stwierdzono znamienny wzrost częstości występowania raka i gruczolaka nerek. Skutek ten obserwowano tylko u samców. U samic nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych. Nie wykazano zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia (*Chun* i in. 1992). Autorzy badań sugerują, że podstawą kancerogennego działania MTBE jest kumulacja α -mikroglobuliny – białka wysoce specyficznego dla samców szczurów. Białko to ulega kumulacji w kanalikach nerkowych, powodując: przewlekłe zapalenie, nekrozę, stymulację proliferacji i w rezultacie powstanie nowotworu (*Chun* i in. 1992).

U myszy CD-1 (50/płeć/grupa) narażanych na pary MTBE o stężeniach: 1440; 10 800 lub 28 800 mg/m³ przez 18 miesięcy (6 h/dzień 5 dni/tydz.) największe stężenie związku indukowało gruczolaka wątroby (*Burleigh-Flayer* i in. 1992). Statystycznie istotne różnice w częstości występowania zmian nowotworowych dotyczyły tylko samic. Obserwowane u samców przypadki raków i gruczolaków wątroby nie były związane

z narażeniem na MTBE (*Burleigh-Flayer* i in. 1992). W eksperymencie nie stwierdzono zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia.

W badaniu kancerogennego potencjału MTBE drogą pokarmową szczurom szczepu Sprague-Dawley (60/płeć/grupa) podawano dożołądkowo MTBE w dawce 250 lub 1000 mg/kg. Zwierzęta narażano przez 104 tygodnie, aplikując związek cztery razy w tygodniu z jednodniową przerwą po drugim dniu podawania (*Belpoggi* i in. 1995). W eksperymencie stwierdzono statystycznie istotny, zależny od wielkości dawki, wzrost częstości występowania białaczek i chłoniaków u samic. U samców jedyną nieprawidłowością związaną z narażeniem na MTBE był zależny od wielkości dawki wzrost liczby nowotworów komórek Leydiga, jednak z uwagi na brak opisu stosowanych kryteriów diagnostycznych pozwalających na odróżnienie nowotworowo zmienionych komórek Leydiga od miejscowych rozrostów komórek prawidłowych, wynik badania uznano za niewystarczający, aby brać go pod uwagę w ocenie ryzyka (*Belpoggi* i in. 1995).

ACGIH zaliczyła MTBE do grupy A3 (związek kancerogeny dla zwierząt o nieznanym działaniu dla ludzi), (CHEMINFO 2002).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała MTBE do grupy 3. – brak możliwości klasyfikacji w odniesieniu do ludzi (CHEMINFO 2009).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wykazano stosunkowo mały potencjał embrio- i fetotoksyczny eteru *tert*-butylometylowego (MTBE), a także niewielki wpływ związku na rozrodczość zwierząt laboratoryjnych (szczurów, myszy i królików) w warunkach narażenia drogą inhalacyjną (ACGIH 2009).

Związek nie wpływał na rozród osobników dorosłych ani nie wywoływał patologicznych zmian u potomstwa szczurów narażanych drogą inhalacyjną na MTBE o stężeniach nieprzekraczających 9000 mg/m³ (*Biles* i in. 1987; *Conaway* i in. 1985).

Nie obserwowano wpływu MTBE na rozród dwóch pokoleń (F₀ i F₁) szczurów Sprague-Dawley narażanych na związek o stężeniach: 1440; 10 800 lub 28 800 mg/m³. Głównym skutkiem obserwowanym u zwierząt narażonych na eter o stężeniu 10 800 lub 28 800 mg/m³ były zaburzenia układu nerwowego (upośledzenie aktywności ruchowej, ataksja). Pozostałe skutki, takie jak zmniejszona masa ciała i zmniejszenie spożycia paszy wydają się być skutkami pośrednimi. Wartość NOAEL w tym badaniu ustalono na poziomie 1440 mg/m³ dla skutków toksycznych obserwowanych u osobników dorosłych i potomstwa. Wartość NOEL dla skutków rozrodczych ustalono na poziomie 28 800 mg/m³ (*Bevan* i in. 1997).

W eksperymencie przeprowadzonym na królikach związek także działał głównie neurotoksycznie na narażane matki, natomiast nie wpływał toksycznie na płody zwierząt. Ustalona wartość NOAEL dla skutków toksycznych obserwowanych u matek wynosiła 3600 mg/m³. Wartość NOEL dla skutków rozrodczych wyniosła 28 800 mg/m³ (*Tyl* 1989).

Teratogenne działanie związku obserwowano u potomstwa samic myszy CD-1 narażanych na MTBE o stężeniach: 14400 lub 28800 mg/m³. MTBE o tych stężeniach powodował: zmniejszenie liczby żywych implantacji w miocie, zmniejszenie odsetka męskich płodów, zmniejszenie masy ciała młodych oraz wzrost liczby rozszczepów podniebienia. Najmniejszym stężeniem, po którym nie obserwowano u narażanych myszy żadnych skutków toksycznych u matek i płodów, było stężenie 3600 mg/m³ (*Tyl, Neeper-Bradley* 1989).

Wyniki badań wpływu MTBE na rozród i rozwój zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wpływ eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) na rozród i rozwój zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/ dawka, mg/m ³	Czas narażenia	Wyniki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley (15 samców/30 samic/grupa)	inhalacyjna	900 3600 9000	jedno pokolenie, dwa mioty (F1a, F1b)	brak wpływu MTBE na: liczebność miotów, długość okresu ciąży, przeżywalność i masę ciała młodych NOEL = 9000 mg/m ³	<i>Biles</i> i in. 1987
Szczury Sprague-Dawley (25 samic/grupa)	inhalacyjna	900 3600 9000	6. ÷ 15. dniem ciąży (6 h/dzień)	zmniejszenie spożycia paszy między 9. a 12. dniem; brak znaczącego wpływu na rozwój płodów	<i>Conaway</i> i in. 1985
Myszy CD-1	inhalacyjna	jw.	jw.	zmniejszenie spożycia paszy i wody; brak znaczącego wpływu na rozwój płodów	
Szczury Sprague-Dawley (25/płeć/grupa)	inhalacyjna	1440 10 800 28 800	dwa pokolenia	28 800 mg/m ³ – ataksja, zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy u F ₀ ; 10 800; 28 800 mg/m ³ – upośledzenie aktywności ruchowej, skurcze powiek u F ₀ , brak wpływu na liczbę żywych implantacji i odsetka męskich płodów w miocie; u F ₁ mniejsza masa ciała w 14. i 28. dniu (10 800 mg/m ³) i w 14.dniu (28 800 mg/m ³) 28 800 mg/m ³ – ataksja u F ₁ ; 10 800 mg/m ³ – upośledzenie aktywności ruchowej, skurcze powiek u F ₁ ; 10 800; 28 800 mg/m ³ – zmniejszenie przyrostu masy ciała, wzrost masy wątroby u dorosłych F ₁ , brak zmian histopatologicznych, brak wpływu na liczbę żywych implantacji i odsetka męskich płodów w miocie; u F ₂ zmniejszenie masy ciała NOAEL dla skutków toksycznych – 1440 mg/m ³ NOEL dla skutków rozrodczych – 28 800 mg/m ³	<i>Bevan</i> i in. 1997

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/ dawka, mg/m ³	Czas narażenia	Wyniki	Piśmiennictwo
Króliki New Zeland White (15 samic/ grupa)	inhalacyjna	3600 14 400 28 800	6. ÷ 18. dniem ciąży (6 h/dzień)	14 400; 28 800 mg/m ³ – zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy 28 800 mg/m ³ – ataksja i upośledzenie aktywności ruchowej, znamieny wzrost masy wątroby; brak wpływu na liczbę ży- wych implantacji oraz odsetka męskich płodów; NOAEL dla skutków tok- sycznych 3600 mg/m ³ NOEL dla skutków rozrod- czych 28 800 mg/m ³	<i>Tyl</i> 1989
Myszy CD-1 (30 samic/ grupa)	inhalacyjna	3600 14 400 28 800	6. ÷ 15. dniem ciąży (6 h/dzień)	28 800 mg/m ³ – upośledze- nie aktywności ruchowej, ataksja, utrudnione oddy- chanie, łzawienie u samic; 14 400 mg/m ³ – upośledze- nie aktywności ruchowej, ataksja u samic; 14 400; 28 800 mg/m ³ – znamienne zmniejszenie masy ciała u samic i samców w miocie; 28 800 mg/m ³ – zmniejsze- nie liczby żywych implanta- cji w miocie i odsetka mę- skich płodów, znamieny wzrost liczby rozszczepów podniebienia; NOAEL dla skutków tok- sycznych i rozrodczych – 3600 mg/m ³	<i>Tyl, Neper- -Bradley</i> 1989

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych z udziałem ochotników i na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że eter *tert*-butylometylowy (MTBE) ulega szybkiej absorpcji z dróg oddechowych i z przewodu pokarmowego. Nieco wolniej wchłania się przez skórę, a ilość wchłoniętego tą drogą związku stanowi około 40% aplikowanej dawki. Wchłonięty MTBE nie ulega kumulacji w organizmie (ECETOC 1997).

U ochotników narażanych na pary MTBE o stężeniach nieprzekraczających 6 mg/m^3 obserwowano wzrost stężenia MTBE we krwi po godzinnym narażeniu, a następnie szybki spadek poziomu eteru we krwi. Półokres zaniku związku wahał się między $34 \div 40 \text{ min}$ (Cain i in. 1996; Prah i in. 1994).

U osób narażanych na MTBE o stężeniu 90 lub 270 mg/m^3 przez 4 h podczas trwania eksperymentu i po jego zakończeniu mierzono stężenia MTBE i *tert*-butanolu (TBA) we krwi, moczu i wydychanym powietrzu. Retencja MTBE w płucach w ostatniej godzinie narażenia wynosiła 40% , a stężenia eteru we krwi pod koniec czasu narażenia odpowiednio – 970 i $2556 \text{ }\mu\text{g/l}$ u narażonych na związek o stężeniu 90 lub 270 mg/m^3 . Największe stężenie TBA (1419 i $2997 \text{ }\mu\text{g/l}$) stwierdzono $15 \div 45 \text{ min}$ po zakończeniu narażenia we krwi osób narażanych odpowiednio na stężenie 90 lub 270 mg/m^3 MTBE. Półokres zaniku MTBE wyniósł 5 h , a TBA około 12 h (Pekari i in. 1996).

U pacjentów (113 osób) poddanych zabiegowi rozpuszczania kamieni żółciowych (1 i 15 ml MTBE) po 5 h od rozpoczęcia narażenia stężenie MTBE we krwi wynosiło $40 \text{ }\mu\text{g/l}$, a 5 h później – $20 \text{ }\mu\text{g/l}$. Po 12 do 18 h związek nie był już wykrywany. W tym samym czasie (5 h od rozpoczęcia narażenia) stężenie TBA we krwi wynosiło $40 \text{ }\mu\text{g/l}$ i utrzymywało się na tym samym poziomie przez $12 \div 18 \text{ h}$ (IPCS 1998).

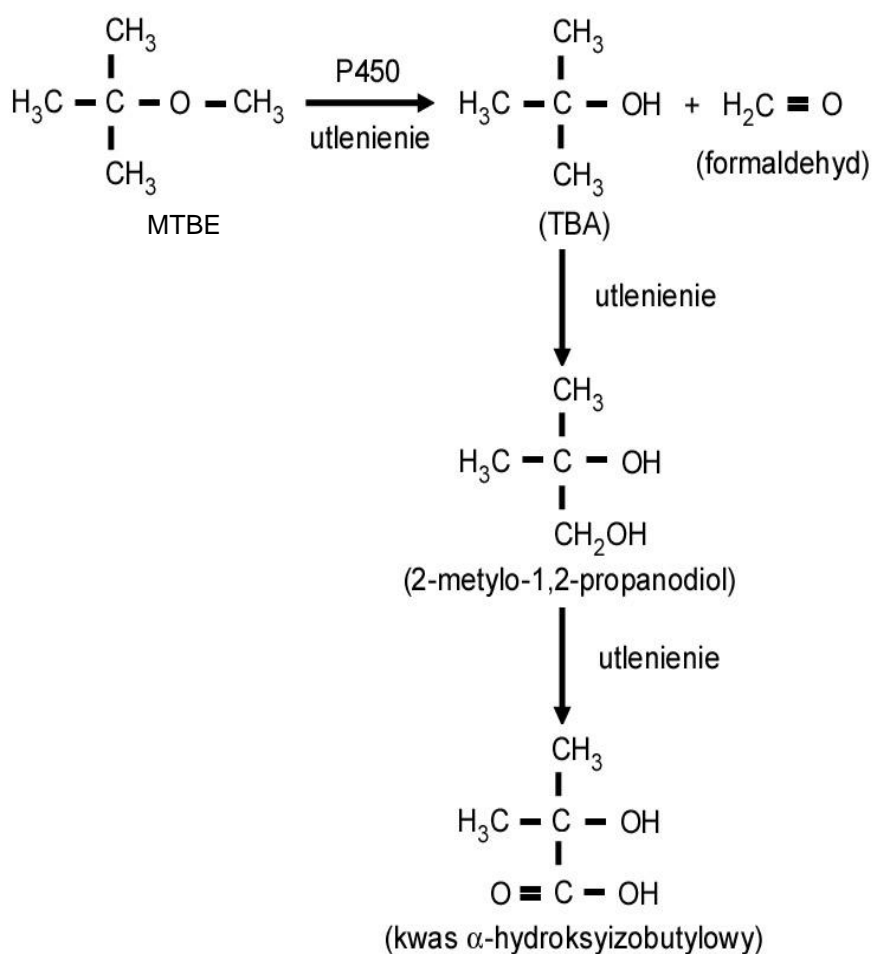
U szczurów F-344, które narażano inhalacyjnie (tylko przez nos) 6 h lub 15 dni na pary MTBE lub ^{14}C -MTBE o stężeniu 14400 lub 28800 mg/m^3 , obecność MTBE w surowicy krwi obserwowano już po 10 min od rozpoczęcia narażenia, a największe stężenie związku zanotowano między $4. \div 6. \text{ h}$ eksperymentu. Retencja MTBE wynosiła 5 i 15% u zwierząt narażanych odpowiednio na związek o stężeniu $14\ 400$ lub $28\ 800 \text{ mg/m}^3$ (IPCS 1998; ECETOC 1997).

W serii eksperymentów prowadzonych na szczurach F-344, którym podawano ^{14}C -MTBE dożylnie (40 mg/kg), dożołądkowo (40 lub 400 mg/kg) oraz na skórę (40 lub 400 mg/kg), stwierdzono prawie całkowite wchłanianie ^{14}C -MTBE z przewodu pokarmowego i z krwi oraz ograniczone po aplikacji na skórę ($14 \div 17\%$ małej dawki i $35 \div 36\%$ dawki dużej), (Miller i in. 1997). Większość ^{14}C -MTBE wchłonęła się z przewodu pokarmowego w ciągu pierwszych 3 h . Największe stężenie MTBE w osoczu krwi po aplikacji na skórę zanotowano po 2 h i było ono 20 -krotnie mniejsze niż w przypadku narażenia drogą dożołądkową. Retencja ^{14}C -MTBE i jego metabolitów w tkankach 48 h po narażeniu wynosiła $0,28 \div 2,14\%$ podanej dawki (Miller i in. 1997).

Metabolizm i wydalanie

Wchłonięty eter *tert*-butylometylowy (MTBE) jest metabolizowany przy udziale mono-oksygenaz zależnych od cytochromu P450 (głównie 2E1 i 2B1) do *tert*-butanolu i formaldehydu. *Tert*-butanol jest dalej przekształcany (w obecności cytochromu P450) do 2-metylo-1,2-propanodiolu, następnie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej utleniany do kwasu α -hydroksyzimowego (ECETOC 1997).

Schemat metabolizmu MTBE przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat metabolizmu eteru *tert*-butylometylowego (MTBE)

U ludzi większość pobranego drogą oddechową MTBE (około 58%) jest wydalana przez płuca. Tylko niewielkie ilości związku (około 1 ÷ 1,4%) są wydalane wraz z moczem (Nihlen i in. 1995; Johanson i in. 1995; Pekari i in. 1996).

MTBE jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej. Pewne ilości eteru mogą ulegać przemianom metabolicznym i mogą być wydalane w postaci takich innych związków, jak: formaldehyd, TBA, butanol, kwas mrówkowy i ditlenek węgla. W wydychanym powietrzu osób narażonych na MTBE o stężeniu 90 lub 270 mg/m³ nie wykrywano TBA. Niewielkie ilości *tert*-butanolu (1,2%) wykryto w moczu (Pekari i in. 1996).

Podobnie u szczurów F-344 po podaniu MTBE znakowanego węglem C¹⁴ drogą dożylną (40 mg/kg), dożołądkową (40 lub 400 mg/kg) i przez skórę (40 lub 400 mg/kg) znacznik ulegał wydaleniowi głównie przez płuca i nerki niezależnie od drogi podania (Miller i in. 1997; ACGIH 2002).

Proporcje znacznika w wydychanym powietrzu zwierząt wynosiły:

- podanie dożylnie: 42 ÷ 47% dawki
- podanie dożołądkowe: 46 ÷ 69% dawki
- aplikacja na skórę: 6 ÷ 24% dawki.

Proporcje znacznika w moczu zwierząt wynosiły:

- podanie dożylnie: 25 ÷ 37% dawki
- podanie dożoładkowe: 41 ÷ 50% dawki
- aplikacja na skórę: 14 ÷ 26% dawki.

Szczury narażane na pary MTBE o stężeniu 14 400 mg/m³ wydalaly 65 ÷ 71% dawki wraz z moczem, natomiast narażone na związek o stężeniu większym (28 800 mg/m³) eliminowały w wydychanym powietrzu 54 ÷ 59% dawki eteru (*Savoleinen* i in. 1985; ACGIH 2002). Większość MTBE wykrywanego w wydychanym powietrzu występowała w postaci niezmienionej i w niewielkiej ilości *tert*-butanolu (1 ÷ 6%). W moczu wykrywano przede wszystkim 2 metylo-1,2-propanol i kwas α -hydroksyizomasłowy (*Savoleinen* i in. 1985; ACGIH 2002).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm toksycznego działania eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) na układ nerwowy i wątrobę nie został opisany w dostępnym piśmiennictwie (*Toxicological...* 1996).

Toksyczne działanie eteru na nerki jest według wielu autorów związane z kumulacją α -mikroglobuliny w komórkach kanalików nerkowych (*Dodd, Kintigh* 1989; *Robinson* i in. 1990; *Chun* i in. 1992). α -Mikroglobulina jest niskocząsteczkowym białkiem syntetyzowanym w dużych ilościach w wątrobie samców szczurów i wydzielanym do krwi pod wpływem testosteronu. Komórki kanalików nerkowych reabsorbują α -mikroglobulinę, gdzie ulega ona przekształceniu do aminokwasów i peptydów.

W prawidłowo funkcjonujących nerkach katabolizm α -mikroglobuliny przebiega stosunkowo wolno. Związki chemiczne łącząc się z α -mikroglobuliną, wytwarzają kompleks, który jest bardziej oporny na działanie enzymów proteolitycznych. W konsekwencji prowadzi to do kumulacji α -mikroglobuliny w komórkach kanalików i przyczynia się do nekrozy i zaburzeń proliferacji komórek. Jeśli narażenie na określony związek chemiczny (MTBE) jest przewlekłe, to w komórkach może dojść do inicjacji procesu nowotworowego. Nefropatia związana z kumulacją kompleksu α -mikroglobuliny jest charakterystyczna tylko dla samców szczurów, nie notowano przypadków tego zjawiska ani u samic szczurów, ani u samców i samic innych gatunków (*Toxicological...* 1996).

Chun i *Kintigh* (1993) sugerują, że skutki nefrotoksyczne spowodowane narażeniem na MTBE mogą wynikać z kumulacji innego niż α -mikroglobulina białka, specyficznego tylko dla samców szczurów (*Toxicological...* 1996). Obie hipotezy wymagają prowadzenia dalszych prac badawczych nad mechanizmem toksycznego działania MTBE.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Na podstawie wyników badań populacji narażonych zawodowo na eter *tert*-butylometylowy (MTBE) zawarty w benzynie obserwowano u osób narażonych na działanie drażniące związku na błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz zaburzenia układu nerwowego. Zakres stężeń MTBE w środowiskach pracy narażanych pracowników wynosił od 0,1 mg/m³ –pracownicy stacji benzynowych, mechanicy i taksówkarze w Stamford i Connecticut (*White* i in. 1995) do 98 mg/m³ – robotnicy zatrudnieni przy rozładunku benzyny w fińskich rafineriach (*Hakkola* i in. 1997). W żadnym badaniu

nie znaleziono danych na temat wielkości stężenia innych związków obecnych w środowisku pracy.

W badaniach prowadzonych na przełomie 1992 i 1993 r. w Fairbanks na Alasce, u dziesięciu pracowników warsztatów samochodowych zawodowo narażanych na MTBE występowały bóle (72% badanej populacji) i zawroty głowy (44%), podrażnienie oczu (67%) oraz pieczenie w gardle i nosie (50%). Średnie stężenie MTBE w powietrzu środowiska pracy wynosiło $0,36 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm) przez 8 h (Moolenaar i in. 1994). W drugiej fazie badań prowadzonych w okresie wycofania MTBE z domieszek paliw nie zarejestrowano u narażanych 28 osób żadnych objawów narażenia (Moolenaar i in. 1994). Średnie stężenia MTBE wynosiły $0,14 \text{ mg/m}^3$ (0,04 ppm).

Na podstawie wyników innych badań przeprowadzonych w Stamford w Connecticut w 1993 r. wśród pracowników stacji benzynowych, mechaników samochodowych, kierowców taksówek ujawniono przypadki podrażnienia oczu, pieczenia w gardle i w nosie, kaszlu, bólów oraz zawrotów głowy, dezorientacji i nudności (White i in. 1995). Stężenia MTBE w strefie oddychania badanych osób wahały się w granicach: $< 0,1$ do 43 mg/m^3 (0,03 do 12,04 ppm).

Mohr i in. w 1994 r. przeprowadzili badania grupy pracowników stacji naprawy pojazdów w północnym (115 osób) i południowym (122 osób) New Jersey (Mohr i in. 1994, cyt. za Toxicological... 1996). Stężenia MTBE w warsztatach w północnym New Jersey wynosiły: $6 \div 22 \text{ mg/m}^3$ (1, 66 \div 6,1 ppm) przez 8 h; natomiast w południowym: $< 1 \div 3 \text{ mg/m}^3$ (0,28 \div 0,83 ppm)/8 h. W obu badanych grupach skutkiem działania MTBE było gorsze samopoczucie pracowników pod koniec zmiany (Toxicological... 1996).

Bóle głowy, nudności, duszności i uczucie suchości w ustach zanotowali Hakko-la i in. (1997) u kierowców cystern uczestniczących w załadunku i rozładunku benzyny zatrudnionych w fińskich rafineriach. Badana populacja była narażana na MTBE o stężeniach $3 \div 42 \text{ mg/m}^3$ podczas załadunku benzyny i $4 \div 98 \text{ mg/m}^3$ MTBE podczas jej rozładunku (Hakkola i in. 1997).

Niewystępowanie szkodliwych skutków narażenia stwierdzono u ochotników (22 mężczyzn i 21 kobiet) narażanych na MTBE o stężeniu 6 mg/m^3 (1,7 ppm) i mieszaninę MTBE z lotnymi związkami organicznymi (VOC, *volatile organic compounds*) o stężeniu 7,1 ppm (Cain i in. 1996). Podczas badań połowę populacji narażano 1 h na MTBE o stężeniu 6 mg/m^3 , po 2 dniach przez 1 h na czyste powietrze i po kolejnych 2 dniach na 7,1 ppm mieszaniny lotnych związków organicznych. Drugą połowę populacji narażano w ten sam sposób na mieszaninę MTBE z lotnymi związkami organicznymi, ale w odwrotnej kolejności.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

U ochotników narażanych na pary eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) o stężeniach nieprzekraczających 180 mg/m^3 przez 2 h nie obserwowano żadnych objawów toksycznego działania związku (Johanson i in. 1995; Nihlen i in. 1998).

U osób narażanych na MTBE o stężeniu 270 mg/m^3 przez 3 h obserwowano łagodne podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła oraz subiektywne objawy ze strony układu nerwowego (uczucie ciężkości głowy), (IPCS 1998).

Stężeniem niewywołującym objawów toksycznych w badaniach toksyczności ostrej u szczurów, które narażano przez 6 h na MTBE o stężeniach: 2860; 14 300 lub $28\ 600 \text{ mg/m}^3$, było stężenie 2860 mg/m^3 (stężenie to odpowiada dawce 228 mg/kg ma-

sy ciała). Związek w pozostałych stężeniach działał neurotoksycznie (ataksja, kołyszący chód), a u zwierząt obserwowano ponadto trudności w oddychaniu, łzawienie, zmniejszenie napięcia mięśni oraz obniżenie temperatury ciała (NOAEL 14300 mg/m³), (Gill 1989). Podobnie podczas narażania szczurów (90 dni) na MTBE o stężeniach: 2860; 14 300 lub 28 600 mg/m³, najmniejsze z badanych stężeń nie było toksyczne dla zwierząt (NOAEL 2860 mg/m³). Związek o stężeniach 14 300 lub 2860 mg/m³ działał toksycznie głównie na nerki i wątrobę, wywoływał zaburzenia układu nerwowego zwierząt (ataksja, upośledzenie aktywności ruchowej zwierząt) oraz działał drażniąco na oczy (Dodd, Kintigh 1989).

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

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS dla eteru *tert*-butylometylowego (MTBE). Zestawienie istniejących w różnych państwach normatywów higienicznych przedstawiono w tabeli 5. W ACGIH ustalono wartość TLV dla MTBE na poziomie 180 mg/m³. Podczas ustalania wielkości TLV MTBE wzięto pod uwagę:

- wartość NOEL równą 180 mg/m³ wyznaczoną w badaniach na wolontariuszach narażanych na pary MTBE o stężeniach nieprzekraczających 180 mg/m³ przez 2 h (Johanson i in. 1995)
- wartość NOAEL równą 1440 mg/m³ dla skutków toksycznych obserwowanych w dwóch pokoleniach szczurów podczas długoterminowych badań wpływu MTBE na rozrodczość (stosowane stężenia: 1440; 10 800 lub 28 800 mg/m³), (Bevan i in. 1997)
- wartość NOAEL równą 2860 mg/m³ w ekspozycji inhalacyjnej (szczury narażane przez 13 tygodni na związek o stężeniach: 2860; 14 300 lub 28 600 mg/m³ MTBE), (Dodd, Kintigh 1989).
- wartość TLV równą 180 mg/m³ (50 ppm) i obowiązującą od 2002 r. Wcześniej ustalona wartość TLV wynosiła 140 mg/m³ (40 ppm). Nie zaproponowano określenia wartości STEL.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych dla eteru *tert*-butylometylowego (MTBE) w różnych państwach (RTECS 2009; Guide... 2009)

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³
Niemcy (2008)	180	Kat.1
Austria (2006)	180	360
Szwecja (2005)	110	220
Finlandia (2005)	180	–
Dania (2002)	144	–
Belgia (2002)	146	–
UE	–	–

cd. tab. 5.

Państwo/institucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
USA: – ACGIH	180	–
Wielka Brytania (2005)	92	275

Podstawy proponowanej wartości NDS i DBS

Głównym skutkiem narażenia ludzi na eter *tert*-butylometylowy (MTBE) drogą inhalacyjną jest podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych. Do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia dla MTBE wykorzystano wartość RD₅₀ wyznaczoną na podstawie wyników badań na myszach na poziomie 16 600 mg/m³ oraz wartość NOAEL = 1440 mg/m³ wyznaczoną w badaniach wpływu MTBE na rozród i rozwój szczurów (pokolenie F₀ i F₁ narażano na związek o stężeniach: 1440; 10 800 lub 28 800 mg/m³).

Wartość RD₅₀ równą 16 600 mg/m³ wyznaczono w badaniach myszy szczepu Swiss-Webster narażanych na parę MTBE o stężeniach: 300; 1000; 3000; 10 000 lub 30 000 mg/m³ (Tepper i in. 1994).

$$RD_{50} = 16\,600 \text{ mg/m}^3 \text{ MTBE}$$

$$NDS = 0,01 \div 0,1 RD_{50}.$$

Na podstawie wyznaczonej wartości RD₅₀ określono wartość NDS w zakresie 166 ÷ 1660 mg/m³.

$$NDS = 166 \div 1660 \text{ mg/m}^3 \text{ MTBE}.$$

Na podstawie wyników badań przyjęto stężenie 180 mg/m³ za wartość NDS dla MTBE. Z uwagi na łagodne działanie drażniące MTBE obserwowane u ochotników narażanych na związek przez 3 h przyjęto stężenie 270 mg/m³ za wartość NDSCh. Ustalone wartości normatywów higienicznych dla MTBE powinny być bezpieczne dla zdrowia pracowników i chronić ich przed skutkami narażenia zawodowego. Normatyw oznakowano literą „I” informującą, że jest to substancja o działaniu drażniącym.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Institut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe choroby ośrodkowego układu nerwowego oraz przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (200) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. Cincinnati.

Allen M.J. i in. (1985) Cholelitholysis using methyl tertiary-butyl ether. *Gastroenterology* 88, 122–125 [abstract].

Angle C.R. (1991) If the tap water smells foul, think MTBE. *JAMA* 266, 2985–298.

Belpoggi F., Soffritti M., Maltoni C. (1995) Methyl tertiary-butyl ether (MTBE) – a gasoline additive – causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol. Ind. Health.* 11, 119–149.

Bevan C. i in. (1997) Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 (suppl1), S13–S19 [abstract].

Biles R.W., Schroeder R.E., Holdsworth C.E. (1987) Methyl tertiary-butyl ether inhalation in rats: a single generation study. *Toxicol. Ind. Health* 3, 519–534 [abstract].

Burleigh-Flayer H.D., Chun J.S., Kintigh W.J. (1992) Methyl tertiary butyl ether. Vapor inhalation oncogenicity study in CD-1 mice [unpublished material]. Prepared for the MTBE Committee by Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. Docket No. OPTS-42098 [cyt. za ECETOC 1997].

Cain W.S. i in. (1996) Acute exposure to low-level methyl tertiary-butyl ether (MTBE): human reactions and pharmacokinetic response. *Inhal. Toxicol.* 8, 21–48.

CHEMINFO (2002) Canadian Centre for Occupational Health and Safety.

Chun J.S., Burleigh-Flayer H.D., W.J. Kintigh (1992) Methyl tertiary butyl ether. Vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats [unpublished material]. Prepared for the MTBE Committee by Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. Docket No. OPTS-42098 [cyt. za ECETOC 1997].

Chun J.S. i Kintigh W.J. (1993) Methyl tertiary-butyl ether: twenty-eight day vapor inhalation study in rats and mice. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center, 337 (BRRC Report 93N1241) [cyt. za IPCS 1998].

Conaway C.C., Schroeder R.E. Snyder N.K. (1985) Teratology evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 16,797–809 [abstract].

Dodd D.E., W.J. Kintigh (1989) Methyl tertiary butyl ether (MTBE). Repeated (13-week) vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation [unpublished material]. Prepared for the MTBE Committee by Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (1997) Methyl *tert*-butyl ether (MTBE) Health Risk Characterisation. Technical Report No. 72. F.M. Carpanini, Brussels.

Gill M.W. (1989) Methyl tertiary butyl ether single exposure vapor inhalation neurotoxicity study in rats [unpublished material]. Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. [cyt. za IPCS 1998].

Greenough R.J. i in. (1980) Methyl tertiary-butyl ether (Driveron) three-month inhalation toxicity in rats [unpublished material]. Prepared for Chemische Werke Huls AG, West Germany, by Inveresk Research International [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

Guide to occupational exposure values (2009).

Hakkola M., Honkasalo M.L., Pulkkinen P. (1997) Changes in neuropsychological symptoms and moods among tanker drivers exposed to gasoline during a work week. *Occup. Med.* 47 (6), 344–348.

Hathaway D., Keplinger M.L., Fancher O.E. (1970) Two-week subacute vapor inhalation toxicity study with 7-70A in Albino rats. Industrial Biotest, IBT No. N8969. Conducted for Sun Oil [cyt. za ECETOC 1997].

HSDB, d.base (2009).

ICSC, d.base system (1997).

IPCS, Environmental Health Criteria 206 – methyl tertiary-butyl ether (1998) Geneva, World Health Organization.

Johanson G., Nihlen A., Löf A. (1995) Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. *Toxicol. Lett.* 82/83, 713–18.

Leuschner U., Hellstern A., Schmidt K. (1991) Gallstone dissolution with methyl tertiary-buthyl ether in 120 patients – efficacy and safety. *Digestive Diseases and Sciences* 36, 193–199.

MEDLINE, d.base (2009).

Miller M.J. i in. (1997) Pharmacokinetics and disposition of tertiary-buthyl ether in Fisher-344 rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 (suppl. 1), S3-S12 [abstract].

Mohr S.N. i in. (1994) Health effects of MTBE among New Jersey garage workers. *Inhal. Toxicol.* 6 (6), 553–562 [abstract].

Moolenaar R.L. i in. (1994) Methyl tertiary buthyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks. Alaska. *Arch. Environ. Hlth.* 49(5), 402–409.

Moser G.J. i in. (1996a) Comparative short-term effects of methyl tertiary-buthyl ether and unleaded gasoline vapor in female B6C3P1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 31, 173–183.

Moser G.J. i in. (1996b) Methyl tertiary-buthyl ether lacks tumor-promoting activity on *N*-nitrosodiethylamine initiated B6C3P1 female mouse liver. *Carcinogenesis* 17, 2753–2761.

Nihlen A. i in. (1998) Experimental exposure to methyl tertiary-buthyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 148, 281–287.

Prah J.D. i in. (1994) Sensory, symptomatic, inflammatory and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary buthyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal. Toxicol.* 6 (6), 521–538 [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

Prescott-Mathews J.S. i in. (1997) Methyl tertiary-buthyl ether causes α -2 μ -globulin nephropathy and enhances renal cell proliferation in male Fisher-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 143, 301–314.

Pekari K. i in. (1996) Experimental exposure to methyl-tert-butyl ether (MTBE) and methyl-tert-amyl ether (MTAE). [W:] Proceedings of the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health Espoo, Finland, 11-13 September 1996. Helsinki, Institute of Occupational Health 27–28 [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

Riihimäki V. i in. (1996) Central nervous system effects of the gasoline additive methyl-tert-butyl-ether (MTBE). [W:] Proceedings of the Third International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Espoo, Finland, 11-13 September 1996. Helsinki, Institute of Occupational Health, 75 [cyt. za IPCS 1998].

Robinson M., Bruner R.H., Olson G.R. (1990) Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9, 525–539 [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

RTECS, d.base (2009).

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 127/2008 z dnia 16 grudnia 2008r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006.

Savoleinen H., Pfaffli P., Elovaara E. (1985) Biochemical effects of methyl tertiary-buthyl ether in extended vapour exposure of rats. *Arch. Toxicol.* 57, 285–288.

Tepper J.S. i in. (1994) Estimation of respiratory irritancy from inhaled methyl tertiary-buthyl ether in mice. *Inhal. Toxicol.* 6(6), 563–569.

Toxicological profile for methyl *t*-buthyl ether (1996) US Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Terill J.B., Daly I.W. (1984) A nine day inhalation toxicity study of methyl tertiary-butyl ether in the rat. Project no. 80-7452, Bio/dynamics Inc., East Millstone, NJ. Submitted to American Petroleum Institute, Washington DC. [cyt. za ECETOC 1997].

TOXLINE, d.base (2001).

Tritapepe R. i in. (1989) Unexpected dilation of the common bile duct after methyl tertiary-buthyl ether (MTBE) in rabbits. Possible implication to findings in man. *Gut* 30, 206–212 [abstract].

Tyl R.W. (1989) Developmental toxicity study of inhaled methyl tertiary butyl ether in New Zealand White rabbits. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center, 260 (Report No 51-628 to the methyl tertiary buthyl ether toxicology committee. Washington, DC [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

Tyl R.W., Neeper-Bradley T.L. (1989) Developmental toxicity study of inhaled methyl tertiary butyl ether in CD-1 mice. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center, 342 (Report no. 52-526 to the methyl tertiary butyl ether toxicology committee. Washington DC) [cyt. za IPCS 1998; ECETOC 1997].

White M.C. i in. (1995) Exposure to methyl tertiary-buthyl ether from oxygenated gasoline in Stamford. Connecticut. *Arch. Environ. Hlth.* 50(3),183–189.

DOBROŚŁAWA GRADECKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

Methyl tertiary-buthyl ether

A b s t r a c t

Methyl tertiary-buthyl ether (MTBE) is a colorless liquid. This substance produces irritation and transient corneal injury to the eye, and it is an irritant of mucous membranes. Prolonged skin contact produces dermatitis.

The proposed maximum exposure limit MAC (TWA) was calculated on the basis of the RD₅₀ value of 16 600 mg/m³. The Expert Group for Chemical Agents recommended MAC of 180 mg/m³ and STEL of 270 mg/m³.