

mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
dr MAREK DOBECKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

2-(Dibutyloamino)etanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 14 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 5.06.2003
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

Słowa kluczowe: 2-(dibutyloamino)etanol, dibutyloetanolamina, NDS, toksyczność.

Key words: 2-(dibuthylamine)ethanol, dibuthylethanolamine, MAC, toxicity.

2-(Dibutyloamino)etanol (DBAE) jest przezroczystą, bezbarwną cieczą o zapachu aminy. Jest stosowany jako czynnik emulgujący i flotacyjny, absorbent i czynnik dyspergujący, utwardzacz i czynnik sieciujący żywic silikonowych, katalizator w procesie produkcji pianki poliuretanowej, a także dodatek antykorozyjny do olejów i płynów hydraulicznych oraz do produkcji pestycydów i herbicydów karbaminianowych.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących ostrych i przewlekłych zatruc ludzi 2-(dibutyloamino)etanolem.

Na podstawie wartości medialnych dawek śmiertelnych dla zwierząt 2-(dibutyloamino)etanol można zaklasyfikować jako związek szkodliwy po podaniu dożołądkowym i przez skórę.

U zwierząt doświadczalnych 2-(dibutyloamino)etanol wykazuje działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe oraz jest inhibitorem acetylocholinoesterazy. Wyznaczono dawkę efektywną działania cholinergicznego u szczurów po podaniu dootrzewnowym równą 50 mg/kg m.c. Po dawce tej obserwowano u zwierząt drżenie mięśni, drgawki oraz blokadę połączeń nerwowo-mięśniowych prowadzącą do zatrzymania oddechu. 2-(Dibutyloamino)etanol jest około 10 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy mózgowej niż dietanolamina.

W doświadczeniu przewlekłym 27-tygodniowym wyznaczono wartość NOAEL działania drażniącego i cholinergicznego dla szczurów narażonych na 2-(dibutyloamino)etanol o stężeniu 156,2 mg/m³ (22 ppm).

* Wartość NDS 2-(dibutyloamino)etanolu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia 2-(dibutyloamino)etanolu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2006, nr 1(47).

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości normatywów higienicznych 2-(dibutyloamino)etanolu. W ACGIH zaproponowano wartość TLV 2-(dibutyloamino)etanolu równą 3,5 mg/m³. W większości państw europejskich obowiązuje wartość OEL równa 14 mg/m³, jedynie w Finlandii zaproponowano wartość STEL równą 28 mg/m³.

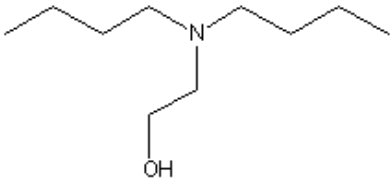
Do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-(dibutyloamino)etanolu przyjęto wyznaczoną w eksperymencie przewlekłym wartość NOAEL równą 156,2 mg/m³ (22 ppm) oraz łączny współczynnik niepewności równy 12.

Proponuje się przyjęcie stężenia 14 mg/m³ 2-(dibutyloamino)etanolu za wartość NDS podobnie jak w państwach Unii Europejskiej. Ponieważ działanie drażniące związku obserwuje się, gdy wielkość narażenia jest około 20-krotnie większa od wyliczonej wartości NDS, dlatego nie proponuje się ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch). Dodatkowo proponuje się oznakowanie substancji w wykazie NDS literami „Sk” – substancja wchłaniania się przez skórę. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-(dibutyloamino)etanolu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-(dibutyloamino)etanolu (ACGIH 2002; *Benya, Harbison* 1994; 1981; CHEMINFO 2003):

– nazwa chemiczna	2-(dibutyloamino)etanol
– wzór sumaryczny	C ₁₀ H ₂₃ NO
– wzór strukturalny	(C ₄ H ₉) ₂ NCH ₂ CH ₂ OH
	
– numer CAS	102-81-8
– nazwa CAS	2-N-dibutylaminoethanol
– numer WE	203-057-1
– synonimy:	dibutyloaminoetanol; 2-dibutyloaminoetanol; Bu ₂ AE; DBAE; 2-N-dibutyloaminoetanol; 2-di-n-butyloaminoetanol; N,N-di-n-butyloamino-etanol; N,N-dibutyloetanolamina; alkohol beta-n-dibutyloaminoetylowy; N,N-dibutylo-N-(2-hydroksyetylo)amina; 4-04-00-01506 (Beilstein Handbook Reference); AI3-26460; BRN 1738441; NSC 6330.

2-(Dibutyloamino)etanol nie jest klasyfikowany jako związek niebezpieczny w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201 poz. 1674).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-(dibutyloamino)etanolu (CHEMINFO 2003; ACGIH 2002; ChemiDplus 2003):

– postać i wygląd	przezroczysta, bezbarwna ciecz o zapachu aminy
– masa cząsteczkowa	173,29
– temperatura topnienia	-75 °C
– temperatura wrzenia	224 ÷ 232 °C (1013 hPa)
– gęstość względna	0,859, w temp. 20 °C (woda = 1)
– gęstość względna par	6 (powietrze = 1)
– prężność par:	133 Pa, w temp. 20 °C; 3,4 kPa, temperatura nieznana (ICSC 2002)
– stężenie pary nasyconej	132 ppm (0,01%), w temp. 20 °C (obliczone) (około 937 mg/m ³)
– rozpuszczalność w wodzie:	0,4 g w 100 ml, w temp. 20 °C < 1 mg/ml, w temp. 18 °C; miesza się z większością rozpuszczalników organicznych: DMSO > 100 mg/ml, w temp. 18 °C; 95% etanol >100 mg/ml, w temp. 18 °C; aceton >100 mg/ml, w temp. 18 °C
– temperatura samozapłonu	165 °C
– temperatura zapłonu	93 °C (metoda tygła otwartego)
– lepkość	7,4 mPa · s, w temp. 20 °C
– granice stężeń wybuchowych z powietrzem:	dolna: 0,5% obj.; górna: 0,9% obj. (ICSC 2002)
– reaktywność:	reaguje z materiałami utleniającymi; rozkłada się, emitując toksyczne tlenki azotu
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm odpowiada 7,08 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,141 ppm, w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono następujące metody syntezy 2-(dibutyloamino)etanolu:

- reakcja dibutyloaminy z oksiranem w temperaturze 100 °C (*Burnett i in.* 1937)
- reakcja chlorku 3-dibutyloaminopropylomagnezu z oksiranem (*Perrine* 1953)
- reakcja dibutyloaminy z 2-chloroetanem w temperaturze 120 ÷ 140 °C (*Fosdick, Fancher* 1941)
- reakcja dibutyloaminy z 2-bromoetanolem (*Leonard, Simet* 1955).

Najważniejsze zastosowania 2-(dibutyloamino)etanolu (*Benya, Harbison* 1994; ACGIH 2002):

- czynnik emulgujący i flotacyjny
- absorbent i czynnik dyspergujący
- utwardzacz i czynnik sieciujący żywic silikonowych
- czynnik kondycjonujący włókna na bazie octanu celulozy
- katalizator w procesie produkcji pianki poliuretanowej
- dodatek antykorozyjny do olejów i płynów hydraulicznych
- w produkcji pestycydów i herbicydów karbaminianowych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

W warunkach pracy zawodowej układ oddechowy i skóra są głównymi drogami narażenia na 2-(dibutyloamino)etanol. W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień o zatruciach ludzi narażonych na ten związek.

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących przewlekłych zatruc ludzi 2-(dibutyloamino)etanolem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dane niezbędne do oceny szkodliwości 2-(dibutyloamino)etanolu po podaniu związku zwierzętom różnymi drogami przedstawiono w tabeli 1. Na podstawie wartości medialnych dawek śmiertelnych można zaklasyfikować 2-(dibutyloamino)etanol jako związek szkodliwy po podaniu dożołądkowym i przez skórę.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) 2-(dibutyloamino)etanolu u zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka LD ₅₀ , mg/kg m.c.	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i>	1780 1070	<i>Hartung, Cornish</i> 1968 <i>Smyth</i> i in. 1954
Szczur	dootrzewnowo	89 144 52	<i>Hartung</i> i in. 1968 RTECS 2002
Królik	na skórę	1440	<i>Smyth</i> i in. 1954

Wartość LD₅₀ dla szczurów Sprague-Dawley po podaniu dożołądkowym wynosi 1780 mg/kg m.c. (*Hartung, Cornish* 1968). U szczurów, które otrzymały dawkę 1780 mg/kg m.c. 2-(dibutyloamino)etanolu, padnięcia zwierząt poprzedziły drgawki, a szczury, które przeżyły, nie wykazały żadnych objawów narażenia w okresie obserwacji, tj. przez dwa tygodnie. W badaniach przeprowadzonych wcześniej na szczurach Carworth Wistar wyznaczono po podaniu dożołądkowym wartość LD₅₀ równą 1070 mg/kg m.c. (*Smyth* in. 1954). Wartość LD₅₀ dla szczurów Sprague-Dawley po podaniu dootrzewnowym wynosi 144 mg/kg m.c. (*Hartung, Cornish* 1968), natomiast wyznaczona w innym badaniu – 89 mg/kg m.c.

(Hartung i in. 1970). Tak znaczną różnicę w wartościach LD₅₀ po podaniu dożołądkowym i dootrzewnowym tłumaczy się słabą absorpcją trzeciorzędowych amin z przewodu pokarmowego.

U szczurów, którym podawano 2-(dibutyloamino)etanol dożołądkowo w dawkach jednorazowych 4 ÷ 8 g/kg, obserwowano depresję poprzedzoną drżeniem mięśni, brakiem koordynacji, drgawkami kloniczno-tonicznymi, a następnie padnięciem zwierząt (Cornish, Dambrauskas 1969). Po dawce 0,5 ÷ 1 g/kg obserwowano u zwierząt depresję ośrodkowego układu nerwowego po pierwszym dniu narażenia. Następnego dnia u zwierząt, które przeżyły, wystąpiła lekka biegunka. Na podstawie wyników badań histopatologicznych serca, płuc, wątroby, nerek, nadnerczy, śledziony, mózgu i jąder, które zostały wykonane 24 h po podaniu 2-(dibutyloamino)etanolu w dawce 1,2 g/kg, nie wykazano u narażonych zwierząt statystycznie znamiennych różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

2-(Dibutyloamino)etanol, podobnie jak inne podstawione grupą alkilową 2-aminoetanol (tj. etyloaminoetanol i dimetyloaminoetanol), powoduje inhibicję acetylocholinoesterazy (AChE) w warunkach in vitro. Stopień inhibicji zależy od liczby atomów węgla przyłączonych do atomu azotu w cząsteczce, dlatego 2-(dibutyloamino)etanol jest około 10 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy w mózgu niż dietanoloamina. Wartości medialnych stężeń inhibicji wyznaczone w warunkach in vitro dla podstawionych grupą alkilową 2-aminoetanoli dobrze korelują z ich wartościami LD₅₀. Zdolność inhibicji podstawionych 2-aminoetanoli zwiększa się ze wzrostem toksyczności dootrzewnowej. Współczynnik korelacji wynosi $r = 0,676$, gdy porównywano wartości LD₅₀ po podaniu dożołądkowym, wówczas współczynnik korelacji wynosił $r = 0,378$ (Hartung, Cornish 1968).

Hartung i Cornish (1968) wykazali na podstawie wyników badania w warunkach in vitro, że 2-(dibutyloamino)etanol powoduje zahamowanie acetylocholinoesterazy mózgowej, natomiast nie obserwowano inhibicji acetylocholinoesterazy krwinkowej. Poziom acetylocholinoesterazy w badaniu in vitro – w dawce odpowiadającej wartości LD₅₀ po podaniu dootrzewnowym (89,1 mg/kg), 15 min od podania – wynosił odpowiednio 82,4±5,8% aktywności wyjściowej acetylocholinoesterazy mózgowej i 100±8,1% aktywności wyjściowej acetylocholinoesterazy w krwinkach czerwonych. Ponieważ aktywność acetylocholinoesterazy w krwinkach czerwonych jest wskaźnikiem aktywności w mózgu, zastosowana metoda badania in vitro nie potwierdziła tej zależności.

2-(Dibutyloamino)etanol powodował drgawki i blokadę połączeń nerwowo-mięśniowych oraz w konsekwencji zatrzymanie oddychania u szczurów (Hartung i in. 1970). Nie obserwowano jakościowych różnic w występowaniu objawów cholinergicznym w zależności od drogi podania. Szczurom Sprague-Dawley podawano dootrzewnowo 2-(dibutyloamino)etanol w dawkach 50 ÷ 500 mg/kg. Medialną dawkę efektywną działania cholinergicznego wyznaczono na poziomie 50,6 mg/kg, natomiast medialną dawkę śmiertelną – na poziomie 89,1 mg/kg. W grupie szczurów, u których wystąpiły drgawki, obserwowano padnięcia zwierząt z powodu niewydolności oddechowej (Hartung i in. 1970). Inne skutki narażenia na 2-(dibutyloamino)etanol obejmowały: wzmożoną perystaltykę jelit, ślinotok, zaburzenia oddychania i zaburzenia rytmu serca oraz „krwawe łyzy” (Hartung, Cornish 1966).

Wartość LD₅₀ po podaniu 2-(dibutyloamino)etanolu na skórę królików New Zealand albino wynosi 1,44 g/kg m.c. (1,68 ml/kg); 95%-procentowy przedział ufności wynosi 1,03 ÷ 2,03 g/kg m.c. (Smyth i in. 1954).

Aplikacja 2-(dibutyloamino)etanolu na skórę królika spowodowała martwicę skóry po 24 h (Smyth i in. 1954). Czysty 2-(dibutyloamino)etanol naniesiony na skórę królika o objętości 0,01 ml spowodował martwicę tkanki ocenianą na 6. stopień w skali dziesięciostopniowej (Smyth i in. 1954). Podanie na skórę królika 500 mg 2-(dibutyloamino)etanolu w teście

otwartym spowodowało ostre podrażnienie (RTECS 2002). W teście okluzyjnym płatkowym stwierdzono ostre działanie drażniące na skórę królika po aplikacji 2-(dibutyloamino)etanolu na 24 h w dawce 5 mg (RTECS 2002) oraz 1 mg (ChemiDplus 2003).

2-(Dibutyloamino)etanol zakroplony do worka spojówkowego królika w dawce 20 mg powoduje martwicę rogówki po 24 h (ChemiDplus 2003). Aplikacja 0,02 ml czystego 2-(dibutyloamino)etanolu powoduje ostre podrażnienie oceniane na 5. stopień w skali dziesięciostopniowej (Smyth i in. 1954).

Narażenie 6 szczurów na parę nasyconą 2-(dibutyloamino)etanolu (około 1000 mg/m³) przez 8 h nie spowodowało śmierci zwierząt (Smyth i in. 1954).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W 5-tygodniowym eksperymencie podawano czterem grupom szczurów Sprague-Dawley (5 samców i 5 samic w grupie) 2-(dibutyloamino)etanol z wodą do picia o stężeniach: 1; 2 lub 4 g/l (tj. 0,13; 0,33 i 0,43 g/kg/m.c./dzień). Badano wpływ narażenia na dynamikę przyrostu masy ciała. W grupie szczurów, którym podano 2-(dibutyloamino)etanol w największej i średniej dawce, zmniejszenie masy ciała w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej było znamienne. Przez kilka pierwszych dni obserwowano u zwierząt zmniejszone zapotrzebowanie na wodę. Najmniejsza dawka, po której nie obserwowano zmniejszenia dynamiki przyrostu masy ciała, wynosiła 0,13 g/kg/dzień. W każdej grupie zabijano 2 z 5 zwierząt w 4. tygodniu narażenia w celu przeprowadzenia badań krwi (hematokryt, eryocyty i leukocyty oraz poziom glukozy). Otrzymane wyniki były porównywalne we wszystkich grupach zwierząt. U zwierząt zabijanych w 5. tygodniu narażenia badano również względną masę wątroby. Na podstawie wyników badań nie wykazano statystycznie znamienych różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Obserwowano statystycznie znamienne wzrost względnej masy nerek w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej we wszystkich badanych grupach. Współczynnik ten wzrastał wraz z podawaną dawką 2-(dibutyloamino)etanolu (Cornish, Dambrauskas 1969). Nie stwierdzono zmian patologicznych w nerkach zwierząt.

Szczury Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na 2-(dibutyloamino)etanol o stężeniu 495,6 mg/m³ (70 ppm) przez 6 h dziennie w ciągu 1 tygodnia. U zwierząt 4 h po rozpoczęciu narażenia wystąpiły objawy podobne jak po narażeniu dozoładkowym, tj. drżenie mięśni, osłabienie siły mięśni, ich zwiotczenie, a następnie w wielu przypadkach napady drgawek. Obserwowano u narażanych zwierząt podrażnienie oczu i nosa oraz „krwawe łzy”. W następnych dniach narażenia występowały słabe drżenia. Stwierdzono padnięcie 1 zwierzęcia w 4. dniu narażenia (Cornish, Dambrauskas 1969). W grupie stwierdzono 57-procentowe zmniejszenie średniej masy ciała, dwukrotny wzrost względnej masy nerek i wątroby oraz 10-krotny wzrost poziomu bilirubiny w osoczu i nieznaczny wzrost czasu krzepnięcia. Nie obserwowano u zwierząt wzrostu poziomu hematokrytu i leukocytów w surowicy.

Narażenie inhalacyjne 5 szczurów przez 6 h dziennie przez 5 dni na 2-(dibutyloamino)etanol o stężeniu 233,6 mg/m³ (33 ppm) spowodowało zaburzenia wzrostu zwierząt, ale nie obserwowano padnięć zwierząt (Cornish, Dambrauskas 1969). Nie stwierdzono występowania drżeń mięśni, natomiast w niektórych przypadkach obserwowano pocieranie nosa jako skutek słabego podrażnienia. Względna masa wątroby zwierząt nie była podwyższona, natomiast występowało nieznaczne zwiększenie względnej masy nerek.

W grupie szczurów (50 zwierząt) narażonych na 2-(dibutyloamino)etanol o stężeniu 156,2 mg/m³ (22 ppm) przez 6 h/dzień, w ciągu 27 tygodni nie obserwowano różnic u zwierząt w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej podczas całego okresu narażenia (Cornish,

Dambrauskas 1969). W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Mała prężność pary 2-(dibutyloamino)etanolu spowodowała, że produkt był podczas eksperymentu ogrzewany, aby można było wygenerować parę o wymaganym stężeniu.

W tabeli 2. przedstawiono skutki inhalacyjnego narażenia szczurów na 2-(dibutyloamino)etanol.

Tabela 2.

Skutki inhalacyjnego narażenia szczurów na 2-(dibutyloamino)etanol

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Obserwowane skutki narażenia	Piśmiennictwo
1000 132	8 h	nie obserwowano padnięć zwierząt	<i>Smyth</i> 1954
495,6 70	6 h/dzień 1 tydzień	drżenia mięśni, osłabienie siły mięśni, zwiotczenie, a następnie w wielu przypadkach napady drgawek; podrażnienie oczu i nosa, „krwawe łzy”, słabe drżenia; padnięcie 1 zwierzęcia w 4. dniu narażenia; 57-procentowe zmniejszenie średniej masy ciała, dwukrotny wzrost względnej masy nerek i wątroby, 10-krotny wzrost poziomu bilirubiny w osoczu; nieznaczny wzrost czasu krzepnięcia	<i>Cornish, Dambrauskas</i> 1969
233,6 33	6 h/dzień 5 dni/tydzień	zaburzenia wzrostu zwierząt; nie stwierdzono drżeń mięśni; pocieranie nosa jako skutek słabego podrażnienia; nieznaczne podwyższenie względnej masy nerek	<i>Cornish, Dambrauskas</i> 1969
156,2 22	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 27 tygodni	wartość NOAEL – nie obserwowano: drżenia mięśni, osłabienia siły mięśni, zwiotczenia i napadów drgawek; nie obserwowano podrażnienia oczu i nosa, zmniejszenia średniej masy ciała, wzrostu względnej masy nerek i wątroby; w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej	<i>Cornish, Dambrauskas</i> 1969

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

2-(Dibutyloamino)etanol nie wykazywał działania mutagennego u *Salmonella typhimurium*: TA98, TA100, TA1535 i TA1537 bez aktywacji metabolicznej o stężeniach 33 ÷ 1600 µg/płytkę. Negatywny wynik uzyskano także w teście Amesa z aktywacją metaboliczną, tj. egzogenным

układem aktywacji metabolicznej S-9 uzyskanym z wątroby chomików syryjskich lub szczurów o stężeniach 2-(dibutyloamino)etanolu $33 \div 3333 \mu\text{g}/\text{płytkę}$ u *Salmonella typhimurium*: TA100, TA1535 i TA1537 oraz o stężeniach $100 \div 5000 \mu\text{g}/\text{płytkę}$ u *Salmonella typhimurium*: TA1535, TA1537 i TA98 (Zeiger i in. 1987).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 2-(dibutyloamino)etanolu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu na rozrodczość 2-(dibutyloamino)etanolu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

2-(Dibutyloamino)etanol może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, z układu oddechowego i przez skórę (wartość DL_{50s} wynosi $1440 \text{ mg}/\text{kg m.c.}$).

Nie zbadano toksykokinetyki 2-(dibutyloamino)etanolu.

Metabolizm i wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych dotyczących metabolizmu 2-(dibutyloamino)etanolu.

Alkilopodstawione 2-aminoetanole ($R_1R_2NCH_2CH_2OH$) mogą tworzyć czwartorzędowe sole amoniowe odpowiadające strukturze choliny (2-trimetyloaminoetanolu), np. trzeciorzędowa dimetyloetanolamina jest metylowana w organizmie do czwartorzędowej choliny. Przypuszcza się, że niektóre alkilopodstawione 2-aminoetanole mogą wchodzić w metaboliczny szlak syntezy choliny (Bell i in. 1964).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 2-(dibutyloamino)etanolu polega na hamowaniu aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w układzie nerwowym, co wiąże się z nagromadzeniem acetylocholinoesterazy w zakończeniach nerwowych. Acetylocholina pełni rolę neurotransmitera w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. W wyniku jej nagromadzenia, które jest skutkiem zahamowania aktywności acetylocholinoesterazy, dochodzi do pobudzenia układu parasympatycznego.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego 2-(dibutyloamino)etanolu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie znaleziono danych ilościowych pozwalających na ocenę zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia u ludzi.

2-(Dibutyloamino)etanol wykazuje działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe oraz jest inhibitorem acetylocholinoesterazy w mózgu u zwierząt doświadczalnych.

U szczurów narażonych na 2-(dibutyloamino)etanol o stężeniu $156,2 \text{ mg/m}^3$ (22 ppm) przez 6 h/dzień i w ciągu 27 tygodni nie obserwowano drżenia mięśni, osłabienia siły mięśni, zwiotczenia ani napadów drgawek. Nie obserwowano także podrażnienia oczu i nosa, zmniejszenia średniej masy ciała oraz wzrostu względnej masy nerek i wątroby. Na podstawie wyników badania histopatologicznego nie stwierdzono u zwierząt zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej i dlatego stężenie to przyjęto za wartość NOAEL 2-(dibutyloamino)etanolu.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości normatywów higienicznych 2-(dibutyloamino)etanolu.

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych 2-(dibutyloamino)etanolu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 3.

W ACGIH zaproponowano wartość TLV 2-(dibutyloamino)etanolu równą $3,5 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) na podstawie działania drażniącego i cholinergicznego związku. Wartość ta obowiązuje od 1994 r. Wcześniej obowiązywała wartość TLV czterokrotnie większa, tj. 14 mg/m^3 (2 ppm). Przyjęto, że 2-(dibutyloamino)etanol jest około 10 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy niż dietanoloamina (wartość TLV dietanoloaminy wynosi 2 mg/m^3). Przyjęto stężenie $156,2 \text{ mg/m}^3$ (22 ppm) 2-(dibutyloamino)etanolu za wartość NOAEL działania drażniącego związku; nie zaproponowano wartości STEL. Dodatkowo oznakowano substancję w wykazie symbolem o wchłanianiu przez skórę (*skin notation*). W ACGIH ustalono także wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-(dibutyloamino)etanolu. Parametrem mierzonym jest aktywność acetylocholino-esterazy w krwinkach czerwonych po zakończeniu narażenia, pod koniec zmiany roboczej, która nie powinna być mniejsza niż 70% aktywności wyjściowej.

W większości państw europejskich obowiązuje wartość OEL (*occupational exposure limit*) równa 14 mg/m^3 , a jedynie w Finlandii przyjęto wartość STEL równą 28 mg/m^3 .

Tabela 3.

Wartości normatywów higienicznych 2-(dibutyloamino)etanolu w poszczególnych państwach (RTECS 2005; TLVs 2006; ACGIH 2006; Guide 2006)

Państwo/ organizacja/instytucja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Australia	14 (2)	SKIN
Belgia	14 (2)	SKIN
Finlandia	14 (2)	28 (4) SKIN
Francja	14 (2)	SKIN
Szwajcaria	14 (2)	SKIN
Holandia	14 (2)	SKIN
Norwegia	14 (2)	–
USA:		
– ACGIH (1992)	3,5 (0,5)	SKIN
– NIOSH/OSHA	14 (2)	SKIN

SKIN – substancja wchłania się przez skórę.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Głównym skutkiem działania 2-(dibutyloamino)etanolu jest działanie drażniące i cholinergiczne. Nie jest znane najmniejsze stężenie związku, na które narażenie powodowało podrażnienie oczu i błon śluzowych górnych dróg oddechowych oraz skutki działania cholinergicznego u ludzi.

Do wyliczenia wartości NDS 2-(dibutyloamino)etanolu przyjęto wyznaczoną w 27-tygodniowym doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach wartość NOAEL działania drażniącego i cholinergicznego równą 156,2 mg/m³ (22 ppm).

Przyjmując odpowiednie współczynniki, obliczamy wartość NDS 2-(dibutyloamino)etanolu na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEL}{A \cdot B \cdot E \cdot C \cdot D} = \frac{156,2 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 1} \approx 13 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacyjna
- $C = 1$, współczynnik badania 27-tygodniowego
- $D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 3$, współczynnik modyfikacyjny, który dotyczy oceny eksperta o kompletności danych.

Na podstawie przedstawionych obliczeń przyjęto wartość NDS 2-(dibutyloamino)etanolu równą 14 mg/m³, podobnie jak w państwach Unii Europejskiej. Ponieważ działanie drażniące związku obserwuje się, gdy narażenie jest około 20 razy większe od wyliczonej wartości NDS, dlatego nie proponuje się wartości NDSCh 2-(dibutyloamino)etanolu.

Proponuje się również oznakowanie substancji literami „Sk” informującymi o tym, że substancja wchłania się przez skórę. Oznaczenie to przyjęto na podstawie następujących przesłanek:

- wartość LD_{50} po podaniu 2-(dibutyloamino)etanolu na skórę królików wynosi 1440 mg/kg m.c., a dolna granica 95%-procentowego przedziału ufności wynosi 1030 mg/kg m.c.
- wyznaczona wartość LD_{50} po podaniu 2-(dibutyloamino)etanolu na skórę jest bliska wartości granicznej, tj. 1000 mg/kg m.c., która jest przyjmowana przy stosowaniu notacji „Sk” w wykazie
- we wszystkich państwach, które ustaliły wartość NDS dla 2-(dibutyloamino)etanolu, zastosowano notację wskazującą na wchłanianie substancji przez skórę.

Nie ma wiarygodnych danych do ustalenia wartości DSB 2-(dibutyloamino)etanolu. Na podstawie wyników badania w warunkach in vitro, przeprowadzonego w latach 60. XX w. wykazano, że 2-(dibutyloamino)etanol powoduje zahamowanie acetylocholinoesterazy mózgowej, nie ma jednak nowych danych ilościowych i wyników badań w warunkach in vivo.

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

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.
Badania pomocnicze: aktywność cholinesterazy krwinkowej.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.
Badania pomocnicze: aktywność cholinesterazy krwinkowej.

Częstotliwość badań okresowych: raz w roku.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: aktywność cholinesterazy krwinkowej.

Narządy (układy) krytyczne

W układzie enzymatycznym – inhibitor cholinesterazy krwinkowej, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, choroby, w których przebiegu występuje zmniejszenie aktywności cholinesterazy, ciąża i okres karmienia piersią.

U w a g a

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

Test ekspozycyjny – aktywność acetylocholinesterazy w krwinkach czerwonych oznaczana po zakończeniu narażenia. Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) – obniżenie do poziomu 70% aktywności wyjściowej.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.

ACGIH (2006) [on CD] Documentation. 2-N-Dibutylaminoethanol.

Benya T.J., Harbison R.D. (1993-1994) Aliphatic and alicyclic amines W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. V. 2B. Toxicology. 4th ed. New York, John Wiley & Sons Inc., 1087-1175.

Bell O.E. i in. (1964) Ethylated ethanolamines in phospholipids. Federation Proc. 23, 222.

Burnett i in. (1937) JACSAT, J. Amer. Chem. Soc. 59, 2249.

ChemiDplus (2003) [komputerowa baza danych].

CHEMINFO – d'base (luty 2003) Canadian Centre for Occupational Health and Safety.

Cornish H., Dambrauskas T. (1969) Oral and inhalation toxicity of 2-N-dibutylaminoethanol. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 46-51.

Fosdick, Fancher (1941) J. Amer. Chem. Soc. 63, 1278.

Guide to occupational exposure values (2002) Compiled by ACGIH.

Guide to occupational exposure values (2006) Compiled by ACGIH. Cincinnati 45240-4148.

Hartung R., Cornish H. (1966) Acute toxicity of alkyl-substituted 2-aminoethanols. Toxicol. Appl. Pharmacol. 8(2), 344.

Hartung R., Cornish H. (1968) Cholinesterase inhibition in the acute toxicity of alkyl-substituted 2-aminoethanols. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 12, 486-494.

Hartung R., Pittle L., Cornish H. (1970) Convulsions induced by 2-*N*-Di-*n*-butylaminoethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17, 337-343.

ICSC (2002) International Occupational Safety and Health Information Centre. 1418, ILO.

Leonard, Simet J. (1950) *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 2855- 2857.

Perrine (1953) *J. Org. Chem.* 18, 1356-1361.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

RTECS (luty 2002) [komputerowa baza danych].

RTECS (marzec 2006) [komputerowa baza danych].

Smyth H.F. i in. (1954) Range-finding toxicity data: list V. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 10, 61-68.

TLVs and BEIs (2002) Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices Cincinnati OH.

TLVs and BEIs (2006) Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices Cincinnati OH 45240-4148.

Zeiger E. i in. (1987) *Salmonella mutagenicity tests: III. Results from testing 255 chemicals.* *Environ. Mutagen.* 9 (Suppl. 9), 1-110.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA, MAREK DOBECKI

2-*N*-Dibutylaminoethanol

A b s t r a c t

2-*N*-Dibutylaminoethanol (DBAE) is a colorless, combustible liquid with a faint amine-like odor. DBAE is used in industry as an emulsifying, flotation, and curing agent; dispersant and absorbent. DBAE produced necrosis within 24 hours when applied to the skin of rabbits, and when instilled in the eye of rabbits, it produced corneal necrosis. DBAE, as well as other alkyl-substituted 2-aminoethanols, inhibits cholinesterase in vitro. DBAE has been shown to produce convulsions and neuromuscular blockage resulting in respiratory arrest in rats. Other effects of DBAE exposure include increased gastric motility and secretory activity, decreased respiratory and heart rates, shedding of bloody tears, and excessive salivation. Exposure of 50 rats, 6 hours/day for 27 weeks at 156.2 mg/m³ DBAE resulted in no differences in the variables measured compared with controls.

Based on this NOAEL value and three uncertainty factors, the TWA value of 14 mg/m³ is recommended for DBAE. This value is intended to minimize the potential for eye, nasal irritation and cholinergic effects. A Skin notation is recommended, based on the dermal LD₅₀ of DBAE reported for rabbits. Data are not sufficient to recommend STEL.