

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

Izocyjanie metylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 0,03 mg/m³

NDSch: 0,047

NDSP: -

DSB: -

Sk - substancja wchłania się przez skórę

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.09.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.11.2008

Słowa kluczowe: izocyjanie metylu, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie, środowisko pracy.

Keywords: methyl isocyanate, occupational exposure, maximum admissible concentration, working environment.

Izocyjanie metylu (MIC) jest lotną, bezbarwną cieczą o ostrym, nieprzyjemnym zapachu, którą stosuje się głównie do syntezy insektycydów i herbicydów z grupy metylokarbaminianów, pianek poliuretanowych oraz tworzyw sztucznych. Izocyjanie metylu ze względu na dużą reaktywność oraz lotność nie jest transportowany do innych zakładów, lecz jest wykorzystywany w miejscu jego produkcji.

Izocyjanie metylu w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu przede wszystkim drogą inhalacyjną i przez skórę.

Izocyjanie metylu zaklasyfikowano jako produkt: działający bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, działający toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu, działający drażniąco na drogi oddechowe i skórę, mogący powodować poważne uszkodzenia oczu oraz uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą, a także mogący szkodliwie działać na funkcje rozrodcze człowieka.

¹ Wartości normatywne izocyjanianu metylu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia izocyjanianu metylu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04131-4:2008, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2003 nr 4(38).

Głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego na izocyjanian metylu u ludzi jest działanie drażniące związku na oczy, błony śluzowe górnych i dolnych dróg oddechowych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz uszkodzenia wątroby i nerek. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych wykazano, że u ludzi narażonych na izocyjanian metylu o dużych stężeniach obserwowano: częściową lub całkowitą utratę wzroku, zaburzenia widzenia, zaburzenia czynności oddychania, zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego, osłabienie systemu odpornościowego oraz zaburzenia na tle nerwowym. Odnotowano także znaczne zwiększenie liczby poronień, martwych porodów oraz wad genetycznych.

Wyniki badań klinicznych i badań doświadczalnych na zwierzętach wykazały, że układ oddechowy, oczy i skóra są narządami krytycznymi działania izocyjanianu metylu.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że izocyjanian metylu może wykazywać działanie mutagenne. Wiodące organizacje międzynarodowe nie klasyfikują izocyjanianu metylu pod względem działania rakotwórczego.

Na podstawie analizy wyników badań epidemiologicznych i badań doświadczalnych na zwierzętach narażonych na działanie izocyjanianu metylu wynika, że związek działa embriotoksycznie i teratogenicznie, a ponadto opóźnia rozrodczość.

Za podstawę ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) izocyjanianu metylu przyjęto wartość RD_{50} dla działania drażniącego (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych) u myszy. Wartość ta wynosi $3,05 \text{ mg/m}^3$. Zgodnie z przyjętymi kryteriami ustalania wartości NDS dla związków o działaniu drażniącym, wartość NDS izocyjanianu metylu ustalona na podstawie ostrego działania drażniącego powinna mieścić się w przedziale $0,01 \div 0,1$ wartości RD_{50} , tj. $0,0305 \div 0,305 \text{ mg/m}^3$. Z uwagi na klasyfikację izocyjanianu metylu jako substancji bardzo toksycznej po narażeniu drogą inhalacyjną, postanowiono przyjąć wartość NDS izocyjanianu metylu równą $0,01 RD_{50}$, tj. $0,03 \text{ mg/m}^3$. Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) izocyjanianu metylu przyjęto na poziomie $0,047 \text{ mg/m}^3$.

Ze względu na toksyczne działanie izocyjanianu metylu po narażeniu przez skórę normatyw należy oznakować literami „Sk” (substancja wchłania się przez skórę) oraz „I” (substancja o działaniu drażniącym).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka izocyjanianu metylu (MIC), (ACGIH 2001; HSDB 2007):

– wzór sumaryczny	C_2H_3NO
– wzór strukturalny	$CH_3-N=C=O$
– nazwa chemiczna	izocyjanian metylu
– nazwa chemiczna CAS	methyl isocyanate
– numer CAS	624-83-9
– numer WE	210-866-3
– numer indeksowy	615-001-00-7
– synonimy:	ester metylowy kwasu izocyjankowego, izocyjanometan, MIC, metylokarbonyloamina.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne izocyjanianu metylu (MIC), (ACGIH 2001; HSDB 2007):

– postać	lotna, bezbarwna ciecz o ostrym, nieprzyjemnym zapachu
– masa cząsteczkowa	57,06
– temperatura topnienia	-45 °C
– temperatura wrzenia	39,5 °C
– prężność pary	0,46 hPa (w temp. 20 °C); 0,8 hPa (w temp. 30 °C)
– gęstość pary nasyconej	1,42 (powietrze = 1)
– gęstość właściwa (woda = 1)	$d_4^{15} = 0,96 \text{ g/cm}^3$ w temp. 20 °C
– współczynnik parowania	26,8 (octan butylu = 1)
– temperatura zapłonu	-7,2 °C (metoda tygła otwartego)
– temperatura samozapłonu	-18 °C
– granice stężeń wybuchowych	5,3 ÷ 26% obj. w powietrzu (w temp. 25 °C)
– próg wyczuwalności zapachu	4,9 mg/m ³ (2,1 ppm), (Amoore, Hautala 1983)
– stabilność i reaktywność	ze względu na dużą reaktywność grupy $-N = C = O$ jest bardzo podatny na reakcje ze związkami elektrofilowymi, gwałtownie reaguje z: kwasami, alkoholami, aminami, żelazem, cyną, cynkiem, miedzią i ze środkami utleniającymi
– rozpuszczalność w wodzie	6,7 g/100 ml; podczas rozpuszczania w wodzie zachodzi egzotermiczna (w temp. 350 °C) reakcja rozkładu
– współczynniki przeliczeniowe (temp. 25 °C, ciśn. 1013 hPa)	1 ppm \approx 2,35 mg/m ³ i 1 mg/m ³ \approx 0,42 ppm.

Izocyjanian metylu (MIC), zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r. L 353, 1–1355 ze zm.: dyrektywa Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10 sierpnia 2009 r. Dz.Urz. UE z dnia 5 września 2009 r., L 235, 1–439) – został zaklasyfikowany jako:

- F+; R12 – produkt skrajnie łatwopalny z przypisanym zwrotem zagrożenia: produkt skrajnie łatwopalny
- Repr. Cat. 3 – substancje o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze człowieka
- R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki
- T+; R26 – produkt bardzo toksyczny z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe
- T; R24/25 – produkt toksyczny z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- R42/43 – może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą
- Xi; R37/38-41 – produkt drażniący z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa drażniąco na drogi oddechowe i skórę
- Repro. Kat. 3 – produkt drażniący z przypisanym zwrotem zagrożenia: ryzyko poważnego uszkodzenia oczu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie izocyjanianu metylu zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. (CLP), (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie izocyjanianu metylu (MIC) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 1272/2008

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
615-001-00-7	methyl isocyanate	210-866-3	624-83-9	Flam. Liq. 2 Repr. 2 Acute Tox. 2 (*) Acute Tox. 3 (*) Acute Tox. 3 (*) STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H225 H361d (***) H330 H311 H301 H335 H315 H318 H334 H317	GHS02 GHS06 GHS06 GHS08 GHS05 Dgr	H225 H361d (***) H330 H311 H301 H335 H315 H318 H334 H317		

Objaśnienia:

- Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 2.
- H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary
- Repr. 2 – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożenia 2.
- H361d – podejrzewa się, że działa szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Acute Tox. 2 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria 1. i 2.
- H330 – wdychanie grozi śmiercią
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 3.
- H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie drażniące na drogi oddechowe
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę
- Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 1.
- H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu
- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe, kategoria zagrożenia 1.
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy, lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie izocyjanianu metylu (MIC) – zgodnie z rozporządzeniem Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10 sierpnia 2009 r. dostosowującym do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin. Dz.Urz. WE L 235 z dnia 5 września 2009 r., 1 (IATP) – przedstawiono w tabeli 2.

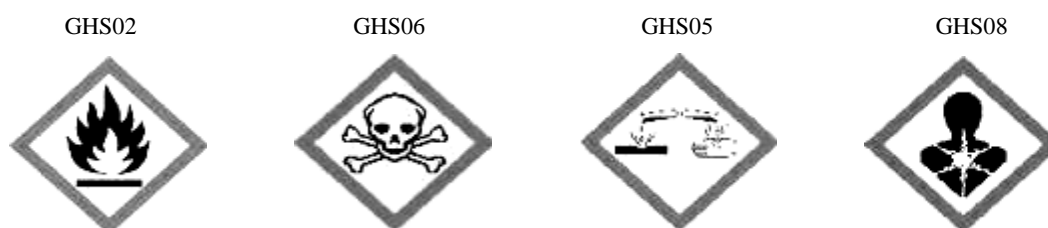
Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie izocyjanianu metylu (MIC) zgodnie z rozporządzeniem Komisji WE nr 790/2009

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
615-001-00-7	metyl isocyanate	210-866-3	624-83-9	Flam. Liq. 2 Repr. 2 Acute Tox. 2 * Acute Tox. 3 * Acute Tox. 3 * Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1	H225 H361d*** H330 H311 H301 H334 H317 H335 H315 H318	GHS02 GHS06 GHS05 GHS08 Dgr	H225 H361d*** H330 H311 H301 H334 H317 H335 H315 H318		

Objaśnienia:

- Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 2.
- H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary
- Repr. 2 – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 2.
- H361d – podejrzewa się, że działa szkodliwie na dziecko w łonie matki
- Acute Tox. 2 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria 1. i 2.
- H330 – wdychanie grozi śmiercią
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 3.
- H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe, kategoria zagrożenia 1.
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy, lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę
- Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 1.
- H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

ZASTOSOWANIE, PRODUKCJA, NARAŻENIE ZAWODOWE

Izocyjanian metylu (MIC) jest produkowany w przemyśle w wyniku reakcji *N,N*-difenylu-*N'*-mocznika lub metyloaminy z fosgenem, a następnie utleniania monometyloformamidu w temperaturze powyżej 550 °C. Związek jest produkowany również podczas ogrzewania metyloizocyjanianów metali.

Ze względu na dużą reaktywność i lotność izocyjanian metylu nie jest transportowany do innych zakładów, lecz wykorzystywany w miejscu jego produkcji.

Izocyjanian metylu jest używany jako półprodukt w syntezie organicznej oraz jest stosowany do syntezy insektycydów i herbicydów z grupy metylokarbaminianów (CARB 2000), natomiast w przemyśle jest stosowany do produkcji polimerów mających wszechstronne zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu, m.in. do produkcji elastycznej pianki poliuretanowej. W dymie tytoniowym stwierdzono także obecność izocyjanianu metylu (około 4 µg/papieros).

Populacja osób narażonych na izocyjanian metylu to pracownicy zatrudnieni przy produkcji tego związku oraz podczas jego stosowania. Narażenie występuje wśród pracowników wytwarzających warstwy izolacyjne lub inne produkty poliuretanowe oraz wśród pracowników zatrudnionych w przemyśle chemicznym.

Według danych z 2000 r. w Polsce 736 osób było narażonych na izocyjanian metylu o stężeniach przekraczających wartość NDS wynoszącą 0,03 mg/m³ (Dawydzik i in. 2001), natomiast według danych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy nie notowano w 2007 r. przekroczeń wartości NDS tego związku (Dane... 2007).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego na izocyjanian metylu (MIC) u ludzi jest działanie drażniące związku na oczy, błony śluzowe górnych i dolnych dróg oddechowych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz uszkodzenia wątroby i nerek (US EPA 1999a; *Kimmerle, Eben* 1964; Mellon... 1970).

U czterech ochotników narażonych na izocyjanian metylu o stężeniu 4,7 mg/m³ (2 ppm) od 1 do 5 min wystąpiło silne podrażnienie: oczu, błon śluzowych nosa i gardła. Objawów tych nie obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 0,9 mg/m³, natomiast narażenie (tab. 3.) na związek o stężeniu 49,35 mg/m³ (21 ppm) było nie do zniesienia przez osoby narażane (*Kimmerle, Eben* 1964).

W innym badaniu testowano próg zapachowy oraz działanie drażniące izocyjanianu metylu na ośmiu ochotnikach narażonych całą powierzchnią ciała na związek o stężeniu 4,1 mg/m³ (1,75 ppm) przez 1 min. U wszystkich badanych osób izocyjanian metylu wykazywał działanie drażniące na oczy, lecz żadna z osób nie wyczuwała zapachu tego związku. U siedmiu z ośmiu badanych wystąpiło, poza objawami działania drażniącego na oczy, uczucie drapania lub pieczenia w nosie i w gardle. Wszystkie objawy zanikały w ciągu 10 min od zakończenia narażenia, z wyjątkiem jednej kobiety, u której skutki działania drażniącego na oczy utrzymywały się do 45 min. Kiedy czas narażenia na izocyjanian metylu wydłużono do 10 min, a stężenie wynosiło 1,17 mg/m³ (0,5 ppm) objawy działania drażniącego na oczy wystąpiły już po 1 ÷ 2 min u trzech z sześciu ochotników, po 3 ÷ 5 min u pięciu ochotników, a po 10 min – u wszystkich badanych osób. Zapach związku wyczuwała tylko jedna osoba. Łzawienie utrzymywało się krótko po narażeniu, a podrażnienie gardła było słabo zaznaczone (Mellon... 1970), (tab. 3.).

Tabela 3.

Skutki krótkotrwałego, kontrolowanego narażenia ochotników na izocyjanian metylu (MIC)

Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
0,94	1 ÷ 5 min	nie stwierdzono objawów działania drażniącego	<i>Kimmerle, Eben</i> 1964
1,17	5 min	podrażnienie oczu (u 5 z 6 osób), nosa (u 5 osób) i gardła (u 3 osób), łzawienie (u 5 osób)	Mellon... 1970
	2 min	podrażnienie oczu (u 3 z 6 osób) i gardła (u 1 osoby)	
	1 min	nie stwierdzono objawów działania drażniącego	

cd. tab. 3.

Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
4,1	1 min	podrażnienie oczu (u 8 osób); łzawienie (u 7 osób) podrażnienie nosa i gardła (u 3 osób) żadna z badanych osób nie wyczuwała zapachu związku	Mellon... 1970
4,7	1 ÷ 5 min	łzawienie, podrażnienie oczu, nosa i gardła	<i>Kimmerle, Eben</i> 1964
9,4	1 ÷ 5 min	o dużym nasileniu skutki działania drażniącego na oczy i błony śluzowe nosa i gardła	<i>Kimmerle, Eben</i> 1964
49,35	1 ÷ 5 min	objawy działania drażniącego o bardzo dużym nasileniu	<i>Kimmerle, Eben</i> 1964

Skutki ostrego zatrucia izocyjanianem metylu obserwowano u ludzi znajdujących się na terenie miasta Bhopal w Indiach w stanie Madhya Pradesh, gdzie w 1984 r. miała miejsce najtragiczniejsza w skutki awaria przemysłowa. W wyniku wypadku doszło do uwolnienia 40 t izocyjanianu metylu w postaci gazu z fabryki pestycydów firmy Union Carbide. Kontakt z tą substancją miało ponad pół miliona osób. Oszacowane stężenia izocyjanianu metylu wynosiły 30 ÷ 233 mg/m³, a czas narażenia 30 ÷ 45 min (*Dhara, Dhara* 1995). Według danych z piśmiennictwa około 2 tys. osób zmarło (w ciągu 5 dni) bezpośrednio po wypadku (*Dave* 1985), a 15 tys. z powodu powikłań po kontakcie z uwolnioną substancją. Łącznie zmarło 20 tys. osób. U osób, które przeżyły, występowały często takie trwałe, nieodwracalne skutki zdrowotne, jak: zaburzenia oddychania, uszkodzenia płodów, utrata wzroku, upośledzenie widzenia i inne (*Andersson* i in. 1990b). Z powodu powikłań po narażeniu ponad 50 tys. osób było niezdolnych do wykonywania zawodu.

Skutki ostrego zatrucia u ofiar katastrofy były przedmiotem badań wielu badaczy w różnych okresach po katastrofie.

Główną przyczyną śmierci lub poważnych zaburzeń funkcjonalnych w organizmie u osób narażonych w ciągu pierwszych 24 ÷ 72 h od narażenia był obrzęk płuc, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca (*Varma* 1986; *Weill* 1988). Badaniem patomorfologicznym u osób zmarłych stwierdzono obrzęk płuc i martwicę pęcherzyków płucnych (*Weill* 1988), a także liczne zmiany w narządach charakterystyczne dla zatrucia cyjankami, ponieważ wskutek reakcji zawartości zbiornika ze składnikami atmosfery powstały także takie inne trujące gazy, jak: fosgen czy cyjanowodór (*Mehta* i in. 1990). U narażonych ludzi obserwowano: kaszel, duszności, ucisk za mostkiem i bóle w klatce piersiowej, łzawienie, obrzęk powiek i utratę przytomności. Skutkiem niedotlenienia tkanek były również takie zmiany, jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe i osłabienie mięśni (*Dave* 1985). W okresie roku od narażenia notowano ostre przypadki uszkodzenia płuc i oczu u osób narażonych. Zwłóknienie płuc wystąpiło u 30% badanych (*Dave* 1985).

W klinice okulistycznej szpitala w Hamidia hospitalizowano około 2 tys. osób. U narażonych wystąpiło: silne łzawienie, światłowstręt, obrzęk powiek i owrzodzenie rogówki (*Mehta* i in. 1990).

Andersson i in. (1985) przeprowadzając badania okulistyczne ofiar wypadku po 2 miesiącach od katastrofy, nie stwierdzili przypadków utraty wzroku lub osłabienia widzenia. Spośród 131 badanych u 6 osób wystąpiły jednostronne blizny na rogówce, obrzęk rogówki oraz łzawienie oczu.

W klinice Hamidia hospitalizowano 978 osób, u których bezpośrednio po wypadku stwierdzano ostre objawy podrażnienia oczu i zaburzenia funkcjonowania płuc. Podczas pierwszych trzech dni od zatrucia stwierdzono występowanie: duszności u 98% spośród 544 osób hospitalizowanych, kaszlu u 95%, podrażnienia gardła u 46%, bólu w klatce piersiowej u 25% i krwioplucia u 12%. Badaniem radiologicznym przeprowadzonym w tym samym czasie u hospitalizowanych osób stwierdzono następujące zmiany w płucach: obrzęk śródmiąższowy u 41% osób, obrzęk

śródmiażdżowy i pęcherzykowy u 41% osób oraz uszkodzenie opłucnej lub rozedma (8% osób), (Misra i in. 1987).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących toksyczności przewlekłej izocyjanianu metylu (MIC).

Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne przeprowadzono na 3270 rodzinach, które uległy narażeniu na pary izocyjanianu metylu (MIC) podczas katastrofy w Bophalu. Te same rodziny posłużyły za grupę kontrolną na podstawie wywiadu historii ciąży z okresu 2 lat przed wypadkiem. Badania epidemiologiczne przeprowadzono po 9 miesiącach od wypadku w rodzinach, które przeżyły. U badanych 865 kobiet, które były w ciąży podczas wypadku, notowano samoistne poronienia (388 kobiet poroniło, co stanowiło 44,8% kobiet w ciąży), śmiertelność płodów (u 379 kobiet, co stanowiło 43,8%), wady płodów oraz martwe porody. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że śmiertelność noworodków w czasie pierwszych 30 dni od narodzin wynosiła 14,2% po wypadku, a tylko 2,6 ÷ 3% w okresie poprzedzającym wypadek. Najwięcej przypadków utraty ciąży występowało u kobiet, które podczas wypadku były w pierwszym trymestrze ciąży. Nie badano wpływu zatrucia izocyjanianem metylu na płodność badanej populacji (Varma 1987).

Andersson i in. (1990b) przeprowadzając badania okulistyczne u 463 ofiar wypadku i 99 osób z grup kontrolnych po upływie trzech lat od wypadku, stwierdzili: zwiększoną częstość występowania podrażnień i stanów zapalnych oczu, przypadków zaćmy, jąglicy z rozległą ziarniną i osłabienie ostrości widzenia (Andersson i in. 1990b).

Po upływie trzech miesięcy od wypadku Kamat i in. (1992) stwierdzili utrzymywanie się zaburzeń funkcjonalnych ze strony dolnych dróg oddechowych. Zaburzenia te badano u 113 pacjentów kliniki pulmonologicznej i psychiatrycznej po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach. Na podstawie wyników zawierających ocenę jakościową i ilościową układu oddechowego, uzyskanych na podstawie wywiadu kwestionariuszowego, badań radiologicznych i spirometrycznych, zaklasyfikowano badanych pacjentów do trzech grup: pierwsza grupa obejmowała pacjentów (30 osób), u których występujące objawy narażenia były niewielkie, grupa druga pacjentów (57 osób) z objawami średniego stopnia narażenia i grupa trzecia to pacjenci, u których wystąpiły objawy o dużym stopniu narażenia (26 osób). Obserwowane zaburzenia ze strony układu oddechowego cofały się po 3, 6 i 12 miesiącach, a następnie nasilały się ponownie po 18 i 24 miesiącach. U większości badanych występował spłycony oddech podczas wysiłku fizycznego. Wśród neurologicznych objawów dominowały takie objawy, jak: osłabienie mięśniowe, znużenie, bóle głowy, osłabienie pamięci i niepokój. Inne neurologiczne zaburzenia, jak trudności w koncentracji i drażliwość wykazywały tendencję do zaniku. Tylko u 2 ÷ 4% badanych radiologicznie nie stwierdzono zmian w płucach. W pozostałych przypadkach występowały zmiany śródmiażdżowe w płucach (Kamat i in. 1992).

Podobne badania ofiar katastrofy w Bhopalu, jakie przeprowadzili Kamat i in. (1992), przeprowadzili także Vijayan i Sankaran (1996) w okresie od roku do 7 lat po katastrofie. Materiał badawczy obejmował 60 osób. Wśród badanych wyodrębniono grupę osób narażonych na izocyjanian metylu o małym stężeniu (6 osób), u których bezpośrednio po katastrofie wystąpiło niewielkiego stopnia działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Drugą 13-osobową grupę stanowiły osoby, u których stwierdzone objawy działania drażniącego na oczy i błony ślu-

zowe układu oddechowego średniego stopnia nie wymagały hospitalizacji. Grupa 41-osobowa obejmowała osoby o dużym stopniu narażenia, które wymagały hospitalizacji przez pierwszy okres po narażeniu. Do badań dobrano odpowiednią grupę kontrolną. U większości badanych występował spłycony oddech podczas wysiłku fizycznego i kaszel. W biopsji płuc wykonanej po 7 latach od wypadku (średnio 2,8 lat) stwierdzono istotnie statystycznie podwyższony poziom makrofagów i limfocytów w grupie osób o najwyższym stopniu narażenia w porównaniu do grupy kontrolnej oraz grupy o małym stopniu narażenia.

Trwałe uszkodzenia odcinków układu oddechowego u ofiar tragedii w Bhopalu zarejestrowali po 10 latach od wypadku *Cullinan* i in. (1997). Kwestionariusze rozdano 454 osobom zamieszkałym w promieniu 2, 4, 6, 8 lub 10 kilometrów od miejsca katastrofy. Grupę kontrolną stanowiły osoby zamieszkujące obszar poza miastem. Z całej kohorty losowo wybrano 20% w celu przeprowadzenia testów spirometrycznych (74 osoby). Stopień nasilenia obserwowanych objawów u badanych typu: rzęzenie, kaszel czy obniżenie sprawności funkcjonalnej płuc, zależał od odległości od miejsca katastrofy – im dalej od miejsca katastrofy, tym objawy były słabsze.

Na podstawie wyników licznych badań, prowadzonych do 10 lat po katastrofie, udowodniono, że osoby, które poniosły szkody na zdrowiu, cierpią na: częściową lub całkowitą utratę wzroku, zaburzenia widzenia, zaburzenia czynności oddychania, zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego, osłabienie systemu odpornościowego oraz zaburzenia na tle nerwowym. Odnotowano także znaczny wzrost: poronień, martwych porodów oraz wad genetycznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych izocyjanianu metylu (MIC) zamieszczono w tabeli 4., a skutki inhalacyjnego narażenia zwierząt na ten związek w tabeli 5.

Izocyjanian metylu jest substancją bardzo toksyczną dla zwierząt laboratoryjnych w warunkach ostrego narażenia inhalacyjnego. Wartości LC_{50} dla kilku gatunków zwierząt mieszczą się w przedziale od 12 mg/m^3 (szczur, 4 h narażenia, NTP 1991) do $28,4 \text{ mg/m}^3$ (mysz, 6 h narażenia, Union... 1982).

W przypadku narażenia drogą pokarmową i przez skórę izocyjanian metylu wykazuje również działanie toksyczne. Wartość LD_{50} izocyjanianu metylu dla szczura po narażeniu drogą pokarmową wynosi $51,5 \text{ mg/kg m.c.}$, a dla myszy – 120 mg/kg m.c. Wartość LD_{50} izocyjanianu metylu po narażeniu przez skórę dla królika wynosi 211 mg/kg m. c.

Wartość RD_{50} dla myszy wyznaczona na podstawie oceny wrażliwości nerwów czuciowych wynosi $3,05 \text{ mg/m}^3$ (1,3 ppm), (*Ferguson* i in. 1986), a w innych badaniach $6,67 \text{ mg/m}^3$ (2,9 ppm) (*James* i in. 1987). Wartość RD_{50} dla działania drażniącego na płuca dla myszy narażanych drogą dotchawiczą wynosi $4,46 \text{ mg/m}^3$ (1,9 ppm), (*Ferguson* i in. 1986).

Działanie drażniące na dolne drogi oddechowe badano u szczurów narażanych przez 2 h na izocyjanian metylu o stężeniach: 0; 7,05; 23,5 lub $70,5 \text{ mg/m}^3$ (0; 3; 10 lub 30 ppm). Obserwowano zależność dawka-skutek. Związek o stężeniu $7,05 \text{ mg/m}^3$ nie wpływał na czynność płuc, natomiast o stężeniu $23,5 \text{ mg/m}^3$ wywoływał zaburzenia czynności płuc, które nie cofały się podczas 13 tygodni obserwacji zwierząt (*Stevens* i in. 1987).

Uszkodzenia płuc obserwowano u szczurów narażanych na izocyjanian metylu o stężeniach $7,05$ lub $23,5 \text{ mg/m}^3$ (3 lub 10 ppm) przez 2 h. Zwierzęta obserwowano po 4 i 6 miesiącach po narażeniu. Po 4 miesiącach stwierdzono nieprawidłowy zapis EKG u zwierząt w obu grupach narażanych. W grupie zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu wystąpił również

przerost prawej komory serca (zwierząt tych nie obserwowano po 6 miesiącach). Autorzy badań uważają, że występujący przerost komory serca i zmiany w zapisie EKG były prawdopodobnie skutkiem uszkodzenia płuc i zaburzeń czynnościowych płuc (Tepper i in. 1987). Wartość LOAEL równą $7,28 \text{ mg/m}^3$ (3,1 ppm) dla uszkodzenia nabłonka układu oddechowego wyznaczono na podstawie wyników badań inhalacyjnych na szczurach, które otrzymywały izocyjanian metylu o stężeniach: 0; 0,35; 1,4 lub $7,28 \text{ mg/m}^3$ (0; 0,15; 0,6 lub 3,1 ppm) przez 6 h dziennie, przez 8 dni. Wartość NOAEL w tych badaniach ustalono na poziomie $1,4 \text{ mg/m}^3$ (Dodd i in. 1987a).

Uszkodzenie górnych dróg oddechowych obserwowano u myszy, szczurów i świnek morskich po 6 h narażenia na izocyjanian metylu. Myszy narażano na izocyjanian metylu o stężeniu $19,74 \text{ mg/m}^3$ (8,4 ppm), szczury o stężeniu $10,81 \text{ mg/m}^3$ (4,6 ppm), a świnki morskie o stężeniu $10,34 \text{ mg/m}^3$ (4,4 ppm). U zwierząt narażanych występowała martwica komórek nabłonka w tchawicy, oskrzelach i pęcherzykach płucnych, a także krwotoki i stany zapalne płuc (Fowler, Dodd 1987). Obserwowane zmiany ustępowały w ciągu tygodnia. Kiedy szczury narażano na izocyjanian metylu o stężeniu 320 mg/m^3 (128 ppm) w czasie 8 min dziennie przez 10 dni stwierdzono nasilające się stany zapalne komórek ze wzrostem: oezynofili, neutrofilii i komórek jednojądrowych (Gupta i in. 1993). U świnek morskich narażanych przez 3 h na izocyjanian metylu o stężeniach $44,6$ lub $86,9 \text{ mg/m}^3$ (19 lub 37 ppm) występowały zmiany w płucach podobne do obserwowanych u ludzi zatrutych w Bhopalu (Ferguson, Alarie 1991).

W badaniach Buchera i Uraih (1989) szczury szczepu F344 i myszy szczepu B6C3F₁ narażane jednorazowo przez 2 h drogą inhalacyjną na izocyjanian metylu o stężeniach: 0; 2,35; 7,05 lub $23,5 \text{ mg/m}^3$ (0; 1; 3 lub 10 ppm) obserwowano jeszcze przez 2 lata. Masa ciała wszystkich narażanych zwierząt była w normie. W płucach występowała głównie taka proliferacja komórek warstwy tkanki łącznej poniżej nabłonka oddechowego, że tkanka łączna zaczęła wypełniać światło dróg oddechowych. Zmiany te opisano u szczurów narażanych na izocyjanian metylu o stężeniu $23,5 \text{ mg/m}^3$ (10 ppm).

W opracowaniu NTP opisano badania Honga i in. (1987), którzy przez 4 dni narażali myszy na izocyjanian metylu o stężeniach: 2,35 lub $7,05 \text{ mg/m}^3$ (1 lub 3 ppm) 6 h dziennie. W badaniach histologicznych przeprowadzonych u zwierząt narażanych na izocyjanian metylu o stężeniu $7,05 \text{ mg/m}^3$ stwierdzono zwłóknienie oskrzeli z włóknami wypełniającymi światło oraz uszkodzenie nabłonka węchowego. Narażenie na izocyjanian metylu o stężeniu $2,35 \text{ mg/m}^3$ powodowało uszkodzenie nabłonka oddechowego. U zwierząt z obu grup narażanych obserwowano również skutki ujemnego działania na komórki macierzyste szpiku kostnego. Skutki te były wynikiem uszkodzenia układu oddechowego.

U szczurów i myszy narażanych na izocyjanian metylu o stężeniu $23,5$ lub $70,5 \text{ mg/m}^3$ (10 lub 30 ppm) przez 2 h występowała nasilona martwica i rozległe uszkodzenie błony śluzowej nosa, włączając w to komórki nabłonka węchowego. Komórki obu nabłonków regenerowały się, a całkowita regeneracja następowała w ciągu 3 miesięcy (Uraih i in. 1987).

Kilku badaczy oceniało wpływ izocyjanianu metylu na układ immunologiczny (Karol, Kamat 1988; Tucker i in. 1987). Niewielki wzrost poziomu immunoglobulin oznaczono u szczurów po narażeniu na izocyjanian metylu (Saxena i in. 1991). W badaniach na myszach stwierdzono niewielkie działanie immunosupresyjne związku (Tucker i in. 1987). Myszy narażano przez 4 dni na izocyjanian metylu o stężeniach $2,35$ lub $7,05 \text{ mg/m}^3$ (1 lub 3 ppm) 6 h dziennie. Ponadto u wszystkich zwierząt narażanych wykazano obniżenie niewielkiego stopnia poziomu limfocytów stymulowanych mitogenem. W przypadku zwierząt narażanych na izocyjanian metylu o większym stężeniu obserwowano również istotnie obniżoną odpowiedź w teście MLR (Mixed Leukocyte Response). Zaburzenie to cofało się po 120 dniach. Autorzy podsumowując badania, stwierdzili, że obserwowany wpływ izocyjanianu metylu na układ odpornościowy był jednak wynikiem ogólnej toksyczności tego związku oraz jego wpływu na płuca.

W wyniku narażenia na izocyjanian metylu obserwowano u szczurów takie układowe zaburzenia, jak: kwasica metaboliczna, hiperglikemia i mocznica (Bhattacharya i in. 1996; Jeevaratnam i

in. 1993; 1990). Narażenie myszy dootrzewnowo na izocyjanian metylu w dawkach 293 ÷ 1170 mg MIC/kg m.c. i szczurów na izocyjanian metylu drogą inhalacyjną o stężeniach 7,05 ÷ 70,5 mg/m³ (3 ÷ 30 ppm) powodowało przejściowe uszkodzenie komórek krwi oraz komórek miększu wątroby (*Gupta, Amma* 1993). U myszy narażanych dootrzewnowo na izocyjanian metylu w dawkach 293 ÷ 1170 mg MIC/kg m.c. stwierdzono wpływ związku na stężenia kwasów aminowych (działanie pobudzające układ glutaminergiczny, a hamujące czynność układu GABA) w mózgu i osoczu. Wyniki tych badań sugerują neurotoksyczne i układowe działanie izocyjanianu metylu (*Gupta, Prabha* 1996). W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro wykazano wprawdzie wpływ izocyjanianu metylu na komórki mózgu i mięśni, lecz wyniki badań klinicznych nie potwierdziły jednoznacznie tego wpływu (*Andersson* i in. 1988a; 1990a).

Tabela 4.

Wartości LC₅₀ i LD₅₀ izocyjanianu metylu (MIC) u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości CL ₅₀ lub DL ₅₀	Piśmiennictwo
Świnka morska	inhalacyjna	12,6 mg/m ³ /6 h	Union... 1982
Mysz	inhalacyjna	28,4 mg/m ³ /6 h	Union... 1982
Szczur	inhalacyjna	14,2 mg/m ³ /6 h	Union... 1982
Szczur	inhalacyjna	12 mg/m ³ /4 h	NTP 1991
Szczur	inhalacyjna	1080 mg/m ³ /30 min	<i>Jeevaratnam, Sriramachani</i> 1994
Królik	skóra	211 mg/kg	RTECS 2007
Szczur	dożołądkowa	51,5 mg/kg m.c.	RTECS 2007
Mysz	dożołądkowa	120 mg/kg m.c.	RTECS 2007

Tabela 5.

Skutki inhalacyjnego narażenia zwierząt na izocyjanian metylu (MIC)

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm), czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	401,85 (171), 15 min	LC ₅₀	<i>Dodd</i> i in. 1987b
Świnka morska	284,35 (121), 15 min		
Mysz	28,67 (12,2), 6 h	LC ₅₀	<i>Fowler, Dodd</i> 1987
Szczur	14,33 (6,1), 6 h		
Świnka morska	12,69 (5,4), 6 h		
Szczur	23,5 (10), 2 h	prolifracja komórek warstwy tkanki łącznej poniżej nabłonka oddechowego, tkanka łączna wypełnia światło dróg oddechowych	<i>Bucher, Uraih</i> 1989
Szczur	23,5 (10), 2 h	przerost prawej komory serca, EKG – zmiany jako wynik uszkodzenia płuc	<i>Tepper</i> i in. 1987
Mysz, szczur	21,15 (9), 3 h, między 8. a 9. dniem ciąży	resorpcja powyżej 80% zarodków, zmniejszenie masy łożyska	<i>Varma</i> 1987
Mysz	7,05 (3), 6 h/dzień, 4 dni	włóknienie ściany oskrzeli, uszkodzenie nabłonka węchowego, zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego	<i>Hong</i> i in. 1987

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm), czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	7,05 (3), 2 h	EKG zmiany spowodowane uszkodzeniem płuc	<i>Tepper</i> i in. 1987
Szczur	7,05 (3), 2 h	nie stwierdzono zmian czynnościowych płuc	<i>Stevens</i> i in. 1987
Mysz	6,67 (2,9), 30 min	RD ₅₀ (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych)	<i>James</i> i in. 1987
Mysz, szczur, świnka morska	5,64 (2,4), 6 h	zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała	<i>Fowler, Dodd</i> 1987
Mysz	4,46 (1,9), 90 min ^a 3,05 (1,3), 90 min	RD ₅₀ (podrażnienie płuc) RD ₅₀ (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych)	<i>Ferguson</i> i in. 1986
Mysz	2,35 (1), 6 h/dzień, 4 dni	niespecyficzne uszkodzenie nabłonka oddechowego, zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego	<i>Hong</i> i in. 1987
Szczur	1,41 (0,6), 6 h/dzień, 8 dni	nie obserwowano skutków na układ oddechowy, masę ciała i poziom hemoglobiny	<i>Dodd</i> i in. 1987a
	0,35 (0,15), 6 h/dzień, 8 dni	nie obserwowano skutków na układ oddechowy, masę ciała i poziom hemoglobiny	
	7,28 (3,1), LOAEL 6 h/dzień, 8 dni	uszkodzenie nabłonka oddechowego, zmniejszenie masy ciała, obrzęk płuc, podwyższony poziom hemoglobiny (samce)	

^a Intubacja dotchawicza.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat toksyczności izocyjanianu metylu (MIC) w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego zwierząt doświadczalnych.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Ewidentne działanie genotoksyczne izocyjanianu metylu (MIC) wykazano na podstawie danych otrzymanych po przeprowadzeniu kilku testów mutagennych. Pozytywne wyniki uzyskano w testach: limfocytów myszy (*Caspary, Myhr* 1986), aberracji chromosomowych w warunkach in vitro, wymiany chromatyd siostrzanych w hodowanych komórkach jajników in vitro (z aktywacją i bez aktywacji), cytogenetycznym w warunkach in vivo (*Tice* i in. 1987; NTP 1999) oraz mikrojądrowym w warunkach in vivo (*Tice* i in. 1987).

Negatywne wyniki uzyskano w testach: aberracji chromosomowych w warunkach in vivo (szpik kostny myszy), (*Tice* i in. 1987), Amesa przeprowadzonym na kilku szczepach *Salmonella* Typhimurium (TA100, TA98, TA97, TA1535 i TA1537) w obecności egzogenego układu aktywującego (NTP 1999) oraz w mikrojądrowym (szpik kostny myszy), (NTP 1999).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że izocyjanian metylu może wykazywać działanie mutagenne.

Działanie rakotwórcze

Wiodące organizacje międzynarodowe nie klasyfikują izocyjanianu metylu pod względem działania rakotwórczego. W U.S. EPA zaklasyfikowano izocyjanian metylu do grupy D, tj. do czynników nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi (U.S. EPA 1999a).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne i teratogenne MIC stwierdzono u płodów i noworodków kobiet, które uległy narażeniu na pary tego związku podczas katastrofy w Bophalu. U badanych 865 kobiet ciężarnych podczas wypadku notowano: samoistne poronienia (u 388 kobiet, co stanowi 44,8%), śmiertelność płodów (u 379 kobiet, co stanowi 43,8%), wady płodów oraz martwe porody. Śmiertelność noworodków w czasie pierwszych 30 dni od narodzin wynosiła 14,2% po wypadku, a tylko 2,6 ÷ 3% w okresie poprzedzającym wypadek. Najwięcej przypadków utraty ciąży występowało u kobiet, które podczas wypadku były w pierwszym trymestrze ciąży. Nie badano wpływu zatrucia izocyjanianu metylu na płodność badanej populacji (Varma 1987).

Ciężarne samice myszy szczepu Swiss-Webster narażano przez 3 h na pary izocyjanianu metylu o stężeniach: 0; 4,7; 14; 21 lub 35 mg/m³ (0; 2; 6; 9 lub 15 ppm), w 8. dniu ciąży. Izocyjanian metylu (MIC) o stężeniu 21 lub 35 mg/m³ powodował 80-procentową śmiertelność wewnątrzmaciczną, opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększoną liczbę padnięć wśród matek. W grupach zwierząt narażanych na izocyjanian metylu o stężeniach 4,7 lub 14 mg/m³ obserwowano zmniejszenie masy płodów (Varma i in. 1990).

Samice myszy szczepu CD-1 Swiss narażano na pary izocyjanianu metylu o stężeniach: 0; 2,3 lub 7 mg/m³ (0; 1 lub 3 ppm) między 14. i 17. dniem ciąży przez 6 h dziennie. W grupie zwierząt narażanych na izocyjanian metylu o największym stężeniu (7 mg/m³) obserwowano istotny statystycznie wzrost liczby martwych płodów. U ciężarnych samic nie obserwowano ujemnych skutków zatrucia związkiem (Schwetz i in. 1987).

Narażenie w takich samych warunkach nieciężarnych samic i samców myszy na izocyjanian metylu o stężeniach: 0; 2,3 lub 7 mg/m³, 6 h dziennie, przez 4 kolejne dni nie wpłynęło na płodność zwierząt kojarzonych po 1. tygodniu i po 8. i 17. tygodniach od ostatniego narażenia na izocyjanian metylu. Związek nie powodował również zmniejszenia masy ciała płodów oraz wielkości miotów w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej (Schwetz i in. 1987).

Wpływ na płodność badano u szczurów samców po jednorazowym 8-minutowym narażeniu na izocyjanian metylu o stężeniu 3200 mg/m³. Obniżenie płodności o 10% obserwowano między zerowym a 7. dniem po narażeniu. Pomiędzy 8. a 14. dniem po narażeniu obniżenie płodności wynosiło 21%. Pierwotna płodność zwierząt narażanych została przywrócona całkowicie między 15. a 21. dniem po ostatnim narażeniu (Agarwal, Bose 1992). Autorzy badań twierdzili, że początkowe obniżenie płodności zwierząt zostało wywołane ogólnym stresem i czynnikami towarzyszącymi procesowi kojarzenia.

Samice szczura szczepu Charles Foster narażano na pary izocyjanianu metylu o stężeniach: 0; 0,494; 0,617 lub 0,822 mg/m³ (0; 0,212; 0,265 lub 0,353 ppm) przez 30 min, a następnie kojarzono je z samcami nienarażanymi. W grupie zwierząt narażanych na izocyjanian metylu o najmniejszym stężeniu (0,494 mg/m³) obserwowano występowanie wad płodów, a ponadto u tych płodów tworzyły się zakrzepy krwi, występowała pomarszczona skóra i stwierdzono wady kośćca w kończynach. W grupie zwierząt narażanych na izocyjanian metylu o średnim stężeniu 0,617 mg/m³ dodatkowo występowały deformacje stawu łokciowego, kolanowego i barkowego. U wszystkich zwierząt narażanych na izocyjanian metylu stwierdzono zrośnięcie palców. W tych badaniach stężenie 0,494 mg/m³ izocyjanianu metylu przyjęto za wartość LOAEL (Singh

i in. 1996). Otrzymane wyniki z tych badań są jednak słabej jakości ze względu na małą liczebność zwierząt w grupie (5 sztuk).

Na podstawie wyników otrzymanych z badań epidemiologicznych i doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono, że izocyjanian metylu działa embriotoksycznie i teratogennie. Wyniki badań na zwierzętach wykazały również upośledzenie rozrodczości po narażeniu na izocyjanian metylu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Duża toksyczność izocyjanianu metylu (MIC) w wyniku narażenia drogą inhalacyjną, dermalną i pokarmową świadczy o łatwym wchłanianiu związku tymi drogami (tab. 4.). Po narażeniu inhalacyjnym, dożylnym i dootrzewnowym zwierząt doświadczalnych (szczury, myszy i świnki morskie) na izocyjanian metylu znakowany węglem ^{14}C obserwowano szybkie wchłanianie tego związku, a jego obecność we krwi oznaczano już po kilku lub kilkadziesiąt minutach po narażeniu (*Ferguson* i in. 1988; *Bhattacharya* i in. 1988).

Rozmieszczenie izocyjanianu metylu w organizmach żywych badano na szczurach, myszach obu płci oraz na świnkach morskich, którym podawano znakowany $[\text{C}^{14}]$ -MIC różnymi drogami.

Wychwyty i rozmieszczenie izocyjanianu metylu badał *Ferguson* i in. (1988) na świnkach morskich i myszach szczepu Swiss Webster (samcach i ciężarnych samicach), które narażano inhalacyjnie na izocyjanian metylu znakowany węglem ^{14}C na grupie metylowej o stężeniach: 1,17; 11,7 lub 35 mg/m^3 (0,5; 5 lub 15 ppm) przez 1, 2 lub 6 h. Po kilku minutach od zakończenia narażenia obecność znacznika stwierdzono: we krwi żyłnej i tętniczej, w żółci i w moczu wszystkich zwierząt narażanych. Nie obserwowano liniowej zależności poziomu znacznika we krwi od wielkości stężenia związku w powietrzu. Największą aktywność znacznika w krwi względem stężeń w powietrzu stwierdzono u myszy po narażeniu na izocyjanian metylu o stężeniu 1,17 mg/m^3 . Poziom znacznika w krwi obniżał się stopniowo po narażeniu. Czas zaniku z krwi wynosił 3 dni. Bardziej gwałtowne obniżenie poziomu znacznika występowało w moczu i żółci. U samców myszy najwyższe poziomy znacznika stwierdzono po 2 h po narażeniu w płucach, mostku, w odcinkach układu pokarmowego, śledzionie i w nerkach, a po 24 h we krwi i płucach. U ciężarnych samic największa aktywność znacznika wystąpiła po 2 h w: płucach, śledzionie, macicy, łożysku, nerkach i w zarodkach, a po 24 h w: płucach, śledzionie i zarodkach.

Proces wychwyty i rozmieszczenia izocyjanianu metylu w warunkach *in vivo* jest prawdopodobnie wynikiem wiązania kowalencyjnego związku z białkami tkanek, osocza krwi i błoną erytrocytów. Wiązanie izocyjanianu metylu z białkami tkanek badano doświadczalnie na myszach oraz na samicach szczura szczepu Wistar, które narażano na izocyjanian metylu znakowany węglem ^{14}C drogą inhalacyjną i dootrzewnową (*Bhattacharya* i in. 1996; 1988; *Ramachandran* i in. 1988). Na podstawie wyników badań wykazano występowanie wiązania kowalencyjnego znakowanego izocyjanianu metylu z białkami mózgu, wątroby, nerek i płuc zwierząt doświadczalnych. Po 30 min od narażenia szczurów drogą dootrzewnową na izocyjanian metylu w dawce 15 mg/kg m.c. najwięcej znacznika stwierdzono w wątrobie, a najmniej w mózgu. W następnych dniach (1., 4. i 10. dnia) poziom znacznika obniżał się w: wątrobie, nerkach i płucach. W hemolizacie zawierającym głównie hemoglobinę obecność znacznika stwierdzano do 4. dnia po narażeniu (*Ramachandran* i in. 1988).

Samice szczura szczepu Wistar otrzymywały drogą dootrzewnową lub dożylną znakowany ^{14}C -MIC w dawce 15 lub 30 mg/kg . Po 30 min od narażenia drogą dootrzewnową stwierdzono wysoki poziom znacznika we wszystkich badanych tkankach. Najwyższe poziomy znacznika wy-

stępowały w: mózgu, nerkach i płucach, natomiast nie stwierdzono wiązania we krwi (*Bhattacharya* i in. 1988).

W przypadku narażenia drogą dożylną po 30 min najwyższy poziom wolnego i związanego związku znaleziono w: nerkach, wątrobie, płucach i mózgu, a najniższy w hemolizacie krwi, gdzie izocyjanian metylu wiązał się zarówno z frakcją hydantoinową, jak i globinową. Poziom związanego izocyjanianu metylu w mózgu pozostawał niezmieniony przez 10 dni obserwacji, podczas gdy w pozostałych tkankach ulegał obniżeniu (*Bhattacharya* i in. 1988).

Myszy szczepu Swiss Webster (samce i ciężarne samice) otrzymywały drogą inhalacyjną ^{14}C -MIC o stężeniu $5 \text{ mg/m}^3/6 \text{ h}$. U samców myszy 2 h po zakończeniu narażenia najwyższy poziom radioaktywności obserwowano w: płucach, mostku, w ścianach przewodu pokarmowego, śledzionie i nerkach, a po 24 h we krwi i płucach. Natomiast u ciężarnych samic po 2 h najwięcej radioaktywnego znacznika stwierdzono w: płucach, śledzionie i nerkach, a po 24 h w: płucach, śledzionie oraz płodach (*Bhattacharya* i in. 1988).

Metabolizm i wydalanie

Izocyjanian metylu (MIC), podobnie jak i inne izocyjaniany, reaguje gwałtownie z wodą – z grupami hydroksylowymi oraz z grupami aminowymi, karboksylowymi i sulfhydrylowymi, inaktywując białka w wyniku tworzenia wiązań kowalencyjnych.

W warunkach *in vitro* izocyjanian metylu reaguje gwałtownie z wodą i tworzy metyloaminę, która następnie jest przetwarzana do dimetylomocznika (*Worthy* 1985). W podobny sposób izocyjanian metylu jest przekształcany do metyloaminy w warunkach *in vivo*. Nie przeprowadzono oznaczeń stężenia dimetylomocznika i metyloaminy we krwi i w moczu.

Z badań doświadczalnych na zwierzętach narażanych drogą inhalacyjną na izocyjanian metylu wynika, że produkty przemiany tego związku w postaci połączeń z glutationem wydalają się głównie z moczem (około 99%) oraz w niewielkim stopniu z żółcią (około 1%), (*Ferguson* i in. 1988). Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami izocyjanianu metylu są *S*-(*N*-metylokarbamino)glutation (*Pearson* i in. 1990) oraz *S*-(*N*-metylokarbamino)-*N*-acetylcysteina (*Slatter* i in. 1991).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Opublikowano kilka badań na temat mechanizmu działania toksycznego izocyjanianu metylu (MIC). Wyniki uzyskane z badań w warunkach *in vitro* i *in vivo* na komórkach wątrobowych i tkankach układu nerwowego szczura wykazują, że izocyjanian metylu może hamować oddychanie w mitochondriach i w ten sposób powodować niedotlenienie tkanek (*Jeevaratnam, Vidya* 1994; *Jeevaratnam* i in. 1992). Skutki te obserwowano również w innych badaniach przeprowadzonych na świnkach morskich, które narażano na izocyjanian metylu o stężeniach: 58,75; 293,75 lub 528,75 mg/m^3 (25; 125 lub 225 ppm) i szczurach narażonych na związek o stężeniach: 235; 1410 lub 2350 mg/m^3 (100, 600 lub 1000 ppm) przez 15 min (*Troup* i in. 1987).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania łącznego izocyjanianu metylu (MIC) z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi i zwierząt na izocyjanian metylu (MIC) przedstawiono w tabelach 3. i 7.

Wyniki badań epidemiologicznych i wyniki badań krótkotrwałego, kontrolowanego narażenia ludzi wskazują na zależność obserwowanych skutków działania drażniącego izocyjanianu metylu na układ oddechowy od wielkości zastosowanego stężenia związku.

Z przedstawionych wyników badań toksyczności ostrej wynika, że izocyjanian metylu o stężeniu poniżej 1 mg/m³ nie powoduje objawów działania drażniącego u ludzi. Skutki działania drażniącego izocyjanianu metylu pojawiają się, gdy stężenie związku jest większe (tab. 6.).

Tabela 6.

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na izocyjanian metylu (MIC)

Gatunek zwierząt, płęć	Stężenie, mg/m ³ (ppm), czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	1,41 (0,6), (NOEL) 6 h/dzień, 8 dni	nie obserwowano skutków działania na układ oddechowy, masę ciała i poziom hemoglobiny	<i>Dodd i in.</i> 1987a
	0,35 (0,15), 6 h/dzień, 8 dni	nie obserwowano skutków działania na układ oddechowy, masę ciała i poziom hemoglobiny	
Mysz	2,35 (1), 6 h/dzień, 4 dni	niespecyficzne uszkodzenie nabłonka oddechowego, przemijające zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego	<i>Hong i in.</i> 1987
Mysz	4,46 (1,9), 90 min ^a 3,05 (1,3), 90 min	RD ₅₀ (podrażnienie płuc) RD ₅₀ (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych)	<i>Ferguson i in.</i> 1986
Mysz, szczur, świnka morska	5,64 (2,4), 6 h	obniżenie dynamiki przyrostu masy ciała	<i>Fowler, Dodd</i> 1987
Mysz	6,67 (2,9), 30 min	RD ₅₀ (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych)	<i>James i in.</i> 1987
Szczur	7,05 (3), 2 h	nie stwierdzono zmian czynnościowych płuc	<i>Stevens i in.</i> 1987
Szczur	7,05 (3), 2 h	zmiany EKG spowodowane uszkodzeniem płuc	<i>Tepper i in.</i> 1987
Mysz, szczur, świnka morska	5,64 (2,4), 6 h	obniżenie dynamiki przyrostu masy ciała	<i>Fowler, Dodd</i> 1987
Mysz	6,67 (2,9), 30 min	RD ₅₀ (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych)	<i>James i in.</i> 1987

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt, płęć	Stęzenie, mg/m ³ (ppm), czas narażenia	Skutki	Pięmiennictwo
Szczur	7,05 (3), 2 h	zmiany EKG spowodowane uszkodzeniem płęć	<i>Tepper i in.</i> 1987
Mysz	7,05 (3), 6 h/dzień, 4 dni	włóknienie ściany oskrzeli, uszkodzenie nabłonka węchowego, zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego	<i>Hong i in.</i> 1987
Szczur, samce	7,28 (3,1), (LOAEL) 6 h/dzień, 8 dni	uszkodzenie nabłonka oddechowego, zmniejszenie masy ciała, obrzęk płęć, podwyższony poziom hemoglobiny	<i>Dodd i in.</i> 1987a
Mysz, szczur	21,15 (9), 3 h, między 8. a 9. dniem ciąży	resorpcja powyżej 80% zarodków, zmniejszenie masy łożyska	<i>Varma</i> 1987
Szczur	23,5 (10), 2 h	przerost prawej komory serca, EKG – zmiany jako wynik uszkodzenia płęć	<i>Tepper i in.</i> 1987
Szczur	23,5 (10), 2 h	prolifracja komórek warstwy tkanki łącznej poniżej nabłonka oddechowego, tkanka łączna wypełnia światło dróg oddechowych	<i>Bucher, Uraih</i> 1989

^a Intubacja dotchawicza.

Wartość NOAEL izocyjanianu metylu uzyskana z badań na zwierzętach wynosi 1,41 mg/m³, natomiast wartość LOAEL – 7,28 mg/m³ (*Dodd i in.* 1987a).

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

Istniejące wartości NDS

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych izocyjanianu metylu (MIC) w poszczęólnych państwach przedstawiono w tabeli 7. Większość państw ustaliła wartość NDS izocyjanianu metylu na poziomie około 0,05 mg/m³. W Polsce obowiązująca wartość NDS izocyjanianu metylu wynosi 0,03 mg/m³. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH 2008) zalecili wartość TLV-TWA MIC równą 0,047 mg/m³ (0,02 ppm) z zaznaczeniem, że związek ten wchłania się przez skórę. Doświadczalnie na królikach udowodniono dużą toksyczność związku po narażeniu drogą dermalną. Za skutek krytyczny przyjęto działanie żrące i drażniące związku na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych. Zdaniem ekspertów amerykańskich zaproponowana wartość TLV-TWA izocyjanianu metylu chroni przed działaniem drażniącym na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych, nie chroni natomiast pracowników przed możliwym wystąpieniem reakcji alergicznych, szczególnie u osób ze stwierdzoną alergią w wywiadzie.

W UE ustalono tylko wartość chwilową STEL izocyjanianu metylu równą 0,047 mg/m³ (dyrektywa 2009/161/WE). Zdaniem ekspertów UE dostępne wyniki badań są niewystarczające do wyznaczenia wartości OEL dla 8 h narażenia na izocyjanian metylu. Biorąc pod uwagę ostre skutki zatrucia izocyjanianem metylu obserwowane u narażanych zwierząt, jak również ograniczone dane dotyczące narażenia ludzi, należałoby ustalić wartość STEL związku.

Podstawy proponowanej wartości NDS

W piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących narażenia zawodowego zwierząt doświadczalnych na izocyjanian metylu (MIC) ani nie opisano wyników badań przewlekłego narażenia. Zależność dawka-skutek uzyskano jedynie z badania przeprowadzonego na kilku ochotnikach narażanych na izocyjanian metylu przez kilka minut (tab. 6.).

Za podstawę ustalenia wartości NDS izocyjanianu metylu przyjęto wartość RD_{50} dla działania drażniącego (podrażnienie zakończeń nerwów czuciowych) myszy, która wynosi $3,05 \text{ mg/m}^3$ (1,3 ppm), (Ferguson i in. 1986). Zgodnie z przyjętymi kryteriami ustalania wartości NDS dla związków o działaniu drażniącym, wartość NDS izocyjanianu metylu ustalona na podstawie ostrego działania drażniącego powinna mieścić się w przedziale $0,01 \div 0,1$ wartości RD_{50} , tj. $0,0305 \div 0,305 \text{ mg/m}^3$. Z uwagi na zaklasyfikowanie izocyjanianu metylu do substancji bardzo toksycznych po narażeniu drogą inhalacyjną, postanowiono przyjąć wartość NDS związku równą $0,01 RD_{50}$, tj. $0,03 \text{ mg/m}^3$. Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) izocyjanianu metylu wyliczono na podstawie następującego wzoru:

$$\begin{aligned} \text{Log NDSCh} &= \text{log NDS} + u(P) \cdot \text{log Sg} \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot \text{Sg}^{u(P)}, \end{aligned}$$

gdzie:

$u(P) = 1,86$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótko-terminowej równy $1,53$,

Sg = standardowe odchylenie geometryczne (w granicach $1,5 \div 2,0$),

Log Sg w granicach $0,18 \div 0,30$.

Przyjmując stężenie $0,03 \text{ mg/m}^3$ izocyjanianu metylu za wartości NDS związku, obliczamy wartość NDSCh na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 0,03 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 0,03 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 0,05 \div 0,08 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Proponujemy przyjęcie wartości NDSCh izocyjanianu metylu na poziomie ustalonym przez SCOEL, tj. równej $0,047 \text{ mg/m}^3$. Ze względu na toksyczne działanie izocyjanianu metylu po narażeniu przez skórę wartość normatywną związku należy oznakować literami „Sk” (substancja wchłania się przez skórę) oraz ze względu na jego działanie drażniące literą „I” (substancja o działaniu drażniącym). Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem żrącym i drażniącym izocyjanianu metylu na drogi oddechowe, oczy i skórę.

Tabela 7.

Wartości normatywów higienicznych ustalone dla izocyjanianu metylu (MIC) zamieszczone w światowych wykazach normatywów higienicznych (RTECS 2007; ACGIH 2008; MAK 2008; DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm.)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3	Uwagi
Belgia	0,047	–	–
Francja	0,05	–	–
Holandia	0,05	–	–

cd. tab. 8.

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Niemcy	0,024		D, I
Polska	0,03	–	Sk, I
Szwajcaria	0,025	–	–
Szwecja	0,015	–	–
Wielka Brytania	0,02 NCO	0,07 NCO	–
USA:			
– NIOSH	0,05	–	Skin
– ACGIH (2008)	0,047	–	Skin, działanie drażniące na górne drogi oddechowe
– OSHA	0,05	–	Skin
UE (dyrektywa 2009/161/WE)	–	0,047	–

Objaśnienia:

- Skin – wchłania się przez skórę.
- D – brak wystarczających dowodów, aby związek zakwalifikować do grupy związków wpływających na rozrodczość.
- I – substancje, które wywołują skutek miejscowo drażniący, również alergen drog oddechowych.
- Narazenie na związek o stężeniu maksymalnym nie może trwać dłużej niż 15 min (maks. 4 razy podczas zmiany roboczej z przerwą minimum 1 h).
- NCO – w przeliczeniu na grupę izocyjanianową.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

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

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Częstotliwość badań okresowych: corocznie lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, aparat ochronny oczu i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, astma oskrzelowa, choroby górnych dróg oddechowych o etiologii alergicznej, przewlekłe zanikowe lub przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, nawrotowe stany zapalne skóry o charakterze atopowego zapalenia i wyprysku kontaktowego, czynna łuszczyca, przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu.

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.

W badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry i układu oddechowego.

Jeżeli w badaniu okresowym stwierdzi się na skórze objawy wyprysku kontaktowego, wskazana jest diagnostyka w kierunku alergii kontaktowej z uwzględnieniem izocyjanianów.

Nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na izocyjaniany ze względu na ich działanie uczulające.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure Indices. Methyl isocyanate, Cincinnati.

ACGIH 2008. Guide to Occupational Exposure Values. Compiled by ACGIH. Cincinnati, Ohio.

Agarwal D.K., Bose M. (1992) Inhalation toxicity of methyl isocyanate: assessment of germ cell mutagenicity and reproductive effects in rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 30, 504–508.

Andersson N., Muir M., Salmon A., Wells C., Brown R., Purnell C., Mittal P., Mehra V. (1985) Bhopal disaster. Eye follow-up and analytical chemistry. *Lancet* 30, 761–762.

Andersson D., Goyle S., Phillips B., Tee A., Beech L., Butler W. (1988a) Effects of methyl isocyanate on rat muscle cells in culture. *Br. J. Ind. Med.* 45, 269–274.

- Andersson D., Goyle S., Phillips B., Tee A., Beech L., Butler W.* (1988b) Exposure and response to methyl isocyanate: results of a community based survey in Bhopal. *Br. J. Ind. Med.* 45, 469–475.
- Andersson D., Goyle S., Phillips B., Tee A., Beech L., Butler W.* (1990a) Effects of methyl isocyanate on rat brain cells in culture. *Br. J. Ind. Med.* 47, 596–601.
- Andersson N., Ajwani M., Mahashabde S., Tiwari M., Muir M., Mehra V., Ashiru K., Mackenzie C.* (1990b) Delayed eye and other consequences from exposure to methyl isocyanate. 93% follow up of exposed and unexposed cohorts in Bhopal. *Br. J. Ind. Med.* 47, 553–558.
- Amoore J.E., Hautala E.* (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3(6), 272–290.
- Bhattacharya B.K.* i in. (1988) In vivo binding of [1-¹⁴C]-methylisocyanate to various tissue proteins. *Biochem. Pharmacol.* 37, 2489–2493.
- Bhattacharya B., Sharma S., Jaiswal D.* (1996) Binding of [1-¹⁴C] methylisocyanate to erythrocyte membrane proteins. *J. Appl. Toxicol.* 16, 137–138.
- Bucher J., Uraih L.* (1989) Carcinogenicity and pulmonary pathology associated with a single 2-hour inhalation exposure of laboratory rodents to methyl isocyanate. *J. Natl. Cancer. Inst.* 81, 1586–1587.
- CARB (2000) California Air Resources Board. California Emissions Inventory Development and Reporting System (CEIDARS). Data from Data Base Year 1998. February 12.
- Caspary W., Myhr B.* (1986) Mutagenicity of MIC and its reaction products to cultured mammalian cells. *Mutation Res.* 174, 285–293 [cyt. za NTP 1999].
- Cullinan P., Acquilla S., Dhara V.* (1997) Respiratory morbidity 10 years after the Union Carbide gas leak at Bhopal: a cross sectional survey. *Br. Med. J.* 314, 338–343.
- Dave J.M.* (1985) The Bhopal methyl isocyanate (MIC) incident: an overview. [W:] Proceedings of an International Symposium, Highly Toxic Chemicals: Detection and Protection Methods. Saskatoon, Saskatchewan, Canada 1–38.
- Dawydzik L., Wójcik R., Zielińska-Jankiewicz K., Kozajda A.* (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym nadzorowanym przez Inspektora Sanitarnego w zakładach pracy. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego. Łódź, IMP [materiał niepublikowany].
- Dhara R., Dhara V.R.* (1995) Bhopal. A case study of international disaster. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 1, 58–69.
- Dodd D., Fowler E., Snellings W., Pritts I.* (1987a) Methyl isocyanate eight-day vapor inhalation study with Fischer 344 rats. *Environ. Health Perspect.* 72, 117–123.
- Dodd D., Frank F., Fowler E., Troup C., Milton R.* (1987b) Biological effects of short-term, high-concentration exposure to methyl isocyanate. 1. Study objectives and inhalation exposure design. *Environ. Health Perspect.* 72, 13–19.
- Dyrektywa Komisji 2009/161/WE z dnia 16 grudnia 2009 r. ustanawiająca trzeci wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego w celu wykonania dyrektywy Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywę Komisji 2000/39/WE. *Dz. Urz. WE L 338* z dnia 19 grudnia 2009 r., 87.
- Ferguson J., Schaper M., Stock M., Weyel D., Alarie Y.* (1986) Sensory and pulmonary irritation with exposure to methyl isocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82, 329–335.
- Ferguson J., Stock K., Brown W., Alarie Y.* (1988) Uptake and distribution of ¹⁴C during and following exposure to [¹⁴C]methyl isocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 104–117.
- Ferguson J., Alarie Y.* (1991) Long term pulmonary impairment following a single exposure to methyl isocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107, 253–268.

Fowler E.H., Dodd D.E. (1987) Respiratory tract changes in guinea pigs, rats and mice following a single six-hour exposure to methyl isocyanate vapor. *Environ. Health. Perspect.* 72, 109–116.

Dane Stacji Sanitarno Epidemiologicznej w Bydgoszczy (2007) Główny Inspektor Sanitarny [materiał niepublikowany].

Gupta G., Baipai J., Kaw J., Dutta K., Ray P. (1993) Modulation of biochemical and cytological profile of bronchoalveolar constituents in rats following split-dose multiple inhalation exposure to methyl isocyanate. *Hum. Exp. Toxicol.* 12, 253–257.

Gupta M., Amma M. (1993) Alterations in hepatic biochemistry of mice intoxicated with MIC, carbaryl and thiram. *J. Appl. Toxicol.* 13, 33–37.

Gupta M., Prabha V. (1996) Changes in brain and plasma amino acids of mice intoxicated with methyl isocyanate. *J. Appl. Toxicol.* 16, 469–473.

Hong H.L., Bucher J.R., Canipe J., Boorman G.A. (1987) Myelotoxicity induced in female B6C3F1 mice by inhalation of methyl isocyanate. *Environ. Health Perspect.* 72, 143–148.

HSDB (2007) [komputerowa baza danych].

James J., Buettner L., Hsu S. (1987) Sensory irritation of methyl isocyanate vapor. *J. Appl. Toxicol.* 7, 147–148.

Jeevaratnam K., Vijayaraghavan R., Kaushik M., Vaidynathan C. (1990) Acute toxicity of methyl isocyanate in mammals. II. Induction of hyperglycemia, lactic acidosis, uraemia, and hypothermia in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 19, 314–318.

Jeevaratnam K., Sugendran K., Vaidynathan C. (1993) Influence of methylamine and *N,N*-dimethylurea, the hydrolysis products of methyl isocyanate, on its systemic toxicity. *J. Appl. Toxicol.* 13, 15–18.

Jeevaratnam K., Vidya S., Vaidynathan C. (1992) In vitro and in vivo effect of methyl isocyanate on rat liver mitochondrial respiration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 117, 172–179.

Jeevaratnam K., Vidya S. (1994) In vivo and in vitro effects of methyl isocyanate on rat brain mitochondrial respiration. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 27, 272–275.

Jeevaratnam K., Sriramachari S. (1994) Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. I. Pulmonary histopathology in the acute phase. *Arch. Toxicol.* 69, 39–44.

Kamat S., Patel M., Pradhan P., Taskar S., Vaidya P., Kolhatkar V., Gopalani J., Chandarana J., Dalal N., Naik N. (1992) Sequential respiratory, psychologic and immunologic studies in relation to methyl isocyanate exposure over two years with model development. *Environ. Health Perspect.* 97, 241–253.

Karol M.H., Kamat S.R. (1988) The antibody response to methyl isocyanate: experimental and clinical findings. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23, 591–597.

Kimmerle G., Eben A. (1964) Zur Toxizität von Methylisocyanat und dessen quantitativer Bestimmung in der Luft. *Arch. Toxicol.* 20, 235–241.

Mehta P., Mehta A., Mehta S., Makhijani A. (1990) Bhopal tragedy's health effects – a review of methyl isocyanate toxicity. *J. Am. Med. Assoc.* 264, 2781–2787.

Mellon Institute (1970) Special Report 33-19 for Union Carbide Corporation, Chemicals and Plastics Operations Division. Pittsburgh, Mellon Institute, PA (March 6).

Misra N.P. i in. (1987) Clinical profile of gas leak victims in acute phase after Bhopal episode. *Indian. J. Med. Res.* 86, 11–19.

NTP (1999) Methyl isocyanate: results and status. National Toxicology Program (NTP). URL [http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Results_Status/Resstatm/11019-N.html].

NTP, National Toxicology Program (1991) Methyl isocyanate, chemical repository (Radian Corporation, August 29, 1991): URL [http://ntp-db.niehs.nih.gov/htdocs/CHEM_H&S/NTP_Chem6/Radian624-83-9.html].

Pearson P., Slatter J., Rashed M., Han D.H., Grillo M., Baillie T. (1990) S-(N-methylcarbamoyl)glutathione. A reactive S-linked metabolite of methyl isocyanate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 166, 245–250.

Surynarayana M., Shinde S., Srimachari S. (1988) Gas chromatographic studies of the carbamylation of haemoglobin by methylisocyanate in rats and rabbits. *J. Chromat.* 426, 239–247.

Rozporządzenia 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r., L 353, 1–1355 ze zm. Dyrektywa Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10 sierpnia 2009 r. Dz.Urz. UE z dnia 5 września 2009 r., L 235, 1–439).

RTECS (2007) [komputerowa baza danych].

Saxena A.K., Paul B.N., Sinha M., Dutta K.K., Das S.N., Ray P.K. (1991) A study on the B cell activity in protein deficient rats exposed to methyl isocyanate vapour. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 13, 413–424.

Schwetz B.A. i in. (1987) Methyl isocyanate: reproductive and developmental toxicology studies in mice. *Environ. Health Perspect.* 72, 149–152.

Singh R.K. i in. (1996) Teratological studiem on methylisocyanate in Charles Foster rats (part II). *Biol. Memoirs* 22(1), 21–25.

Slatter J., Rashed M., Pearson P., Han D.H., Baillie T. (1991) Biotransformation of methyl isocyanate in the rat. Evidence for glutathione conjugation as a major pathway of metabolism and implications for isocyanate mediated toxicities. *Chem. Res. Toxicol.* 4, 157–161.

Stevens M., Fitzgerald S., Ménache M., Costa D., Bucher J. (1987) Functional evidence of persistent airway obstruction in rats following a two-hour inhalation exposure to methyl isocyanate. *Environ. Health Perspect.* 72, 89–94.

Tepper J.S., Wiester M.J., Costa D.L., Watkinson W.P., Weber M.F. (1987) Cardiopulmonary effects in awake rats four and six months after exposure to methyl isocyanate. *Environ. Health Perspect.* 72, 95–103.

Tice R.R., Luke C.A., Shelby M.D. (1987) Methyl isocyanate: an evaluation of in vivo cytogenetic activity. *Environmental Mutagenesis* 9, 37–58 [cyt. za NTP 1999].

Troup CM, Dodd D.E., Fowler E.H., Frank F.R. (1987) Biological effects of short-term, high-concentration exposure to methyl isocyanate. II. Blood chemistry and hematologic evaluations. *Environ. Health Perspect.* 72, 21–28

Tucker A., Bucher J., Germolec D., Silver M., Vore S., Luster M. (1987) Immunological studies on mice exposed subacutely to methyl isocyanate. *Environ. Health Perspect.* 72, 139–141.

Union Carbide (1982) Project Report 45-62. Union Carbide, Bushy Run Research Center, Export PA. July 13 [cyt. za ACGIH 1991].

Uraih L.C., Talley F.A., Mitsumori K., Gupta B.N., Bucher J.R., Boorman G.A. (1987) Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. *Environ. Health Perspect.* 72, 77–88.

US EPA (1999a) Methyl isocyanate. Unified Air Toxic Website (UATW). Office of Air Quality, Planning & Standards (OAQPS), United States Environmental Protection Agency (). URL [<http://www.epa.gov/ttn/uatw/hlthef/methylis.html>].

Varma D.R. (1987) Epidemiological and experimental studiem on the effects of metyl isocyanate on the course of pregnancy. *Eviron. Health Perspect.* 72, 153–157.

Varma D.R. i in. (1990) Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 30, 1–14.

Varma D.R. (1986) Anatomy of methyl isocyanate leak on Bhopal. [W:] *Hazard Assessment of Chemicals*. New York, Hemisphere Publishing Corp. 233–299.

Vijayan V., Sankaran K. (1996) Relationship between lung inflammation, changes in lung function and severity of exposure in victims of Bhopal tragedy. *Eur. Respir. J.* 9, 1977–1982.

Weill H. (1988) Disaster at Bhopal. The accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23, 587–590.

Worthy W. (1985) Methyl isocyanate: the chemistry of hazard. *Chemical & Engineering News* 27–33.

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

Methyl isocyanate

A b s t r a c t

Methyl isocyanate is a volatile, colorless liquid with a sharp, unpleasant odor. It has been used in industry primarily as a chemical intermediate in the production of a wide variety of insecticides and herbicides and, to a lesser extent, in the production of polyurethane foams and plastics.

Methyl isocyanate has been assessed as very toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed and it is also a severe eye irritant with risk of serious damage to eyes. It is respiratory system and skin irritant too and it is sensitizer for skin and respiratory system. Reproductive toxicity was observed among women to methyl isocyanate. Humans exposed acutely by inhalation to methyl isocyanate may experience long-term (as well as immediate) damage to pulmonary and extrapulmonary systems. The lung is probably the critical target organ for long-term effects from acute exposure, although adverse effects on other organs (e.g., eye, reproductive, and gastrointestinal) also exist. The late responses to the acute exposure suggest an immunological component, which could involve several systems including lung, eye, liver, and kidney.

In setting the MAC value of methyl isocyanate, the results of an acute irritation study (RD50 concentration which produces a 50% reduction in breath rate in mice exposed for 10 min. was 3,05 mg/m³) was considered. According to the above data, the MAC value for methyl isocyanate was established at 0,03 mg/m³ (0,01 RD₅₀) and the value of STEL at 0,047 mg/m³. Additional notations methyl isocyanate are Sk – a substancje which can be absorber through skin and I – an irritating substancje.