

dr RENATA SOĆKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Akrylan metylu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 14 mg/m³

NDSch: 28 mg/m³

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

A – substancja o działaniu uczulającym

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.03.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.06.2004

Słowa kluczowe: akrylan metylu, działanie drażniące, działanie uczulające, wartości normatywów higienicznych.

Key words: methyl acrylate, irritation, sensitisation, exposure limit value.

Akrylan metylu jest bezbarwną, lotną cieczą o ostrym, gryzącym zapachu i powszechnym zastosowaniu w przemyśle chemicznym, włókienniczym, skórzanym, papierniczym, farmaceutycznym i kosmetycznym. Stosowany jest do produkcji tworzyw sztucznych, włókien syntetycznych, gumy syntetycznej, klejów, farb i lakierów. Wykorzystywany jest do impregnacji włókien sztywnikowych, tkanin dekoracyjnych, wykładzin podłogowych i papieru.

Akrylan metylu w warunkach przemysłowych wchłania się głównie przez układ oddechowy, ze względu na swoją lotność. W postaci ciekłej wchłania się przez nieuszkodzoną skórę w ilościach mogących spowodować zatrucie.

W obowiązującym w Polsce wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych akrylan metylu został zaklasyfikowany jako produkt wysoce łatwo palny, szkodliwy, drażniący i uczulający.

Akrylan metylu działa drażniąco na oczy, błony śluzowe układu oddechowego i na skórę. U osób przewlekle narażonych stwierdzano również obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany niektórych parametrów biochemicznych we krwi oraz sporadycznie występujące przypadki uszkodzeń wątroby i nerek, a także przewlekłe zapalenia skóry i uczulenia.

Akrylan metylu działa drażniąco na oczy, błony śluzowe układu oddechowego i na skórę. U osób przewlekle narażonych stwierdzano również obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany niektórych parametrów biochemicznych we krwi oraz sporadycznie występujące przypadki uszkodzeń wątroby i nerek, a także przewlekłe zapalenia skóry i uczulenia.

* Wartości NDS i NDSCh akrylanu metylu zostały przedłożone ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia akrylanu metylu w powietrzu środowiska pracy zamieszczono w normie PN-86/Z-04113/05.

W dostępnej literaturze nie ma danych dotyczących wpływu akrylanu metylu na rozrodczość zwierząt doświadczalnych. Nie ma również danych na temat jego działania embriotoksycznego i teratogennego.

Na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach in vitro na pro- i eukariotycznych organizmach wykazano, że akrylan metylu ma działanie mutagenne, klastogenne i genotoksyczne.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała akrylan metylu do grupy 3., czyli do związków niemożliwych do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla ludzi. Unia Europejska nie klasyfikuje akrylanu metylu pod względem działania rakotwórczego. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zaklasyfikowali akrylan metylu do grupy A4, czyli do związków, które nie są klasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) akrylanu metylu uwzględniono wyniki z dwuletniego doświadczenia inhalacyjnego przeprowadzonego na szczurach obu płci. Wartość NDS akrylanu metylu wyliczona z wartości LOAEL równej 54 mg/m^3 wynosi 14 mg/m^3 , natomiast zaproponowana wartość NDSCh wynosi 28 mg/m^3 . Ponieważ związek ten działa uczulająco, drażniąco i wchłania się przez skórę, proponujemy oznaczyć go odpowiednimi literami: „A”, „I” i „Sk”.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2003; HSDB 2003):

– nazwa chemiczna	akrylan metylu
– wzór sumaryczny	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$
– wzór strukturalny	$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$
– numer w rejestrze CAS	96-33-3
– numer WE	202-500-6
– numer indeksowy	607-034-00-0
– synonimy	ester metylowy kwasu akrylowego.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 199, poz. 1948), w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych akrylan metylu został zaklasyfikowany jako produkt wysoce łatwo palny (F) i szkodliwy (Xn) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie "działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu" (R20/21/22) oraz jako produkt drażniący (Xi) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie "działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę" (R36/37/38) i uczulający z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie "może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą" (R43).

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2003; HSDB 2003)

– postać i wygląd	bezbarwna lotna ciecz o ostrym, gryzącym zapachu
– masa cząsteczkowa	86,09
– temperatura topnienia	$-75 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura wrzenia:	$70 \text{ }^\circ\text{C}$, 810,6 hPa (608 mmHg); $80 \text{ }^\circ\text{C}$, 1013 hPa (760 mmHg)

– temperatura zapłonu	-2,8 °C (otwarty tygiel); 7,8 °C (zamknięty tygiel)
– temperatura samozapłonu	390 °C
– granice stężeń wybuchowych:	dolna granica: 2,8% obj. powietrza; górną granicą: 25% obj. powietrza
– prężność par nasyconych	93,3 hPa w temp. 20 °C
– stężenie par nasyconych	319 g/cm ³ w temp. 20 °C
– gęstość pary	2,97 (powietrze = 1)
– gęstość właściwa w temp. 20 °C	0,9561 g/cm ³
– próg zapachowy	130 mg/m ³
– rozpuszczalność:	rozpuszcza się w wodzie (52 000 mg/l w temp. 20 °C); dobrze rozpuszcza się w alkoholu etylowym i eterze
– współczynniki przeliczeniowe (temp. 25 °C, 760 mmHg):	1 ppm ≈ 3,52 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,28 ppm.

Zastosowanie, produkcja, narażenie (ACGIH 2003; HSDB 2003)

Akrylan metylu jest powszechnie stosowany w przemyśle chemicznym, włókienniczym, skórzanym, papierniczym, farmaceutycznym i kosmetycznym. Używa się go do produkcji tworzyw sztucznych, włókien syntetycznych, gumy syntetycznej, klejów, farb i lakierów. Wykorzystywany jest również do impregnacji włókien sztywnikowych, tkanin dekoracyjnych, wykładzin podłogowych i papieru. Otrzymywany jest także w procesie utleniania propylenu i w zmodyfikowanym procesie Reppe (IARC 1979). W wyniku utleniania propylenu powstaje akroleina, która jest następnie utleniana do kwasu akrylowego. Akrylan metylu powstaje w reakcji kwasu akrylowego z metanolem. W procesie Reppe akrylan metylu otrzymuje się w reakcji acetyleny z tlenkiem węgla (w postaci tlenku węgla lub karbonylku niklu) w obecności metanolu.

Główną populacją narażonych na akrylan metylu to pracownicy zatrudnieni przy produkcji tego związku.

W 2000 r. w Polsce nie stwierdzono przekroczenia wartości obowiązującego stężenia NDS akrylanu metylu na stanowiskach pracy (Dawydzik i in. 2000).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

W warunkach pracy zawodowej układ oddechowy i skóra są głównymi drogami narażenia na akrylan metylu. W piśmiennictwie nie ma doniesień o zatruciach śmiertelnych ludzi narażonych na ten związek drogą inhalacyjną.

Według danych Sandmeyera, Kinwiu i in. (1981) najmniejsze stężenie akrylanu metylu wywołujące działanie drażniące u ludzi wynosi 264 mg/m³ (75 ppm). W badaniach Karpova (1954), w których ludzie byli narażeni na akrylan metylu o stężeniu 250 lub 500 mg/m³ (70 lub 140 ppm), najmniejszym stężeniem akrylanu metylu wywołującym działanie drażniące na oczy, skórę i błony śluzowe dróg oddechowych było stężenie 250 mg/m³.

Próg zapachowy akrylanu metylu ustalono na poziomie 130 mg/m³ (36 ppm), (Karpov 1955).

Naniesienie na skórę badanych przez dwa dni 20-procentowego roztworu akrylanu metylu w oliwie z oliwek wywołało miejscowe działanie drażniące u 10 z 30 osób. Reakcja uczuleniowa skóry wystąpiła tylko u dwóch osób spośród dwudziestu dwóch badanych. Nie ujawniono alergii krzyżowej z metakrylanem metylu. Po upływie 30 dni ponownie naniesiono na skórę ludzi 1-, 5- i 20-procentowy roztwór akrylanu metylu. Podrażnienie skóry zaobserwowano u trzech osób, które otrzymały 5-procentowy roztwór związku, a także u czterech osób, które otrzymały 20-procentowy roztwór akrylanu metylu (*Cavelier i in.* 1981).

W literaturze opisano ostre przypadki kontaktowego zapalenia skóry u ludzi narażonych na akrylan metylu (*Sokolowski 1977; Kanerva i in.* 1993). Już jednorazowe narażenie na nierozcieńczony akrylan metylu może wywołać reakcję alergiczną. Kontaktowe zapalenie skóry obserwowano u ludzi, którzy ulegli przypadkowemu, jednorazowemu narażeniu na nierozcieńczony akrylan metylu. Po 8 dniach pojawiły się u tych osób na skórze stóp pęcherze w miejscu narażenia. Po 17 dniach pracownicy byli ponownie narażani na akrylan metylu inhalacyjnie. Następnego dnia po narażeniu rozwinęła się u tych osób egzema w okolicy szyi i czoła oraz wystąpił nawrót choroby w postaci pęcherzy na skórze stóp. Autorzy cytowanych badań uważają, że akrylan metylu może wywołać reakcję alergiczną już po jednorazowym narażeniu na związek o dużym stężeniu. W badaniu tym stwierdzono również reakcje krzyżowe akrylanu metylu z akrylanem etylu, akrylanem butylu, akrylanem 2-hydroksyetylu i diakrylanem glikolu dietylowego (*Kanerva i in.* 1993).

Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano wyników badań dotyczących przewlekłego narażenia na akrylan metylu u ludzi.

Badania spirometryczne, okulistyczne i uczuleniowe (alergia krzyżowa) przeprowadzono u pracowników zakładów chemicznych narażanych na akrylan metylu przez 8 tygodni, w odstępach podzielonych. Średnie, największe stężenia akrylanu metylu wynosiły $7,2 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm). Pracownicy od 2 do 5 min byli narażani na akrylan metylu o stężeniach od 107 do 451 mg/m^3 ($30 \div 126$ ppm). U narażanych pracowników zaobserwowano niewielkie skutki działania ostrego akrylanu metylu. Wyniki badania okulistycznego pracowników narażanych nie różniły się od wyników pochodzących z okresu przed narażeniem. Objawy działania drażniącego na oczy były sporadyczne, aczkolwiek częściej występowały u osób narażonych na akrylan metylu o większych stężeniach. Objawy te były jednak słabo nasilone i nie wykazywały znamionności statystycznej. Monitorowanie pracy układu oddechowego również nie wskazywało na zaburzenia tego układu (*Milton i in.* 1996).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz w bazach danych nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych nad akrylanem metylu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylanu metylu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1., natomiast skutki toksyczne ostrego narażenia na akrylan metylu u zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2.

Akrylan metylu jest związkami o silnym działaniu drażniącym zarówno w postaci ciekłej, jak i w postaci par. U szczurów wartość DL_{50} akrylanu metylu po podaniu drogą dożołądkową wynosi od 277 do 300 mg/kg m.c., natomiast dla myszy wynosi 827 mg/kg m.c. (RTECS 2003). W przypadku narażenia drogą dermalną wartość DL_{50} wynosi 1300 mg/kg m.c. (szczury) lub 1243 mg/kg m.c. (króliki), (RTECS 2003).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylanu metylu dla kilku gatunków zwierząt (RTECS 2003; ACGIH 2003)

Gatunek zwierząt	Droga podania		
	dożołądkowa	inhalacyjna	dermalna
Szczur	300 mg/kg m.c. 277 mg/kg m.c.	4752 mg/m ³ (1350 ppm/4 h) 3520 mg/m ³ (1000 ppm/4 h)	1300 mg/kg m.c.
Mysz	827 mg/kg m.c.	12800 mg/m ³	–
Królik	200 mg/kg m.c.	–	1243 mg/kg m.c.

W wyniku inhalacyjnego narażenia 4-godzinne ustalono wartość CL_{50} akrylanu metylu dla myszy wynoszącą 12 800 mg/m³, a dla szczurów – 3520 lub 4752 mg/m³ (RTECS 2003).

Wkroplenie akrylanu metylu do worka spojówkowego oka królika wywołało trwałe uszkodzenie narządu wzroku (Sax 1975).

Ucho królika zanurzono na 1 min w roztworze akrylanu metylu. Po kilku minutach od narażenia wystąpił rumień, a następnie złuszczenie naskórka ucha. Następnego dnia ucho było ciepłe, czerwone i obrzmiałe. Trzeciego dnia od narażenia rumień ustąpił, ale obrzęk utrzymywał się jeszcze przez sześć dni (Treon i in. 1949).

Naniesienie akrylanu metylu w ilości 1 ÷ 5 ml, w dawce łącznej 32 600 mg/kg (16-krotna aplikacja w ciągu 1 dnia) na nieuszkodzoną skórę królika spowodowało obrzęk, przekrwienie i krwawe wylewy w miejscu naniesienia. Objawy te ustąpiły po tygodniowej przerwie i nie pozostawiły trwałych uszkodzeń (Treon i in. 1949). Natomiast kilkakrotne naniesienie na nieuszkodzoną skórę królika akrylanu metylu spowodowało martwicę naskórka i uszkodzenie tkanek skóry właściwej (Treon i in. 1949).

Zwierzęta (króliki, świnki morskie i szczury) narażano inhalacyjnie na akrylan metylu o stężeniu 2033,8 mg/m³ (2 dni po 7 h; 3 dni po 7 h; 7 dni po 7 h). Związek u wszystkich narażanych zwierząt działał drażniąco na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. U zwierząt narażonych wystąpił utrudniony i nieregularny oddech, ogólne osłabienie, drgawki, niezborność ruchowa, sinica, śpiączka i w konsekwencji padnięcie zwierząt spowodowane niewydolnością oddechową i zaburzeniami czynności serca. W badaniu patomorfologicznym zwierząt, które padły, stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony i opon mózgowych. Ponadto sekcja zwierząt wykazała obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc, obrzmienie i zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego, obrzmienie wątroby, zmiany stłuszczeniowe i zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej oraz obrzęk piankowy nerek. W mózgu wystąpił obrzęk mózgu i opon mózgowych (Treon i in. 1949).

W wyniku narażenia inhalacyjnego królików na akrylan metylu o stężeniu 9224,8 mg/m³ przez około 3 h, obserwowano intensywne działanie drażniące związku na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. U zwierząt narażonych wystąpił utrudniony i nieregularny oddech, ogólne osłabienie, drgawki, niezdolność ruchowa, sinica i padnięcie wszystkich zwierząt. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony i opon mózgowych. Ponadto sekcja zwierząt wykazała obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc, obrzmienie i zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego, obrzmienie wątroby i zmiany stłuszczeniowe oraz zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej i obrzęk piankowaty nerek. W mózgu wystąpił obrzęk mózgu i opon mózgowych (*Treon i in.* 1949). W przypadku narażenia inhalacyjnego królików na akrylan metylu o stężeniu 8877 mg/m³ w ciągu 1 h objawy zatrucia i wyniki badań patomorfologicznych zwierząt, które padły, były podobne do opisanych wcześniej. Wśród zwierząt narażanych padło 50% zwierząt. W narządach zwierząt zabitych po upływie 2 miesięcy od zakończenia narażenia nie wykazano zmian patologicznych, z wyjątkiem niewielkich zmian w kanalikach nerkowych (zwyrodnienie) i w wątrobie (niewielkiego stopnia zwyrodnienie hepatocytów strefy centralnej zrazików), (*Treon i in.* 1949).

Tabela 2.

Skutki toksyczne ostrego narażenia na akrylan metylu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Stężenie/ dawka	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Króliki	9224,8 mg/m ³	inhalacyjna 2,75 h	silne podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i dróg oddechowych. Utrudnione oddychanie, wyczerpanie, drgawki, czkawka, ataksja, sinica i padnięcie wszystkich zwierząt. Badanie patomorfologiczne: przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc; przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony i opon mózgowych; obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc; obrzmienie i zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego; obrzmienie wątroby i zmiany stłuszczeniowe oraz zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej; obrzęk piankowaty nerek; obrzęk mózgu i opon mózgowych	<i>Treon i in.</i> 1949
Króliki	8877 mg/m ³	inhalacyjna 1 h	padnięcie 50% zwierząt. Objawy zatrucia i wyniki badań patomorfologicznych zwierząt padłych były podobne do opisanych wcześniej. U zwierząt zabitych, po upływie 2 miesięcy od zakończenia narażenia nie stwierdzono zmian patologicznych w narządach wewnętrznych, z wyjątkiem niewielkich zmian w kanalikach nerek i w wątrobie	<i>Treon i in.</i> 1949

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie/ dawka	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Króliki, świnki morskie, szczury	2033,8 mg/m ³	inhalacyjna 2 dni po 7 h (królik), 3 dni po 7 h (świnka morska), 7 dni po 7 h (szczury)	silne podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i dróg oddechowych. Utrudnione oddychanie, ogólne osłabienie, drgawki, czkawka, rzęzenie, ataksja, sinica, tęzec tylny, śpiączka i padnięcie wszystkich zwierząt. Badanie patomorfologiczne: przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc; przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony i opon mózgowych; obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc; obrzmienie i zwyro- dnienie ziarniste mięśnia sercowego; obrzmienie wątroby i zmiany stłuszcze- niowe oraz zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej; obrzęk piankowy nerek; obrzęk mózgu i opon mózgowych	<i>Treon</i> i in. 1949
Króliki	180 ÷ 280 mg/kg m.c.	pokarmowa	senność, drgawki, utrudnione oddychanie, sinica, obniżenie temperatury ciała, padnięcie 100% zwierząt (dawka 280 mg/kg m.c.) Badanie patomorfologiczne: silne przekrwienie przewodu pokarmowego, nerek, śledziony, płuc i mózgu; zmiany zwyrodnieniowe o charakterze toksycznym w sercu, wątrobie i nerkach; obrzęk mózgu i opon mózgowych. Badanie patomorfologiczne po upływie 2 miesięcy od zakończenia narażenia wykazało jedynie niewielkie do umiarkowanego zwyrodnienie hepatocytów strefy centralnej zrazików i minimalne zwyrodnienie kanalików nerkowych	<i>Treon</i> i in. 1949

W wyniku narażenia *per os* królików na akrylan metylu w dawce 180 ÷ 280 mg/kg m.c. obserwowano senność zwierząt, drgawki i zaburzenia oddechu (utrudnione oddychanie i nieregularny oddech). W późniejszym okresie zatrucia stwierdzano sinicę i obniżenie temperatury ciała. Padnięcia zwierząt następowały w śpiączce; w przypadku narażenia na dawkę 280 mg/kg m.c. akrylanu metylu padły wszystkie zwierzęta. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono silne przekrwienie odcinków układu pokarmowego, nerek, śledziony, płuc i mózgu. W sercu, wątrobie i w nerkach wystąpiły zmiany zwyrodnieniowe. Ponadto sekcja zwierząt wykazała obrzęk mózgu i opon mózgowych. Badanie patomorfologiczne przeprowadzone u zwierząt po upływie 2 miesięcy od zakończenia narażenia wykazało jedynie niewielkie (do umiarkowanego) zwyrodnienie hepatocytów strefy centralnej zrazików oraz minimalne zwyrodnienie kanalików nerkowych (*Treon* i in. 1949).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u zwierząt narażonych zamieszczono w tabeli 3. i 4.

Tabela 3.

Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na akrylan metylu

Gatunek zwierząt (liczebność)	Stężenie, mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Króliki (5), świnki morskie (2), szczury (2)	833,5	inhalacyjna 11 dni po 7 h (króliki), 12 dni po 7 h (świnki morskie), 12 dni po 7 h (szczury)	podrażnienie oczu, nosa i dróg oddechowych; zaburzenie oddechu i gwałtowne, przejściowe obniżenie ciśnienia krwi. W późniejszym okresie zatrucia stwierdzano utrudniony i nieregularny oddech, sinicę, boczne położenie ciała, nadmierne oddawanie kału i moczu, drgawki, obniżenie temperatury ciała, zanik aktywności ruchowej, śpiączka i padnięcie wszystkich zwierząt, które było następstwem niewydolności oddechowej i zaburzeń czynności serca. Badania patomorfologiczne narządów wewnętrznych królików i świńek morskich, które padły, wykazały: przekrwienie dróg oddechowych i płuc; przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony, mózgu i opon mózgowych; obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc; obrzmienie i zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego; obrzmienie wątroby i zmiany stłuszczeniowe oraz zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej; obrzęk piankowaty nerek; obrzęk mózgu i opon mózgowych	<i>Treon</i> i in. 1949
Szczury	519	inhalacyjna 3 miesiące	zmniejszenie masy ciała oraz wzrost względnej masy płuc i wątroby	Rohm i Haas Co 1985
Szczury	387	inhalacyjna 4 h/dzień 5 dni w tyg. przez 32 dni	nie stwierdzono przypadków padnięcia zwierząt. Nie obserwowano zmian masy ciała i narządów wewnętrznych. Badanie patomorfologiczne nie wykazało zmian patologicznych narządów wewnętrznych	<i>Oberly</i> i in. 1985
Króliki (4), świnki morskie (2), szczury (2)	334,7	inhalacyjna 50 dni po 7 h	nie stwierdzono przypadków padnięcia zwierząt. Tylko u królików objawy niewielkiego podrażnienia spojówek i nosa. Badaniem patomorfologicznym wykonanym po 2 miesiącach od zakończenia narażenia nie wykazano zmian patologicznych narządów wewnętrznych	<i>Treon</i> i in. 1949

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt (liczebność)	Stężenie, mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Króliki (4), świnki morskie (2), szczury (2), małpy (1)	109	inhalacyjna 130 dni po 7 h	nie obserwowano objawów zatrucia; bez zmian patomorfologicznych w narządach wewnętrznych zwierząt po 2 miesiącach od zakończeniu narażenia	<i>Treon</i> i in. 1949
Szczury	54	inhalacyjna 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 2 lata	zmętnienie rogówki oraz wnikanie naczyń krwionośnych; u kilku samców niewielki zanik części nerwowej nabłonka węchowego; rozrost komórek rezerwowych w śluzówce nosa u 6% zwierząt	<i>Reininghaus</i> i in. 1991
Szczury	161	inhalacyjna 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 2 lata	zmętnienie rogówki oraz wnikanie naczyń krwionośnych; zanik części nerwowej nabłonka węchowego; częściowa utrata warstwowości komórek cylindrycznych, której towarzyszył rozrost komórek rezerwowych w śluzówce nosa u 96% zwierząt	<i>Reininghaus</i> i in. 1991
Szczury	483	inhalacyjna 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 2 lata	zmętnienie rogówki oraz wnikanie naczyń krwionośnych. Zanik części nerwowej nabłonka węchowego. Częściowa utrata warstwowości komórek cylindrycznych, której towarzyszył rozrost komórek rezerwowych w śluzówce nosa u 99% zwierząt	<i>Reininghaus</i> i in. 1991

Tabela 4.

Skutki działania drażniącego akrylanu metylu u szczurów rasy Sprague-Dawley narażanych przewlekłe inhalacyjnie (względna liczba szczurów, %), (*Reininghaus* i in. 1991)

Badany narząd	Czas narażenia (miesiące)	Stężenie akrylanu metylu, mg/m ³			
		0	54	161	483
Oczy: zmętnienie rogówki oraz wnikanie naczyń krwionośnych	12 ^a	0	4	8	33
	18 ^b	0	10	17	63
	24 ^c	1	10	30	59
Nos: rozrost komórek rezerwowych w śluzówce nosa	12 ^a	0	0	65	91
	18 ^b	0	0	88	100
	24 ^c	1	6	96	99

^a 10 samic i 10 samców szczura w grupie.

^b 15 samic i 15 samców szczura w grupie.

^c 46 ÷ 53 samców i 46 ÷ 49 samic szczura w grupie.

Królikom podawano dożołądkowo akrylan metylu w dawce około 1/10 wartości DL_{50} (23 mg/kg) przez 5 dni w tygodniu (łącznie 24 dawki). Jedynym skutkiem podawania związku było zmniejszenie przyrostu masy ciała. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego wykonanego u zwierząt po upływie dwóch miesięcy od zakończenia narażenia nie wykazano zmian patologicznych narządów wewnętrznych. Na podstawie tych wyników autorzy wnioskuje o braku działania kumulacyjnego akrylanu metylu, który podawano dożołądkowo (Treon i in. 1949).

Szczury szczepu Sprague-Dawley narażano przez trzy miesiące inhalacyjnie na akrylan metylu o stężeniu 519 mg/m^3 (135 ppm). Obserwowano u nich zmniejszenie masy ciała oraz wzrost względnej masy płuc i wątroby (Rohm, Haas 1985).

Młode szczury (samce) narażano drogą inhalacyjnie na akrylan metylu o stężeniu $387,2 \text{ mg/m}^3$ (110 ppm) 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez ponad 32 dni (całkowity czas narażenia wynosił 128 h). W grupie zwierząt narażanych i w grupie zwierząt kontrolnych nie było przypadków padnięcia zwierząt. Zachowanie zwierząt narażanych świadczyło o działaniu drażniącym akrylanu metylu na oczy, nos i drogi oddechowe. Podczas okresu doświadczalnego zwierzęta narażane i kontrolne nie różniły się pod względem ilości przyjmowanej wody i pokarmu stałego. Nie różniły się również pod względem masy ciała i masy narządów wewnętrznych. Na podstawie wyników badań patomorfologicznych narządów wewnętrznych nie wykazano obecności nowotworów oraz żadnych zmian w badanych narządach (mózgu, sercu, płucach, wątrobie, nerkach, śledzionie, nadnerczach i jądrach) (Oberly, Tansy 1985).

Szczury, króliki, świnki morskie i małpy narażano inhalacyjnie na akrylan metylu o stężeniach: 109; 334,7 lub 834 mg/m^3 (7 h dziennie, od 1 dnia do 130 dni). W grupie zwierząt narażanych na akrylan metylu o stężeniu 834 mg/m^3 padły wszystkie narażane króliki i świnki morskie. W przypadku narażenia na akrylan metylu o pozostałych stężeniach nie stwierdzono przypadków padnięcia zwierząt. U wszystkich zwierząt narażanych na akrylan metylu o największym stężeniu (834 mg/m^3) wystąpiło podrażnienie błon śluzowych nosa, oczu i górnych dróg oddechowych. Obserwowano ponadto zaburzenie oddechu i nagle, przejściowe obniżenie ciśnienia krwi. W późniejszym okresie narażenia stwierdzano utrudniony i nieregularny oddech, sinicę, boczne położenie ciała, nadmierne oddawanie kału i moczu, drgawki, obniżenie temperatury ciała, zanik aktywności ruchowej i padnięcia zwierząt w śpiączce, która była następstwem niewydolności oddechowej i zaburzeń pracy mięśnia sercowego. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego narządów wewnętrznych stwierdzono obrzęk i przekrwienie płuc oraz przekrwienie nerek, serca i wątroby. Narażenie na akrylan metylu o stężeniu $334,7 \text{ mg/m}^3$ nie spowodowało padnięcia zwierząt. Tylko u królików wystąpiły objawy niewielkiego podrażnienia spojówek i nosa. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego wykonanego u zwierząt po dwóch miesiącach od zakończenia narażenia nie wykazano zmian patologicznych narządów wewnętrznych. Akrylan metylu o najmniejszym stężeniu (109 mg/m^3) nie wywołał objawów zatrucia. Nie obserwowano również zmian patomorfologicznych w narządach wewnętrznych zwierząt po dwóch miesiącach od zakończeniu narażenia (Treon i in. 1949).

Działanie drażniące akrylanu metylu badano na szczurach szczepu Sprague-Dawley obu płci (86 samców i 86 samic). Zwierzęta narażano w komorach inhalacyjnych na akrylan metylu o stężeniach: 0; 54; 161 lub 483 mg/m^3 (0; 15, 45 lub 135 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 lata. Po 12, 18 lub 24 miesiącach zwierzęta zabijano (po 10 ÷ 15 samic i samców z każdej grupy) w celu przeprowadzenia badań patomorfologicznych. Zarówno u samic, jak i narażanych samców stwierdzono zależne od stężenia zmętnienie rogówki oraz wnikanie naczyń krwionośnych. Krytycznym skutkiem było działanie drażniące na błonę śluzową nosa szczurów. Zależne od stężenia zmiany występowały w śluzówce nosa na grzbietowej blaszce

w środkowej małżowinie nosa. Akrylan metylu zastosowany o najmniejszym stężeniu wywołał u kilku samców niewielki zanik części nerwowej nabłonka węchowego. U prawie wszystkich szczurów narażanych na akrylan metylu o większych stężeniach obserwowano częściową utratę warstwowości komórek cylindrycznych, której towarzyszył rozrost komórek rezerwowych. U narażanych szczurów nie obserwowano zmian w nabłonku węchowym wyścielającym tylną jamę nosową. Zmian związanych z działaniem drażniącym akrylanu metylu nie obserwowano również w krtani, tchawicy i w płucach narażanych szczurów (*Reininghaus i in.* 1991).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Badania in vitro

W badaniach *in vitro* akrylan metylu nie indukował wzrostu częstości mutacji genowych u kilku testowanych szczepów (TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538) *Salmonella typhimurium* oraz u *Escherichia coli*, zarówno w modelu z użyciem układu metabolizującego, jak i wówczas, gdy tego układu nie stosowano (ECETOC 1998).

W testach cytogenetycznych z użyciem komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) akrylan metylu nie indukował istotnego statystycznie wzrostu częstości mutacji w warunkach użycia układu metabolizującego, jak i wówczas, gdy nie używano tego układu (*Moore i in.* 1989; 1991).

W przeciwieństwie do omówionych wcześniej wyników, akrylan metylu spowodował mutacje w limfocytach myszy z użyciem układu metabolizującego (*Moore i in.* 1989; *Millis i in.* 1988; *Doerr i in.* 1988; *Amtower i in.* 1986). Zdaniem autorów przywołanych prac mutacje te wynikają z klastogennej aktywności akrylanu metylu.

W testach cytogenetycznych z użyciem komórek płuc chomika chińskiego (CHL) akrylan metylu w dawce $7,5 \div 15,0$ $\mu\text{g/ml}$ indukował zależny od dawki istotny statystycznie wzrost częstości aberracji chromosomowych w warunkach użycia układu metabolizującego (*Ishidate i in.* 1981).

Badania in vivo

W badaniach na myszach (samcach) narażanych na akrylan metylu o stężeniach 4650 lub 7520 mg/m^3 (1300 lub 2100 ppm) przez 3 h nie stwierdzono wzrostu częstości mikrojąder w komórkach szpiku kostnego po narażeniu na związek o wymienionych wcześniej stężeniach (*Sofuni i in.* 1984). Podobnie w innych badaniach na myszach (samcach) narażanych na akrylan metylu jednorazowo w dawkach: 62,5; 125 lub 250 mg/kg m.c. nie stwierdzono wzrostu częstości mikrojąder w komórkach szpiku kostnego po żadnej z zastosowanych dawek (*Hachiya i in.* 1982).

W przeciwieństwie do omówionych wyników w badaniach na myszach szczepu Balb/C (samcach), które narażano na akrylan metylu jednorazowo (2 iniekcje w ciągu 24 h) dootrzewnowo w dawkach: 37,5; 75; 100 lub 300 mg/kg m.c., stwierdzono wzrost częstości mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. Nie obserwowano jednak zależności dawka-odpowiedź. Wskaźnikiem skutku cytotoksycznego akrylanu metylu na komórki szpiku kostnego było istotne zmniejszenie stosunku polichromatyny do normalnej chromatyny erytrocytów (*Przybojewska i in.* 1984).

Wykazano, na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro*, że akrylan metylu nie powodował mutacji genowych u kilku testowanych szczepów *Salmonella typhimurium* oraz u *Escherichia coli*. Związek ten nie wywołał również mutacji genowych w komórkach CHO. Pozytywny wynik uzyskano natomiast na limfocytach myszy (L5178Y). Działanie klastogenne akrylanu metylu wykazano w komórkach CHL.

Na podstawie wyników uzyskanych za pomocą testu mikrojądrowego przeprowadzonego na myszach w warunkach *in vivo* wykazano, że skutek działania zależy od drogi podania. W przypadku narażenia zwierząt drogą inhalacyjną i dożołądkową otrzymano wynik negatywny, natomiast po narażeniu drogą dootrzewnową wynik był pozytywny. W próbach SLRL u *Drosophila* wynik był negatywny – akrylan metylu nie wykazał działania mutagennego. Na podstawie wyników uzyskanych z tych badań wynika, że akrylan metylu wykazuje działanie klastogenne w badaniach *in vitro*, natomiast skutku tego nie wywołuje w badaniach *in vivo*. Oznacza to, że genotoksyczne działanie akrylanu metylu nie stanowi zagrożenia dla człowieka.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze akrylanu metylu badano na szczurach szczepu Sprague-Dawley obu płci (86 samców i 86 samic). W ciągu 2 lat zwierzęta narażano inhalacyjnie w komorach inhalacyjnych na akrylan metylu o stężeniach: 0; 18; 54; 161 lub 483 mg/m³ (0; 5; 15, 45 lub 135 ppm) 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. Po 12, 18 i 24 miesiącach zwierzęta zabijano (po 10 ÷ 15 samic i samców z każdej grupy) w celu przeprowadzenia badań patomorfologicznych. Łagodne nowotwory przysadki mózgowej wystąpiły u obu płci zwierząt narażanych i zwierząt z grup kontrolnych. Liczba zwierząt z nowotworami przysadki mózgowej była wyraźnie większa u zwierząt z grup kontrolnych niż u zwierząt narażanych. W przypadku innych rodzajów nowotworów nie obserwowano również zależności efekt-stężenie (Reininghaus i in. 1991).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała akrylan metylu do grupy 3., czyli do związków niemożliwych do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla ludzi. W Unii Europejskiej akrylan metylu nie jest klasyfikowany pod względem działania rakotwórczego.

W Stanach Zjednoczonych akrylan metylu został zaklasyfikowany przez Amerykańską Konferencję Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) do grupy A4, czyli do związków nie klasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

W Polsce akrylan metylu nie został zamieszczony w wykazach substancji rakotwórczych i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, które stanowią załączniki do rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (DzU 1996 r., nr 121, poz. 571, wraz z późniejszymi zmianami – DzU 2003 r., nr 36, poz. 314).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wpływu akrylanu metylu na rozrodczość zwierząt doświadczalnych. Nie ma również danych na temat embriotoksycznego i teratogennego działania związku.

Akrylan metylu szybko metabolizuje do kwasu akrylowego, metanolu i estrów akrylowych. Stężenia wymienionych metabolitów nie są wystarczające do wywołania wcześniej wymienionych skutków (ECETOC 1998).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Akrylan metylu w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe w postaci par oraz w postaci ciekłej przez nieuszkodzoną skórę (*Smyth, Carpenter 1948*). Nie ma danych, co do wielkości retencji w płucach lub szybkości przenikania akrylanu metylu przez nieuszkodzoną skórę.

Badano rozmieszczenie węgla ^{14}C (mierzone techniką autoradiografii całego ciała) w tkankach świnki morskiej po jednorazowym podaniu dożołądkowo akrylanu metylu o stężeniu 34 mg/kg m.c. i dootrzewnowo o stężeniu 25 mg/kg m.c. lub po jednorazowym naniesieniu związku na skórę o stężeniu 46 mg/kg m.c. Rozmieszczenie (2,3- ^{14}C)-akrylanu metylu w organizmach zwierząt było zależne od drogi podania. Po dootrzewnowym lub dożołądkowym podaniu związku obserwowano szybką penetrację węgla ^{14}C do wszystkich tkanek, a następnie w ciągu 1 ÷ 24 h po podaniu bardzo szybki zanik ^{14}C w tkankach, z wyjątkiem wątroby i pęcherza moczowego, w których to narządach wyraźny zanik aktywności widoczny był dopiero po 24 ÷ 48 h. Po dobie stwierdzono wzmożoną retencję węgla ^{14}C jeszcze w nabłonku jelit, żołądka, jamy ustnej i w gruczołach łzowych. Znakowany ^{14}C akrylan metylu był również wydalany z żółcią (*Seutter, Rijntjes 1981*).

Po naniesieniu 2,3- ^{14}C akrylanu metylu na skórę świnek morskich obserwowano początkowo miejscowe rozmieszczenie węgla ^{14}C wokół miejsca aplikacji. Dopiero po 28 h od podania obserwowano dalszą penetrację i szybkie wydalanie węgla ^{14}C przez nerki do pęcherza moczowego oraz z powietrzem przez płuca. Podwyższony poziom ^{14}C obserwowano w sercu, płucach, wątrobie i gruczołach łzowych (*Seutter, Rijntjes 1981*).

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu znakowanego węglem 2,3- ^{14}C akrylanu metylu szczurom w dawce 100 mg/kg stwierdzono po 1 h wysoki poziom radioaktywności w wątrobie, nerkach i płucach. Poziom radioaktywności w badanych tkankach obniżył się gwałtownie między 2. a 8. h po narażeniu. Najdłużej radioaktywność utrzymywała się w śledzionie i w płucach. Po 48 h od narażenia poziom radioaktywności w badanych tkankach wynosił około 1% (*Sapota 1993*).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu znakowanego węglem 2,3- ^{14}C akrylanu metylu szczurom w dawce 100 mg/kg stwierdzono po 2 h wysoki poziom radioaktywności w wątrobie, nerkach, osoczu i w erytrocytach. Podobnie jak w przypadku narażenia na akrylan metylu drogą dootrzewnową poziom radioaktywności w badanych tkankach obniżył się gwałtownie między 2. a 8. h po narażeniu. Najdłużej radioaktywność utrzymywała się w śledzionie i w płucach. Po 48 h od narażenia poziom radioaktywności w badanych tkankach wynosił około 1% (*Sapota 1993*).

Metabolizm i wydalanie

Akrylan metylu dodany do homogenatów wątroby, nerek i płuc szczura ulegał hydrolizie do kwasu akrylowego. Wydajność hydrolizy była około 20-krotnie większa w homogenatach wątroby w porównaniu do homogenatów nerek i płuc. Dodanie akrylanu metylu w warunkach *in vitro* do krwi powodowało wiązanie się tego związku (przynajmniej w części) z niskocząsteczkowymi związkami zawierającymi grupy sulfhydrylowe (-SH) w krwinkach (*Miller i in. 1981; 1981*).

Wykazano, że kwas akrylowy (metabolit akrylanu metylu) nie wiąże się z niskocząsteczkowymi związkami zawierającymi grupy sulfhydrylowe -SH we krwi. Hydroliza *in vitro* akrylanu metylu w tkankach i we krwi była katalizowana enzymatycznie przy udziale karboksyoesteraz (Silver, Murphy 1981; 1981). Zastosowanie fosforanu trójortokrezylu, inhibitora karboksyoesteraz hamowało hydrolizę akrylanu metylu, a hamowanie to było zależne od dawki inhibitora. Podanie tego inhibitora szczurom, które następnie narażano na akrylan metylu o stężeniach: 1760; 2640 lub 3520 mg/m³ (500; 750 lub 1000 ppm) przez 4 h i 3 doby, zwiększyło śmiertelność w grupie badanych zwierząt z 0% do: 83; 100 i 100%. U szczurów narażanych w takich samych warunkach na akrylan metylu o stężeniach 475,2 ÷ 2534,4 mg/m³ (135 ÷ 720 ppm) stwierdzono znaczne obniżenie poziomu niskocząsteczkowych związków sulfhydrylowych w płucach (Silver, Murphy 1981a; 1981b).

W badaniach na szczurach zidentyfikowano dwa metabolity akrylanu metylu: ditlenek węgla wydychany przez płuca, który stanowił około 35 ÷ 55% podanej dawki akrylanu metylu i kwas S-(2-karboksyetylo) merkapturowy wydalany z moczem, który stanowił około 7% podanej dawki (Delbressine i in. 1981).

Podane dane wskazują na istnienie dwóch mechanizmów przemian akrylanu metylu o charakterze detoksykacyjnym: hydrolizy enzymatycznej do kwasu akrylowego i odpowiedniego alkoholu oraz sprzęgania z niskocząsteczkowymi związkami zawierającymi grupy sulfhydrylowe (Boylard, Chasseaud 1967; 1968; 1970; Seutter, Rijntjes 1981; Silver, Murphy 1981a; 1981b).

Główną drogą wydalania węgla ¹⁴C po podaniu 2,3-¹⁴C akrylanu metylu szczurom i świnkom morskim było powietrze wydechowe i mocz. W ciągu dwóch pierwszych godzin po podaniu z powietrzem wydechowym wydzieliło się 1/3 podanej dawki węgla ¹⁴C. W ciągu 48 h 54% podanej dawki zostało wydalone z wydychanym powietrzem w postaci ditlenku węgla, a z moczem – 40 ÷ 50%. Głównymi metabolitami akrylanu metylu w moczu były: cysteina *N*-acetylo-*S*-(2-metylokarboksyetylu) i cysteina *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylu). Po narażeniu na związek drogą pokarmową 91,3% podanej dawki zostało po 72 h wydalone z moczem, a po podaniu dootrzewnowym – 96,7% (Sapota 1993).

W doświadczeniu Seuttera i Rijntjesa (1981) główną drogą wydalania węgla ¹⁴C u świnek morskich po jednorazowym podaniu dożołądkowym, dootrzewnowym i po naniesieniu na skórę było również powietrze wydechowe i mocz. W ciągu 24 h z moczem wydzieliło się 22,6% radioaktywności (narażenie drogą dermalną) – 11% w przypadku narażania zwierząt drogą pokarmową i 16,5% po podaniu dootrzewnowym.

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach nabłonka węchowego nosa myszy, psów i królików stwierdzono wzrost aktywności karboksyoesterazy spowodowany narażeniem na akrylan metylu. Powstałe w wyniku hydrolizy akrylanu metylu metabolity kwasowe są odpowiedzialne za uszkodzenia nabłonka węchowego nosa (Stott, McKenna 1985).

Karboksyoesteraza frakcji mikrosomalnej wątroby szczura katalizuje hydrolizę akrylanu metylu. W wyniku hydrolizy powstaje metanol i butanol. Metanol jest utleniany do formaldehydu (Kotlovsky i in. 1988).

W innych badaniach ci sami autorzy (Kotlovsky i in. 1985) wykazali wzrost zużycia tlenu i NADPH w wyniku połączenia akrylanu metylu z cytochromem P-450 w wątrobie szczura.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego akrylanu metylu nie został opisany w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania toksycznego akrylanu metylu z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabelach 3. i 4. przedstawiono wyniki badań doświadczalnych toksycznego działania akrylanu metylu w różnych warunkach narażenia.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych akrylanu metylu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 5. W Polsce ustalono wartość NDS akrylanu metylu wynoszącą 20 mg/m³, a wartość NDSCh wynoszącą 70 mg/m³. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zalecili wartość TLV-TWA akrylanu metylu wynoszącą 7 mg/m³ (2 ppm), zapewniając, że wartość ta zabezpieczy ludzi przed działaniem drażniącym i uczulającym związku. Wartość ta jednak może nasilać wcześniej ujawnione reakcje alergiczne na inne alergeny. Higieniści amerykańscy zaklasyfikowali akrylan metylu do grupy A4, czyli do związków, które nie są klasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

W Polsce akrylan metylu nie został zamieszczony w wykazach substancji rakotwórczych i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, stanowiących załączniki do rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych akrylanu metylu w poszczególnych państwach (RTECS 2003; Guide ... 2003)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Australia	35 Sk	–
Austria	18	–
Belgia	35 Sk	–
Finlandia	35 Sk	70
Niemcy	18	–
Francja	35	50
Holandia	18 Sk	–
Polska	20	70
Norwegia	35	–
UE	18 (wartość proponowana przez SCOEL)	36 (wartość proponowana przez SCOEL)
Wielka Brytania	36	–
USA:		
– ACGIH (2000)	7 Sk, SEN, A4	–
– NIOSH	35 Sk	–
– OSHA	35 Sk	–

A4 – substancja nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi.

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

SEN – substancja uczulająca.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Akrylan metylu w dużych dawkach (stężeniach) powoduje, bez względu na drogę podania, podobne objawy zatrucia. Związek ten wykazuje przede wszystkim działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Ponadto może działać uczulająco na skórę oraz może uszkadzać narządy wewnętrzne, np.: płuca, wątrobę, serce i nerki. W porównaniu z innymi akrylanami akrylan metylu ma mniejszą toksyczność ostrą w przypadku narażenia drogą pokarmową, inhalacyjną i skórą. Najmniejsze opublikowane stężenie toksyczne w powietrzu akrylanu metylu dla ludzi wynosi około 250 ÷ 270 mg/m³. Akrylan metylu o tych stężeniach powodował podrażnienie oczu, górnych dróg oddechowych i płuc (*Sandmeyer, Kinwin 1981; Karpov 1954*).

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia akrylanu metylu uwzględniono wyniki z dwuletniego doświadczenia inhalacyjnego przeprowadzonego na szczurach obu płci. Wartość LOAEL dla szczurów narażanych inhalacyjnie na akrylan metylu przez 6 h dziennie i przez 5 dni w tygodniu wynosiła 54 mg/m³. U zwierząt narażonych na akrylan metylu o takim stężeniu obserwowano niewielkiego stopnia zmiany w nabłonku węchowym, zmętnienie rogówki i wnikanie naczyń krwionośnych do rogówki, które wynikały z działania drażniącego akrylanu (*Reininghaus i in. 1991*).

Zatem wartość NDS akrylanu metylu wynosi:

$$\text{NDS} = \text{LOAEL} : U_F = 54 \text{ mg/m}^3 \text{ m/gm} 41 \approx 4 :^3,$$

gdzie:

– U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników: $A = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania; $B = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi; $C = 2$, współczynnik w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL; $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutkach odległych).

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS akrylanu metylu wynoszącej 14 mg/m^3 .

Do wyprowadzenia wartości NDSCh akrylanu metylu, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące związku, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)},$$

gdzie:

- $u(P) = 1,86$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy $1,53$
- Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od $1,5$ do $2,0$)
- $\log Sg$ – w granicach od $0,18$ do $0,30$
- uFs – współczynnik niepewności.

Wartość NDSCh akrylanu metylu otrzymujemy po podstawieniu wartości do wzoru:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 14 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 14 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 26,026 \div 40,432 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy, na podstawie przedstawionych obliczeń, przyjęcie wartości NDSCh akrylanu metylu wynoszącej 28 mg/m^3 . Ponieważ akrylan metylu wykazuje działanie drażniące i uczulające oraz wchłania się przez skórę, proponujemy oznaczyć ten związek literami: „I”, „A” i „SK”.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, aparat ochronny oczu, wątrobę i układ nerwowy. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria i badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT). W zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, aparat ochronny oczu, wątrobę i układ nerwowy. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria i badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT). W zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, aparat ochronny oczu, wątrobę i układ nerwowy. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria i badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT). W zależności od wskazań testy alergologiczne.

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.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, błony śluzowe oczu, skóra, wątroba i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego, czynna łuszczyca i choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2003) Documentation of the TLVs and BEIs. Cincinnati.

Amtower A.L. i in. (1986) Genotoxicity of three acrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen.* 6 (suppl. 6), 4.

Bos P. i in. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assesment of occupational health Risk. *Critical Reviews in Toxicology* 21(6), 423-450.

Boylard E., Chasseaud L.F. (1967) Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. *Bioch. J.* 104, 95-102.

Boylard E., Chasseaud L.F. (1968) Enzymes catalysing conjugations of glutathione with alpha-beta-unsaturated carbonyl compounds. *Bioch. J.* 109, 651-661.

Boylard E., Chasseaud L.F. (1970) The effect of some carbonyl compounds on rat liver glutathione levels. *Bioch. Pharmacol.* 19, 1526-1528.

Cavelier C. i in. (1981) Irritation and allergy of acrylates and methacrylates. *Ann. Derm. Venereol.* (Paris) 108, 549-556.

Dawydzik L. i in. (2000) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym nadzorowanym przez Inspektora Sanitarnego w zakładach pracy w 2000 r. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.

Delbressine L.P.C., Seutter-Berlage F., Seutter E. (1981) Identification of urinary mercapturic acids formed from acrylate, methacrylate and crotonate in the rat. *Xenobiotica* 11, 241-247.

Doerr C.L. i in. (1988) Induction of chromosome aberrations in chinese hamster ovary and mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen.* 11 (suppl. 11), 30.

ECETOC (1998) Joint Assessment of Commodity Chemicals nr 37. Methyl acrylate. Brussels, Belgium.

Guide to occupational exposure values (2003) ACGIH.

HSDB (2003), (Komputerowa baza danych).

Hachiya N., Taketani A., Takizawa Y. (1982) Research relating to the mutagenicity of substances in the living environment. Report 3. Ames tests and mouse bone marrow micronucleus test for acrylic resin monomers and their main additives. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 29, 236-239 (cyt. za ECETOC 1998).

Ishidate M., Sofuni T., Yoshikawa (1981) Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens or carcinogens. *Gann.* 27, 95-108.

IARC, International Agency for Research on Kancer (1979) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. T. 19. Acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate and polyacrylic acid 52-57. Lyon, IARC.

Kanerva L., Jolanki R., Estlander T. (1993) Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. *Eur. J. Dermatol.* 3, 195-198 (cyt. za ECETOC 1998).

Karpov B.D. (1954) Toxicity of methyl acrylate. *Farmakol. Toksikol.* 17, 49-51 (cyt. za ECETOC 1998).

Karpov B.D. (1955) Toxicological assessment of methyl acrylate. *Gig. Sanit.* 8, 19-22 (cyt. za ECETOC 1998).

Kotlovsky Y.V. i in. (1985) Interaction of acrylates with the microsomal oxidation system in rat liver tissue. *Voprosy. Med. Khimii.* 31, 74-77.

Kotlovsky Y.V. i in. (1988) Role of rat liver microsomal fraction in metabolism of methylmethacrylate to formaldehyde. *Voprosy. Med. Khimii.* 34, 14-17.

Miller R.R. i in. (1981a) Inhalation toxicity of acrylic acid. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 271-277.

Miller R.R. i in. (1981b) Metabolism of acrylate esters in rat tissue homogenates. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 410-414.

Millis. S. i in. (1988) Mutagenicity of six acrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen.* 11(suppl. 11), 70.

Milion D.K. i in. (1996) Medical surveillance for mucosal and respiratory irritation during methyl acrylate production. Submitted for publication. Harvard School of Public Health and Hoechst Celanese Corporation (cyt. za ECETOC 1998).

MEDLINE (Komputerowa baza danych).

Moore M.M. i in. (1988) Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 49-63.

Moore M.M. i in. (1989) Differential mutant quantitation at the mouse lymphoma tk and CHO hgpert loci. *Mutagenesis* 4, 393-403.

Moore M.M. i in. (1991) Comparison of mutagenicity results for nine compounds evaluated at the HGPRT Locus in the Standard and Suspension CHO Assays. *Mutagenesis* 6, 77-85,.

NIOSH (1997) Pocket guide to chemical hazards. U.S. Department of Health and Human Services.

Oberly R., Tansy M.F. (1985) LC₅₀ values for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic acid esters. *J. Toxicol. Environ. Health* 16, 811-822.

Przybojewska B., Dziubaltowska E., Kowalski Z. (1984) Genotoxicity effects of ethyl acrylate and methyl acrylate in the mouse evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.* 135, 189-191.

Reininghaus W., Koestner A., Klimisch H.G. (1991) Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Food Chem. Toxicol.* 29, 329-339.

Rohm & Haas Co. (1985) Two-year inhalation study of methyl acrylate in rats. T. I i II. Report A0135/1530. Koln, Institute for Biological Research, FRG (cyt. za ACGIH 2003).

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki. DzU 1996 nr 121, poz. 571 (wraz z późn. zmianami) DzU 2003 nr 36, poz.314.

RTECS (2003), (Komputerowa baza danych).

Sandmeyer E.E., Kinwin C.J. (1981) Esters. W: *Patty's Industrial and hygiene and toxicology.* T. 2, cz. A. 3 wyd. New York, Wiley 2292-2296.

Sapota A. (1993) The disposition and metabolism of methyl acrylate in male wistar albino rats. *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health.* 6, 185-193.

Sax N.J. (1975) Dangerous properties of industrial materials. T. IV. New York, Van Nostrand Reinhold Company.

Seutter E., Rijntjes N.W. (1981) Whole body autoradiography after systemic and topical administration of methyl acrylate in the guinea pig. *Arch. Dermatol. Res.* 270, 273-284 (cyt. za ACGIH 2003).

Silver E.H., Murphy S.D. (1981a) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 312-313.

Silver E.H., Murphy S.D. (1981b) Potentiation of acrylate ester toxicity by prior treatment with the carboxylesterase inhibitor triorthotolyl phosphate (TOTP). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 208-219.

Smyth H.F., Carpenter C.P. (1948) Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 63-68 (cyt. za ACGIH 2003).

Sofuni T. i in. (1984) Cytogenetic effects of gaseous and volatile chemicals on mammalian cells in vitro and in vivo. *Eisei Shikersu Hokoki.* 102, 84 (cyt. za ACGIH 2003).

Sokolowski F. (1977) Allergie auf methy lacrylat nach hauttests (talk). *Berufs-Dermatosen* 25, 92 (cyt. za MEDLINE).

Stott W.T., McKenna M.J. (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase fri vitro. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 399-404.

Treon J.F. i in. (1949) The toxicity of methyl and ethyl acrylate. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 317-326.

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

Methyl acrylate

A b s t r a c t

Methyl acrylate is a clear, colorless, volatile liquid with a persistent acrid odor. An odor threshold of 4.8 ppb has been reported.

Methyl acrylate is used to make acrylic resins and as emulsion and solution polymers for surface coating textiles, paper, and leather. It is also used in the production of acrylic fibers, adhesives, and binders. Methyl acrylate has limited use as a fragrance and flavoring agent. It is used to produce medical and dental prostheses, contact lenses, and other specialty plastics such as latex coatings and floor and fabric finishes.

The acute toxicity of methyl acrylate for laboratory animals is moderate by all routes of administration. The subcutaneous LD₅₀ for rabbits is about 1300 mg/kg, and the oral LD₅₀ for rats is about 300 mg/kg.

The liquid and vapor phases of methyl acrylate are irritating to the eyes, the skin and mucous membranes. Prolonged worker inhalation exposure to methyl acrylate produced drowsiness, headache, and nausea. Limited data indicate the potential for methyl acrylate to produce skin sensitization. Also exposure to methyl acrylate affected blood pressure and respiration in animals at high concentrations, but there has not been any published evidence to support the existence of an acute intoxication syndrome in humans.

Based on a 2-year inhalation study of animals we established 14 mg/m³ as the maximum exposure limit value for methyl acrylate. This value should minimize adverse lacrimation and irritation of the skin and respiratory tract. STEAL value of 28 mg/m³. Because methyl acrylate has been shown to penetrate the skin in amounts sufficient to induce systemic toxicity, the skin notation is considered appropriate. According to the irritant and sensitized effect of methyl acrylate we suggest an additional determination with letters I and A.