

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

Akrylan hydroksypropolu – mieszanka izomerów

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 2,8 mg/m³

NDSch: 6 mg/m³

DSB: –

C – substancja o działaniu żrącym

A – substancja o działaniu uczulającym

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.03.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 12.06.2003

Słowa kluczowe: akrylan hydroksypropylu, NDS, narażenie zawodowe.

Key words: hydroksypropyl acrylate, OEL, occupational exposure.

Akrylan hydroksypropylu (HPA) jest mieszaniną dwóch izomerów: akrylanu 2-hydroksypropylu oraz akrylanu 2-hydroksy-1-metyloetylu. Wynika to z dwóch możliwości przyłączenia kwasu akrylowego do propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego). Większość danych dostępnych w piśmiennictwie dotyczy akrylanu 2-hydroksypropylu, jednak w bazach danych występuje znaczna liczba informacji dla mieszaniny izomerów. Niewielka liczba prac oryginalnych i ograniczone dane toksykologiczne spowodowały, że w dokumentacji przedstawiono informacje dotyczące zarówno akrylanu 2-hydroksypropylu, jak i mieszaniny izomerów tego akrylanu.

Akrylan hydroksypropylu jest stosowany do produkcji żywic termoutwardzalnych, w syntezie organicznej jako substrat lub półprodukt, w mieszaninie z innymi pochodnymi akrylowymi w przemyśle skórzanym, tekstylnym, papierniczym oraz przy produkcji farb, lakierów i klejów jako czynnik wiążący, a także w produkcji hydrożelowych szkieł kontaktowych. Spolimeryzowany HPA wraz z dodatkiem uretanów stanowi wypełnienia stomatologiczne.

Ostre narażenie na pary akrylanu hydroksypropylu może powodować wystąpienie skutków działania żrącego związku na błony śluzowe nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych, które przejawiają się bólem gardła, kaszlem, uciskiem w klatce piersiowej, zaburzeniami oddychania oraz wystąpieniem oparzeń oczu i skóry. Kontakt z ciekłym akrylanem hydroksypropylu może powodować oparzenia.

* Zaproponowane wartości NDS i NDSCh przekazano 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.

Naskórkowe testy okluzyjne, które zostały wykonane u ochotników uskarżających się na powtarzające się stany zapalne skóry, wykazały reakcję uczuleniową na akrylan hydroksypropylu.

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia zawodowego na akrylan hydroksypropylu jest miejscowe działanie drażniące jego par na górne drogi oddechowe, oczy oraz skórę, przejawiające się bólem głowy, kaszlem, dyskomfortem oraz przekrwieniem błon śluzowych oczu i skóry. U pracowników przetwórstwa tworzyw, w tym żywic akrylowych, narażonych na HPA i inne akrylany obserwowano liczne przypadki podrażnień skóry, zapalenia kontaktowego skóry (ACD) i uczulenia. W pracach nie podano stężeń HPA w powietrzu środowiska pracy.

Na podstawie wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych u zwierząt akrylan hydroksypropylu zaklasyfikowano jako toksyczny po podaniu wszystkimi trzema drogami.

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

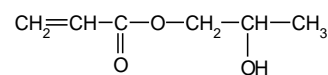
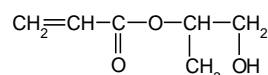
W jednym badaniu oszacowano, że wartość NOAEL dla działania drażniącego akrylanu 2-hydroksypropylu u zwierząt wynosi 28 mg/m³ (5 ppm). Wartość tę uwzględniono do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Przyjęto łączny współczynnik niepewności związany z wrażliwością osobniczą człowieka, różnicami międzygatunkowymi i czasem eksperymentu równy 5 (dla substancji o działaniu drażniącym) oraz współczynnik modyfikacyjny związany z oceną eksperta o niekompletności danych równy 2.

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS akrylanu hydroksypropylu wynoszącej 2,8 mg/m³ i wartości dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) wynoszącej 6 mg/m³, ze względu na działanie drażniące akrylanu 2-hydroksypropylu. Proponuje się także oznakowanie substancji w wykazie NDS następującymi symbolami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, „A” – substancja o działaniu uczulającym oraz „C” – substancja żrąca.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (INCHEM 1998; Patty's 1994; HSDB 2003; CHEMINFO 2003):

– wzór sumaryczny	C ₆ H ₁₀ O ₃
– numery CAS	213-663-8
– numer indeksowy	607-108-00-2
– wzór strukturalny	



– nazwa w rejestrze CAS	2-propenoic acid, monoester with 1,2-propanediol
– numer WE:	
· ester 2-hydroksypropylowy kwasu propen-2-owego	213-663-8
· ester 2-hydroksy-1-metyloetylowy kwasu prop-2-enowego	220-852-9
· mieszanina izomerów	247-118-0
– synonimy:	1-akrylan-1,2-propanodiolu, 2-akrylan-1,2- propano- diolu, akrylan beta-hydroksypropylu; monoakrylan glikolu propylenowego; ester 2-hydroksypropylowy kwasu akrylowego; akrylan 2-hydroksy-1-propylu i HPA.

Akrylan hydroksypropylu, ze względu na dwie możliwości przyłączenia kwasu akrylowego do propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) jest mieszaniną dwóch izomerów: estru 2-hydroksypropylowego kwasu prop-2-enowego (nr CAS: 999-61-1), tj. akrylanu 2-hydroksypropylu oraz estru 2-hydroksy-1-metyloetylowego kwasu prop-2-enowego (nr CAS: 2918-23-2, tj. akrylanu 2-hydroksy-1-metyloetylu (akrylanu 1-hydroksypropan-2-ylu).

Większość danych dostępnych w piśmiennictwie dotyczy akrylanu 2-hydroksypropylu, jednak w bazach danych występuje znaczna liczba informacji dla mieszaniny izomerów. Niewielka liczba prac oryginalnych i ograniczone dane toksykologiczne spowodowały, że w dokumentacji przedstawiono informacje dotyczące zarówno akrylanu 2-hydroksypropylu, jak i mieszaniny izomerów tego akrylanu.

Klasyfikacja substancji jest zgodna 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): T; R23/24/25; C; R34; R43, co oznacza: T – substancja toksyczna; R23/24/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; C – substancja żrąca; R34 – powoduje oparzenia; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.

Właściwości fizykochemiczne (HSDB 2003; CHEMINFO 2003; INCHEM 1998; ACGIH 2002):

– postać i wygląd	przezroczysta, bezbarwna lub jasnożółta ciecz, o gryzącym, słodkawym zapachu
– temperatura wrzenia	225 °C (1013 hPa)
– temperatura topnienia	(-30) °C
– masa cząsteczkowa	130,2
– gęstość względna	1,06 (w temp. 20 °C, woda = 1)
– gęstość względna par	4,5 (powietrze = 1)
– prężność par	5 Pa w temp. 20 °C
– stężenie pary nasyconej	280 mg/m ³ (wyliczone)
– rozpuszczalność	miesza się z wodą
– temperatura samozapłonu	210 °C
– temperatura zapłonu	65 °C 100 °C – otwarty tygiel i 97 °C – zamknięty tygiel (ACGIH 2002)
– granice wybuchowości z powietrzem	1,8% (dolna)
– reaktywność	może ulegać spontanicznej polimeryzacji w temperaturze >25 °C, także pod wpływem działania promieni UV; rozkłada się podczas ogrzewania i powoduje powstawanie gryzących dymów zawierających kwas akrylowy i akroleinę; reaguje z mocnymi kwasami i azotanami
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 5,6 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,18 ppm (w temp. 25 °C, 1013 hPa).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (Patty's 1994; ACGIH 2002)

Akrylan hydroksypropylu otrzymuje się w reakcji tlenku propylenu i kwasu akrylowego w obecności katalizatora (trzeciorzędowe aminy, sole metali, czwartorzędowe sole amoniowe). Produkt handlowy jest zwykle zanieczyszczony kwasem akrylowym i śladowymi ilościami diestru.

Główne zastosowania akrylanu hydroksypropylu:

- do produkcji żywic termoutwardzalnych
- w syntezie organicznej jako substrat lub półprodukt
- w mieszaniu z innymi pochodnymi akrylowymi w przemyśle skórzanym, tekstylnym, papierniczym oraz przy produkcji farb, lakierów i klejów, nowoczesnych lakierów samochodowych jako czynnik wiążący, a także w produkcji hydrożelowych szkieł kontaktowych
- spolimeryzowany HPA wraz z dodatkiem uretanów stanowi wypełnienie stomatologiczne.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

W środowisku pracy zawodowej układ oddechowy i skóra są głównymi drogami narażenia na akrylan hydroksypropylu. W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień o zatruciach śmiertelnych ludzi narażonych na ten związek.

Ostre narażenie na pary akrylanu hydroksypropylu może powodować wystąpienie skutków działania drażniącego i żrącego na błony śluzowe nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych przejawiające się (INCHEM 1998):

- bólem gardła, kaszlem, uciskiem w klatce piersiowej i zaburzeniami oddychania
- zaczerwienieniem skóry, wystąpieniem oparzeń, pęcherzy i bólem
- zaczerwienieniem oczu, oparzeniami i bólem.

Narażenie na związek o dużym stężeniu (nie podano wielkości stężeń) może powodować obrzęk płuc (INCHEM 1998).

Kontakt z ciekłym akrylanem hydroksypropylu może powodować oparzenia skóry i oczu. Opisano, że po połknięciu produktu mogą wystąpić bóle brzucha, uczucie pieczenia, osłabienie, trudności w oddychaniu, a nawet zapaść (Patty's 1994).

Naskórkowe testy okluzyjne, które zostały wykonane u ochotników uskarżających się na powtarzające się stany zapalne skóry, wykazały reakcję uczuleniową na akrylan hydroksypropylu o stężeniu 0,5 lub 0,167% (Kanerva i in. 1998). W latach 1985-1988 testy okluzyjne z akrylanem hydroksypropylu wykonano u 24 pacjentów. Wynik pozytywny uzyskano u trzech z nich (Kanerva i in. 1988).

Jolanki i in. (1995) uzyskali dodatnie wyniki testów płatkowych wykonanych u laborantów dentystycznych (dwa przypadki), którzy mieli kontakt z wypełnieniami na bazie żywicy diakrylowej, tzw. DCR z zastosowaniem 0,016-procentowego roztworu akrylanu 2-hydroksypropylu oraz u pracownika fabryki farb.

Dodatnie (++) wyniki okluzyjnych testów płatkowych po 2 i 4 dniach z 1-procentowym roztworem HPA uzyskał także Lovell (1985).

Spośród 1272 chorych z podejrzeniem choroby zawodowej skóry, których badano w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi w latach 1990-1993, wybrano 13 pacjentów stykających się z akrylanami. U wszystkich wykonano testy naskórkowe z zestawem żywic akrylowych, obejmujących 29 związków chemicznych, w tym akrylan 2-hydroksypropylu. Wyniki testów płatkowych odczytywano po 48 i 72 h oraz oceniano zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy. Dodatni wynik testu naskórkowego z zastosowaniem akrylanu 2-hydroksypropylu uzyskano u lekarza stomatologa. Stężenie akrylanu 2-hydroksypropylu w wazelinie wynosiło 0,1% (Kieć-Świerczyńska 1994).

W grupie 2604 pacjentów z podejrzeniem choroby zawodowej skóry badanych w IMP w latach 1990-1997 było 40 techników dentystycznych i lekarzy stomatologów. Wykonano u nich próby płatkowe z zestawem żywic akrylowych obejmujących 30 związków chemicznych. U 16 spośród 40 osób stwierdzono uczulenie na żywice akrylowe. Dodatkowo wyniki testów naskórkowych z zastosowaniem akrylanu 2-hydroksypropylu o stężeniu 0,1% uzyskano u czterech badanych, w tym trzech lekarzy stomatologów i u technika dentystycznego (*Kieć-Świerczyńska, Kręcisz 1998*). Ocenia się, że akrylowe związki chemiczne wchodzące w skład nowoczesnych kompozytów, m.in. akrylanu 2-hydroksypropylu, cechują się silniejszymi właściwościami uczulającymi niż metakrylan metylu.

Działanie przewlekłe

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia zawodowego na akrylan hydroksypropylu jest miejscowe działanie drażniące jego par na górne drogi oddechowe, oczy oraz skórę, które przejawia się bólem głowy, kaszlem, dyskomfortem, przekrwieniem błon śluzowych oczu i skóry (*INCHEM 1998; ACGIH 2002*).

U pracowników przetwórstwa tworzyw, w tym żywic akrylowych, narażonych na HPA i inne akrylany – obserwowano liczne przypadki podrażnień skóry, zapalenia kontaktowego skóry (ACD) i uczulenia. W pracach nie podano wartości stężeń HPA w powietrzu środowiska pracy (*Clemmensen 1984; Lovell 1985; Mathias i in. 1979; Malten, Bende 1979; Grimalt, Romaguera 1975; Bang Petersen i in. 1983; Kieć-Świerczyńska 1994; Bjorkner 1980*).

Przypadek kontaktowego zapalenia skóry i wystąpienia reakcji alergicznej opisano u 39-letniego mężczyzny zatrudnionego przy produkcji polimerów akrylanu hydroksypropylu. U narażonego wystąpił obrzęk i pęcherze na prawej stopie 12 h po wykonaniu operacji czyszczenia kontenera zawierającego HPA (*Lovell 1985*). U tego mężczyzny 6 miesięcy później pojawił się rumień i wysypka grudkowa na przedramionach, udach i w pachwinach. Objawy utrzymywały się kilka dni. Następnie wysypka pojawiła się ponownie po powrocie pracownika do pracy. W testach płatkowych wykazano, że mężczyzna był uczulony na akrylan 2-hydroksypropylu.

U kobiety stomatologa, która miała kontakt z akrylanem 2-hydroksypropylu, stwierdzono swędzące plamy rumieniowe na powierzchniach grzbietowych rąk i na przedramionach, grudki, pęcherzyki, strupki i złuszczenie. Na opuszkach palców dominowało złuszczenie naskórka. Kobieta miała też kontakt z akrylanem 2-hydroksyetylu i diakrylanem trietylenoglikolu. W testach płatkowych wykazano, że kobieta była uczulona na akrylan 2-hydroksypropylu (*Kieć-Świerczyńska 1994*).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań epidemiologicznych nad akrylanem hydroksypropylu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dane niezbędne do oceny szkodliwości akrylanu hydroksypropylu, po podaniu go zwierzętom różnymi drogami, przedstawiono w tabeli 1. Na podstawie wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylan hydroksypropylu zaklasyfikowano jako toksyczny po podaniu wszystkimi trzema drogami.

Tabela 1.**Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) akrylanu hydroksypropylu u różnych gatunków zwierząt**

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka, mg/kg m.c.	Piśmiennictwo
Szczury	<i>per os</i>	250 ÷ 500 1300 590 1030	<i>Olson 1964</i> <i>Smyth, Carpenter 1969</i> <i>Rinehart i in. 1967</i> BASF 2002
Myszy	<i>per os</i>	1060	<i>Tanii, Hashimoto 1982</i>
Króliki	na skórę	170 250 > 1000	<i>Smyth, Carpenter 1969</i> <i>Olson 1964</i> BASF 2002

Szczury narażano przez 7 ÷ 8 h na nasycone pary akrylanu hydroksypropylu, generowane w temperaturze pokojowej. Wszystkie zwierzęta przeżyły, nie obserwowano skutków narażenia (*Smyth, Carpenter 1969*).

Podczas narażenia na pary nasycone akrylanu hydroksypropylu generowane w temperaturze 100 °C, przez 4,25 h obserwowano wszystkie zwierzęta podczas narażenia lub w ciągu 1 h po zakończeniu narażenia. Podczas eksperymentu obserwowano skutki podrażnienia nosa, błon śluzowych dróg oddechowych i oczu (*Olson 1964*). Szczury narażone przez 1 h na nasycone pary akrylanu hydroksypropylu generowane w temperaturze 100 °C przeżyły, ale w badaniu sekcyjnym stwierdzono u zwierząt uszkodzenie nerek i wątroby. Obliczono, że stężenie akrylanu hydroksypropylu w komorze wynosiło 3640 mg/m³ (650 ppm).

Ciekły akrylan hydroksypropylu łatwo wchłania się przez skórę. Po podaniu królikom HPA w dawce 0,25 g/kg m.c. na skórę obserwowano padnięcie 50% zwierząt w ciągu 24 h po podaniu związku. U zwierząt, które przeżyły, obserwowano ostre podrażnienie skóry, umiarkowaną obrzęk i ostrą martwicę skóry (*Olson 1964*).

Umiarkowane oparzenia w miejscu naniesienia substancji (10-procentowego roztworu wodnego) obserwowano w naskórkowych testach okluzyjnych wykonanych u królików (*Olson 1964*). Jednak, gdy nie zastosowano opatrunku okluzyjnego, dziewięciokrotna aplikacja 10-procentowego roztworu wodnego akrylanu 2-hydroksypropylu na skórę królika w okresie dwóch tygodni nie spowodowała podrażnienia.

Aplikacja nierozcieńzonego HPA na skórę królików metodą okluzyjną spowodowała padnięcie zwierząt po 24 h (*Olson 1964*). Nie podano dawki akrylanu.

Aplikacja 0,1 ml nierozcieńzonego HPA na skórę królika spowodowała podrażnienie i uszkodzenie skóry po 24 h ocenione na 5 punktów w skali 10-stopniowej (*Smyth, Carpenter 1969*).

Akrylan 2-hydroksypropylu zakroplony do worka spojówkowego królika (0,1 ml) powoduje ostre podrażnienie i martwicę rogówki (*Smyth, Carpenter 1969; Olson 1964*). Po 24 h od aplikacji HPA do oka królika obserwowano podrażnienie ocenione na 7 punktów w skali od 1 do 10 (*Grant 1986*).

Wyniki badań doświadczalnych na świnkach morskich świadczą o właściwościach alergicznych HPA. Wyniki dodatnie uzyskano podczas 6 aplikacji w ciągu 3 tygodni 0,5-procentowego roztworu 2-hydroksypropylu w Tween 80 (1 część) i eterze metylowym glikolu

dipropylenowego (9 części). U czterech z dziesięciu świnek morskich uzyskano wynik dodatni (Rao i in. 1981).

Clemmensen (1984) wykazał, że HPA powodował reakcję uczuleniową u wszystkich dwunastu badanych świnek morskich w teście maksymalizacji (25 µl testowanego produktu/24 h).

Bjorkner (1984) obserwował działanie uczulające akrylanu 2-hydroksypropylu o stężeniu 0,2% u świnek morskich w testach płatkowych.

Dodatnie wyniki w teście GPM, którym oceniano działanie uczulające akrylanu 2-hydroksypropylu, uzyskał także Parker (1983).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Psy, szczury, króliki i myszy narażano na pary akrylanu 2-hydroksypropylu o stężeniu 5 ppm (28 mg/m³), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, w ciągu 20 ÷ 21 dni w miesiącu (Olson 1964; Gingell i in. 1994).

Podczas narażenia u psów i królików wystąpiły objawy podrażnienia nosa i błon śluzowych dróg oddechowych oraz oczu. U szczurów nie obserwowano tego typu objawów narażenia, ale podczas autopsji stwierdzono zmiany histopatologiczne w drogach oddechowych wskazujące na działanie drażniące akrylanu 2-hydroksypropylu. Podobnie u psów i królików na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano występowanie zmian, których charakteru jednak nie opisano szczegółowo. Nie obserwowano wpływu narażenia na dynamikę przyrostu masy ciała, poziom wskaźników biochemicznych we krwi i moczu i obraz krwi w żadnej z narażonych grup zwierząt. Stężenie 28 mg/m³ (5 ppm) akrylanu 2-hydroksypropylu przyjęto za wartość NOAEL.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Akrylan hydroksypropylu nie wykazywał działania mutagennego u *Salmonella typhimurium* TA102 i TA2638 zarówno z egzogennym układem aktywacji, jak i bez jego udziału oraz u *Escherichia coli* WP2/pKM101 i WP2uvrA/pKM101 (Watanabe i in. 1996; Waegemaekers 1984).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania rakotwórczego akrylanu hydroksypropylu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Szczury rasy Sprague-Dawley narażano na akrylan 2-hydroksypropylu o stężeniach: 5,6; 28 lub 56 mg/m³ (1; 5 i 10 ppm) przez 6 h dziennie, między 6. a 20. dniem ciąży. Wszystkie zwierzęta przeżyły doświadczenie. Nie obserwowano zależnego od stężenia akrylanu 2-hydroksypropylu wzrostu liczby martwych zarodków i płodów oraz wad rozwojowych u płodów. Nie obserwowano skutków działania toksycznego akrylanu 2-hydroksypropylu u matek narażonych na HPA o podanych wcześniej stężeniach.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że HPA nie wykazywał działania embriotoksycznego (*Saillefait* i in. 1999).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Akrylan hydroksypropylu może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, z układu oddechowego i przez skórę ($DL_{50s} < 1000$ mg/kg m.c.). Nie badano toksykokinetyki akrylanu hydroksypropylu.

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm akrylanu hydroksypropylu polega prawdopodobnie na hydrolizie akrylanu przez karboksyetyloesterazy, w wyniku czego powstaje glikol propylenowy i kwas akrylowy, który wchodzi w pośredni szlak metaboliczny. Następuje hydratacja podwójnego wiązania, wskutek czego powstaje kwas 3-hydroksypropanowy, który jest utleniany do kwasu malonowego. Jednocześnie niewielkie ilości akrylanu mogą być sprzęgane z endogennym GSH, a następnie wydalone z moczem jako kwasy merkapturowe (*Patty's* 1994).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie drażniące akrylanu hydroksypropylu w górnych drogach oddechowych jest wynikiem działania kwasu akrylowego, który powstaje na skutek hydrolizy enzymatycznej via karboksyloesterazy znajdujące się w nabłonku węchowym, oddechowym oraz wielowarstwowym, wyściełającym górne drogi oddechowe (*Patty's* 1994).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Opisywano zawodową alergię na mieszaninę akrylanów u pracowników stomatologii, ortopedów, osób obsługujących mikroskopy elektronowe czy stykających się z żelami poliakrylowymi do elektroforezy, a także u malarzy i drukarzy. Użytkowników mogą alergizować niewielkie ilości monomerów akrylowych uwalniających się z gotowych wyrobów.

Istnieją doniesienia o uczulającym działaniu akrylanów obecnych w protezach stomatologicznych, soczewkach kontaktowych i aparatach słuchowych (*Kieć-Świerczyńska* 1994; *Grimalt, Romaquera* 1975). Akrylany powodują ciężkie zmiany wypryskowe na skórze rąk, które są umiejscowione nie tylko na powierzchniach grzbietowych palców, lecz także na opuszkach. W obrazie klinicznym oprócz zmian zapalnych obserwuje się nadmierne rogowacenie oraz głębokie pęknięcia i rozpadliny zrogowaciałego naskórka, którym towarzyszą zmiany troficzne paznokci. Diagnostyka alergii na tworzywa akrylowe należy do najbardziej skomplikowanych w dermatologii przemysłowej.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

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

W jednym badaniu oszacowano, że wartość NOAEL dla działania drażniącego akrylanu 2-hydroksypropylu u zwierząt wynosi 28 mg/m^3 (5 ppm).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla akrylanu hydroksypropylu.

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych akrylanu hydroksypropylu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości normatywów higienicznych akrylanu hydroksypropylu ustalone w różnych państwach (RTECS 2002; TLVs and BEIs 2002; ACGIH 2002; Guide 2002)

Państwo/organizacja/instytucja	Wartość NDS, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m^3 (ppm)
Australia	2,8 (0,5)	SKIN
Belgia	2,8 (0,5)	SKIN
Dania	2,8 (0,5)	SKIN
Francja	2,8 (0,5)	SKIN
Szwajcaria	2,8 (0,5)	SKIN
Holandia	2,8 (0,5)	SKIN
Niemcy	–	Sh
Rosja	–	1 (SKIN)
USA:		
– ACGIH (1992)	2,8 (0,5)	SKIN, SEN
– NIOSH/OSHA	2,8 (0,5)	SKIN
– Wielka Brytania	2,8 (0,5)	SKIN

Sh, SEN – substancja o działaniu uczulającym.
SKIN – substancja wchłania się przez skórę.

W ACGIH zaproponowano przyjęcie wartości TLV akrylanu hydroksypropylu wynoszącej $2,8 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) na podstawie działania drażniącego i uczulającego związku. Nie zaproponowano określenia wartości STEL.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Głównym skutkiem działania akrylanu hydroksypropylu u ludzi po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące na błony śluzowe, a także działanie uczulające.

Narażenie na HPA u ludzi o najmniejszym stężeniu, po którym obserwowano podrażnienie oczu i błon śluzowych górnych dróg oddechowych, nie jest znane.

Przyjmując za efekt krytyczny działanie drażniące HPA, proponuje się do wyliczenia wartości NDS przyjęcie wyznaczonej w 21-dniowym doświadczeniu inhalacyjnym na zwierzętach (szczurach, myszach, psach i królikach) wartości NOAEL dla działania drażniącego równej 28 mg/m^3 .

Do wyliczania wartości NDS akrylanu hydroksypropylu korzystamy ze wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{uf \cdot E} = \frac{28 \text{ mg/m}^3}{5 \cdot 2} = 2,8 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

– uf – łączny współczynnik niepewności związany z wrażliwością osobniczą człowieka, różnicami międzygatunkowymi i czasem eksperymentu równy 5 (dla substancji o działaniu drażniącym)

– E – współczynnik modyfikacyjny związany z oceną eksperta o niekompletności danych równy 2.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, która jest niezbędna do ustalenia ze względu na działanie drażniące HPA, przyjęto równanie:

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

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

gdzie:

– $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53

– S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2,0)

– $\log S_g$ – w granicach od 0,18 do 0,30.

Po podstawieniu wartości do równania, otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} = 1,859 \cdot 2,8 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 2,8 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 5,2 \div 8,1 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponuje się przyjąć wartość NDS akrylanu hydroksypropylu równą $2,8 \text{ mg/m}^3$ i wartość NDSCh równą 6 mg/m^3 ze względu na działanie drażniące substancji. Proponuje się także oznakowanie substancji w wykazie NDS symbolami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, „C” – substancja żrąca oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB akrylanu hydroksypropylu.

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, aparat ochronny oczu i skórę.

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

Zakres badania okresowego

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

Badania pomocnicze: spirometria, a 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, aparat ochronny oczu i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, aparat ochronny oczu i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

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

U w a g a

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

zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych. Ze względu na działanie uczulające, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry i układu oddechowego. Ze względu na działanie uczulające nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na akrylan hydroksypropylu.

PIŚMIENNICTWO

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

Bang Petersen N. i in. (1983) Different sensitizing acrylic monomers in NAAP Printing Plates. Contact Dermatitis. 9, 459-464.

BASF (2002) MSDS, Canadian Centre for Occupational Health and Safety.

Bjorkner B. (1980) Allergic contact dermatitis from acrylates in ultraviolet curing inks. Contact Dermatitis 6(6), 405-409.

Bjorkner B. (1984) Contact allergy to 2-hydroxypropyl methacrylate (2-HPMA) in an ultraviolet curable ink. Acta Dermato Venereologica 64 (3), 264-267.

Clemmensen S. (1984) Cross-reaction patterns in guinea pigs sensitized to acrylic monomers. Drug. Chem. Toxicol. 7, 527-540.

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

Gingell R., Boatman R.J., Bus J.S. (1994) Glycol ethers and other selected glycol derivatives. W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. 4 ed. Vol. II, cz. D. Toxicology. Red.: G.D. Clayton, F.E. Clayton. John Wiley & Sons, INC 2910-2912.

Grant W.M. (1986) Toxicology of the eye. 3rd ed. Springfield, IL, Charles C. Thomas Publisher 1016.

Grimalt F., Romaguera C. (1975) New resin allergens in shoe contact dermatitis. Contact Dermatitis 1, 169-174.

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

HSDB (2003), (komputerowa baza danych).

INCHEM (1998) WHO (komputerowa baza danych).

Jolanki R., Kanerva L., Estlander T. (1995) Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet light cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. Contact Dermatitis 33(2), 94-9.

Kanerva L. i in. (1988) Sensitization to patch test acrylates. Contact Dermatitis 18(1), 10-15.

Kanerva L. (1988) Fingertip paresthesia and occupational allergic contact dermatitis caused by acrylates in a dental nurse. Contact. Dermatitis 38(2), 114-116.

Kieć-Świerczyńska M. (1994) Zawodowa alergia na akrylany – studium przypadków. Medycyna Pracy 4, 297.

Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B. (1998) Kontaktowe zapalenie skóry spowodowane tworzywami akrylowymi u techników dentystycznych i lekarzy stomatologów. Przegl. Dermatol. 85 (1), 21.

Lovell C.R. (1985) Contact dermatitis from the irritancy (Immediate and delayed) and allegenicity of hydroxypropyl acrylate. Contact Dermatitis 12(2), 117-118.

Malten K.E., Bende W.J.M. (1979) 2-Hydroxyethylmethacrylate and di- and tetraethyleneglycaldimethacrylate. Contact sensitizers in a photopolymer printing plate procedure. *Contact Dermatitis* 5, 214-220.

Mathias C.G.T. i in. (1979) Contact dermatitis and gastro-intestinal symptoms from hydroxyethylmethacrylate. *Br. J. Dermatol.* 100, 447-449.

Olson K.J. (1964) The Dow Chemical Company (dane niepublikowane, cyt. za *Gingell* i in. 1994).

Parker D. (1983) Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 9(1), 55-60.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981) 3rd ed., vol. 2c. Toxicology. W: Esters. 2259. New York, Interscience.

Rao K.S., Betso J.E., Olson K.J. (1981) A collection of guinea pig sensitization test results grouped by chemical class. *Drug. Chemical. Toxicol.* 4, 331-351.

Rinehart W.E. i in. (1967) *Chem. Toxicol. Ser. Bull.* 6, Industrial Hygiene Foundation of America.

RTECS (lut 2002), (komputerowa baza danych).

Saillenfait A.M. i in. (1999) Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 48(2), 240-54.

Smyth Jr. H.F., Carpenter C. (1969) Range-finding toxicity data: list VII. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.* 30, 470-476.

Tanii H., Hashimoto K. (1982) Structure-toxicity relationship of acrylates and methacrylates. *Toxicol. Lett.* 11, 125-129.

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

Waegemaekers THJM (1984) Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the *Salmonella microsome* test. *Mut. Res.* 137(2-3), 95-102.

van der Walle H.B. i in. (1982) *Cont. Dermat.* 8, 223-235.

Watanabe K. i in. (1996) Comparisons on chemically induced mutagenicity among four bacterial strains: *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638 and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2uvrA/pKM101: collaborative study I. *Mutat. Res.* 361, 143-155.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

Hydroxypropyl acrylate

A b s t r a c t

Hydroxypropyl acrylate (HPA) is a mixture of isomers: 2-hydroxypropyl acrylate and 2-hydroxy-1-methylethyl acrylate. HPA has been used in the manufacture of thermosetting resins for surface coatings. HPA is of moderate to low toxicity after oral intubation.

The rat oral LD₅₀ was 250 to 500 mg/kg with reports of values as high as 590 to 1300 mg/kg. Rats inhaling saturated HPA vapor generated at room temperature for 7 to 8 hours survived. Marked signs of eye, nasal, and respiratory irritation were noted during the exposure period. When dogs were repeatedly exposed by inhalation at 28 mg/m³ 6 hours/day, 5 days/week for a total of 20 or 21 days during a 1-month period, signs of ocular, nasal,

and respiratory tract irritation were observed. Rabbits and rats exposed to HPA under an identical protocol developed signs of nasal, respiratory, and ocular irritation. As for dogs, there was no adverse effect on body weight, hematological, clinical chemistry, or urinalysis parameters.

A no-effect level for repeated inhalation exposure to HPA was calculated below 28 mg/m^3 . The material causes moderate burns (even when contacted as a 10% aqueous solution). These materials are of variable sensitization potential. Several publications have described contact allergy in exposed workers. Based on the signs of ocular, nasal and upper respiratory tract irritation documented in animals after repeated HPA inhalation, an 8-h TWA value of 2.8 mg/m^3 is recommended. In order to minimize irritation symptoms, STEL of 6 mg/m^3 is recommended. The notation of "C" – corrosive – and the skin notation are assigned ($\text{DL}_{50s} < 1000 \text{ mg/kg}$). HPA can be regarded as a skin sensitizer, hence, a sensitizer, "A", notation is assigned.