

prof. ANDRZEJ SAPOTA
mgr ANNA KILANOWICZ
Akademia Medyczna
90-419 Łódź
al. Kościuszki 4

1,2-Epoksy-3- -izopropoksypropan

Dokumentacja proponowanych
wartości dopuszczalnych
poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 240 mg/m³
NDSCh: 360 mg/m³

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.1999
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.03.2002

1,2-Epoksy-3-izopropoksypropan (izopropylglicydowy eter, IGE) jest lotną, bezbarwną cieczą o temperaturze wrzenia 137 °C, słabo rozpuszczalną w wodzie, dobrze natomiast w alkoholach, ketonach i eterze dietylowym. IGE jest najczęściej stosowany jako stabilizator składników organicznych, reaktywny rozcieńczalnik żywic epoksydowych i związek pośredni do syntezy estrów i kwasów. Krótkotrwałe narażenie na działanie IGE o dużym stężeniu powodowało u ludzi wystąpienie nieswoistych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, objawiających się zaburzeniami świadomości, a także objawów umiarkowanego działania drażniącego na górne drogi oddechowe, oczy i skórę. Nie ma jednak danych ilościowych dotyczących wielkości stężeń i czasu narażenia.

Na podstawie wyników badań ostrych na zwierzętach (myszy, szczury, króliki) wynika, że IGE można zaliczyć do III grupy, czyli związków szkodliwych, według klasyfikacji EWG. Po podaniu dużych dawek IGE drogą dożołądkową u wszystkich badanych gatunków wystąpiły objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Narażenie inhalacyjne na skórę powodowało wystąpienie umiarkowanych skutków działania drażniącego na oczy i skórę.

W powtarzającym narażeniu inhalacyjnym (1896 mg/m³, 10 tygodni) u szczurów stwierdzono, oprócz objawów depresyjnego działania na OUN, także częste przypadki zapalenia płuc oraz symptomy zaburzeń układu oddechowego. Związek ten wykazuje działanie mutagenne na komórki bakteryjne oraz indukuje i powoduje recesywne mutacje letalne w komórkach płciowych samców *Drosophila melanogaster*. Nie ma danych dotyczących działania genotoksycznego i rakotwórczego oraz danych toksykokinetycznych.

Ze względu na brak danych literaturowych proponujemy przyjąć wartości NDS i NDSCh za ACGIH, tj. wartość NDS na poziomie 240 mg/m³ i NDSCh – 360 mg/m³. Wartości te obowiązują w kilku państwach europejskich.

* Wartości normatywu obowiązujące zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

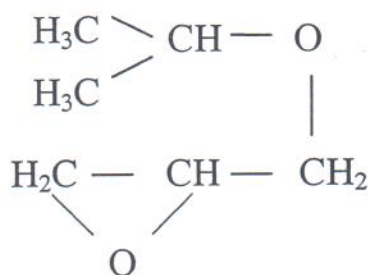
Metodę oznaczania stężenia 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1997, z. 17.

Utrzymanie podanych stężeń powinno zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem objawów układowych oraz podrażnieniem oczu i górnych dróg oddechowych.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (CHEMINFO, 1999; Hathaway i in., 1991; Hawley`s..., 1993; RTECS, 1999:

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna w CAS
- numer rejestru CAS
- synonimy:

isopropyl glycidyl ether (IGE)

4016-14-2

IGE; 1,2-epoxy-3-isopropoxypropane; 2,3-epoxypropylisopropyl ether; 3-isopropoxy-1,2-epoxypropane; (isopropoxymethyl)oxirane; ((1-methylethoxy)methyl) oxirane; 3-isopropoxypropylene oxide; glycidyl isopropyl ether.

Właściwości fizykochemiczne (CHEMINFO, 1999; Hathaway i in., 1991; Hawley`s..., 1993; RTECS, 1999; The Sigma-Aldrich..., 1998):

- wygląd i zapach
- masa cząsteczkowa
- temperatura wrzenia
- temperatura zapłonu
- gęstość (g/cm³)
- prężność par
- względna gęstość par
- stężenie par nasyconych
- rozpuszczalność w wodzie
- rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych:
- reaktywność

łatwo palna, lotna, bezbarwna ciecz

116,16

137°C przy 760 mm Hg

33 °C (naczynie zamknięte)

0,9186²⁰₄

1,25 kPa (w temp. 25 °C)

4,0 (powietrze = 1)

≈ 12370 ppm (58633,8 mg/m³), (1,2%)

w temp. 25 °C

19 g /100 ml H₂O w temp. 20 °C

rozpuszcza się w większości alkoholi, ketonach, eterze dietylowym.

wybuchowy w temp. 33°C, a w kontakcie z silnymi utleniaczami może polimeryzować

– współczynniki przeliczeniowe
w warunkach normalnych
(w temp. 25°C; 101,3 kPa):

$1 \text{ ppm} \approx 4,74 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,21 \text{ ppm}$.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

1,2-Epoksy-3-izopropoksypropan znalazł zastosowanie jako:

- stabilizator składników organicznych (CHEMINFO, 1999; Hathaway i in., 1991)
- reaktywny rozcieńczalnik żywic epoksydowych (CHEMINFO, 1999; Hathaway i in., 1991)
- chemiczny związek pośredni do syntezy eterów i estrów (CHEMINFO, 1999; Hathaway i in., 1991).

Zawodowe narażenie na IGE jest związane głównie z produkcją oraz używaniem go jako rozpuszczalnika chemicznego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Z nielicznych danych literaturowych wynika, że na skutek krótkotrwałego narażenia na 1,2-epoksy-3-izopropoksypropan u ludzi wystąpiły nieswoiste objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, objawiające się zaburzeniami świadomości. Wystąpiły również objawy umiarkowanego działania drażniącego IGE na górne drogi oddechowe, oczy i skórę (nie ma danych ilościowych dotyczących stężeń i czasu narażenia), (Hine i in., 1956; NIOSH, 1988).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W wyniku narażenia przewlekłego na 1,2-epoksy-3-izopropoksypropan u ludzi wystąpiły objawy działania drażniącego na układ oddechowy oraz przypadki zapalenia skóry, uczuleń i podrażnienie błon śluzowych, oczu, nosa i gardła (Hine i in., 1956; NIOSH, 1988).

U pracowników zatrudnionych przy produkcji różnych eterów glicydowych (w tym głównie fenylowych i allilowych) obserwowano liczne przypadki zapalenia skóry. W piśmiennictwie opisano szczegółowo jeden przypadek zatrucia, prawdopodobnie IGE, u 31-letniej laborantki chemicznej (Hine i in., 1956). Kobieta, odważając IGE i PGE (eter fenyloglicydowy), nie użyła gumowych rękawic ochronnych i doszło do przypadkowego kontaktu niewielkiej ilości eterów z powierzchnią skóry między kciukiem a palcem wskazującym prawej ręki. Na skutek kontaktu skóry z tymi związkami wystąpiło zaczerwienienie (2 obszary skóry o powierzchni 1 cm), przy czym powierzchnia podrażnionej skóry po kilku dniach uległa powiększeniu i obejmowała już wszystkie palce dłoni, a zaczerwienienie uległo zbrązowieniu. Testy paskowe, które zostały u tej pacjentki wykonane, wykazały reakcję uczuleniową na różne rozpuszczalniki organiczne, w tym również na etery glicydowe, w związku z czym nie ma pewności czy podrażnienie było spowodowane tylko kontaktem z IGE (Hine i in., 1956).

Badania epidemiologiczne

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Zatrucia ostre

Wartość medialnych dawek śmiertelnych 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu u różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 1. (Hine i in., 1956).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu (Hine i in., 1956)

Droga podania	DL ₅₀ , mg/kg			LC ₅₀ , mg/m ³	
	dożołądkowo		na skórę	4 h	8 h
Gatunek	myszy	szczury	króliki	myszy	szczury
Dawka	1300	4200	9650	(7185)	(5269)
(stężenie)	(950 ÷ 1750)	(3820 ÷ 4620)	(4300 ÷ 21600)	(5269 ÷ 9728)	(3784 ÷ 7329)

Na podstawie wartości DL₅₀ i CL₅₀ można zaliczyć IGE do grupy III, czyli związków szkodliwych, zgodnie z kryteriami toksyczności według klasyfikacji EWG.

Wartość LD₅₀ dla myszy i szczurów po narażeniu na IGE drogą dożołądkową wynosi około 1300 i 4200 mg/kg, natomiast dla królików wartość LD₅₀ po podaniu na skórę wynosi około 9650 mg/kg (Hine i in., 1956).

Po podaniu IGE drogą dożołądkową w dużych dawkach obserwowano u wszystkich badanych gatunków objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego (Hine i in., 1956). Z nielicznych danych literaturowych wynika, że IGE jest uważany za związek o umiarkowanym działaniu drażniącym na skórę, oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Nie ma jednak danych dotyczących zakresu stężeń, po których IGE wykazuje takie działanie (Hine i in., 1956; NIOSH, 1988).

Zatrucia podostre i przewlekłe

W powtarzanym narażeniu inhalacyjnym na 1,2-epoksy-3-izopropoksypropan u szczurów obserwowano nieswoiste objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, częste przypadki zapalenia płuc oraz symptomy zaburzeń układu oddechowego. U szczurów narażonych drogą inhalacyjną na związek o stężeniu 1896 mg/m³ (400 ppm) przez 10 tygodni/5 dni/7h dziennie obserwowano działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy oraz statystycznie znamienne spadki masy ciała w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. W badaniu posekcyjnym stwierdzono: zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w otrzewnej, nieznaczna rozedmę płuc (4/10 szczurów) oraz wystąpienie ognisk zapalnych w płucach (Hine i in., 1956; NIOSH, 1988).

DZIAŁANIE MUTAGENNE, RAKOTWÓRCZE, EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Nie ma danych dotyczących działania genotoksycznego 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu. Związek ten wykazał działanie mutagenne w teście przeprowadzonym na szczepie *Salmonella typhimurium*. IGE powoduje także recesywne mutacje letalne w komórkach płciowych samców *Drosophila melanogaster* oraz indukuje u tego gatunku dziedziczne translokacje (Fureman, 1994).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Działanie rakotwórcze u ludzi

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

TOKSYKOKINETYKA

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Podobne działanie 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu jak w przypadku innych rozpuszczalników organicznych. Dokładny mechanizm nie został w piśmiennictwie opisany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu i innych substancji.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 2. przedstawiono wartości normatywów higienicznych przyjętych dla 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu w niektórych państwach europejskich i w USA. W większości państw przyjęto stężenie 240 mg/m^3 za wartość NDS i stężenie 360 mg/m^3 za wartość NDSch. W Niemczech IGE zaliczono do grupy III B, do której zalicza się substancje, co do których istnieje podejrzenie, że mogą mieć właściwości kancerogenne, przypuszczenie to wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

Tabela 2.

Istniejące wartości NDS i NDSCh 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu przyjęte w różnych państwach (ACGIH, 1996; CHEMINFO, 1999; Deutsche..., 1996; RTECS, 1988)

Państwo/ instytucja/ organizacja	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Australia	240	360	III B
Austria	–	–	
Belgia	238	356	
Dania	240	–	
Finlandia	–	240	
Niemcy	–	–	III B
Szwajcaria	240	480	
Polska	–	–	
W. Brytania	240	360	
USA:			NDSP
– OSHA	240	360	
– NIOSH	240	356	
– ACGIH	238	356	

III B – związki przypuszczalnie kancerogenne.

NDSP – najwyższe dopuszczalne stężenie pułapowe.

W uzasadnieniu przyjętych wartości normatywów higienicznych ACGIH cytuje jedyną pracę dotyczącą przedłużonego narażenia zwierząt doświadczalnych (szczury, 10 tygodni), u których IGE o stężeniu 1896 mg/m³ powodował wystąpienie objawów depresji ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz wystąpienie objawów podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych. Podobne objawy obserwowano u ludzi, badających działanie toksyczne IGE na zwierzętach eksperymentalnych. Prawdopodobnie na podstawie tego artykułu przyjęto w 1961 r. w ACGIH stężenie 240 mg/m³ za wartość NDS (TLV-TWA), a w 1976 r. wprowadzono dodatkowo wartość NDSCh na poziomie 360 mg/m³ (STEEL). Utrzymanie takich stężeń IGE powinno zabezpieczyć przed wystąpieniem objawów układowych oraz podrażnieniem oczu, skóry i górnych dróg oddechowych.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Ze względu na skąpe dane literaturowe, proponujemy przyjąć wartość NDS i NDSCh 1,2-epoksy-3-izopropoksypropanu za ACGIH, tj. wartość NDS na poziomie 240 mg/m³ i wartość NDSCh na poziomie 360 mg/m³. Wartości te obowiązują w kilku państwach europejskich. Zgodnie z uzasadnieniem ACGIH, utrzymanie powyższych stężeń powinno zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem objawów układowych oraz podrażnieniem oczu i górnych dróg oddechowych.

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, spojówki i skórę, a w zależności od wskazań badania laryngologiczne i spirometria.

Zakres badań okresowych

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

Częstotliwość badań okresowych: co 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

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

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, jeśli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówek i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe nieżyty oskrzeli, górnych dróg oddechowych, spojówek oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

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

- ACGIH (1996) Threshold limit values (TLVs) and other occupational exposure values.
- CHEMINFO (1999) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Issue: 99-3 (August).
- Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of Mak and Bak Values (1966) Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values et the Workplace Commision for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area Report No 32, Federal Republic of Germany.
- Foureman P.* i in. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mol. Mutagen., vol 23, ISS 1, P51-63.
- Hathaway G.J.* i in. (1991) Isopropyl glycidyl ether. [W]: Proctor and Hughes' Chemical hazards of the workplace. 3rd ed., p. 352. [Red.] G.J. Hathaway, N.H. Proctor, J.P. Hughes, M.L. Fischman. New York, Van Nostrand Reinhold.
- Hawley's condensed chemical dictionary (1993) 12th. Van Nostrand Reinhold, p. 662.
- Hine C.* i in. (1981) Epoxy compounds. [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3rd Rev. Ed., Vol. 2A, Toxicology, pp. 2210-2212. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, John Wiley & Sons.
- Hine C.H.* i in. (1956) The toxicology of glycidol and some glycidyl. Ethers. Arch. Ind. Health 14: 250-264.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1988) Occupational safety and health guideline for isopropyl glycidyl ether. [W:] Occupational safety and health guidelines for chemical hazards. DHHS (NIOSH) Pub. No. 89-104, Suppl. II-OHG. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1999) Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health.
- The Sigma-Aldrich library of chemical safety data (1998) Ed. II. Sigma-Aldrich, p.1784.

ANDRZEJ SAPOTA, ANNA KILANOWICZ

Isopropylglycidyl ether

Abstract

Isopropylglycidyl ether (1,2-epoxy-3-isopropoxypropane, IGE) is a volatile clear liquid of with a boiling point 137 °C. It is weakly water-soluble but well soluble in spirits, ketones and diethyl ether. It is used most frequently as organic components stabilizer, reactive diluent of epoxide resins and intermediate compound for esters and acids synthesis. Short exposure to IGE of high concentration causes in human non-specific symptoms from CNS such as consciousness disorders a moderate irritating effect on upper airways, eyes and skin. However, there are no quantitative data on the concentration values and exposure time.

On the basis of the results of acute tests on animals (mice, rats, rabbits), IGE can be included in group III, that is harmful compounds according to European Union classification. After intragastric administration of IGE in high doses, symptoms of CNS depression were observed in all the investigated species. Inhalatory and skin exposure resulted in the occurrence of a moderate irritating effect on eyes and skin.

In repeated inhalatory exposure (1896 mg/m^3 , 10 weeks) in rats, besides depressive effect on CNS, frequent cases of pneumonia and symptoms of respiratory tract disorders were detected. This compound demonstrated mutagenic effect on bacterial cells and induced and caused recessive lethal mutations in sex cells of male *Drosophila melanogaster*. No data are available on genotoxic and carcinogenic activity nor is toxicokinetic data.

Due to the lack of literature data, we suggest accepting MAC and MAC(STEL) values according to ACGIH, that is MAC value at the level 240 mg/m^3 and NDSCH value at the level 360 mg/m^3 . These values are in force in some European countries.

Maintaining given concentration values should protect employees against the occurrence of systemic symptoms and irritation of eyes and upper airways.