

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI<sup>1</sup>  
dr CZESŁAW ORŁOWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zakład Toksykologii

90-151 Łódź

ul. Muszyńskiego 1

<sup>2</sup>Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

## 2-Fenylopropen

### Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego\*

NDS: 240 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 480 mg/m<sup>3</sup>

DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.06.2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.11.2000

2-Fenylopropen (alfa-metylostyren, AMS) jest bezbarwną cieczą o charakterystycznym zapachu. AMS jest otrzymywany przez katalityczną alkilację benzenu propylenem lub przez odwodornienie kumenu. Stosowany jest jako monomer przy produkcji specyficznych polimerów i żywic, gdzie też głównie występuje narażenie na ten związek.

Nie ma danych klinicznych oraz epidemiologicznych na temat toksyczności AMS u ludzi. Jedyne badania na ludziach (4 ochotnikach) dotyczyły wrażliwości węchowej. Ograniczone dane wskazują, że próg wyczuwalności węchowej u ludzi leży poniżej 50 mg/m<sup>3</sup>. Po kilkuminutowym narażeniu inhalacyjnym na 2-fenylopropen o stężeniu 241 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) stwierdzono wyczuwalny zapach, bez działania drażniącego, a po narażeniu na związek o stężeniu 482 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) odnotowano silny zapach, lecz niewywołujący jeszcze wyraźnego dyskomfortu.

Wartość LD<sub>50</sub> AMS (*per os*) dla samców szczurów wynosi 4900 mg/kg. Związek AMS wykazuje umiarkowane działanie drażniące na oko oraz skórę królików.

U szczurów, świnek morskich, królików i małp narażonych inhalacyjnie na AMS o stężeniu 964 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm), 7 h/dobę, 5 dni w tygodniu przez 197 dni nie obserwowano żadnych skutków, natomiast po narażeniu na AMS o stężeniu 2892 mg/m<sup>3</sup> (600 ppm) padła część królików, a u szczurów i świnek morskich obserwowano nieznaczne zmiany masy wątroby i nerek, natomiast u małp zmian tych nie stwierdzono. Najbardziej czułym skutkiem, który u ludzi prawdopodobnie nie występuje, są nefropatie hialinowe zaobserwowane wyłącznie u samców szczurów. Próg dla tego rezultatu wynosi 250 ppm (1205 mg/m<sup>3</sup>) po narażeniu 6 h/dobę, 5 dni w tygodniu przez 9 dni. Charakterystyczne, że narażenie na AMS o większych stężeniach nie pozwoliło autorom na zaobserwowanie, pomimo pad-

\* Wartości normatywne obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia 2-fenylopropenu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2000, nr 3(25).

nieć zwierząt, zmian biochemicznych ani histopatologicznych, a stwierdzili jedynie zmiany masy ciała i zmiany masy niektórych narządów.

Nieliczne dane wskazują, że AMS może działać mutagennie. Brak danych na temat innych skutków odległych.

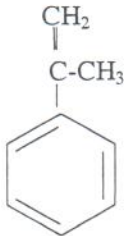
W większości państw dla AMS przyjęto wartość NDS na poziomie 242 mg/m<sup>3</sup>, co według ACGIH powinno zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym związku.

Na podstawie dostępnych wyników badań stwierdzono, że próg działania drażniącego AMS u ludzi (100 ppm) jest niższy niż próg efektów toksycznych u zwierząt doświadczalnych (600 ppm). Przyjmując wartość stężenia AMS na poziomie 200 ppm (964 mg/m<sup>3</sup>) za wartość NOAEL – po którym to stężeniu po narażeniu przewlekłym u kilku gatunków zwierząt nie obserwowano żadnych skutków, a także dwa współczynniki niepewności (A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi; B = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości międzygatunkowej) o łącznym iloczynie równym 4, otrzymano wartość NDS na poziomie 240 mg/m<sup>3</sup>.

Proponowana wartość NDS jest identyczna z obowiązującą w większości państw oraz około pięciokrotnie większa od wartości NDS przyjętej w Polsce dla styrenu (50 mg/m<sup>3</sup>). Za wartość NDSCh 2-fenylopropenu proponuje się przyjąć arbitralnie wartość 480 mg/m<sup>3</sup>.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (CHEMINFO 1996; HSDB 1999; RTECS 1999):

|                                   |                                                                                            |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| – nazwa chemiczna                 | 2-fenylopropen                                                                             |
| – wzór sumaryczny                 | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub>                                                             |
| – wzór strukturalny               |         |
| – masa cząsteczkowa               | 118,18                                                                                     |
| – numer w rejestrze CAS           | 98-83-9                                                                                    |
| – numer w rejestrze EINECS/ELINCS | 202-705-0                                                                                  |
| – numer w rejestrze EEC           | 601-027-00-6                                                                               |
| – numer w bazie danych            | RTECS: WL5075300; CHEMINFO: 2219;<br>HSDB: 196                                             |
| – synonimy:                       | α-methyl styrene (AMS), 2-phenyl propene,<br>isopropenylbenzene i 1-methyl-1-phenylethene. |

### Właściwości fizykochemiczne:

|                         |                                             |
|-------------------------|---------------------------------------------|
| – postać                | bezbarna ciecz o charakterystycznym zapachu |
| – temperatura wrzenia   | 163 ÷ 164 °C                                |
| – temperatura topnienia | -23,2 °C                                    |
| – lepkość               | 0,940 cP w temp. 20 °C                      |
| – gęstość par           | 4,08 (powietrze = 1)                        |
| – prężność par          | 0,307 kPa w temp. 20 °C                     |

|                                                |                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – stężenie pary nasyconej                      | około 15 000 mg/m <sup>3</sup> (3026 ppm), (0,3%) w temp. 20 °C                                                                                                                   |
| – współczynnik podziału oktanol: woda          | log P (oct) = 3,35                                                                                                                                                                |
| – gęstość                                      | 0,9082 w temp. 20 °C                                                                                                                                                              |
| – rozpuszczalność                              | 560 mg/l w wodzie (w temp. 25 °C); rozpuszcza się we wszystkich proporcjach w acetonie i tetrachloroku węgla; rozpuszczalny w etanolu, benzenie, chloroformie i eterze dietylowym |
| – współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C) | 1 ppm = 4,82 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm.                                                                                                                 |

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

2-Fenylopropen otrzymuje się przez katalityczną alkilację benzenu propylenem w obecności kwasu fluorowodorowego i siarkowego lub przez odwodornienie kumenu (*Sandmeyer* 1981).

AMS jest wykorzystywany jako monomer oraz półprodukt przy produkcji specyficznych polimerów i żywic dodawanych do tworzyw sztucznych, farb, wosków i spoiw (lepiszczy), (HSDB 1999). Narażenie na działanie związku w środowisku pracy występuje głównie w zakładach, wykorzystujących AMS jako surowiec (monomer) przy produkcji polimerów. Roczna produkcja AMS w państwach Unii Europejskiej przekracza 1000 ton (EEC 1995).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Jedynie dostępne w piśmiennictwie informacje na temat działania toksycznego 2-fenylopropenu u ludzi dotyczyły badań wrażliwości węchowej u 4 ochotników. Próg wyczuwalności zapachowej AMS u ludzi znajduje się poniżej 10 ppm (48 mg/m<sup>3</sup>). Większe stężenia AMS powodowały następujące odczucia:

- wyczuwalny zapach, bez działania drażniącego – 50 ppm (241 mg/m<sup>3</sup>)
- silny zapach, niewywołujący wyraźnego dyskomfortu – 100 ppm (482 mg/m<sup>3</sup>)
- nieprzyjemny zapach oraz nieznaczne działanie drażniące na oczy – 200 ppm (964 mg/m<sup>3</sup>)
- bardzo silny zapach, silne działanie drażniące na oczy i nos (*Wolf* i in. 1956) – 600 ppm (2892 mg/m<sup>3</sup>).

Przyjęta przez NIOSH wartość IDLH (*immediately dangerous to life or health*) dla AMS wynosi 5 000 ppm (24 mg/m<sup>3</sup>), (ACGIH 1996).

### Działanie przewlekłe

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie na temat narażenia przewlekłego na 2-fenylopropen. Tylko w jednej pracy znaleziono wzmiankę, że u pracowników narażonych\*\*

\*\* Brak informacji o stężeniach AMS, a także o innych substancjach, występujących w miejscu pracy [cyt. za Patty's 1981].

stwierdzono dysfunkcję wątroby oraz zmiany biochemiczne (enzymatyczne, immunologiczne i deficyt wit. B<sub>12</sub>), (Sandmeyer 1981).

### **Badania epidemiologiczne**

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących badań epidemiologicznych.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra**

Wartość LD<sub>50</sub> 2-fenylopropenu (*per os*) dla samców szczurów wynosi 4900 mg/kg (Wolf i in. 1956).

Naniesienie AMS do worka spojówkowego królików powodowało słabe działanie drażniące bez uszkodzenia rogówki. Wielokrotne (10 ÷ 20-krotne) naniesienie nierozcieńczonego AMS na skórę królików powodowało działanie drażniące (od słabego do silnego) ze słabymi zmianami martwiczymi (Wolf i in. 1956).

### **Toksyczność podostra**

W dostępnym piśmiennictwie są dwie prace, w których stosunkowo obszernie opisano wpływ narażenia inhalacyjnego 2-fenylopropenu u różnych gatunków zwierząt (Wolf 1956; Morgan i in. 1999). Praca Wolfa i in. (1956) stanowi podstawę ustalonych wartości NDS AMS w większości państw. Mimo że część przedstawionych w tych pracach badań kwalifikuje się jako narażenie podostre lub ostre, ich wyniki w całości omówiono szczegółowo w następnym rozdziale.

### **Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

Wolf i in. (1956) narażali inhalacyjnie szczury, świnki morskie, króliki oraz małpy Rhesus na 2-fenylopropen i stwierdzili, że:

- po narażeniu na AMS o stężeniu 200 ppm (964 mg/m<sup>3</sup>) przez 7 h/dobę, 5 dni w tygodniu przez 197 dni u żadnego gatunku nie było skutków narażenia

- po narażeniu na AMS o stężeniu 600 ppm (2892 mg/m<sup>3</sup>) przez 7 h/dobę, 5 dni w tygodniu przez 212 dni część królików padła (+ w przyjętej przez autorów skali: +, ++, +++) oraz nastąpił spadek przyrostu masy ciała zwierząt; u szczurów wystąpiły nieznaczne zmiany masy wątroby i nerek; u świnek morskich – nieznaczne zmiany masy wątroby, a u małp Rhesus nie było skutków narażenia

- u szczurów i świnek morskich po narażeniu na dawkę 800 ppm (3856 mg/m<sup>3</sup>) AMS przez 7 h/dobę, 5 dni w tygodniu przez 38 dni nieznacznie spadł przyrost masy ciała oraz wystąpiły nieznaczne zmiany we względnej masie wątroby i nerek

- po narażeniu na dawkę 3000 ppm (14 460 mg/m<sup>3</sup>) AMS przez 7 h/dobę, przez 3 ÷ 4 dni u obydwu gatunków wystąpiła duża śmiertelność (+++ w trzystopniowej skali).

Morgan i in. (1999) narażali inhalacyjnie myszy szczepu B6C3F1 oraz szczury F344 i stwierdzili, że:

- u myszy narażanych inhalacyjnie na AMS o stężeniach: 0; 125; 250 lub 500 ppm

(0; 603; 1 205 i 2 410 mg/m<sup>3</sup>) przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 16 dni (12 narażeń) nie było efektów histopatologicznych, hematologicznych, biochemicznych oraz zmian masy ciała i narządów

– u szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie na AMS o stężeniach: 0; 600; 800 (tylko myszy) lub 1000 ppm (0; 2 892; 3 856; 4 820 mg/m<sup>3</sup> po pierwszym dniu narażenia, w grupie narażonej na dawkę 1000 ppm AMS 21% (5/24) zwierząt, w grupie narażonej na dawkę 800 ppm – 56% (10/18), a w grupie narażonej na dawkę 600 ppm – 6% (1/18). Nie ustalono przyczyny śmierci zwierząt (brak zmian martwiczych wątroby, charakterystycznych przy analogicznym narażeniu na styren). W pierwszym tygodniu narażenia oraz w okresie 1 h po każdym narażeniu na AMS zwierzęta wykazywały zmniejszoną aktywność ruchową i nie reagowały na bodźce dźwiękowe. Według autorów pracy, w drugim tygodniu narażenia nastąpiła adaptacja na AMS, a zwierzęta wykazywały większą aktywność w czasie narażenia.

U samców narażonych na AMS o wszystkich stosowanych stężeniach stwierdzono statystycznie mniejszą ( $p < 0,05$ ) masę ciała w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej zarówno po 5, jak i po 12 dniach. Względna masa śledziony była istotnie mniejsza we wszystkich grupach dawek zarówno u samców, jak i samic. U samców względna masa wątroby istotnie zwiększyła się ( $p < 0,05$ ) po 1, 5 i 12 narażenia na dawki AMS 800 i 1000 ppm oraz po 5 narażeniach na dawkę 600 ppm AMS. U samic względna masa wątroby istotnie wzrosła we wszystkich grupach, z wyjątkiem narażenia na dawkę 600 ppm. Nie stwierdzono zmian biochemicznych (kreatynina w surowicy, azot mocznikowy, aminotransferaza alaninowa, dehydrogenaza sorbitolowa) we wszystkich grupach po 5 i 12 dniach narażenia. Poziom całkowitego glutationu w wątrobie uległ istotnemu zmniejszeniu, a po 5 dniach wystąpiło statystycznie istotne zmniejszenie we wszystkich grupach u obu płci. W żadnej z grup nie obserwowano zmian histopatologicznych.

Podczas omawianego eksperymentu nie padło żadne zwierzę, nie stwierdzono spadku aktywności zwierząt ani zmian masy ciała w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. U obydwu płci w obu dawkach stwierdzono istotny wzrost względnej masy wątroby po 12 dniach narażenia. U samców stwierdzono wzrost względnej masy płuc po zakończeniu narażenia na dawkę 1000 ppm oraz wzrost względnej masy nerek po dawce 600 ppm AMS. W żadnej grupie płęć/dawka nie stwierdzono zmian we względnej masie śledziony, parametrach biochemicznych oraz histopatologicznych, z wyjątkiem obserwowanego u samców w obu grupach (po dawkach 600 i 1000 ppm) zwyrodnienia kropelkowego szklistego kanalików nerkowych (nefropatia hialinowa).

Dotychczas nefropatie hialinowe obserwowano wyłącznie u samców szczurów narażonych na szereg związków organicznych (m.in. barbiturany, dietyloacetylomocznik, 4-chloronitrotoluen i *o*-, *m*-, *p*-nitrotoluen). Powstają one w wyniku połączenia ksenobiotyku z  $\alpha_2$ -mikroglobuliną i utworzenia skupień krystalicznych, prowadzących w konsekwencji do zmian nowotworowych w nerkach. Istnieją podstawy, aby przypuszczać, że skutek ten występuje wyłącznie u samców szczurów i prawdopodobnie nie występuje u ludzi (Hard 1993). W celu zbadania progu występowania tego skutku, wykonano kolejny eksperyment, w którym szczury narażono 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 9 dni na dawki AMS: 0; 125; 250 i 500 ppm (0; 603; 1205 i 2410 mg/m<sup>3</sup>). Stwierdzono nefropatie hialinowe po narażeniu na AMS o stężeniu w powietrzu 250 ppm i większych.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Nieliczne dane wskazują, że 2-fenylopropen może indukować wzrost wymiany chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach (Norppa, Vainio 1983). Istnieje także możliwość, że

AMS ulega metabolizmowi do epoksydu, dla którego wykazano działanie mutagenne u *S. typhimurium* (Rooman i in. 1986).

### Działanie rakotwórcze

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania rakotwórczego 2-fenylopropenu.

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania embriotoksycznego, teratogen-  
nego oraz wpływu na rozrodczość 2-fenylopropenu.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Po zanurzeniu ogonów szczurów na 2/3 długości w 20-procentowym olejowym roztworze 2-fenylopropenu przez 4 h stwierdzono w dobowej porcji moczu ATR, którego stężenie wahało się od 0,98 do 1,76 mg%. Porównywalna ilość ATR wydalana się z moczem u szczurów po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na AMS o stężeniu 50 mg/m<sup>3</sup> (Aizbert 1975).

Nie ma danych na temat ustrojowego rozmieszczenia AMS.

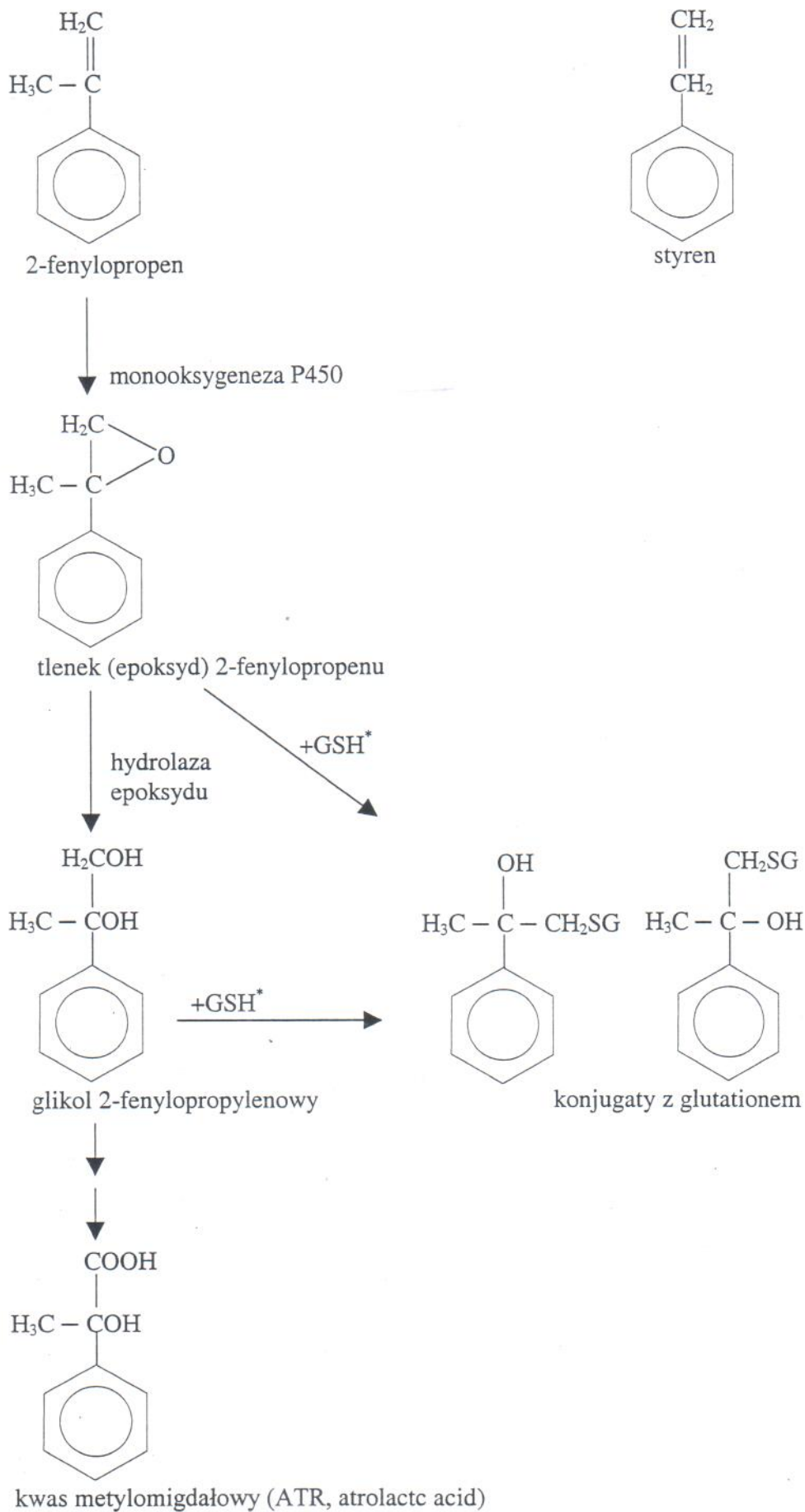
### Metabolizm i wydalanie

Hipotetyczny szlak przemian 2-fenylopropenu w ustroju zaproponował Morgan i in. (1999) na podstawie analogii strukturalnej do styrenu (rys. 1). Zarówno u ludzi, jak i zwierząt doświadczalnych stwierdzono występowanie w moczu ATR (*atrolactic acid*), związku analogicznego strukturalnie do kwasu migdałowego – metabolitu styrenu (Aizbert 1975; Bardodej, Bardodejova 1970). U zwierząt doświadczalnych stwierdzono ponadto obniżenie poziomu całkowitego glutationu w wątrobie, co może wskazywać na powstawanie konjugatów z glutationem.

Kwas metylomigdałowy (ATR, *atrolactic acid* – jeden z metabolitów AMS) nie podlega dalszym przemianom przy różnych drogach jego podania w dawkach 1 ÷ 16 mg/kg, a w okresie jednej doby wydala się z moczem w ilości średnio 60% dawki u ludzi i świnek morskich oraz 45% u szczurów (Aizbert 1975).

Po podaniu AMS *per os* oraz podskórnym ATR wydala się z moczem w ilościach zależnych od dawki (5 ÷ 100 mg/kg) w ciągu 1 ÷ 3 dób w ilości 15,6% u świnek morskich oraz 9,6 % u szczurów. Należy nadmienić, że wprowadzony do organizmu AMS nie pojawiał się w moczu badanych zwierząt bądź występował w śladowych ilościach. Po jednokrotnym narażeniu inhalacyjnym (5 h) świnek morskich i szczurów na AMS o stężeniu od 5 do 4 000 mg/m<sup>3</sup> badano zawartość ATR w dobowej porcji moczu do zaniku wydalania. Stwierdzono, że ATR jest wydalanym w okresie pierwszych 5 dni proporcjonalnie do stężenia AMS w powietrzu. Po narażeniu na AMS o stężeniu 5 mg/m<sup>3</sup> (NDS w Rosji) nie udało się wykryć ATR w moczu (Aizbert 1975).

Ochotnicy wdychali przez 4 h AMS o stężeniach: 5; 15 i 50 mg/m<sup>3</sup>. Wydalanie ATR zachodziło w czasie 18 ÷ 24 h, przy czym po narażeniu na AMS o stężeniu 5 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzono ATR w moczu. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że po narażeniu inhalacyjnym ATR wydala się z moczem w nieznacznie większych ilościach niż po podaniu podskórnym lub doustnym i wynosi 26,2% u ludzi, 21% u świnek morskich oraz 15,7% u szczurów, w odniesieniu do otrzymanej dawki (Aizbert 1975).



**Rys. 1.** Hipotetyczny szlak metaboliczny 2-fenylopropenu (wg *Morgan* i in. 1999),  
 (\* – spontaniczne sprzężenie z glutationem lub katalizowane przez GSH-S transferazę)

W kolejnych seriach badań narażono świnki morskie codziennie przez miesiąc (4 h/dzień) na AMS o stężeniu 5 i 50 mg/m<sup>3</sup>. Po narażeniu na AMS o stężeniu 5 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzono ATR w moczu, a o stężeniu 50 mg/m<sup>3</sup> obserwowano równomierne wydalenie ATR w okresie eksperymentu w ilości 0,36 ÷ 0,38 mg przez 20 h. Z powyższego wynika, że AMS nie ulega kumulacji, a jego wydalenie zachodzi w obrębie pierwszych kilku dni. Jednak po narażeniu na AMS o stężeniu 200 mg/m<sup>3</sup> i większych przez 3 dni po 4 h występowało narastające wydalenie ATR w kolejnych dniach: u świnek morskich (1,82; 2,39 i 3,61 mg) i szczurów (0,45; 0,52 i 0,76 mg), co przemawia za możliwością kumulacji AMS o większych stężeniach (Aizbert 1975).

U osób zatrudnionych przy produkcji kauczuku stężenie ATR w moczu, pobranym pod koniec zmiany roboczej, wynosiło średnio od 0,96 mg% latem do 2,4 mg% zimą. Stężenie AMS w powietrzu wahało się od 2 do 27 mg/m<sup>3</sup> i było znacznie większe w okresie zimy. W moczu pobieranym na początku zmiany roboczej nie stwierdzono obecności ATR (Aizbert 1975).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Jakkolwiek w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych eksperymentalnych, sugeruje się, że za toksyczne działanie AMS jest odpowiedzialny jego pośredni metabolit – epoksyd AMS, który mógłby wiązać się kowalencyjnie ze strukturami istotnymi biologicznie.

Na podstawie wyników porównawczych badań nad toksycznością styrenu i AMS wskazywano, że mechanizm ten prawdopodobnie zachodzi w znacznie mniejszym nasileniu w razie narażenia na AMS niż na styren. Sugeruje się, że obecność grupy metylowej może wpływać hamująco na tworzenie epoksydu, stabilizować powstały epoksyd i/lub ułatwiać jego dalszy metabolizm (Morgan i in. 1999).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania 2-fenylopropenu z innymi związkami chemicznymi.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące inhalacyjnej toksyczności 2-fenylopropenu dla zwierząt i ludzi (działanie drażniące) zebrano w tabeli 1.

Z danych tych wynika, że myszy i króliki są organizmami bardziej wrażliwymi na działanie AMS niż małpy, szczury i świnki morskie. Najbardziej czułym skutkiem narażenia, który u ludzi prawdopodobnie nie występuje, były nefropatie hialinowe, które obserwowano wyłącznie u samców szczurów; wartość NOAEL = 125 ppm (603 mg/m<sup>3</sup>), a wartość LOAEL = 250 ppm (1205 mg/m<sup>3</sup>).

Należy zauważyć, że obok zmian masy ciała i niektórych narządów, a także pomimo padnięć zwierząt (myszy, króliki) autorom prac nie udało się uchwycić zmian biochemicznych (poza spadkiem poziomu GSH w wątrobie) ani histopatologicznych.

Obserwowano u ludzi po krótkotrwałym narażeniu słabe działanie drażniące AMS na oczy oraz silny zapach AMS o stężeniu w powietrzu 482 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), leżącym niżej progu niekorzystnych skutków stwierdzanych u zwierząt: 250 ppm (1205 mg/m<sup>3</sup>) dla nefropatii hialinowych u szczurów samców lub 600 ppm (2892 mg/m<sup>3</sup>) dla innych skutków u kilku gatunków zwierząt.

Tabela 1.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia inhalacyjnego u ludzi i zwierząt doświadczalnych

| Stężenie,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm) | Narażenie                                         | Gatunek<br>zwierząt                                            | Skutki                                                                                                                                                                                                                        | Piśmiennictwo               |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 14 460<br>(3000)                        | 7 h/dzień<br>3 ÷ 4 dni                            | szczury,<br>świnki<br>morskie                                  | duża śmiertelność                                                                                                                                                                                                             | <i>Wolf i in.</i> 1956      |
| 4 820<br>(1000)                         | 6 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>16 dni<br>(12 eksp.) | myszy                                                          | padło 21% (5/24) po 1. dniu narażenia;<br>spadek masy ciała, wzrost względnej<br>masy wątroby, spadek względnej masy<br>śledziony;<br>spadek poziomu GSH w wątrobie;<br>brak zmian histopatologicznych                        | <i>Morgan i in.</i><br>1999 |
| 4 820<br>(1000)                         | 6 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>16 dni<br>(12 eksp.) | szczury                                                        | nie padło żadne zwierzę;<br>wzrost względnej masy wątroby; u<br>samców wzrost względnej masy płuc;<br>brak zmian biochemicznych i histopa-<br>tologicznych                                                                    | <i>Morgan i in.</i><br>1999 |
| 3 856<br>(800)                          | 7 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>38 dni               | myszy                                                          | padło 56% (10/18) po 1. dniu naraże-<br>nia;<br>wzrost względnej masy wątroby,<br>u samców spadek masy ciała;<br>spadek poziomu GSH w wątrobie                                                                                | <i>Morgan i in.</i><br>1999 |
| 2 892<br>(600)                          | 7 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>212 dni              | króliki,<br>szczury<br>świnki<br>morskie,<br>małpy Rhe-<br>sus | małpy: brak efektów;<br>świnki morskie: zmiany masy wątroby;<br>szczury: zmiany masy wątroby i nerek;<br>króliki: padła część zwierząt (+ w skali<br>+, ++, +++);<br>spadek przyrostu masy ciała                              | <i>Wolf i in.</i> 1956      |
| 2 892<br>(600)                          | 7 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>38 dni               | myszy                                                          | padło 6% (1/18) po 1. dniu narażenia;<br>w czasie narażenia zmniejszona ak-<br>tywność ruchowa;<br>spadek masy ciała: spadek względnej<br>masy śledziony i wzrost względnej<br>masy wątroby;<br>spadek poziomu GSH w wątrobie | <i>Morgan i in.</i><br>1999 |
| 2 892<br>(600)                          | kilka minut                                       | ludzie                                                         | bardzo silny zapach,<br>silne działanie drażniące na oczy i nos                                                                                                                                                               | <i>Wolf i in.</i> 1956      |
| 2 410<br>(500)                          | 6 h/dobę<br>5 dni w tyg.<br>16 dni<br>(12 eksp.)  | myszy                                                          | brak skutków (histopatologicznych,<br>biochemicznych i zmian masy ciała i<br>narządów)                                                                                                                                        | <i>Morgan i in.</i><br>1999 |
| 1 205<br>(250)                          | 6 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>9 dni                | szczury                                                        | LOAEL dla nefropatii hialinowych                                                                                                                                                                                              | <i>Morgan i in.</i><br>1999 |
| 964 (200)                               | 7 h/dobę<br>5 dni w tyg.<br>197 dni               | króliki,<br>szczury,<br>świnki morskie,<br>małpy Rhesus        | brak skutków                                                                                                                                                                                                                  | <i>Wolf i in.</i> 1956      |

cd. tabeli 1.

| Stężenie,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm) | Narażenie                          | Gatunek<br>zwierząt | Skutki                                               | Piśmiennictwo            |
|-----------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|
| 964 (200)                               | kilka minut                        | ludzie              | silny zapach, nieznaczne działanie drażniące na oczy | <i>Wolf</i> i in. 1956   |
| 603 (125)                               | 6 h/dzień<br>5 dni w tyg.<br>9 dni | szczury             | NOAEL dla nefropatii hialinowych                     | <i>Morgan</i> i in. 1999 |
| 482 (100)                               | kilka minut                        | ludzie              | silny zapach, niewywołujący wyraźnego dyskomfortu    | <i>Wolf</i> i in. 1956   |
| 241 (50)                                | kilka minut                        | ludzie              | wyczuwalny zapach bez działania drażniącego          | <i>Wolf</i> i in. 1956   |

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

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości NDS 2-fenylopropenu w różnych państwach zamieszczono w tabeli 2. W większości państw przyjęto wartość NDS AMS na poziomie 242 mg/m<sup>3</sup>, co powinno według ACGIH zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym związku.

**Tabela 2.**

**Istniejące wartości NDS 2-fenylopropenu (RTECS 1999; Guide... 2000)**

| Państwo/organizacja/<br>/instytucja | NDS,<br>mg/m <sup>3</sup> | NDSch,<br>mg/m <sup>3</sup> |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Australia                           | 240                       | 485                         |
| Austria                             | 480                       | –                           |
| Belgia                              | 242                       | 485                         |
| Dania                               | 240                       | –                           |
| Finlandia                           | 480                       | 720                         |
| Rosja                               | 5                         | –                           |
| Szwajcaria                          | 240                       | –                           |
| UK                                  | 480                       | –                           |
| USA:                                |                           |                             |
| – ACGIH                             | 242                       | 483                         |
| – OSHA- PEL                         |                           | 480 (P)                     |
| – NIOSH                             | 240                       | 480                         |
| Niemcy                              | 480                       | 960 (kat. I)                |

(P) – stężenie pułapowe.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Próg działania drażniącego 2-fenylopropenu u ludzi (100 ppm, 482 mg/m<sup>3</sup>) znajduje się poniżej progu skutków toksycznych u zwierząt doświadczalnych (600 ppm, 2892 mg/m<sup>3</sup>).

Jedynym skutkiem narażenia obserwowanym u samców szczurów, występującym po narażeniu na AMS o porównywalnym stężeniu (250 ppm, 1205 mg/m<sup>3</sup>) jest nefropatia hialinowa, która prawdopodobnie u ludzi nie występuje. Warto zauważyć, że u małych narażonych przewlekłe na AMS o stężeniu 600 ppm (2892 mg/m<sup>3</sup>) nie obserwowano żadnych skutków narażenia. Dysponujemy zatem ograniczonymi danymi dla ludzi (informacje o progu wyczuwalności zapachowej i działaniu drażniącym) oraz danymi dotyczącymi przewlekłego działania AMS u kilku gatunków zwierząt. Z informacji tych wynika, że obok działania drażniącego powstają efekty układowe. Pozwala to na przyjęcie wartości NOAEL AMS na poziomie 200 ppm (964 mg/m<sup>3</sup>). Proponujemy użycie następujących współczynników niepewności:

- A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- B = 2, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi.

Wartość NDS 2-fenylopropenu otrzymamy po podstawieniu do wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEL}{A \cdot B} = \frac{964 \text{ mg/m}^3}{4} = 240 \text{ mg/m}^3.$$

Proponowana wartość NDS jest identyczna z obowiązującą w większości państw oraz około pięciokrotnie większa od wartości NDS przyjętej w Polsce dla styrenu (50 mg/m<sup>3</sup>). Wartość NDSch AMS proponuje się przyjąć na poziomie 480 mg/m<sup>3</sup>.

## POTRZEBY BADAWCZE

Opracowanie testu ekspozycji 2-fenylopropenu na podstawie metabolitu ATR (kwas metylo-migdałowy). Obiecujące wyniki w tym zakresie uzyskał Aizbert (1975). Badania te nie były dotychczas kontynuowane.

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

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

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błonę śluzową górnych dróg oddechowych i wątrobę. Badania czynności wątroby w zależności od wskazań.

### Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na błonę śluzową górnych dróg oddechowych i wątrobę. Badania czynności wątroby w zależności od wskazań.

Częstość badań okresowych: co 3 lata.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błonę śluzową górnych dróg oddechowych i wątrobę. Badania czynności wątroby.

#### **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**

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych i wątroba.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekłe zanikowe i przerostowe zapalenie błony śluzowej górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe choroby wątroby.

#### **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.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (1996) TLV's and other occupational exposure values alpha-methyl styrene. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Aizbert L.G. (1975) Opredelenie atrolaktovoi kisloty v moche kak ekspositsionnaia proba pri vozdeistvii al'fa-metilstirola (Determination of urinary atrolactic acid as a test of exposure to the action of alpha-methylstyrene) Gig. Tr. Prof. Zabol. 3, 38–41.

Aizbert L.G. (1979) Vsasyvanie al'fa-metilstirola cherez kozhu u liudei (alpha-Methylstyrene absorption through the skin in human beings) Gig. Tr. Prof. Zabol. 8, 32–36.

Al'berton N.I. i in. (1981) Pokazateli kallikrein-kininovoi sistemy u bol'nykh neirotsirkulatornoi distonii, rabotaiushchikh na proizvodstve sinteticheskogo kauchuka (Kallikrein-kinin system indices in neurocirculatory dystonia patients who work in synthetic rubber manufacture) Gig. Tr. Prof. Zabol. 12, 23–26.

Bardodej Z., Bardodejova E. (1970) Biotransformation of ethyl benzene, styrene, and alpha-methylstyrene in man. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 31(2): 206-209 [cyt. za Morgan i in. 1999].

CHEMINFO (November 1999) Canadian Centre for Occupational Health and Safety [komputerowa baza faktograficzna].

EEC (1995) European Economic Community. 2-Phenylpropene. Recommendation of the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits. EUR 18216, SCOELG/SUM/69.

*Gadaskina I.D.* i in. (1979) K mekhanizmu toksicheskogo deistviia alpha-metilstirola (Mechanism of the toxic effect of alpha-methylstyrene) Gig. Tr. Prof. Zabol. 6, 38–40.

*Hard G.C.* i in. (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. Environ. Health Perspect. 99, 313–349.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (July 1999) National Library of Medicine, USA [komputerowa baza faktograficzna].

*Morgan D.L.* i in. (1999) Characterization of inhaled alpha-methylstyrene vapor toxicity for B6C3F1 mice and F344 rats. Toxicol. Sci. 47(2), 187–94.

*Norppa H., Vainio H.* (1983) Induction of sister-chromatid exchanges by styrene analogues in cultured human lymphocytes. Mutat. Res. 116, 379–387 [cyt. za ACGIH 1996; EEC 1995].

*Rosman L.B.* in. (1986) Mutagenicity of para-substituted  $\alpha$ -methylstyrene oxide derivatives with *Salmonella*. Mutat. Res. 171, 63–70 [cyt. za ACGIH 1996; EEC 1995].

RTECS (July 1999) National Institute for Occupational Safety and Health [komputerowa baza danych].

*Sandmeyer E.E.* (1981) Aromatic hydrocarbons. [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3<sup>rd</sup> ed., vol. 2B. Toxicology 3324–3325, New York.

*Wolf M.A.* i in. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Arch. Ind. Health 14, 387–398.

JERZY K. PIOTROWSKI, CZESŁAW ORŁOWSKI

## 2-Phenylpropene

### Abstract

2-Phenylpropene (alpha-methylstyrene, AMS) is a colourless liquid with a characteristic odour. It is obtained through catalytic alkylation of benzene by propylene or by dehydrogenation of cumene. It is used as a monomer in the production of specific polymers and resins; since that is where exposure mainly occurs.

There are no clinical or epidemiological data on the toxicity of AMS in humans. The only data on humans (4 volunteers) were aimed at odour sensitivity. Limited information indicates that the threshold of odour perceptibility in humans is below 50 mg/m<sup>3</sup>. Following exposure by inhalation lasting for several minutes at a concentration of 241 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) odour perceptibility was observed, with no irritation; at a concentration of 482 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), a strong odour was noted, with no definite discomfort.

The LD<sub>50</sub> (per os) for male rats was established at 4900 mg/kg. AMS exerts moderate irritation of the eye and skin.

In rats, guinea pigs, rabbits and monkeys exposed by inhalation at a concentration of AMS of 964 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm)

7 hrs a day, 5 days a week for 197 days, no effects were noted whereas at a concentration of 2892 mg/m<sup>3</sup> (600 ppm) a certain number of rabbits died, and in rats as well as in guinea pigs slight changes were noted of liver and kidneys weight; no effects were found in monkeys. The most sensitive effect, which probably does not occur in humans, was hyaline droplet nephropathy, only found in male rats. This occurs at a threshold of 250 ppm (1205 mg/m<sup>3</sup>) following exposure 6 hrs per day, 5 days a week for 9 days. It is characteristic that the authors were unable to find any biochemical or histopathological alterations although at the higher concentration some animals (mice, rabbits) died.

Scarce data indicate that AMS may act as a mutagen. There is no data on other remote toxic effects.

From the available data it follows that the threshold of irritation in humans (100 ppm) is lower than the threshold in animals (600 ppm). Assuming that the concentration of 200 ppm may be accepted as NOAEL (as there were no effects in several animal species) and introducing 2 uncertainty factors (A = 2 accounting for differences in human susceptibility, and B = 2 to account for interspecies extrapolation) with a product of 4 the MAC (TWA) value equals 240 mg/m<sup>3</sup>.

The above value of MAC (TWA) is identical with that accepted in most countries. At the same time it is higher by a factor of 5 from the value of MAC (TWA) for styrene in Poland 50 mg/m<sup>3</sup>. An arbitrary value of 480 mg/m<sup>3</sup> was accepted as the MAC (STEL), (short term exposure).