

Kwas akrylowy

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

*prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1*

NDS: 10 mg/m³

NDSch: 29,5 mg/m³

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

C – substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13.10.2011 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.05.2011 r.

Słowa kluczowe: kwas akrylowy, narażenie zawodowe, toksyczność, działanie drażniące, NDS, NDSch.

Keywords: acrylic acid, occupational exposure, toxicity, irritation, MAC-TWA, MAC-STEL.

Streszczenie

Kwas akrylowy (kwas 2-propenowy) to tworząca gryzące dymy bezbarwna, palna, lotna ciecz o nieprzyjemnym zapachu. Wykazuje działanie żrące, bardzo łatwo polimeryzuje. Światowa produkcja kwasu akrylowego wynosi około 2,4 mln ton rocznie. Związek ten jest wykorzystywany jako półprodukt w syntezie akrylanów, polimerów poliakrylanowych.

Kwas akrylowy może wchłaniać się do organizmu po narażeniu inhalacyjnym, dermalnym i po podaniu drogą dożołądkową.

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji o skutkach toksycznego działania kwasu akrylowego na ludzi. W kilku przypadkach u zatrutych pracowników obserwowano oparzenia skóry i silne działanie drażniące związku na układ oddechowy.

Narażenie zawodowe ludzi na kwas akrylowy jest możliwe w czasie jego produkcji i wykorzystywania, głównie w przemyśle chemicznym. W polskim przemyśle nie stwierdzono w 2010 r. narażenia pracowników na stężenia kwasu akrylowego przekraczające obowiązujące wartości dopuszczalne, czyli wartość

¹ Przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSch kwasu akrylowego zostały przedłożone w 2011 r. ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 84) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania stężenia kwasu akrylowego w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-92/Z/04113.08. oraz będzie opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” nr 1(75) 2013.

najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) równą 20 mg/m³ oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) równą 50 mg/m³. Kwas akrylowy jest klasyfikowany jako związek o małej lub umiarkowanej toksyczności ostrej.

U szczurów narażanych inhalacyjnie na kwas akrylowy o stężeniu 75 mg/m³ przez 13 tygodni nie obserwowano zmian związanych z toksycznym działaniem związku (wartość NOAEL). Wraz ze wzrostem stężenia do 225 mg/m³ u zwierząt stwierdzono niekorzystne skutki działania kwasu na górne drogi oddechowe wynikające z jego drażniącego działania. Działanie genotoksyczne kwasu akrylowego w badaniach w warunkach in vitro obserwowano w komórkach limfatycznych myszy oraz jajnika chomika chińskiego. Doświadczenia przeprowadzone w warunkach in vivo wykazały brak działania genotoksycznego kwasu.

W ACGIH zaliczono kwas akrylowy do grupy A4, a w IARC do grupy 3., czyli do związków, które nie są klasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji ani o mechanizmie toksycznego działania kwasu akrylowego, ani o toksycznym działaniu tego związku w połączeniu z innymi substancjami.

Podstawą do wyznaczenia wartości NDS były wyniki 13-tygodniowego inhalacyjnego doświadczenia na szczurach, u których nie obserwowano skutków toksycznych po narażeniu na kwas akrylowy o stężeniu 75 mg/m³ (wartość NOAEL). Po przyjęciu odpowiednich wartości współczynników niepewności zaproponowano zmniejszenie obowiązującej w Polsce wartości NDS z 20 do 10 mg/m³, a wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) z 50 do 29,5 mg/m³. Zaproponowano również pozostawienie oznakowania związku literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę i „C” – substancja żrąca.

Summary

Acrylic acid (2-propenoic acid) is a colorless, flammable, volatile liquid with an unpleasant odor, which forms obnoxious fumes. It has a corrosive effect and is very easy to polymerize. World production of acrylic acid is around 2.4 million tonnes per year. This compound is used as an intermediate in the synthesis of acrylates, acrylic polymer.

Acrylic acid can be absorbed by inhalation, and through dermal and intragastric routes. There is no information in the available literature on the toxic effects of acrylic acid to humans. In some cases, there were skin burns and severe irritation to the respiratory system in poisoned employees.

Occupational exposure of humans to acrylic acid is possible during its production and use, especially in the chemical industry. In the Polish industry, workers' exposure to acrylic acid concentration in excess of the admissible limit value, or the value of the threshold limit value-time weighted average (TLV-TWA) of 20 mg/m³ and the short term exposure limit (STEL) of 50 mg/m³ was not detected in 2010.

Acrylic acid is classified as a compound with low or moderate acute toxicity. In rats exposed to acrylic acid by inhalation at a concentration of 75 mg/m³ for 13 weeks, there were no changes related to the toxicity

of the compound (NOAEL). With an increase in the concentration of acrylic acid up to 225 mg/m³, it showed adverse effects to the upper airways due to irritant action.

Genotoxicity of acrylic acid in vitro studies was observed in mouse lymphoid cells and Chinese hamster ovary. Experiments performed in vivo showed no genotoxic activity of acrylic acid. ACGIH included acrylic acid in the A4 group and IARC in group 3, compounds not classified as carcinogenic to humans.

In the literature, no information has been found on the mechanism of toxicity or toxic effects of acrylic acid with other compounds.

The results of 13-week inhalation experiments in rats, in which no toxic effects were observed after exposure to acrylic acid at the concentration of 75 mg/m³ (NOAEL) were the basis for determining the value of the TWA. Following the adoption of appropriate uncertainty factors, we proposed reduction in force in Poland of the MAC (TWA) value of 20 to 10 mg/m³, and the short term exposure limit (STEL) of 50 to 29.5 mg/m³. We also proposed to leave (not to change) the marking with the letters "Sc" - the substance is absorbed through the skin and "C" - corrosive.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka kwasu akrylowego (ACGIH 2001; Patty's... 1994; IARC 1999; HSDB

2010; DGV IFA GESTIS 2005; IPCS 1997):

- nazwa zwyczajowa kwas akrylowy
- wzór sumaryczny C₃H₄O₂
- wzór strukturalny CH₂ = CH – COOH

- nazwa CAS 2-propenoic acid
- numer CAS 79-10-7
- numer WE 201-177-9
- numer RTECS AS 4375000
- numer indeksowy 607-061-00-8
- numer ONZ 2218
- synonimy i nazwy handlowe: acrylic acid (ACGIH), acroleic acid, ethylenecarboxylic acid (kwas etylenokarboksylowy), propene acid (kwas propenowy), vinylformic acid (kwas winylomrówkowy).

Kwas akrylowy – zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia

31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.) – został zaklasyfikowany i oznakowany jako szkodliwy i niebezpieczny dla środowiska: Xn – produkt szkodliwy; R20/21/22 – działa szkodliwie podczas narażenia inhalacyjnego, kontaktu ze skórą i po połknięciu; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; C – substancja żrąca, R35 – powoduje poważne oparzenia; R10 – substancja łatwopalna.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), zamieszczono w tabeli 1., a także przedstawiono na rysunku 1.

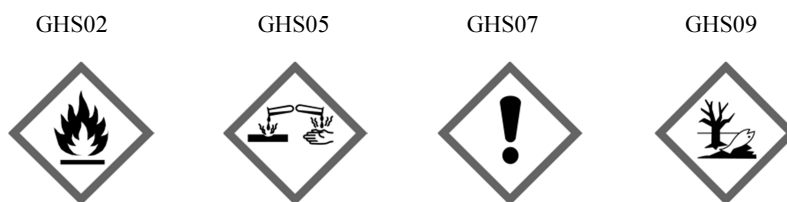
Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kwasu akrylowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
607-061-00-8	acrylic acid prop-2-enoic acid (2-propenoic acid)	201-177-9	79-10-7	Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Aquatic Acute 1 Skin corr 1A Flam. Liq. 3	H332 H312 H302 H400 H314 H226	GHS05 GHS07 GHS09 Dgr GHS02	H332 H312 H302 H400 H314 H226	STOT SE 3; H335:C≥1%	D

Objaśnienia:

- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po połknięciu), kategoria zagrożenia 4.
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- Aquatic acute 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Skin corr. 1A – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria 1A (działa żrąco po narażeniu w okresie ≤ 3 min)
- H314 – powoduje oparzenia skóry i uszkodzenia oczu
- Flam. Liq. 3 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria 3.
- H226 – łatwopalna ciecz i pary
- H335 – może powodować podrażnienia dróg oddechowych
- D – substancja skłonna do samorzutnej polimeryzacji (lub rozkładu), wprowadzana do obrotu w stabilizowanej postaci.



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

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne kwasu akrylowego (ACGIH 2001; Patty's... 1994; IARC 1999; HSDB 2010; DGVU IFA GESTIS 2005; IPCS 1997):

- wygląd tworząca gryzące dymy bezbarwna, palna, lotna ciecz
- zapach charakterystyczny, ostry, nieprzyjemny
- próg zapachu $0,20 \div 3,14 \text{ mg/m}^3$
- masa cząsteczkowa 72,06
- temperatura wrzenia $141 \text{ }^\circ\text{C}$ (ciśn. 760 mmHg)
- temperatura topnienia $12,3 \div 14,0 \text{ }^\circ\text{C}$
- temperatura zapłonu $50 \div 68,3 \text{ }^\circ\text{C}$ (metoda tygła otwartego)
 $46 \div 48,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (metoda tygła zamkniętego)
- temperatura samozapłonu $390 \div 446 \text{ }^\circ\text{C}$
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} $1,00497 \div 1,0511$ (woda = 1)
- gęstość par 2,5 (powietrze = 1)
- prężność par: $0,413 \text{ kPa}$ (413 Pa) w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$;
 $0,52 \text{ kPa}$ ($3,97 \text{ mmHg}$) w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$;
 $0,81 \text{ kPa}$ (8 mbar) w temp. $30 \text{ }^\circ\text{C}$;
 $1,33 \text{ kPa}$ (10 mmHg) w temp. $39 \text{ }^\circ\text{C}$;
 $2,53 \text{ kPa}$ (25 mbar) w temp. $50 \text{ }^\circ\text{C}$;
 $8,0 \text{ kPa}$ (60 mmHg) w temp. $75 \text{ }^\circ\text{C}$
- rozpuszczalność w wodzie miesza się z wodą

- rozpuszcza się w: alkoholu, eterze etylowym, acetonie, benzynie, tetrachloru węgla, chloroformie
- współczynnik podziału oktanol/woda $\log K_{o/w} = 0,35$ ($0,161 \div 0,46$ w temp. $20 \div 25 \text{ }^\circ\text{C}$)
- tworzy mieszaniny wybuchowe z powietrzem granice stężeń wybuchowych $2,4\%$ (dolna); 8% (górna)
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$, ciśn. $101,3 \text{ kPa}$) $1 \text{ ppm} \approx 2,94 \text{ mg/m}^3$ i $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,340 \text{ ppm}$ (ACGIH 2001).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Kwas akrylowy może być otrzymywany wieloma metodami, m.in.: w reakcji kondensacji etylenu z kwasem cyjanowodorowym czy reakcji acetylenu, tlenku węgla i wody w obecności niklu jako katalizatora lub przez hydrolizę akrylonitrylu (Hawley's... 2007). Najbardziej popularny sposób jego produkcji to utlenianie akroleiny, podczas której wykorzystuje się dwa procesy: przemianę propylenu do akroleiny i przemianę akroleiny do kwasu akrylowego (Kirk-Othmer 1982).

Kwas akrylowy gwałtownie reaguje z substancjami elektrofilowymi i nukleofilowymi, tworząc toksyczne, gryzące dymy i pary. Kwas akrylowy jest żrący dla metali. Bardzo łatwo polimeryzuje w obecności: tlenu, podwyższonej

temperatury, światła lub metali. Do komercyjnie produkowanego kwasu akrylowego dodaje się inhibitorów procesu polimeryzacji, którymi są najczęściej: hydrochinon, fenotiazyna, *N,N'*-difenylo-*p*-fenylenodiamina (IPCS 1997).

Kwas akrylowy jest substancją produkowaną w dużych ilościach (HPV, *high production volume chemicals*), przekraczających 1000 t/rok/producent/importer (OECD 2009). Głównym producentem kwasu akrylowego były Stany Zjednoczone, które wytwarzały go około 500 000 t/rok (50% całkowitej produkcji światowej), (Kirk-Othmer 1982). W latach 1983-1994 produkcja kwasu akrylowego w USA wzrosła z 332 000 do 685 000 t rocznie. W Unii Europejskiej w 1994 r. produkowano go 665 000 t (IPCS 1997). Całkowita produkcja światowa wynosiła wówczas 2,4 mln ton rocznie (IPCS 1997; EU RAR 2002).

Większość światowej produkcji kwasu akrylowego jest wykorzystywana jako półprodukt do dalszych przemian chemicznych. Kwas akrylowy jest produktem przejściowym w syntezie: akrylanu etylu, butylu, metylu, 2-etyloheksylu i innych akrylanów, monomerem do produkcji kwasów poliakrylowych i ich soli, komonomerem z akry-

lamidem do produkcji polimerów używanych jako flokulanty, substancją stosowaną z eterem do produkcji żywic jonowymiennych, a z estrem metylowym – do produkcji polimerów. Związki powstające z kwasu akrylowego (np. akrylany, poliakrylany, polimery) znajdują wszechstronne zastosowanie do produkcji: farb, atramentów, klejów, papieru, tekstyliów, a także do obróbki skór, wytwarzania tworzyw sztucznych stosowanych w budownictwie (armatury przemysłowe i łazienkowe, szkło przemysłowe), spożywczym (opakowania), motoryzacyjnym (szyby, reflektory) oraz zabawkarskim. Związki poliakrylowe są wykorzystywane w medycynie (produkcja aparatów słuchowych, soczewek kontaktowych, cementu kostnego) i stomatologii (kompozyty dentystyczne), (IPCS 1997; Zaremba i in. 2004).

Narażenie pracowników na kwas akrylowy jest możliwe w czasie jego produkcji i stosowania, głównie w przemyśle chemicznym. W polskim przemyśle nie stwierdzono narażenia pracowników na stężenia kwasu akrylowego przekraczające obowiązującą wartość NDS = 20 mg/m³ oraz wartość NDS_{Ch} = 50 mg/m³ (GIS 2007; 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o toksycznym działaniu kwasu akrylowego na ludzi. Trzy osoby w wyniku wypadków zostały zatrute kwasem akrylowym. Dwoch pracowników hospitalizowano z powodu oparzeń skóry, a jednego z powodu silnego działania drażniącego na układ oddechowy (EU RAR 2002).

Z badań wykonanych na ochotnikach wynika, że bardzo krótkie (do kilkunastu minut) narażenie ludzi na kwas akrylowy o stężeniu 31 ppm (91 mg/m³) można przyjąć za próg działania lateralizacyjnego (van Thriel i in. 2006). Asymetria czynnościowa spowodowana podrażnieniem nerwu trójdzielnego dotyczyła jednostronnego działania drażniącego na błony śluzowe oka, nosa i górnych dróg oddechowych (van Thriel i in. 2006; Nielsen i in. 2007). Proóg działania lateralizacyjnego był wyższy niż próg odczuwania zapachu. Autorzy opracowania (van Thriel i in. 2006) sugerują, że wy-

niki takiego krótkoterminowego narażenia nie mogą posłużyć do przewidywania skutków narażenia długoterminowego. Mogą być ewentualnie przydatne do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDS_{Ch}).

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność przewlekła

Od 1989 r. ponad 450 robotników pracujących w warunkach narażenia na kwas akrylowy przebadano pod kątem działania uczulającego związku. Objawy alergiczne stwierdzono tylko u jednej kobiety narażanej na klej Fixomull®, w którego skład wchodził kwas akrylowy (EU RAR 2002).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o wynikach badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na kwas akrylowy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Na podstawie wartości medialnych dawek śmiertelnych (DL_{50}) dla zwierząt laboratoryjnych trudno jednoznacznie zaklasyfikować kwas akrylowy do określonej klasy toksyczności ostrej. Wartości DL_{50} dla szczurów po dożołądkowym podaniu wahały się bowiem od 193 do 3200 mg/kg masy ciała (tab. 2.). Nieco mniejsze różnice ($830 \div 2400$ mg/kg m.c.) były w wartościach DL_{50} po dożołądkowym podaniu tego związku myszom.

Po inhalacyjnym narażeniu szczurów na pary kwasu akrylowego przez 4 h zaobserwowano, że średnie stężenie śmiertelne (CL_{50}) wynosi od 3528 do ponad 5120 mg/m³. Naniesienie zaś związku na skórę królików spowodowało ich padnięcie po dawkach $280 \div 1000$ mg/kg masy ciała (DL_{50}).

Większość danych wskazuje, że kwas akrylowy jest substancją o małej lub umiarkowanej toksyczności ostrej po podaniu dożołądkowym i inhalacyjnym oraz umiarkowanej toksyczności po podaniu na skórę (EU RAR 2002).

Na podstawie wyników badań sekcyjnych zwierząt wskazano silne działanie drażniące/żrące kwasu akrylowego na przewód pokarmowy i płuca. Po dożołądkowym podaniu związku zano-towano uszkodzenia żołądka z martwicą tkanek i krwotokami. Po narażeniu inhalacyjnym stwierdzono: ostre zapalenie błony śluzowej dróg oddechowych, krwotoki w płucach oraz ogniska śródmiąższowego zapalenia płuc (EU RAR 2002; IPCS 1997).

Tabela 2.

Wartości mediany dawek (DL_{50}) i stężeń (CL_{50}) śmiertelnych kwasu akrylowego dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL_{50} , mg/kg	Wartość CL_{50} , mg/m ³ (czas narażenia)	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	193 ÷ 194		HSDB 2010; IPCS 1997
Szczur	dożołądkowa	250		IUCLID 2000
Szczur	dożołądkowa	360		IUCLID 2000; <i>Miller</i> i in. 1981; HSDB 2010; IPCS 1997
Szczur	dożołądkowa	1250		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; <i>Miller</i> i in. 1981
Szczur	dożołądkowa	1337		RTECS 2010; IUCLID 2000
Szczur, ♂ Wistar	dożołądkowa	1350		IUCLID 2000; IPCS 1997; <i>Majka</i> i in. 1974
Szczur	dożołądkowa	1500		HSDB 2010; IPCS 1997
Szczur	dożołądkowa	2100 ÷ 3200		IUCLID 2000; IPCS 1997
Szczur	dożołądkowa	2500		HSDB 2010; IPCS 1997; IUCLID 2000;
Szczur, ♂ Carwath- -Wistar	dożołądkowa	2590		IUCLID 2000; <i>Miller</i> i in. 1981
Szczur	dożołądkowa	2700		IUCLID 2000
Szczur	dootrzewnowa	22		HSDB 2010
Szczur, ♂ Wistar	dootrzewnowa	24		HSDB 2010; IPCS 1997; <i>Majka</i> i in. 1974
Szczur	inhalacyjna		5780 mg/m ³ (30 min)	HSDB 2010; IUCLID 2000
Szczur	inhalacyjna		26600 mg/m ³ (30 min)	HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Szczur	inhalacyjna		11100 mg/m ³ (1 h)	HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Szczur	inhalacyjna		> 6410 mg/m ³ (1 h)	HSDB 2010; IUCLID 2000
Szczur	inhalacyjna		7500 mg/m ³ (2 h)	HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Szczur, ♂ Wistar	inhalacyjna		3600 mg/m ³ (4 h)	HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997; <i>Majka</i> i in. 1974
Szczur	inhalacyjna		> 5100 mg/m ³ (4 h)	HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg	Wartość CL ₅₀ , mg/m ³ (czas narażenia)	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna		> 17940 mg/m ³ (5 h)	HSDB 2010; IUCLID 2000
Mysz	dożołądkowa	830		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997; <i>Miller</i> i in. 1981
Mysz	dożołądkowa	1200		HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Mysz	dożołądkowa	2400		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000
Mysz	dootrzewnowa	17		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Mysz	dootrzewnowa	22		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000
Mysz	dootrzewnowa	128		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Mysz	dootrzewnowa	140		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Mysz	podskórna	1590		RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Mysz	inhalacyjna			RTECS 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Królik	dożołądkowa	250	5300 mg/m ³ (2 h)	RTECS 2010; HSDB 2010; IUCLID 2000; <i>Miller</i> i in. 1981
Królik	podskórna	290		HSDB 2010
Królik	podskórna	950		HSDB 2010
Królik	na skórę	295		DGUV IFA GESTIS 2005; IUCLID 2000; IPCS 1997
Królik	na skórę	640		RTECS 2010; IUCLID 2000; IPCS 1997
Królik	na skórę	750		DGUV IFA GESTIS 2005; IUCLID 2000; IPCS 1997
Królik	na skórę	990		RTECS 2010; IUCLID 2000
Królik	na skórę	1000		IUCLID 2000

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu zwierzętom laboratoryjnym kwasu akrylowego w dawkach mniejszych niż wartość DL₅₀ (140 ÷ 1400 mg/kg m.c.) zanotowano uszkodzenie śluzówki żołądka, co było wynikiem żrącego działania kwasu (tab. 3.). Skutek taki stwierdzono po podaniu szczurom dawek 900 ÷ 1100 mg/kg m.c. związku

oraz myszom i królikom dawki 1400 mg/kg (*Majka* i in. 1974; EU RAR 2002).

Znacznie większą toksyczność kwasu akrylowego zanotowano po dootrzewnowym podaniu go szczurom. Wartość DL₅₀ wynosiła wtedy tylko 24 mg/kg. Wynik sekcji zwierząt, które padły, wykazał ostry stan zapalny otrzewnej (*Majka* i in. 1974), (tab. 3.).

Tabela 3.

Objawy działania toksycznego kwasu akrylowego po jednorazowym dożołądkowym i dootrzewnowym podaniu zwierzętom laboratoryjnym

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, ♂ Wistar	dożołądkowa	900 1100 1350	ostre uszkodzenie śluzówki żołądka (martwica nabłonka, ubytki śluzówki, nacieki zapalne w śluzówce i pod śluzówką); ostre zwyrodnienie mięszu wątroby DL ₅₀ = 1350 mg/kg m.c., zwierzęta padły w ciągu 48 h	<i>Majka</i> i in. 1974
Mysz Królik	dożołądkowa dożołądkowa	140 ÷ 1400 140 ÷ 1400	po dawkach największych (1400 mg/kg) objawy działania żrącego, krótkotrwałe nasilenie odruchów poprzedzające śpiączkę	EU RAR 2002

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, ♂ Wistar	dootrzewnowa	24	DL ₅₀ , zwierzęta padły w ciągu 3 ÷ 96 h; sekcja wykazała ostry stan zapalny otrzewnej (z martwicą surowicówki)	Majka i in. 1974

Najmniejsze stężenie, na jakie jednorazowo narażano inhalacyjnie zwierzęta laboratoryjne wynosiło 225 mg/m³ (75 ppm), (tab. 4.). U szczurów i myszy zanotowano wtedy zmniejszenie pojemności płuc o około 20 ÷ 30%. Zmniejszenie liczby oddechów na minutę o 50% (RD₅₀) stwierdzono po narażeniu tych zwierząt na związek o stężeniu 1539 mg/m³ (513 ppm), (IPCS 1997). Objawy znacznego podrażnienia dróg oddechowych zaobserwowano po narażeniu szczurów na związek o stężeniu 7056 mg/m³ (2352 ppm) oraz królików na związek o stężeniu 2600 mg/m³ (867 ppm), (EU RAR 2002; Patty's... 1994).

Majka i in. (1974) podają, że wartość CL₅₀ dla szczurów wynosi 3600 mg/m³. Oprócz działania drażniącego zanotowano wtedy także: wyraźne zmiany błony śluzowej oskrzeli, obfity wysięk surowiczy lub śluzowo-ropny do światła oskrzeli oraz śródmiąższowe zapalenie płuc (Majka i in. 1974). W doświadczeniu, w którym szczury narażano na kwas akrylowy o bardzo dużym stężeniu 18000 mg/m³ (6000 ppm) przez 1 h, stwierdzono, oprócz uszkodzenia układu oddechowego, także zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach (Gage 1970).

Tabela 4.

Objawy Działanie toksycznego kwasu akrylowego po jednorazowym inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenia (czas)		Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm		
Szczur F344/N	225 1539 2055	75 513 685	zmniejszenie pojemności płuc o 20 ÷ 30% zmniejszenie liczby oddechów o 50% (RD ₅₀)	IPCS 1997
Szczur	7056 (1h) 18000 (5 h)	2352 6000	znaczne podrażnienie dróg oddechowych (<i>respiratory irritation, nasal irritation, abdominal breathing</i>)	Patty's... 1994
Szczur, ♂ Wistar	3600 (4 h) 2970		CL ₅₀ = 3600 mg/m ³ ; zwierzęta padły w ciągu 48 h zmniejszenie masy ciała szczurów o 40%; podrażnienie narządów wewnętrznych, ostre zapalenie błony śluzowej oskrzeli i obfity wysięk surowiczy lub śluzowo-ropny do światła oskrzeli; skupienie makrofagów w świetle pęcherzyków, ogniska zapalenia śródmiąższowego płuc	Majka i in. 1974
Szczur	do 5120 (4 h)		CL ₅₀ > 5120 mg/m ³ ; żadne zwierzę nie padło; działanie drażniące na górne drogi oddechowe; brak zmian patologicznych po sekcji zwłok	EU RAR 2002
Szczur, ♂ ♀ Alderley Park	18000 (1 h)	6000 (1 h)	podrażnienie błony śluzowej oczu i górnych dróg oddechowych; jedno zwierzę (na 4) padło; w badaniu histopatologicznym: krwotoki w płucach, zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i kanalikach nerkowych	Gage 1970
Mysz B6C3F1	225 1539 2055	75 513 685	zmniejszenie pojemności płuc o 20 ÷ 30% zmniejszenie liczby oddechów o 50% (RD ₅₀)	IPCS 1997
Królik	2600 (4 h) 2970 (4 h)	867 990	silne objawy podrażnienia błon śluzowych układu oddechowego CL ₅₀ = 2970 mg/m ³ ; silne objawy podrażnienia błon śluzowych układu oddechowego	EU RAR 2002

Wśród skutków toksycznego działania kwasu akrylowego po jednorazowym narażeniu zaobserwowano przede wszystkim niekorzystny wpływ

związku na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych królików (tab. 5., 6.). Działanie drażniące tego związku występowało po podaniu do

worka spojówkowego kwasu akrylowego w roztworze wodnym o stężeniu 1-procentowym (tab. 5.). Obserwowano wtedy stan zapalny, który po 2 dniach minął bez trwałych zmian w oku. Ostry stan zapalny (obrzęk powiek i spojówek, przekrwienie spojówek, zmętnienie rogówki) obserwowano po wkropleniu do worka spojówkowego królika kwasu akrylowego o stężeniu 10-procentowym. Narażenie na nierozcieńczony związek (99%) powodowało trwale uszkodzenie oka (*Majka* i in. 1974).

Wyraźne działanie drażniące kwasu akrylowego naniesionego na skórę królika zaobserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 10-procentowym

(tab. 5). Działanie żrące (brązowa skóra, martwica tkanek) zaobserwowano po nałożeniu na skórę 0,5 ml nierozcieńzonego związku (99,8%), (EU RAR 2002).

W badaniach przeprowadzonych na świnkach morskich, w których oceniano działanie uczulające kwasu akrylowego, stwierdzono, że związek ten nie wykazuje takiego skutku w teście Landsteiner-*-Draize'a* (tab. 6.). Działanie uczulające kwasu akrylowego zanotowano w teście maksymalizacji z kompletnym adiuwantem Freund'a (*Waegemaekers, van der Walle* 1984; *Magnusson, Kligman* 1969).

Tabela 5.

Działanie drażniące kwasu akrylowego po jednorazowym podaniu związku zwierzętom laboratoryjnym

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Królik	do worka spojówkowego oka (test Draize'a)	1-procentowy roztwór wodny 3-procentowy roztwór wodny 10-procentowy roztwór wodny 99-procentowy roztwór (nierozcieńczony)	ostry stan zapalny, który ustąpił po 2 dniach (bez trwałych zmian w oku) ostry stan zapalny, który ustąpił po 6 dniach (bez trwałych zmian w oku) ostry stan zapalny, obrzęk powiek i spojówek, przekrwienie spojówek, zmętnienie rogówki ostry odczyn zapalny, znaczny obrzęk powiek i spojówek, silne przekrwienie spojówek, obfita wydzielina ropna i zmętnienie rogówki; stan zapalny ustąpił po 20 dniach, ale pozostały trwale zmiany w postaci blizn zniekształcających brzeg górnej powieki	<i>Majka</i> i in. 1974
Królik	do worka spojówkowego oka	0,1 ml 60-procentowego roztworu wodnego (akrylan potasu)	po zakropleniu: natychmiastowe działanie drażniące, nieodwracalne (obserwacja do 18 dni po podaniu) uszkodzenie rogówki po zakropleniu i szybkim przemyciu oka wodą: działanie drażniące, przejściowe zmatowienie rogówki ustępujące po 7 dniach	EU RAR 2002
Królik	na skórę	0,3-procentowy roztwór wodny (24 h) 0,6-procentowy roztwór wodny (24 h) 1,25-procentowy roztwór wodny (24 h) 5-procentowy roztwór wodny (24 h) 10-procentowy roztwór wodny (24 h) 99-procentowy roztwór (24 h)	bez uchwytanych zmian przekrwienie skóry obrzęk skóry, zmiany martwicze wyraźne zmiany martwicze, które ustąpiły w ciągu 45 dni, pozostawiając na skórze blizny	<i>Majka</i> i in. 1974
Królik	na skórę	400 mg/kg 640 mg/kg 10-procentowy roztwór wodny 50-procentowy roztwór wodny 99-procentowy roztwór (nierozcieńczony)	silne działanie drażniące; 2 zwierzęta padły (z 10) po 7 i więcej dniach silne działanie drażniące; 5 zwierząt padło (z 10) po 24 h podrażnienie skóry po 5 min po 1 min bardzo wyraźne działanie drażniące, silna martwica	EU RAR 2002

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Królik (n = 5), New Zealand	na skórę	0,5 ml 99,8-procentowego roztworu (3 min)	działanie żrące: po 1 h brązowe zabarwienie skóry; u 2 królików analiza makroskopowa wskazała na martwicę, obrzęk i późniejsze odbarwienie obszaru, na który naniesiono związek; po 14 dniach badanie histopatologiczne wykazało ogniska głębokiej martwicy, utratę przydatków skóry w obszarze martwicy, umiarkowany rozrost nabłonka i rozproszoną reakcję zapalną (skóry właściwej i tkanki podskórnej)	EU RAR 2002

Tabela 6.**Działanie uczulające kwasu akrylowego po podaniu związku zwierzętom laboratoryjnym**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Świnka morska	na skórę	5-procentowy roztwór wodny	bez działania uczulającego	<i>Majka i in.</i> 1974
Świnka morska, Hartley ♀ (n = 25)	podskórna	10 · 0,1 ml; po 2 tyg. 0,05 ml (roztwór w soli fizjologicznej)	test Landsteiner-Draize'a – bez działania uczulającego; test maksymalizacji z kompletnym adjuwantem Freund'a – działanie uczulające	<i>Magnusson, Klugman</i> 1969
Świnka morska, Hartley ♀ (n = 8)	podskórna	3 · 0,17 M roztwór w wodzie = 1,2-procentowy; 3 · 0,1 ml, po 7 dniach 0,025 ml 3 · 0,1 M roztwór w wodzie = 7,2-procentowy; 3 · 0,1 ml, po 7 dniach 0,025 ml	przetestowano kwas akrylowy pochodzący od trzech różnych producentów; tylko po podaniu związku od jednego producenta test maksymalizacji (z kompletnym adjuwantem Freund'a) wskazał na działanie uczulające, które mogło być spowodowane zanieczyszczeniem (kwasem diakryloksypropionowym)	<i>Waegemaekers, van der Walle</i> 1984

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W doświadczeniach krótkoterminowych (4 ÷ 8 dni), w których podawano szczurom sondą do żołądka dawki 4 mg/kg m.c./dzień kwasu akrylowego przez 4 dni, nie stwierdzono żadnych zmian związanych z kwasem akrylowym (tab. 7.). Po dawce 40 mg/kg/dzień u zwierząt zanotowano obniżenie poziomu grup sulfhydrylowych w żołądku. Po dawkach 400 lub 1000 mg/kg/dzień zaobserwowano ponadto: zwiększenie masy żo-

łądka, obrzęk i krwawienia (*Zondlo Fiume* 2002). Skutki te obserwowane po podawaniu kwasu akrylowego sondą do żołądka były znacznie silniejsze niż notowane po narażeniu przez 7 dni na zbliżone dawki związku rozpuszczonego w wodzie pitnej. Stwierdzono wtedy bowiem, że dawka nieefektywna mieści się w przedziale 400 ÷ 420 mg/kg m.c./dzień, zaś po dawkach 680 ÷ 760 mg/kg/dzień u zwierząt zanotowano tylko niespecyficzne objawy zatrucia, czyli zmniejszenie masy ciała (*Patty's...* 1994).

Tabela 7.**Toksyczność krótkoterminowa kwasu akrylowego po podaniu dożołądkowym i dootrzewnowym zwierzętom laboratoryjnym**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur ♂ Sprague-Dawley	p.o.	4 40	4 dni	bez zmian zmniejszenie poziomu niebiałkowych grup sulfhydrylowych w żołądku (ale brak zmian w surowicy i wątrobie)	<i>Zondlo Fiume</i> 2002

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczer σ F344 (n = 5)	p.o. (w wodzie pitnej)	400	7 dni	zmniejszenie poziomu niebiałkowych grup sulfhydrylowych w żołądku (ale brak zmian w surowicy i wątrobie); znaczne zwiększenie masy żołądka, obrzęk, krwawienia	Patty's... 1994
		1000		zmniejszenie poziomu niebiałkowych grup sulfhydrylowych w żołądku (ale brak zmian w surowicy i wątrobie); znaczne zwiększenie masy żołądka, obrzęk, krwawienia	
		210		bez zmian	
		420		bez zmian (NOAEL)	
Szczer σ F344 (n = 5)	p.o. (w wodzie pitnej)	680	7 dni	zmniejszenie masy ciała po 4 i 7 dniach	Patty's... 1994
		220		bez zmian	
		400		bez zmian (NOAEL)	
Szczer σ F344 (n = 5)	p.o. (w wodzie pitnej)	760	7 dni	zmniejszenie masy ciała 1 samicy po 1. dniu	Patty's... 1994

Badania nad toksycznością inhalacyjną kwasu akrylowego przeprowadzono na szczurach i myszach (tab. 8.). Pięciodniowe narażenie tych zwierząt na badany związek o stężeniu 225 mg/m³ (75 ppm) spowodowało: zaburzenia czynnościowe układu oddechowego (obniżenie objętości oddechowej i zmniejszenie liczby oddechów na minutę) oraz zmiany histopatologiczne w jamie nosowej (m.in. proliferacje komórek węchowych), (Svenberg i in. 1986; Barrow 1986).

Inhalacyjne, 2-tygodniowe narażenie szczurów na kwas akrylowy o stężeniu 75 mg/m³ (15 ppm) spowodowało niewielkie zmiany w błonie śluzowej

wej nosa, lecz mimo to autorzy doświadczenia stężenie to przyjęli za wartość NOAEL. Wyraźne zaburzenia układu oddechowego stwierdzono po narażeniu szczurów na związek o stężeniu 225 lub 675 mg/m³ (Miller i in. 1981).

W innym eksperymencie, w którym szczury narażano na kwas akrylowy o stężeniu 240 mg/m³ przez 20 dni, u zwierząt nie zanotowano żadnych zmian. Wyraźne objawy podrażnienia błony śluzowej nosa i zmniejszenie przyrostu masy ciała zaobserwowano dopiero po narażeniu na związek o stężeniu 900 mg/m³ (Gage 1970).

Tabela 8.

Toksyčność krótkoterminowa kwasu akrylowego po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczer σ F344	225	75	5 dni 6 h/dzień	4-krotny wzrost proliferacji komórek węchowych	Svenberg i in. 1986
Szczer σ	225	75	5 dni 6 h/dzień	zmniejszenie objętości oddechowej o 23% i liczby oddechów o 17%; zmiany histopatologiczne w jamie nosowej	Barrow 1986
Szczer σ σ F344	75	25	2 tygodnie 5 dni/tyg.	niewielkie zmiany w błonie śluzowej nosa (NOAEL)	Miller i in. 1981
	225	75	6 h/dzień	zmiany w błonie śluzowej nosa, zmiany zapalne w płucach u 20% samic	
	675	225		zmiany w błonie śluzowej nosa, zmiany zapalne w płucach u 40% samców i 20% samic, zmniejszenie przyrostu masy ciała u obu płci	
		80	20 dni	brak zmian (NOAEL)	

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczer ♂ ♀ Alderley Park ($n = 4/\text{grupę}$)	240	300	5 dni/tyg. 6 h/dzień	podrażnienie błony śluzowej nosa, zmniejszenie przyrostu masy ciała, brak zmian histopatologicznych (LOAEL)	Gage 1970
	900			podrażnienie błony śluzowej nosa, śpiączka, zmniejszenie przyrostu masy ciała, uszkodzenie nerek (histopatologia)	
	4500	1500			
Mysz ♂ B6C3F1	225	75	5 dni 6 h/dzień	17-krotny wzrost proliferacji komórek węchowych	Swenberg i in. 1986
Mysz ♂ B6C3F1	225	75	5 dni 6 h/dzień	zmniejszenie objętości oddechowej o $27 \div 34\%$ i liczby oddechów o $32 \div 37\%$; zmiany histopatologiczne w jamie nosowej (silniej zaznaczone niż u szczurów)	Barrow 1986
Mysz ♀ B6C3F1 ($n = 15$)	15	5	15 dni 4,4 h/dzień	bez zmian	Lomax i in. 1994
	75	25	15 dni 22 h/dzień	dezorientacja, zanik nabłonka węchowego, martwica nabłonka, metaplasja komórek w układzie oddechowym	
Mysz ♂ ♀ B6C3F1	75	25	2 tygodnie 5 dni/tyg. 6 h/dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała samców, zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej nosa u 40% samców i 80% samic (LOAEL)	Miller i in. 1981
	225	75		zmniejszenie przyrostu masy ciała samców, zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej nosa u samców i samic	
	675	225		zmniejszenie przyrostu masy ciała samców i samic, podrażnienie błony śluzowej nosa	

Po 2-tygodniowym narażeniu myszy na kwas akrylowy o stężeniu 75 mg/m³ (25 ppm) stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej nosa, co pozwoliło uznać to stężenie za wartość LOAEL. Zwiększenie stężeń (225 lub 675 mg/m³) pogłębiło te objawy (Miller i in. 1981), (tab. 8.).

Toksyczność podprzewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej kwasu akrylowego przeprowadzono po narażeniu dożołądkowym i inhalacyjnym oraz po naniesieniu na skórę (tab. 9., 10.). Wyniki doświadczeń, w których badany związek podawano szczurom drogą pokarmową, potwierdziły wcześniejsze obserwacje (z eksperymentów krótkoterminowych), że narażenie zwierząt na kwas akrylowy rozpuszczony w wodzie pitnej jest mniej toksyczne niż podawanie związku sondą do żołądka (tab. 9.). Widać to wyraźnie na przykładzie 3-miesięcznych doświadczeń, w których dawki 150 lub 375 mg/kg/dzień kwasu akrylowego podawane sondą (odpowiadające stężeniom kwasu akrylowego w wodzie 2000 lub 5000 ppm) powodowały znacznie silniejsze uszkodzenie przewodu pokarmowego. Po podaniu sondą dawki 150 mg/kg/dzień obserwowano: podrażnienie przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka i

przedżołądka, zmniejszenie przyrostu masy ciała, uszkodzenie nerek, a nawet padnięcia zwierząt (Hellwig i in. 1993). Dawka 140 mg/kg/dzień podawana z wodą pitną spowodowała u zwierząt tylko zmniejszenie spożycia wody i paszy. Większa dawka 331 mg/kg/dzień zmniejszyła przyrost masy ciała, podczas gdy po dawce 375 mg/kg/dzień podawanej sondą do żołądka obserwowano: wyraźne zmiany w przewodzie pokarmowym, uszkodzenie nerek, sinicę, duszność, obrzęk płuc, apatię, hipotermię i dużą liczbę padnięć zwierząt (Hellwig i in. 1993).

W innym doświadczeniu, w którym kwas akrylowy podawano szczurom przez 90 dni w wodzie pitnej, za dawkę nieefektywną uznano dawkę 83 mg/kg/dzień (NOAEL), a pierwsze skutki toksyczne działania kwasu akrylowego (zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, wzrost masy nerek i jader, zwiększenie stężenia białka w moczu) stwierdzono po dawce 250 mg/kg/dzień (LOAEL). Większa dawka (750 mg/kg/dzień) obserwowane zmiany nasilała oraz powodowała zmiany biochemiczne w surowicy, które świadczyły o niekorzystnym wpływie związku na: wątrobę, nerki i poziom cholesterolu (DePass i in. 1983; EU RAR 2002).

Po 13-tygodniowym nanoszeniu kwasu akrylowego na skórę myszy (3 razy w tygodniu) określono maksymalną dawkę tolerowaną dla naraże-

nia dermalnego wynoszącą 0,1 ml 1-procentowego roztworu w acetonie. Działanie drażniące na skórę zaobserwowano po nanoszeniu na skórę

roztworu 4-procentowego (McLaughlin i in. 1995), (tab. 9.).

Tabela 9.

Toksyczność podprzewlekła kwasu akrylowego po dożołądkowym podaniu go zwierzętom laboratoryjnym oraz naniesieniu kwasu na skórę zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Stężenie w wodzie, ppm	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar 10 ♀, 10 ♂	<i>p.o.</i> (sonda)	150 375		3 miesiące 5 dni/tyg.	podrażnienie przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka i przedżołądka, zmniejszenie przyrostu masy ciała, uszkodzenie nerek; padło 50% ♂ i ♀ (LOAEL) podrażnienie przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka i przedżołądka, sinica, duszność, obrzęk płuc, uszkodzenie nerek; padło 60% ♂ i 90% ♀ między 14. a 81. dniem podawania; przed padnięciem obserwowano: apatię, hipotermię, jeżenie się sierści; dawki 150 i 375 mg/kg odpowiadają stężeniom związku w wodzie pitnej 2000 i 5000 ppm, ale są bardziej toksyczne	Hellwig i in. 1993
Szczur Wistar ♀, ♂	<i>p.o.</i> (woda pitna)	9 61 140 331	120 800 2000 5000	3 miesiące	bez zmian bez zmian (NOAEL) zmniejszenie spożycia wody i paszy u samców (LOAEL) zmniejszenie spożycia wody i paszy, zmniejszenie przyrostu masy ciała	Hellwig i in. 1993
Szczur F344 ♀, ♂ <i>n</i> = 15	<i>p.o.</i> (woda pitna)	83 250 750		90 dni	nieznaczne zmniejszenie spożycia wody u ♂, niewielkie zmniejszenie liczby erytrocytów u ♀ (według autorów NOAEL) zmniejszenie spożycia wody i przyrostu masy ciała, wzrost masy nerek i jąder, wzrost stężenia białka w moczu (LOAEL) zmniejszenie spożycia paszy i wody, spadek przyrostu masy ciała, zmniejszenie masy: wątroby, nerek, śledziony, serca, mózgu, wzrost masy jąder; zmiany poziomów: cholesterolu, glukozy, alkalicznej fosfatazy, AspAT i azotu mocznikowego w surowicy, wzrost gęstości moczu i stężenia białka w moczu	DePass i in. 1983; EU RAR 2002
Mysz ICR ♀ C3H ♂ B6C3F1 ♀	na skórę	0,1 ml 1-procentowego (w acetonie) 0,1 ml 4-procentowego (w acetonie)		13 tygodni 3 dni/tyg.	minimalne podrażnienie, dobrze tolerowane przez wszystkie trzy szczepy myszy; MTD (<i>maximal tolerance dose</i>) działanie drażniące na skórę; szczep ICR był mniej wrażliwy niż szczep C3H i B6C3F1	McLaughlin i in. 1995

W doświadczeniach podprzewlekłych, w których szczury i myszy narażano inhalacyjnie na kwas akrylowy o stężeniach od 15 do 225 mg/m³, zaobserwowano silniejsze skutki toksyczne u myszy (tab. 10). Po 13-tygodniowym narażeniu myszy na badany związek o stężeniu 15 mg/m³ oraz szczurów o stężeniu 75 mg/m³ u zwierząt nie stwierdzono istotnych zmian, więc stężenia te

przyjęto za wartość NOAEL. Po narażeniu myszy na kwas akrylowy o stężeniu 75 mg/m³ zanotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwyrodnienie nabłonka nosa. Ogniskowe zmiany zwyrodnieniowe nabłonka węchowego u szczurów zaobserwowano dopiero po narażeniu na kwas akrylowy o stężeniu 225 mg/m³ (Miller i in. 1981; Frederick i in. 1994; Patty's... 1994).

Tabela 10.

Toksyčność podprzewlekła kwasu akrylowego po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczur	700		5 tygodni 6 dni/tyg. 4 h/dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, zapalenie górnych dróg oddechowych, wzrost wydalanego czerwieni fenolowej z moczem, zmniejszenie zdolności do zagęszczania moczu (uszkodzenie kanałków nerkowych), zwiększenie liczby retikulocytów w surowicy, niewielkie uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego; histopatologia: liczne nacieki zapalne (z komórek limfoidalnych i makrofagów) w tkance płucnej, stan zapalny błony śluzowej oskrzeli, wysięk surowiczy lub śluzowo-ropny do światła oskrzeli, obrzęk tkanki łącznej około naczyń i oskrzelików	Majka i in. 1974
Szczur F344 ♂ ♀	15 75 225	5 25 75	13 tygodni 5 dni/tyg. 6 h/dzień	bez zmian bez zmian (NOAEL) niewielkie ogniska zwyrodnienia w nabłonku węchowym u 70% samców i 100% samic; ogniskowa hiperplazja gruczołów podśluzowych i zwyrodnienie błony śluzowej nosa (<i>focal hyperplasia of submucosal glands in regions having degeneration of the mucosa</i>)	Miller i in. 1981
Szczur F344 ♂ ♀	15 75 225	5 25 75	13 tygodni 5 dni/tyg. 6 h/dzień	bez zmian bez zmian (NOAEL) ogniskowe zmiany zwyrodnieniowe nabłonka węchowego u samców (LOAEL)	Frederick i in. 1994; Patty's... 1994
Mysz ♂ ♀ B6C3F1	15 75 225	5 25 75	13 tygodni 5 dni/tyg. 6 h/dzień	bez zmian (NOAEL) ogniskowe zwyrodnienia nabłonka węchowego u ♂ i ♀; bardzo niewielki stan zapalny błony śluzowej nosa u 10% ♂ i 20% ♀ zmniejszenie przyrostu masy ciała ♀; zwyrodnienie nabłonka węchowego i błony śluzowej nosa, niewielki stan zapalny błony śluzowej nosa, ogniskowa hiperplazja gruczołów podśluzowych u ♂ i ♀ (<i>focal hyperplasia of submucosal glands in regions having degeneration of the mucosa</i>)	Miller i in. 1981
Mysz B6C3F1	15 75 225	5 25 75	13 tygodni 5 dni/tyg. 6 h/dzień	bardzo nieznaczne ogniska zwyrodnienia nabłonka nosa (według autorów NOAEL) ogniska zwyrodnienia nabłonka nosa, zmniejszenie przyrostu masy ciała samic po 12 tyg. (LOAEL) ogniska zwyrodnienia, metaplasja i hiperplazja gruczołowa nabłonka nosa (<i>focal degeneration, respiratory metaplasia, and glandular hyperplasia</i>), zmniejszenie przyrostu masy ciała	Frederick i in. 1994; Patty's... 1994

Toksyczność przewlekła

Toksyczność przewlekła kwasu akrylowego dla zwierząt laboratoryjnych była badana tylko po podawaniu szczurom związku rozpuszczonego w wodzie pitnej oraz po nanoszeniu go na skórę myszy (tab. 11.). W dwunastomiesięcznym doświadczeniu stwierdzono, że dawką niepowodującą żadnych zmian była dawka $40 \div 66$ mg/kg m.c./dzień (odpowiednio dla samców i samic),

czyli stężenie 800 ppm w wodzie pitnej. Większe dawki: $100 \div 150$ mg/kg/dzień (2000 ppm w wodzie) przyjęto za wartość LOAEL, ponieważ u zwierząt zanotowano po nich przejściowe zmniejszenie spożycia wody i paszy oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała. Objawy te nasiliły się nieco po największych dawkach $210 \div 375$ mg/kg/dzień (5000 ppm w wodzie), (Hellwig i in. 1993; Patty's... 1994).

Tabela 11.

Toksyczność przewlekła kwasu akrylowego po podaniu dożołądkowym zwierzętom laboratoryjnym i naniesieniu związku na skórę zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Stężenie w wodzie, ppm	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar ($n = 20$ /pleć/grupę)	<i>p.o.</i> (woda pitna)	$6 \div 9$ $40 \div 66$ $100 \div 150$	120 800 2000	12 miesięcy	bez zmian bez zmian (NOAEL) zmniejszenie spożycia wody i paszy przez 14 pierwszych tygodni, zmniejszenie przyrostu masy ciała (LOAEL) zmniejszenie spożycia wody i paszy (silniejsze u samców niż samic), zmniejszenie przyrostu masy ciała; bez dowodów na działanie rakotwórcze	Hellwig i in. 1993; Patty's... 1994
		$210 \div 375$	5000			
Szczur Wistar 50 ♀, 50 ♂	<i>p.o.</i> (woda pitna)	$8 \div 10$ $27 \div 33$ $78 \div 95$	120 400 1200	26 mies. ♂ 28 mies. ♀	bez zmian hematologicznych i histopatologicznych; bez dowodów na działanie rakotwórcze; maksymalna dawka tolerowana = 1200 ppm w wodzie pitnej (78 mg/kg m.c. dla samców lub 95 mg/kg m.c. dla samic)	Hellwig i in. 1993
Mysz ♀; Hsd-(ICR)Br	pod-skórna	1 mg/mysz		52 tyg. 1 · tyg.	u 2 na 30 samic mięsak w miejscu podania	Segal i in. 1987
Mysz ♂; C3H/HeJ 40/grupę	na skórę	25 µl 1-procentowego w acetonie		całe życie 3 · tyg.	bez nowotworów skóry; bez działania drażniącego; u 1 samca hiperplazja nabłonka	DePass i in. 1984
Mysz ♀ ♂; Hsd-(ICR)Br C3H/HeN 50/pleć/grupę	na skórę	25 µl; 100 µl 1-procentowego w acetonie		całe życie (21 mies.; $86 \div 92$ tyg.) 3 · tyg.	bez działania drażniącego i rakotwórczego; po dawce 100 µl u 7/50 samic mięsak limfatyczny	IPCS 1997; EU RAR 2002

W 2-letnich badaniach przeprowadzonych przez Hellwiga i in. (1993) określono maksymalną dawkę tolerowaną kwasu akrylowego na poziomie 78 mg/kg/ dzień dla samców i 95 mg/kg/dzień dla samic szczurów (co odpowiada stężeniu 1200 ppm w wodzie pitnej). W doświadczeniu tym u zwierząt nie stwierdzono żadnych zmian hematologicznych i histopatologicznych.

W przewlekłych badaniach oceniających wpływ 1-procentowego kwasu akrylowego na skórę myszy (po nanoszeniu 3 razy w tygodniu w ilości 25 lub 100 µl) nie zaobserwowano działania drażniącego kwasu (IPCS 1997; EU RAR 2002; DePass i in. 1984), (tab. 11.).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki eksperymentów oceniających genotoksyczność kwasu akrylowego w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* nie są jednoznaczne (tab. 12.). Na brak działania mutagennego kwasu akrylowego wskazują doświadczenia oceniające występowanie mutacji powrotnych wykonane na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538. Wyniki

tych eksperymentów, wykonane zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją mikrosomalną, nie wykazały mutagennego działania związku o stężeniach dochodzących do 5000 µg/płytkę (Cameron i in. 1991; Zeiger i in. 1987; Lijnsky, Andrews 1980). Mutacji genowych nie stwierdzono także w doświadczeniu wykonanym na komórkach jajnika chomika chińskiego, w którym stosowano stężenia kwasu akrylowego dochodzące do 2400 nl/ml (McCarthy i in. 1992).

Tabela 12.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności kwasu akrylowego w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*

Rodzaj testu	Gatunek/szczep/typ	Stężenia	Wynik bez aktywacji	Wynik z aktywacją	Piśmiennictwo
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535; TA 1537; TA 1538	500 µg/ml	–	–	Lijnsky, Andrews 1980
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535; TA 1537	33 ÷ 3333 µg/ płytkę	–	–	Zeiger i in. 1987
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535; TA 1537	33; 100; 333; 1000; 3333; 5000 µg/płytkę	–	–	Cameron i in. 1991
Mutacje genowe	komórki limfatyczne myszy L5178Y, <i>tk</i> locus	300; 450; 600 µg/ml	+	nie testowano	Moore i in. 1988
Mutacje genowe	komórki limfatyczne myszy L5178Y, <i>tk</i> locus	191 ÷ 392 µg/ml 1167 ÷ 1910 µg/ml	+	+	Cameron i in. 1991
Mutacje genowe	CHO/HGPRT komórki jajnika chomika chińskiego, <i>hprt</i> locus	0,3 ÷ 2,4 µl/ml	–	–	McCarthy i in. 1992
Aberracje chromosomowe	komórki limfatyczne myszy L5178Y	2,8 µl/ml 300 ÷ 600 µg/ml	+	cytotoksyczność nie testowano	Moore i in. 1988
Aberracje chromosomowe	CHO komórki jajnika chomika chińskiego	3769; 5000 nl/ml 1615 ÷ 3769 nl/ml 3769 nl/ml	+	+	McCarthy i in. 1992
Test mikrojądrowy	komórki embriona chomika syryjskiego	0,5 ÷ 10 µg/ml	–	cytotoksyczność nie testowano	Wiegand i in. 1989
Nieplanowa synteza DNA	fibroblasty embriona chomika syryjskiego (SHE)	1 ÷ 300 µg/ml	–	nie testowano	Wiegand i in. 1989
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura	0,01 ÷ 0,6 µl/ml (do 420 µg/ml)	–	nie testowano	McCarthy i in. 1992
Zmiana morfologii (SHE cell test)	fibroblasty embriona chomika syryjskiego (SHE)	5 ÷ 25 µg/ml 50 µg/ml	–	cytotoksyczność	Wiegand i in. 1989

O braku działania genotoksycznego świadczą także doświadczenia, w których oceniano nieplanową syntezę DNA w hepatocytach szczurów (o stężeniach do 0,6 µl/ml) i fibroblastach embriona

chomika syryjskiego (o stężeniach do 300 µg/ml) oraz w teście mikrojądrowym (o stężeniach do 10 µg/ml), (Wiegand i in. 1989; McCarthy i in. 1989).

Istnieją jednak dane mówiące o genotoksycznym działaniu kwasu akrylowego, który przebadano na komórkach limfatycznych myszy (mutacje genowe, aberracje chromosomowe) i komórkach jajnika chomika chińskiego (aberracje chromosomowe), (Moore i in. 1988; Cameron i in. 1991; McCarthy i in. 1992), (tab. 12.).

Doświadczenia przeprowadzone w warunkach *in vivo* wyraźnie wskazują na brak działania geno-

toksycznego, o czym świadczą m.in. eksperymenty oceniające częstość występowania dominujących mutacji letalnych u myszy i mutacji związanych z płcią u muszki owocowej oraz aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego szczurów i nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczura (McCarthy i in. 1992; IUCLID 2000; Patty's... 1994), (tab. 13.).

Tabela 13

Wyniki badań genotoksyczności kwasu akrylowego w doświadczeniach w warunkach *in vivo*

Rodzaj testu	Gatunek zwierząt	Rodzaj narażenia	Dawka/stężenie kwasu akrylowego	Wynik	Piśmiennictwo
Test mutacji letalnych związanych z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i> , ♂	w pożywieniu iniekcja	2-procentowy roztwór cukrowy 2-procentowy roztwór cukrowy	– –	McCarthy i in. 1992
Test dominujących mutacji letalnych	CD-1 myszy	1 raz <i>p.o.</i>	32; 108; 324 mg/kg	–	McCarthy i in. 1992
Test dominujących mutacji letalnych	CD-1 myszy	5 razy <i>p.o.</i> (sondą)	16; 54; 162 mg/kg	–	IUCLID 2000
Aberracje chromosomowe	szczur, ♂, ♀, komórki szpiku kostnego	5 razy <i>p.o.</i> (2000 ÷ 5000 ppm w wodzie pitnej)	180 ÷ 450 mg/kg m.c.	–	McCarthy i in. 1992
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura	5 razy <i>p.o.</i> 7 razy <i>p.o.</i>	0,001 ÷ 3 µl/ml 0,01 ÷ 0,6 µl/ml	– –	Patty's... 1994

Działanie rakotwórcze

Dane pochodzące z dostępnego piśmiennictwa nie wskazują by kwas akrylowy działał rakotwórczo. Dokładniejsze informacje o badaniach oceniających kancerogenne działania związku przedstawiono w tabeli 11. W przeprowadzonych doświadczeniach nie stwierdzono rakotwórczego działania kwasu akrylowego u szczurów (eksperymenty 12 ÷ 28-miesięczne) oraz myszy (Hellwig i in. 1993; Patty's... 1994; DePass i in. 1984). Obserwowane pojedyncze przypadki występowania mięsaka u myszy były przez autorów łączone z miejscem podania (podskórnym), (Segal i in. 1987).

W ACGIH zaliczono kwas akrylowy do grupy A4, a w IARC do grupy 3., czyli do związków, które nie są klasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi (ACGIH 2001; IARC 1999).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Najwięcej danych o wpływie kwasu akrylowego na rozrodczość i rozwój potomstwa pochodzi z doświadczeń przeprowadzonych na szczurach, którym podawano badany związek w wodzie pitnej, a także na szczurach i królikach narażonych inhalacyjnie (tab. 14., tab. 15.).

Nie stwierdzono zmian w badaniach 2-pokoleniowych, w których pokolenia szczurów F₀ (samce i samice) narażano przez 3 miesiące przed zapłodnieniem, a samice także w czasie ciąży i karmienia, na dawkę 83 mg/kg m.c./dzień kwasu akrylowego w wodzie pitnej (tab. 14.).

Tabela 14.

Wpływ dożołądkowego i dootrzewnowego podawania kwasu akrylowego zwierzętom laboratoryjnym na rozrodczość, działanie embriotoksyczne oraz teratogenne

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg m.c.	Stężenie w wodzie, ppm	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur F344 20 ♀, 10 ♂	p.o. (woda pitna)	83 250 750		3 miesiące przed zapłodnieniem, czas ciąży i laktacji	bez zmian u matek (NOAEL) LOAEL dla matek (F ₀): zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała, nieistotne statystycznie zmniejszenie płodności i liczby płodów; bez zmian u płodów (NOAEL) u matek: zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała; LOAEL dla płodów i noworodków (F ₁): zmniejszenie masy: ciała, wątroby, nerek, serca, mózgu u młodych ♂, spadek masy śledziony, wątroby i mózgu u ♀	DePass i in. 1983
Szczur Wistar 25 ♀, 25 ♂	p.o. (woda pitna)	46 ÷ 53 220 ÷ 240 460 ÷ 502	500 2500 5000	70 dni przed zapłodnieniem	bez zmian u matek (NOAEL) bez zmian u płodów (NOAEL) LOAEL dla matek (F ₀): zmniejszenie przyrostu masy ciała, spadek spożycia wody i paszy, zmiany w żołądku i przedżołądku (rogowacenie, obrzęk); LOAEL dla płodów i młodych (F ₁): opóźniony wzrost, opóźnione otwieranie oczu i kanału słuchowego, zmniejszenie masy ciała płodów i młodych u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmniejszenie spożycia wody i paszy, zmiany w żołądku i przedżołądku (rogowacenie, obrzęk); u płodów: opóźniony wzrost, opóźnione otwieranie oczu i kanału słuchowego, zmniejszenie masy ciała płodów i młodych (F ₁)	Hellwig i in. 1997
Szczur ♀, Sprague-Dawley	iniekcja domaciczna	1 mg na płód		w 13. dniu ciąży	w 20. dniu ciąży: brak embriotoksyczności i teratogenności	IARC 1999
Szczur ♀, Sprague-Dawley	dootrzewnowa	2,4 4,8 8		3 razy; w 5., 10. i 15. dniu ciąży	LOAEL dla płodów: zmniejszenie masy urodzeniowej płodów; brak teratogenności; zaburzenia kostnienia u 9,7% płodów zmniejszenie masy urodzeniowej płodów; zaburzenia kostnienia u 10,7% płodów resorpcja płodów – 6%; zmniejszenie masy urodzeniowej płodów; zaburzenia kostnienia u 16,7% płodów	Patty's... 1994; Singh i in. 1972
Szczur ♀, 5/grupę	dootrzewnowa	2,5 4 7 8		3 razy; w 5., 10. i 15. dniu ciąży	bez zmian bez zmian zmiany (bliżej nieokreślone) w szkielecie płodów	IARC 1979

Po dawce 250 mg/kg/dzień kwasu akrylowego u matek zanotowano zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała. Po dawce 750 mg/kg/dzień zaobserwowano pierwsze skutki niekorzystnego wpływu kwasu akrylowego na płody i nowo narodzone szczury (pokolenie F₁). Stwierdzono u nich zmniejszenie masy ciała i masy narządów (*DaPass* i in. 1983).

W doświadczeniu, w którym samce i samice szczurów narażano 70 dni przed zapłodnieniem na dawki 46 ÷ 53 mg/kg m.c./dzień kwasu akrylowego (500 ppm w wodzie pitnej), nie zaobserwowano żadnych zmian u matek i płodów. Za wartość LOAEL przyjęto dawki 220 ÷ 240 mg/kg/dzień (2500 ppm w wodzie), kiedy to u matek (F₀) stwierdzono: zmniejszenie przyrostu masy ciała, spożycia wody i paszy oraz zmiany w żołądku i przedżołądku, a u płodów i młodych (F₁) zmniejszenie masy ciała oraz opóźnione otwieranie oczu i kanału słuchowego. Podobne zmiany zanotowano po dawkach 460 ÷ 502 mg/kg/dzień (5000 ppm w wodzie), (*Hellwig* i in. 1997).

W doświadczeniach, w których kwas akrylowy podawano dootrzewnowo ciężarnym samicom szczurów 3-krotnie (w 5., 10. i 15. dniu ciąży) w dawkach 2,4 ÷ 8 mg/kg m.c./dzień stwierdzono zmniejszenie masy urodzeniowej płodów oraz zaburzenia kostnienia. Innych objawów działania embriotoksycznego i teratogennego nie zaobserwowano (*Patty's...* 1994; *Singh* i in. 1972). Inne źródła podają (tab. 14.), że dawki 2,5 lub 4 mg/kg/dzień związku nie spowodowały żadnych zmian, zaś po dawkach 7 ÷ 8 mg/kg/dzień zanotowano zmiany w szkielecie (dokładniej nieopisane), (*IARC* 1979).

Z doświadczeń wykonanych na szczurach i królikach wynika, że po inhalacyjnym narażeniu

ciężarnych samic na kwas akrylowy niekorzystne skutki pojawiają się u matek narażanych na związki o mniejszych stężeniach niż te, na które narażano płody (tab. 15.). U ciężarnych szczurów narażanych na badany związek (między 6. a 15. lub 20. dniem ciąży) zmniejszone spożycia paszy pojawiło się już po narażeniu na związek o stężeniu 150 mg/m³ (*Saillenfait* i in. 1999). Po narażeniu na związek o większych stężeniach (360 ÷ 900 mg/m³) notowano ponadto zmniejszenie przyrostu masy ciała matek. Po narażeniu na kwas akrylowy o stężeniach 1080 ÷ 1350 mg/m³ obserwowano także u samic objawy drażniącego działania (*Saillenfait* i in. 1999; *Klimisch, Hellwig* 1991). W doświadczeniach tych nie zanotowano działania embriotoksycznego i teratogennego. Jedyny niekorzystny skutek to niewielkie zmniejszenie masy ciała płodów po narażeniu matek na kwas akrylowy o stężeniu 900 mg/m³ (*Saillenfait* i in. 1999).

W doświadczeniach wykonanych na ciężarnych samicach królików, które były narażane inhalacyjnie (między 6. a 18. lub 22. dniem ciąży) na kwas akrylowy o stężeniach 75 lub 90 mg/m³, nie zanotowano żadnych skutków toksycznych (*EU RAR* 2002; *Neeper-Bradley* i in. 1997). Pierwsze niekorzystne objawy u matek (zmniejszenie przyrostu masy ciała, spożycia paszy i działanie drażniące) zaczęły się pojawiać po narażeniu na związek o stężeniu 180 ÷ 225 mg/m³ (tab. 15.). Objawy te nasilały się po narażeniu na związek o stężeniach 375 ÷ 750 mg/m³. Nawet po największych stężeniach związku (675 ÷ 750 mg/m³) nie obserwowano toksyczności rozwojowej. Narażenie na kwas akrylowy o tych stężeniach nie spowodowało u zwierząt ani działania embriotoksycznego, ani teratogennego (tab. 15.).

Tabela 15.

Wpływ kwasu akrylowego na rozrodczość zwierząt oraz działanie embriotoksyczne i teratogenne związku po inhalacyjnym narażeniu

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczur, Sprague-Dawley	150	50	między 6. a 20. dniem ciąży; 6 h/dzień	zmniejszenie spożycia paszy przez matki	<i>Saillenfait</i> i in. 1999
	300	100		zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała matek	
	600	200		zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała matek	
	900	300		działanie fetotoksyczne: zmniejszenie masy ciała płodów; brak działania embriotoksycznego i teratogennego u matek: działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych, zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy	
Szczur, Sprague-Dawley 5/grupę	675 1350	225 450	między 6. a 15. dniem ciąży; 6 h/dzień		<i>Klimisch, Hellwig</i> 1991

cd. tab. 15.

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczer, Sprague-Dawley 30/grupę	120	40	między 6. a 15. dniem ciąży; 6 h/dzień	brak zmian u matek (NOAEL), (niewielkie, nieistotne zmniejszenie przyrostu masy ciała)	<i>Klimisch, Hellwig 1991</i>
	360	120		LOAEL dla matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała, niewielki spadek masy macicy	
	1080	360		u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy oraz działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych; bez zmian u płodów (NOAEL)	
Królik, New Zealand n = 16	75	25	między 6. a 18. dniem ciąży; 6 h/dzień	bez zmian u matek (NOAEL)	EU RAR 2002
	225	75		LOAEL dla matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy	
	675	225		u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy; brak zmian w reprodukcji; bez zmian u płodów (NOAEL); brak embriotoksyczności i teratogenności	
Królik, New Zealand 8/grupę	90	30	między 6. a 22. dniem ciąży; 6 h/dzień	bez zmian u matek (NOAEL)	<i>Neeper-Bradley i in. 1997</i>
	180	60		LOAEL dla matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, działanie drażniące	
	375	125		u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, działanie drażniące (nasilające się wraz ze stężeniem)	
Królik, New Zealand 8/grupę	75	25	między 6. a 18. dniem ciąży; 6 h/dzień	bez zmian u matek (NOAEL)	<i>Neeper-Bradley i in. 1997</i>
	225	75		LOAEL dla matek: działanie drażniące na górne drogi oddechowe	
	675	225		u matek: działanie drażniące (nasilające się wraz ze stężeniem); brak toksyczności rozwojowej; bez zmian u płodów (NOAEL); brak embriotoksyczności i teratogenności	

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Na podstawie wyników badań wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych (szczury, myszy) wynika, że kwas akrylowy wchłania się do organizmu po narażeniu: dermalnym, inhalacyjnym oraz po podaniu drogą pokarmową (*Winter, Sipes 1993; Kutzman i in. 1982; Black i in. 1995; DeBethizy i in. 1987; Winter i in. 1992*).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom kwasu akrylowego znakowanego izoto-

pem [2,3-¹⁴C] zaobserwowano bardzo szybkie wchłanianie i rozmieszczenie kwasu. Po godzinie od podania najwięcej znacznika znajdowano w żołądku, lecz stężenie związku szybko (choć na krótko) wzrastało m.in.: we krwi, w wątrobie, nerkach oraz tkance tłuszczowej.

Najwięcej informacji o rozmieszczeniu znakowanego izotopem kwasu akrylowego dotyczy 72 h po podaniu związku (tab. 16.), (*DeBethizy i in. 1987; Black i in. 1995; Winter i in. 1992*).

Tabela 16.

Rozmieszczenie kwasu akrylowego w organizmie szczura po 72 h po jednorazowym, dożołądkowym podaniu związku (procent podanej dawki)

Rozmieszczenie w organizmie	[2,3- ¹⁴ C]-Kwas akrylowy (<i>DeBethizy i in. 1987</i>)		[2,3- ¹⁴ C]-Kwas akrylowy (<i>Black i in. 1995</i>)		[2,3- ¹⁴ C]-Kwas akrylowy (<i>DeBethizy i in. 1987</i>)	[2,3- ¹³ C]-Kwas akrylowy (<i>Winter i in. 1992</i>)
	dawki		dawki		dawka	dawka
	4 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	150 mg/kg	400 mg/kg	400 mg/kg
¹⁴ CO ₂ w wydychanym powietrzu	65,3	58,5	76,8	80	44,1	78
Mocz	2,9	2,7	3	3,4	4,3	6,3

cd. tab. 16.

Rozmieszczenie w organizmie	[2,3- ¹⁴ C]-Kwas akrylowy (<i>DeBethizy</i> i in. 1987)		[2,3- ¹⁴ C]-Kwas akrylowy (<i>Black</i> i in. 1995)		[2,3- ¹⁴ C]-Kwas akrylowy (<i>DeBethizy</i> i in. 1987)	[2,3- ¹³ C]-Kwas akrylowy (<i>Winter</i> i in. 1992)
	dawki		dawki		dawka	dawka
	4 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	150 mg/kg	400 mg/kg	400 mg/kg
Kał	2,4	3,6	1,2	1,2	2,6	1,1
Inne tkanki			0,3	0,1		
Tkanka tłuszczowa	9,14	13,43			15,24	1,27
Krew	0,87	1,1			0,83	0,61
Osocze	0,35	0,3			0,21	
Wątroba	1,68	1,71			2,23	3,05
Mięśnie	6,99	7,54			6,54	4,80
Żołądek	0,19	0,18			0,18	0,10
Mózg						0,06
Serce						0,03
Nerki						0,16
Płuca						0,06
Skóra						2,0
Śledziona						0,03
Jądra						0,10
Jelito grube						0,10
Jelito cienkie						0,18

Jeden z autorów (*DeBethizy* i in. 1987) wskazuje na dosyć wysokie poziomy znacznika w tkance tłuszczowej (w zależności od dawki kwasu akrylowego: od około 9 do 15% podanej dawki). Inne dane informują jednak o bardzo szybkim usuwaniu znacznika izotopowego z organizmu szczura, o czym świadczą ilości znacznika wydalone w powietrzu wydychanym (w postaci ¹⁴CO₂ lub ¹³CO₂): 76 ÷ 80%, moczu: 3 ÷ 6,3% oraz w kale: 1,1 ÷ 2,6% podanej dawki (*Black* i in. 1995; *Winter* i in. 1992). W pozostałych narządach ilości znacznika były niewielkie, co świadczy o szybkim wydalaniu kwasu akrylowego z organizmu.

Na podstawie wyników badań wykonanych na myszach, którym podano jednorazowo, dożołądkowo dawki 40 lub 150 mg/kg m.c. [2,3-¹⁴C]-kwasu akrylowego, zaobserwowano szybsze niż u szczurów wchłanianie i wydalanie znacznika izotopowego. Już po 24 h z moczem wydalilo się 3%, a z kałem 1% dawki. Po 72 h od podania związku zanotowano 81,6 ÷ 90,3% znacznika w powietrzu wydychanym w postaci ¹⁴CO₂ oraz 2,9 ÷ 4,2% w moczu (*Black* i in. 1995).

Po jednominutowym, inhalacyjnym narażeniu szczurów na dawkę 26 µg/kg m.c. [1-¹¹C]-kwasu akrylowego stwierdzono, że po 1,5 min po zaprzestaniu narażenia 28% izotopowego związku znajdowało się w okolicach pyska zwierząt i ich górnych dróg oddechowych, a po 65 min 60% znacznika wydalilo się z powietrzem wydychanym w postaci ¹¹CO₂ (*Kutzman* i in. 1982).

Po naniesieniu dawek 10 lub 40 mg/kg m.c. [2,3-¹⁴C]-kwasu akrylowego na skórę zwierząt laboratoryjnych zaobserwowano, że po 8 h wchłonęło się u myszy około 11 ÷ 12% podanej dawki, u szczurów około 19 ÷ 25%, a około 26 ÷ 41% dawki u szczurów i około 50 ÷ 76% u myszy wyparowało z powierzchni skóry (*Black* i in. 1995).

Metabolizm i wydalanie

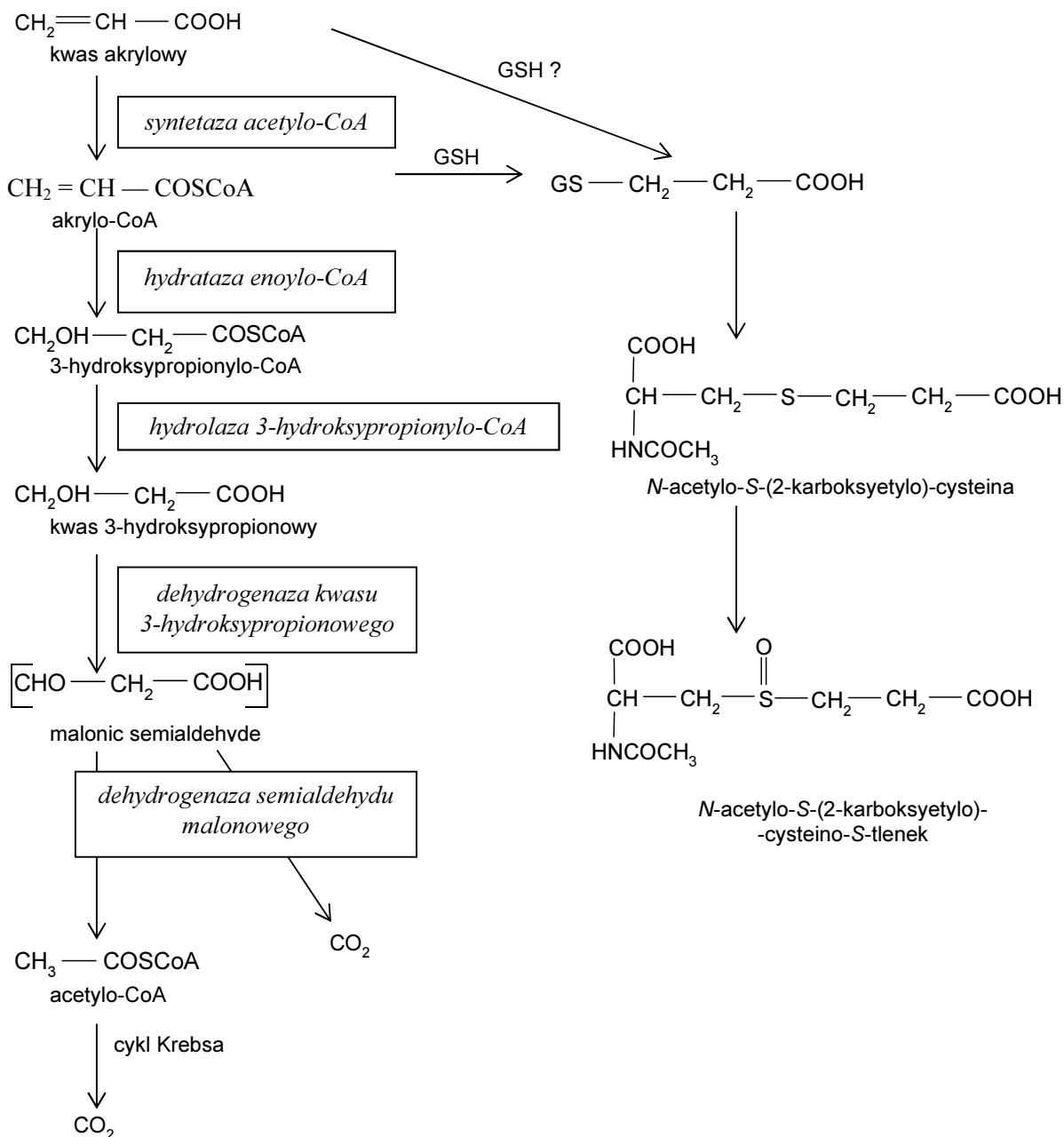
Główną drogą metabolizmu kwasu akrylowego jest proces β-oksydacji. Schemat biotransformacji przedstawiono na rysunku 2. (*Winter* i in. 1992; *Finch, Frederick* 1992; *Black* i in. 1995). Końcowym związkiem powstającym w czasie przemian kwasu akrylowego jest ditlenek węgla (CO₂), który jest wydalany z powietrzem wydychanym. Z doświadczenia, w którym [2,3-¹⁴C]-kwas akrylowy podano dożołądkowo (w dawkach: 4; 40 lub 400 mg/kg m.c.), wynika, że po 24 h w ten sposób wydalilo się 50 ÷ 65% podanej dawki (*DeBethizy* i in. 1987). Po 72 h w postaci ¹⁴CO₂ u szczurów usunięte zostało z organizmu 76,8 ÷ 83,2% (*Winter* i in. 1992; *Winter, Sipes* 1993; *Black* i in. 1995), a u myszy 81,6 ÷ 90,3% podanej dawki (*Black* i in. 1995). W tym samym czasie w moczu szczurów stwierdzono obecności znacznika izotopowego w ilości 3 ÷ 6,3% (*Winter* i in. 1992; *Winter, Sipes* 1993; *Black* i in. 1995), a u myszy 2,9 ÷ 4,2% podanej dawki (*Black* i in. 1995). W kale szczurów znaleziono 1,1 ÷ 3,6% (*Winter* i in. 1992;

Winter, Sipes 1993; Black i in. 1995), a u myszy $0,6 \div 0,7\%$ podanej dawki (Black i in. 1995).

Ditlenek węgla był także końcowym produktem przemian kwasu akrylowego, na który narażano szczury inhalacyjnie. W tej postaci wydaliło się około 60% podanej dawki (Kutzman i in. 1982). Po naniesieniu $[2,3-^{14}\text{C}]$ -kwasu akrylowego na skórę szczurów około 70 ÷ 77% wchłoniętej dawki wydaliło się w postaci $^{14}\text{CO}_2$. U myszy odsetek ten wynosił 77,7 ÷ 83,5%. Niewielka ilość znacznika –

około 1,2% u szczurów i poniżej 0,5% u myszy, wydaliła się z moczem. W kale stwierdzono poniżej 1% dawki u szczurów i mniej niż 0,5% u myszy (Black i in. 1995).

Metabolitami kwasu akrylowego znalezionymi w moczu (po dożołądkowym podaniu) były: kwas 3-hydroksypropionowy, *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylo)-cysteina oraz *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylo)-cysteino-*S*-tlenek (Winter i in. 1992).



Rys. 2. Schemat metabolizmu kwasu akrylowego u zwierząt laboratoryjnych (myszy, szczury), (Winter, Sipes 1993; Winter i in. 1992; Finch, Frederick 1992; Black i in. 1993, DeBethizy i in. 1987)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono kwasu akrylowego. informacji o mechanizmie toksycznego działania

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono łania kwasu akrylowego z innymi związkami. danych dotyczących skutków toksycznego dzia-

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W krótkoterminowych doświadczeniach, w których szczurom podawano kwas akrylowy z wodą do picia, zaobserwowano, że dawką niewywołującą żadnych zmian po 7 dniach narażenia jest dawka 400 mg/kg/dzień (dla samic) i 420 mg/kg/dzień (dla samców). Po większych dawkach (680 ÷ 760 mg/kg/dzień) zanotowano tylko zmniejszenie masy ciała zwierząt (Patty's... 1994).

Skutki toksyczne po 13-tygodniowym podawaniu szczurom kwasu akrylowego w wodzie pitnej (Hellwig i in. 1993; DePass i in. 1983) różniły się znacznie od objawów obserwowanych, gdy związek był podawany sondą do żołądka (Hellwig i in. 1993). U szczurów otrzymujących dawkę 150 mg/kg/dzień przez 13 tygodni kwasu akrylowego sondą do żołądka stwierdzono: znaczne zmiany owrzodzenia żołądka i przedżołądka, uszkodzenie nerek oraz 50% zwierząt, które padły. Po narażeniu na większą dawkę (375 mg/kg/dzień) obserwowane skutki nasilały się, a ponadto dochodziły niekorzystne objawy ze strony płuc (obrzęk) oraz takie objawy, jak: sinica, duszność, apatia i hipotermia (Hellwig i in. 1993).

Znacznie słabsze skutki toksyczne stwierdzono po podawaniu zwierzętom kwasu akrylowego w wodzie pitnej. Po 13-tygodniowym narażeniu szczurów na dawki od 9 do 83 mg/kg/dzień związku nie notowano żadnych niekorzystnych objawów. Po dawce 140 mg/kg/dzień zaobserwowano zmniejszenie spożycia wody i paszy u samców, a po dawkach 250 ÷ 331 mg/kg/dzień – zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrost stężenia białka w moczu. Objawy te nasilały się po dawce 750 mg/kg/dzień (Hellwig i in. 1993; DePass i in. 1983; EU RAR 2002).

Przewlekłe, 2-letnie narażenie szczurów na kwas akrylowy w wodzie pitnej wskazuje, że maksymalną dawką dobrze tolerowaną jest dawka 78 mg/kg/dzień dla samców i 95 mg/kg/dzień dla samic (Hellwig i in. 1993). Po dawkach 100 ÷ 150 mg/kg/dzień zanotowano jedynie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz spadek spożycia wody i paszy. Objawy te nasilały się po większych dawkach 210 ÷ 375 mg/kg/dzień (eksperyment 12-miesięczny), (Hellwig i in. 1993; Patty's... 1994).

Po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych na kwas akrylowy podstawowym objawem działania toksycznego kwasu było działanie drażniące na błonę śluzową nosa i górnych dróg oddechowych. Skutki takie notowano już w doświadczeniach krótkoterminowych, w których zwierzęta narażano na związek o stężeniach 225 ÷ 675 mg/m³. Po 5-dniowym narażeniu szczurów i myszy na kwas akrylowy o stężeniu 225 mg/m³ obserwowano zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej nosa oraz zaburzenia funkcjonowania płuc (zmniejszenie objętości oddechowej i liczby oddechów), (Barrow 1986). Zmiany w błonie śluzowej nosa i stany zapalne płuc zanotowano także po 2 tygodniach narażenia szczurów na kwas akrylowy o stężeniu 225 mg/m³. Objawy te nasiliły się po narażeniu na kwas o stężeniu 675 mg/m³ (Miller i in. 1981).

W doświadczeniach oceniających inhalacyjną toksyczność podprzewlekłą kwasu akrylowego u myszy i szczurów narażanych na związek o stężeniu 15 mg/m³ przez 13 tygodni nie obserwowano zmian (Miller i in. 1981; Frederick i in. 1994; Patty's... 1994). U szczurów nie notowano żadnych skutków toksycznych także po narażeniu na związek o stężeniu 75 mg/m³. U myszy narażenie

na związek o tym stężeniu powodowało ogniskowe zwyrodnienia nabłonka węchowego i niewielki stan zapalny błony śluzowej nosa. Wraz ze wzrostem stężenia do 225 mg/m³ u myszy i szczurów

stwierdzono nasilenie się zmian w górnych drogach oddechowych (Miller i in. 1981; Frederick i in. 1994; Patty's... 1994).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kwasu akrylowego i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) w powietrzu przedstawiono w tabeli 17. W większości państw przyjęto za wartość NDS stężenie 6 lub 30 mg/m³ (2 lub 10 ppm). W ACGIH za podstawę ustalenia normatywu higienicznego przyjęto dane pochodzące z doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych, u których obserwowano działanie drażniące i zaburzenia funkcjonowania płuc po 13-tygodniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów oraz zwiększenie liczby nieprawidłowości u potomstwa po 3-krotnym dootrzewnowym podaniu związku ciężarnym samicom szczurów (Miller i in. 1981; Singh i in. 1972). W ACGIH (2001) przyjęto stężenie 5,9 mg/m³ (2 ppm) kwasu akrylowego za najwyższe dopuszczalne stężenie (TLV-TWA).

W SCOEL (2008) zaproponowano, by wartości OEL i STEL były równe i wynosiły 29,47 mg/m³ (10 ppm). Propozycja wartości OEL była oparta na doświadczeniach wykonanych na szczurach narażanych inhalacyjnie przez 13 tygodni (Miller i n. 1981), w których stężenie 75 mg/m³ (25 ppm) kwasu akrylowego przyjęto za wartość NOAEL. Natomiast na podstawie wyników badań wykonanych na ochotnikach, u których pierwsze objawy działania drażniącego kwasu akrylowego obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 30 ppm, stężenie to przyjęto za podstawę do zaproponowania wartości STEL (van Thiel i in. 2006). Po konsultacjach publicznych zaproponowano w SCOEL w 2010 r. przyjęcie, na podstawie działania drażniącego kwasu akrylowego i wyników badania na ochotnikach, tylko wartości krótkoterminowej STEL na poziomie 29,5 mg/m³ (10 ppm) bez ustalania wartości OEL (van Thiel i in. 2006).

Tabela 17.

Wartości dopuszczalnych stężeń kwasu akrylowego przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2001; rozporządzenie 2002 ze zm; RTECS 2010; NIOSH Pocket Guide 2010; GESTIS 2008; IPCS INCHEM 2005)

Państwo/instytucja/ organizacja (rok wydania)	Wartość NDS		Wartość NDSch		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Australia (2008)	2	5,9	–	–	
Belgia (2002)	2	6	–	–	skin
Dania (2007)	2	5,9	–	–	skin
Francja (2006)	2	6	10	30	
Hiszpania	2	6	–	–	skin
Holandia (2003)	–	5,9	–	–	
Kanada (2009)	2	5,9	–	–	
Korea (2006)	10	30	–	30	
Niemcy (2009)	10	30	10	30	pregnancy risk group C (DFG 2005)
Norwegia (1999)	10	30	–	–	
Nowa Zelandia (2002)	2	5,9	–	–	skin
Polska (2002)	–	20	–	50	C, Ft, Sk
Szwajcaria (2006)	10	30	10	30	
Szwecja (2005)	10	30	15	45	
Wielka Brytania (2005)	10	30	20	60	

cd. tab. 17.

Państwo/instytucja/ organizacja (rok wydania)	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Propozycja SCOEL					
– 2008 r.	10	29,47	10	29,5	
– 2010 r.	–	–	10	29,5	
USA:					
– ACGIH (2001)	2	5,9	–	–	skin; A4 (nie klasyfikowana jako kancerogen dla ludzi)
– OSHA	–	–	–	–	
– NIOSH	2	6	–	–	

Objaśnienia:

- Grupa C (Niemcy) – ryzyko wpływu na rozrodczość (*pregnancy risk group C*) – brak powodów, aby obawiać się ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu przy przestrzeganiu normatywów higienicznych (NDS, NDSCh)
- Skin, Sk – substancja może wchłaniać się przez skórę
- C – substancja żrąca
- Ft – substancja fetotoksyczna
- A4 – substancja nie klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi.

Podstawy proponowanej wartości NDS

W tabeli 18 przedstawiono informacje o wartościach NOAEL i LOAEL pochodzących z ekspe-

rymentów wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych (Hellwig i in. 1993; DePass i in. 1983; Miller i in. 1981; Gage 1970; Frederick i in. 1994).

Tabela 18.

Zestawienie wartości NOAEL i LOAEL kwasu akrylowego z poszczególnych doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Czas narażenia	Dawki /stężenia		Objawy występujące przy LOAEL	Piśmiennictwo
			NOAEL	LOAEL		
Szczur ♀♂ Wistar	p.o. (sonda)	3 mies.		150 mg/kg	uszkodzenie przewodu pokarmowego (owrzodzenie żołądka i przedżołądka), zmniejszenie masy ciała, uszkodzenie nerek, 50% padnięć zwierząt	Hellwig i in. 1993
Szczur ♀♂ Wistar	p.o. (woda pitna)	3 mies.	61 mg/kg	140 mg/kg	zmniejszenie spożycia wody i paszy u samców	Hellwig i in. 1993
Szczur ♀♂ F344	p.o. (woda pitna)	90 dni	83 mg/kg	250 mg/kg	zmniejszenie spożycia wody i przyrostu masy ciała, zwiększenie masy nerek i jąder, wzrost stężenia białka w moczu	DePass i in. 1983
Szczur ♀♂ Wistar	p.o. (woda pitna)	12 mies.	40 ÷ 66 mg/kg	100 ÷ 150 mg/kg	zmniejszenie spożycia wody i paszy przez 14 pierwszych tygodni, zmniejszenie przyrostu masy ciała	Hellwig i in. 1993; Patty's... 1994
Szczur ♀♂ Wistar	p.o. (woda pitna)	26 mies. ♂ 28 mies. ♀	78 ÷ 85 mg/kg			Hellwig i in. 1993
Szczur ♀♂ F344	inha- lacyjna	2 tyg.	75 mg/m ³	225 mg/m ³	zmiany w błonie śluzowej nosa, zmiany zapalne w płucach u 20% samic	Miller i in. 1981

cd. tab. 18.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Czas narażenia	Dawki /stężenia		Objawy występujące przy LOAEL	Piśmiennictwo
			NOAEL	LOAEL		
Szczur ♀♂ Alderley Park	inha-lacyjna	20 dni	240 mg/m ³	900 mg/m ³	podrażnienie błony śluzowej nosa, zmniejszenie przyrostu masy ciała	<i>Gage</i> 1970
Mysz ♀♂ B6C3F1	inha-lacyjna	2 tyg.	15 mg/m ³	75 mg/m ³	zmniejszenie przyrostu masy ciała samców, zmiany w błonie śluzowej nosa u 40% samców i 80% samic	<i>Miller</i> i in. 1981; <i>Lomax</i> i in. 1994
Szczur ♀♂ F344	inha-lacyjna	13 tyg.	75 mg/m ³	225 mg/m ³	niewielkie ogniska zwyrodnienia w nabłonku węchowym u 70% samców i 100% samic; hiperplazja gruczołów podśluzowych	<i>Miller</i> i in. 1981
Szczur ♀♂ F344	inha-lacyjna	13 tyg.	75 mg/m ³	225 mg/m ³	ogniskowe zmiany zwyrodnieniowe nabłonka węchowego samców	<i>Frederick</i> i in. 1994
Mysz ♀♂ B6C3F1	inha-lacyjna	13 tyg.	15 mg/m ³	75 mg/m ³	zwyrodnienie nabłonka węchowego, niewielki stan zapalny błony śluzowej	<i>Miller</i> i in. 1981
Mysz ♀♂ B6C3F1	inha-lacyjna	13 tyg.	15 mg/m ³	75 mg/m ³	ogniska zwyrodnienia nabłonka nosa, zmniejszenie przyrostu masy ciała samic po 12 tygodniach	<i>Frederick</i> i in. 1994; <i>Patty's...</i> 1994

Analiza danych zamieszczonych w tabeli 18. wskazuje, że najbardziej odpowiednim doświadczeniem, na podstawie którego można by wyznaczyć wartość NDS kwasu akrylowego, są 13-tygodniowe eksperymenty wykonane na szczurach narażanych inhalacyjnie na kwas akrylowy o stężeniach: 15; 75 lub 225 mg/m³ (*Miller* i in. 1981; *Frederick* i in. 1994). Autorzy tych badań stwierdzili, że stężeniem, które nie powodowało żadnych niekorzystnych objawów działania związku u zwierząt, jest stężenie 75 mg/m³ (NOAEL). Podprzewlekłe narażenie zwierząt na kwas akrylowy o stężeniu 225 mg/m³ było przyczyną zmian w nabłonku nosa wynikających z działania drażniącego kwasu (*Miller* i in. 1981; *Frederick* i in. 1994).

Stężenie 75 mg/m³ przyjęto zatem za wartość NOAEL (*Miller* i in. 1981; *Frederick* i in. 1994). Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności obliczamy wartość NDS, na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{75 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{75 \text{ mg/m}^3}{8} = 9,375 \text{ mg/m}^3 \approx 10 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
 $B = 2$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (narażenie szczurów drogą inhalacyjną),
 $C = 2$ – przejście z narażenia podprzewlekłego do przewlekłego,
 $D = 1$ – zastosowanie wartości NOAEL,
 $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Z uwagi na działanie drażniące par kwasu akrylowego zaproponowano ustalenie także wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku.

W celu wyliczenia wartości NDSCh przyjęto następującą zależność:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{gl} = \\ &= \log 10 + 1,53 \cdot 0,18 = 1 + 0,275 = 1,275 \\ \text{NDSCh} &= 18,84 \text{ mg/m}^3 \approx 20 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

lub:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{gl} = \\ &= \log 10 + 1,53 \cdot 0,3 = 1 + 0,46 = 1,46 \\ \text{NDSCh} &= 28,84 \text{ mg/m}^3 \approx 30 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

gdzie:

$u(P_1)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótko-terminowej = 1,53,

$\log S_{gl}$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia (od 0,18 do 0,3).

Zaproponowano przyjęcie za wartość NDSC kwasu akrylowego stężenie zaproponowane przez SCOEL w 2008 r. i w 2010 r. dla narażenia krót-

koterminowego, czyli na poziomie 29,5 mg/m³ oraz oznakowanie związku literami „Sk” – substancja może wchłaniać się przez skórę i „C” – substancja żrąca. Nie ma danych do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) kwasu akrylowego.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę. Badania pomocnicze: spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę. Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na:

układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę. Badania pomocnicze: spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, 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.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Acrylic acid.

Barrow C.S. (1986) Quantitation of nasal “dose” with formaldehyde, acrylic acid, and dimethylamine [W:]

Toxicology of the nasal passages [Red.] C.S. Barrow. Washington, Hemisphere Publishing Corporation 113–122 [cyt. za EU RAR 2002].

- Black K.A., Beskitt J.L., Finch L., Tallant M.J., Udinsky J.R., Frantz S.W. (1995) Disposition and metabolism of acrylic acid in C3H mice and Fisher 344 rats after oral or cutaneous administration. *J. Toxicol. Environ. Health* 45, 281–311.
- Black K.A., Finch L., Frederick C.B. (1993) Metabolism of acrylic acid to carbon dioxide in mouse tissues. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 97–104.
- Cameron T.P., Rogers-Back A.M., Lawlor T.E., Harbell J.W., Seifried H.E., Dunkel V.C. (1991) Genotoxicity of multifunctional acrylates in the *Salmonella*/Mammalian-microsome assay and mouse lymphoma TK+/- assay. *Environ. Mol. Mutag.* 17, 264–271.
- DeBethizy J.D., Udinsky J.R., Scribner H.E., Frederick C.B. (1987) The disposition and metabolism of acrylic acid and ethyl acrylate in male Sprague-Dawley rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 8, 549–561.
- DePass L.R., Woodside M.D., Garman R.H., Weil C.S. (1983) Subchronic and reproductive toxicology studies on acrylic acid in the drinking water of the rat. *Drug Chem. Toxicol.* 6(1), 1–20.
- DePass L.R., Fowler E.H., Meckley D.R., Weil C.S. (1984) Dermal oncogenicity bioassays of acrylic acid, ethyl acrylate, and butyl acrylate. *J. Toxicol. Environ. Health* 14(2-3), 115–120 [cyt. za: HSDB 2010; ACGIH 2001; McLaughlin i in. 1995].
- DGUV IFA GESTIS (2005).
- EU RAR (2002) European Union. Risk Assessment Report. Acrylic acid. Final Report. Vol. 28, European Chemicals Bureau.
- Finch L., Frederick C.B. (1992) Rate and route of oxidation of acrylic acid to carbon dioxide in rat liver. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 498–504.
- Frederick C.B., Udinsky J.R., Finch L. (1994) The regional hydrolysis of ethyl acrylate to acrylic acid in the rat nasal cavity. *Toxicol. Lett.* 70, 49–56.
- Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br. J. Industr. Med.* 27, 1–18.
- GESTIS (2010) Acrylic acid. GESTIS International Limit Values 2009. Acrylic acid.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2007; 2010) [materiały nieopublikowane, dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy].
- Hawley's condensed chemical dictionary (2007) [Red.:] R.J. Lewis. 15th ed. New York, John Wiley & Sons [cyt. za HSDB 2010].
- Hellwig J., Deckardt K., Freisberg K.O. (1993) Subchronic and chronic studies of the effects of oral administration of acrylic acid to rats. *Food Chem. Toxicol.* 31(1), 1–18.
- Hellwig J., Gemhardt C., Murphy S.R. (1997) Acrylic acid: two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats with continuous administration in the drinking water. *Food Chem. Toxicol.* 35(9), 859–868 [cyt. za: HSDB 2010; EU RAR 2002].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2010) Bethesda, National Library of Medicine.
- IARC (1999) Acrylic acid. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 71, 1223–1230. IARC Monographs Supplement 7 (1987), [http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-60.pdf].
- IARC (1979) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Man. Geneva, WHO, International Agency for Research Cancer. p. V19 52 [cyt. za HSDB 2010].
- IPCS (1997) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 191. Acrylic acid. WHO, Geneva.
- IPCS INCHEM (2005) Acrylic Acid. ICSC: 0688, IPCS, CEC [http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/icsc0688.htm].
- IUCLID Dataset (2000) Acrylic acid. European Commission. European Chemicals Bureau.
- Kirk-Othmer (1982) Encyclopedia of chemical technology. 3rd ed. Vol. 1, 330–354. New York, Wiley-Interscience [cyt. za ACGIH 2001].
- Klimisch H.J., Hellwig J. (1991) The prenatal inhalation toxicity of acrylic acid in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16, 656–666.
- Kutzman R.S., Meyer G.J., Wolf A.P. (1982) The biodistribution and metabolic fate of [¹⁴C]-acrylic acid in the rat after acute inhalation exposure or stomach intubation. *J. Toxicol. Environ. Health* 10, 969–979.
- Lijnsky W., Andrews A.W. (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratog. Carcinog. Mutag.* 1, 259–267 [cyt. za IARC 1999].
- Lomax L.G., Brown O.W., Frederick C.B. (1994) Regional histopathology of the mouse nasal cavity following two weeks of exposure to acrylic acid for either 6 or 22 h per day. *Inhal. Toxicol.* 6, 445–449 [cyt. za: IPCS 1997; EU RAR 2002].
- Magnusson B., Kligman A.M. (1969) The identification of contact allergens by animal assay. The Guinea pig maximization test. *J. Invest. Dermatol.* 52(3), 268–276.
- Majka J., Knobloch K., Stetkiewicz J. (1974) Ocena ostrego i podostrego działania kwasu akrylowego. *Med. Pracy* 25(5), 427–435.
- McCarthy K.L., Thomas W.C., Aardema M.J., Seymour J.L., Putman D.L., Yang L.L., Curren R.D., Valencia R. (1992) Genetic toxicology of acrylic acid. *Food Chem. Toxicol.* 30(6), 505–515.
- McLaughlin J.E., Parno J., Garner F.M., Clary J.J., Thomas W.C., Murphy S.R. (1995) Comparison of the maximum tolerated dose (MTD) dermal response in three strains of mice following repeated exposure to acrylic acid. *Food Chem. Toxicol.* 33(6), 507–513.
- Miller R.R., Ayres J.A., Jersey G.C., McKenna M.J. (1981) Inhalation toxicity of acrylic acid. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1, 271–277.
- Moore M.M., Amtower A., Doerr C.L., Brock K.H., Dearfield K.L. (1988) Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mol. Mutag.* 11(1), 49–63 [cyt. za: IARC 1999; IUCLID 2000; HSDB 2010; EU RAR 2002].
- Neeper-Bradley T.L., Fowler E.H., Pritts I.M., Tyler T.R. (1997) Developmental toxicity study of inhaled acrylic acid in New Zealand white rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 35, 869–880.

- Nielsen G.D., Wolkoff P., Alarie Y. (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 48, 6-18.
- NIOSH Pocket Guide (2010) Acrylic acid.
- Patty's Industrial hygiene and toxicology (1994) [Red.:] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 4th ed. New York, John Wiley & Sons, Inc. 3600-3607.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2010) Acrylic acid. Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.
- Saillenfait A.M., Bonnet P., Gallissot F., Protois J.C., Peltier A., Fabries J.F. (1999) Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol. Sci* 48, 240-254.
- Segal A., Fedyk J., Melchionne S., Seidman I. (1987) The isolation and characterization of 2-carboxyethyl adducts following in vitro reaction of acrylic acid with calf thymus DNA and bioassay of acrylic acid in female Hsd(ICR)Br mice. *Chem. Biol. Interact.* 61, 189-197.
- Singh A.R., Lawrence W.H., Autian J. (1972) Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of a group of methacrylate esters in rats. *J. Dent. Res.* 51, 1632-1638.
- Swenberg J.A., Gross E.A., Randall H.W. (1986) Localization and quantitation of cell proliferation following exposure to nasal irritants. [W:] *Toxicology of nasal passages*. Washington, DC, Hemisphere Publishing Corporation, 291-300 [cyt. za IPCS 1997].
- Waegemaekers T.H.J.M., van der Walle H.B. (1984) α,β -Diacyloxypropionic acid, a sensitizing impurity in commercial acrylic acid. *Dermatosen* 32(2), 55-58.
- van Thriel C., Schäper M., Kiesswetter E., Kleinbeck S., Juran S., Blaszkewicz M., Fricke H.H., Altmann L., Berresheim H., Brüning T. (2006) From chemosensory thresholds to whole body exposures – experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79, 308-321.
- Wiegand H.J., Schiffmann D., Henschler D. (1989) Non-genotoxicity of acrylic acid and n-butyl acrylate in a mammalian cell system (SHE cells). *Arch. Toxicol.* 63, 250-251.
- Winter S.M., Sipes I.G. (1993) The disposition of acrylic acid in the male Sprague-Dawley rat following oral or topical administration. *Food Chem. Toxicol.* 31(9), 615-621.
- Winter S.M., Weber G.L., Gooley P.R., MacKenzie N.E., Sipes I.G. (1992) Identification and comparison of the urinary metabolites of [1,2,3-¹³C₃] acrylic acid and [1,2,3-¹³C₃] propionic acid in the rat by homonuclear ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Drug Metab. Disp.* 20(5), 665-672.
- Zaremba J., Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Świerczyńska-Machura D. (2004) Tworzywa akrylowe jako istotne źródła alergii kontaktowej pochodzenia zawodowego i pozazawodowego. *Medycyna Pracy* 55(4), 357-361.
- Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W. (1987) *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutag.* 9 (Suppl. 9), 1-110.
- Zondlo Fiume M. (2002) Final report on the safety assessment of acrylates copolymer and 33 related cosmetic ingredients. *Int. J. Toxicol.* 21 (suppl. 3), 1-50 [cyt. za HSDB 2010].