

mgr inż. KATARZYNA
KONIECZKO¹

prof. dr ROMAN KNAPEK²

¹Institut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

² Institut Przemysłu Organicznego

43-200 Pszczyna

ul. Doświadczalna 21

2-Metyloazirydyna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 4,7 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

SK – substancja wchłania się przez skórę

Rakotw. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako rakotwórcza dla ludzi

Sk – substancja wchłania się przez skórę

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.09.2003

Weryfikacja dokumentu: 20.05.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.06.2008

Słowa kluczowe: 2-metyloazirydyna, propylenoimina, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie, środowisko pracy.

Key words: 2-methylaziridine, propyleneimine, propylenimine, occupational exposure, maximum admissible concentration, working environment.

2-Metyloazirydyna (MA) jest bezbarwną, oleistą, wysoce łatwopalną cieczą o „rybim” zapachu charakterystycznym dla amin alifatycznych. Jest stosowana jako półprodukt w syntezie organicznej, do produkcji tworzyw sztucznych, klejów i spoiw, pestycydów, farmaceutyków, do modyfikacji żywic lateksowych, barwników oraz innych tworzyw i włókien sztucznych.

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji ani o ostrych zatruciach, ani o toksyczności i rakotwórczości 2-metyloazirydyny u ludzi narażonych na działanie tej substancji w miejscu pracy.

Oceniono, na podstawie wyników badań na zwierzętach w warunkach narażenia ostrego, że 2-metyloazirydyna działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu, a także działa drażniąco, powodując poważne uszkodzenia oczu. Ocenia się, że działanie drażniące 2-metyloazirydyny jest około 5 ÷ 8 razy słabsze niż azirydyny. Związek wykazuje silne działanie nefrotoksyczne – po jednorazowym podaniu dootrzewnowym indukował martwicę brodawek nerkowych u szczurów.

* Wartość NDS 2-metyloazirydyny jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Badania nad działaniem rakotwórczym 2-metyloazirydyny przeprowadzono tylko na jednym gatunku zwierząt. Substancja podawana dożołądkowo szczurom powodowała wzrost liczby przypadków nowotworów. U samic odnotowano statystycznie istotny wzrost liczby przypadków gruczolakoraków sutka, a u samców wzrost liczby przypadków białaczki szpikowej i niewielki wzrost liczby przypadków gruczolakoraka jelita cienkiego. Ponadto u zwierząt obu płci obserwowano wzrost liczby przypadków glejaka mózgu i raka płaskonabłonkowego kolczysto-komórkowego przewodu słuchowego zewnętrznego. Wyniki badania posłużyły do ilościowej oceny ryzyka choroby nowotworowej u ludzi narażonych na 2-metyloazirydynę.

W Unii Europejskiej zaklasyfikowano 2-metyloazirydynę do substancji, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka (Rakotw. kat. 2.) i taka sama klasyfikacja obowiązuje obecnie w Polsce. 2-Metyloazirydyna jest uznana za kancerogen także przez IARC (grupa 2B), ACGIH (grupa A3), NIOSH, NTP i w Niemczech (grupa 2.) – w większości uzasadnieniach podkreślone jest, że działanie rakotwórcze substancji obserwowano u zwierząt, natomiast nie ma badań epidemiologicznych i nie jest znane odniesienie wyników badań na zwierzętach do ludzi.

2-Metyloazirydyna nie jest zaklasyfikowana jako mutagen, ale w wielu badaniach uzyskano wyniki potwierdzające jej działanie mutagenne, np.: w testach na bakteriach, drożdżach i muszce owocowej, w badaniach transformacji nowotworowych na komórkach myszy i chomika oraz w teście nieplano-wej syntezy DNA na fibroblastach ludzkich w warunkach *in vitro* i w warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym na komórkach somatycznych szczura.

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie ma informacji dotyczących wyników badań działania teratogennego lub wpływu na rozrodczość 2-metyloazirydyny. Brak jest również danych na temat toksykokinetyki i mechanizmu jej działania.

Za efekt krytyczny 2-metyloazirydyny uznano jej działanie drażniące. Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych liczbowych dotyczących działania drażniącego substancji, zaproponowano przyjęcie stężenia 4,7 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia 2-metyloazirydyny, czyli na poziomie przyjętym także przez ACGIH do 2009 r. Stężenie 4,7 mg/m³ jest wartością spójną z zaproponowaną wartością NDS azirydyny, przy uwzględnieniu, że azirydyna działa 5 ÷ 8 razy silniej.

Brak jest podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-metyloazirydyny.

Zaproponowano takie dodatkowe oznakowanie substancji: Rakotw. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako rakotwórcza dla ludzi; Sk – substancja wchłania się przez skórę oraz I – substancja o działaniu drażniącym.

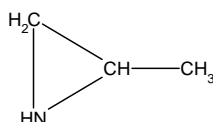
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-metyloazirydyny (IARC 1975; 1999; EINECS 1991; HSDB 2008; RTECS 2008):

- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

2-metyloazirydyna
C₃H₇N



- numer CAS

75-55-8

| | |
|-------------------|---|
| – numer WE | 200-878-7 |
| – numer indeksowy | 613-033-00-6 |
| – numer RTECS | CM8050000 |
| – synonimy: | propylenoimina, propyleno-1,2-imina, metyloetylenoimina, 2-metyloetylenoimina i 2-metyloazacyklopropan. |

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzU Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. – L 353) 2-metyloazirydyna znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych i jest zaklasyfikowana jako:

- substancja wysoce łatwopalna (F; R11)
- substancja rakotwórcza kategorii 2. (czyli substancja, która powinna być rozpatrywana jako rakotwórcza dla człowieka) z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „może powodować raka” (R45)
- substancja bardzo toksyczna z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu” (T+; R26/27/28)
- substancja drażniąca z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „ryzyko poważnego uszkodzenia oczu” (Xi; R41)
- substancja niebezpieczna dla środowiska z przypisanym symbolem N i zwrotami wskazującymi rodzaj zagrożenia „działa toksycznie na organizmy wodne” (R51) i „może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym” (R53).

Na uwagę zasługuje fakt, że specyficzne stężenie graniczne dla działania rakotwórczego 2-metyloazirydyny zostało ustalone na poziomie 0,01% i jest 10 razy mniejsze od stężenia granicznego obowiązującego dla substancji rakotwórczych, dla których nie przyjęto specyficznych stężeń granicznych. Oznacza to, że jako rakotwórcze klasyfikuje się preparaty zawierające 2-metyloazirydynę o stężeniu równym lub większym od 0,01-procentowych (w przypadku substancji niemających ustalonych stężeń granicznych obowiązek taki istnieje, gdy stężenia substancji są większe lub równe 0,1%).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 2-metyloazirydyny (ACGIH 2001; HSDB 2008):

| | |
|---|---|
| – wygląd i postać | bezbarna, oleista, wysoce łatwopalna ciecz o silnym „rybim” zapachu, podobnym do amoniaku |
| – masa cząsteczkowa | 57,1 |
| – temperatura wrzenia | 66 °C |
| – temperatura topnienia | (-65) °C |
| – temperatura zapłonu | (-3,9) °C (metoda tygla zamkniętego) |
| – gęstość względna w temp. 25 °C (woda = 1) | 0,8039 |
| – współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow): | 0,13 (wartość obliczona) |
| – prężność par | w temp. 20 °C: 14,9 kPa (112 mmHg) i w temp. 25 °C: 18,7 kPa (140 mmHg) |

| | |
|---|---|
| – gęstość par (powietrze = 1) | 2 |
| – stężenie pary nasyconej w temp. 20 °C | 14,7% (147 000 ppm, 344 g/m ³) |
| – próg wyczuwalności zapachu | 0,55 mg/m ³ (0,17 ppm) |
| – rozpuszczalność w wodzie | około 1 kg/dm ³ |
| – rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach | dobrze rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych, np. w etanolu |
| – współczynnik przeliczeniowy | 1 ppm ≈ 2,34 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,43 ppm. |

2-Metyloazirydyna ulega rozkładowi w wysokich temperaturach z wydzieleniem toksycznych tlenków azotu. W wodzie lub w roztworach kwasu chlorowodorowego hydrolyzuje z utworzeniem metyloetanolaminy. W kontakcie z kwasami ulega gwałtownej, wybuchowej polimeryzacji. Reaguje z silnymi utleniaczami, związkami karbonylowymi, chinonami i halogenkami sulfonylu.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-Metyloazirydyna (MA) nie występuje jako produkt naturalny (IARC 1975). Jest otrzymywana w wyniku działania chlorowodoru na 1-aminopropan-2-ol, co powoduje powstanie chlorowodoru 2-chloropropylaminy, z którego następnie w reakcji z wodorotlenkiem sodu jest otrzymywana 2-metyloazirydyna. Wodorotlenek sodu jest także stosowany jako stabilizator 2-metyloazirydyny o dużej czystości. Na skalę przemysłową do otrzymywania 2-metyloazirydyny wykorzystuje się reakcję 1,2-dichloropropanu z amoniakiem w podwyższonej temperaturze (IARC 1975; HSDB 2008).

2-Metyloazirydyna jest stosowana jako półprodukt w syntezie organicznej, do produkcji tworzyw sztucznych (m.in. do produkcji kopolimerów z kwasem metakrylowym lub metakrylanami), klejów i spoiw, herbicydów triazynowych i farmaceutyków. Jest używana do modyfikacji żywic lateksowych w celu poprawy ich właściwości klejących oraz do modyfikacji innych tworzyw sztucznych i włókien, a także barwników, w celu zwiększenia ich przyczepności do celulozy. 2-Metyloazirydyna jest także składnikiem flokulantów stosowanych w procesach rafinacji ropy naftowej i modyfikatorem paliw rakietowych. Zarówno 2-metyloazirydynę, jak i jej pochodne stosuje się w dodatkach do olejów w celu kontroli lepkości i zwiększenia odporności na wysokie ciśnienia i utlenianie. Pochodne 2-metyloazirydyny znajdują zastosowanie w przemyśle tekstylnym, papierniczym, gumowym, farmaceutycznym oraz w fotografii, a tzw. wielofunkcyjne azirydyny (PFA), otrzymywane w reakcji 2-metyloazirydyny z podstawionymi akrylanami, znalazły zastosowanie jako czynniki sieciujące w utwardzaczach farb m.in.: drukarskich, lakierów, podkładów gruntujących i innych powłok ochronnych (IARC 1975; 1999; Kanerva i in. 1995; Moyer i in. 2004; NTP 2005; HSDB 2008).

Brak jest aktualnych danych o wielkości produkcji i narażenia zawodowego na 2-metyloazirydynę zarówno w Polsce, jak i w innych państwach. Dostępne są jedynie szacunkowe dane dotyczące jej produkcji w USA. W 1977 r. wyprodukowano powyżej 45 t 2-metyloazirydyny, a w latach 1986-2002 EPA szacowała wielkość produkcji 2-metyloazirydyny w przedziale 5 ÷ 250 t (HSDB 2008).

DZIAŁANIA TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Pomimo że 2-metyloazirydyna spełnia ustalone w Unii Europejskiej kryteria klasyfikacji jako substancja bardzo toksyczna przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu, to w dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono szczegółowych informacji dotyczących ostrych zatruć u ludzi. Ze względu na jej duże podobieństwo do azirydyny uważa się, że skutkami ostrego narażenia na 2-metyloazirydynę mogą być: podrażnienie skóry, oczu i dróg oddechowych, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, spłycenie oddechu i obrzęk płuc. Przyjmuje się, że 2-metyloazirydyna działa 4 ÷ 8 razy słabiej niż azirydyna (*Carpenter* i in. 1948; *IPCS* 1995; *Trochimowicz* i in. 2001; *EPA* 2006). W wielu wydawnictwach typu encyklopedycznego znajdują się informacje o możliwości podrażnienia skóry, a nawet wystąpienia oparzeń w wyniku kontaktu z 2-metyloazirydyną (*ICSC* 1995; *Moyer* i in. 2004; *HSDB* 2008), ale według klasyfikacji obowiązującej w Unii Europejskiej 2-metyloazirydyna jest zaklasyfikowana jako substancja drażniąca jedynie ze względu na ryzyko poważnego uszkodzenia oczu, natomiast eksperci unijni uznali, że nie ma podstaw do klasyfikacji tej substancji ze względu na działanie drażniące na skórę i drogi oddechowe.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących toksyczności 2-metyloazirydyny u ludzi w warunkach narażenia przewlekłego.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących badań epidemiologicznych ludzi narażanych na 2-metyloazirydynę.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

2-Metyloazirydyna jest zaklasyfikowana w Unii Europejskiej jako substancja bardzo toksyczna w warunkach narażenia ostrego i drażniąca – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu oraz stwarza ryzyko poważnego uszkodzenia oczu.

Dawki i stężenia śmiertelne 2-metyloazirydyny zestawiono w tabeli 1. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami klasyfikacji związek ten należy zaliczyć do substancji bardzo toksycznych po połknięciu i w kontakcie ze skórą. W przypadku narażenia inhalacyjnego nie podano wprawdzie wartości CL_{50} , jednak uzyskane wyniki po narażeniu na związek o jednym stężeniu w różnych czasach narażenia wskazują również na silne toksyczne działanie 2-metyloazirydyny.

Tabela 1.**Dawki i stężenia śmiertelne 2-metyloazirydyny dla zwierząt laboratoryjnych** (*Carpenter i in.* 1948)

| Gatunek zwierząt | Droga narażenia | Dawka/stężenie | Skutek |
|------------------|-----------------|--|--|
| Szczur | <i>p.o.</i> | 19 mg/kg m.c. | DL ₅₀ |
| Świnka morska | skóra | 34,5 mg/kg m.c. (0,043 ml/kg m.c.) | DL ₅₀ |
| Szczur | inhalacja | 1170 mg/m ³ /2 h 1170 mg/m ³ /4 h | 0/6 ^a 5/6 ^a |
| Świnka morska | inhalacja | 1170 mg/m ³ /0,5 h 1170 mg/m ³ /1 h 1170 mg/m ³ /2 h 1170 mg/m ³ /4 h | 0/6 ^a 1/6 ^a 3/5 ^a 6/6 ^a |

^a Liczba zwierząt, które padły/liczba zwierząt narażanych.

2-Metyloazirydyna wykazuje silne działanie drażniące na oczy. Wkroplenie do oka królika powoduje poważne uszkodzenie rogówki ocenione po 24 h na 9 punktów w 10-stopniowej skali – dla porównania podobny stopień uszkodzeń powoduje 28-procentowy roztwór amoniaku (*Carpenter, Smyth* 1946; *Grant* 1986).

Badanie nefrotoksyczności 2-metyloazirydyny po jednorazowym podaniu dootrzewnowym przeprowadzono na szczurach samcach Sprague-Dawley. W pierwszej części eksperymentu szczurom (po dwa zwierzęta w grupie) podano 2-metyloazirydynę w dawkach: 10; 20 lub 30 µl/kg m.c. (co odpowiada około 8; 16 i 24 mg/kg m.c.) w roztworze fizjologicznym soli, a otrzymany w ten sposób roztwór zobojętniono kwasem solnym. Zwierzętom z grup kontrolnych wstrzyknięto 0,5 ml roztworu fizjologicznego soli. Mocz zbierano i badano przez 6 dni od podania. U szczurów, które otrzymały najmniejszą dawkę 2-metyloazirydyny, nie zaobserwowano zmiany objętości moczu, a wzrost aktywności *N*-acetylo-β-D-glukozaamidynazy (NAG) w moczu był niewielki. Wyniki badania histopatologicznego nerek wykazały jedynie nieznaczne zmiany. Największa dawka związku spowodowała gwałtowny spadek objętości moczu do 7. dnia, a następnie bezmocz i padnięcie zwierząt. W drugiej części eksperymentu grupie sześciu szczurów podano 16 mg 2-metyloazirydyny/kg m.c., zbierano i badano mocz przez 16 dni. Zaobserwowano: wzrost objętości i stężenia osmolowego moczu z jednoczesnym spadkiem ciężaru właściwego, niewielkie zwiększenie wydzielania kreatyniny i wyraźny wzrost zawartości sodu i potasu w moczu. Wzrost objętości moczu utrzymywał się nawet 6 miesięcy po wstrzyknięciu 2-metyloazirydyny, co świadczy o trwałym charakterze uszkodzeń. Odnotowano wzrost aktywności enzymów uznawanych za markery uszkodzenia kanalików nerkowych. Aktywność *N*-acetylo-β-D-glukozaminidazy (NAG) wzrosła gwałtownie po podaniu substancji, maksimum osiągnęła w 3. dniu i pozostała podwyższona do 12. dnia, a następnie wróciła do wartości zbliżonej do normalnej. Z kolei aktywność β-D-galaktozydazy i aktywność β-D-glukozydazy wzrosły w 9. dniu od podania 2-metyloazirydyny. Nie stwierdzono natomiast zmian w wydalaniu enzymów markerowych szorstkiej siateczki endoplazmatycznej – aminopeptydazy leucynowej (LAP), aminopeptydazy alaninowej (AAP) i fosfatazy zasadowej (ALP). Silny białkomocz wystąpił następnego dnia po podaniu związku i utrzymywał się przez cały okres doświadczenia. Stwierdzono zwiększenie wydalania albuminy i białek drobnocząsteczkowych. Wyniki przeprowadzonych

badan histopatologicznych wykazały martwicę skrzepową brodawek nerkowych (Halman i in. 1986).

Występowanie martwicy brodawek nerkowych po podaniu dootrzewnowym 2-metyloazirydyny potwierdziły także wyniki późniejszych badań (Gartland i in. 1988; Holmes i in. 1997). Jednocześnie wykazano duże międzygatunkowe różnice we wrażliwości na nefrotoksyczne działanie omawianej substancji.

Szczurom rasy Sprague-Dawley (po 5 zwierząt w grupie) i Fischer 344 (po 4 zwierzęta w grupie) oraz myszom *Mastomys natalensis* (po 4 zwierzęta w grupie) podano dootrzewnowo 2-metyloazirydynę jednorazowo w dawkach 16 lub 24 mg/kg m.c. (20 µl/kg m.c. lub 30 µl/kg m.c.) w roztworze fizjologicznym soli, a zwierzętom z grup kontrolnych podano 0,9-procentowy roztwór soli. Przez 4 doby po podaniu substancji zbierano mocz zwierząt w określonych odstępach czasu, a następnie przeprowadzono badania histopatologiczne nerek. Ilość wydalanego moczu zwierząt narażanych w porównaniu z grupami kontrolnymi wzrosła około 2-krotnie u szczurów obu szczepów i 5-krotnie u myszy. W moczu oznaczano aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i transpeptydazy gamma-glutamylowej (γGT). Ponadto w moczu oznaczano metabolity związku metodą rezonansu magnetycznego ¹H NMR. U szczurów SD obserwowano zależny od wielkości dawki wzrost aktywności LDH, aktywność pozostałych enzymów nie różniła się istotnie od zwierząt z grupy kontrolnej, jedynie w przedziale 0 ÷ 24 h po podaniu odnotowano nieznaczny wzrost aktywności ALP. U szczurów F344 praktycznie nie zaobserwowano zmian aktywności enzymów, ale nie wykonano w ogóle oznaczeń aktywności LDH. U myszy odnotowano niewielki, ale zależny od dawki, wzrost aktywności LDH (0 ÷ 24 h). Obserwowane zmiany w składzie moczu były zbliżone u wszystkich zwierząt – analiza wykazała spadek stężeń substancji biorących udział w cyklu Krebsa: bursztynianu (0 ÷ 24 h po podaniu) i cytrynianu (24 ÷ 48 h po podaniu) oraz soli kwasu 2-oksoglutarynowego, przy czym stężenie tej ostatniej substancji po początkowym spadku wzrosło u zwierząt powyżej poziomu w grupie kontrolnej. Również stężenie *N*-tlenku trimetyloaminy początkowo zmniejszyło się, a następnie wzrosło powyżej poziomu w grupie kontrolnej. Wzrost stężenia kreatyniny (0 ÷ 48 h po podaniu) zaobserwowano u wszystkich rodzajów zwierząt. U myszy odnotowano także wzrost stężenia tauryny, co może zdaniem autorów świadczyć o jednoczesnym uszkodzeniu wątroby, natomiast u szczurów obu szczepów tego skutku nie obserwowano. Badania histopatologiczne wykazały rozległą martwicę brodawek nerkowych u narażanych szczurów obu szczepów, intensywniejszą po większej dawce 2-metyloazirydyny. U myszy po mniejszej dawce związku obserwowano jedynie nieznaczne uszkodzenia, a po większej dawce stopień zmian martwiczych określono jako słaby do umiarkowanego. Wyniki wskazują na większą wrażliwość na nefrotoksyczne działanie 2-metyloazirydyny szczurów niż myszy, natomiast nie zaobserwowano istotnych różnic między szczepami szczurów (Holmes i in. 1997). Należy zaznaczyć, że w badaniach nie wyznaczono dawki niedziałającej, ponieważ przy wszystkich zastosowanych poziomach dawkowania związku obserwowano zmiany.

Opisane wyniki badań wskazują na działanie nefrotoksyczne 2-metyloazirydyny. Skutkiem krytycznym jest indukcja martwicy brodawek nerkowych, przy czym zmiany są znacznie bardziej widoczne u szczurów niż u myszy. Jednokrotna dawka 10 mg/kg m.c. podana dootrzewnowo szurom powodowała zauważalne zmiany, natomiast dawka 20 mg/kg m.c. wywoływała wyraźne zmiany stwierdzane zarówno w wynikach badań biochemicznych moczu, jak i histopatologicznych nerek.

Toksyczność przewlekła

Jedyne dostępne informacje o toksycznym działaniu 2-metyloazirydyny na zwierzęta w warunkach narażenia przewlekłego pochodzą z badania rakotwórczości, opisanego szczegółowo w rozdziale dotyczącym dowodów działania rakotwórczego. U szczurów rasy

Charles River CD, którym podawano zgłębnikiem 2 razy w tygodniu 2-metyloazirydynę w dawce 20 mg/kg m.c., zaobserwowano po 18 tygodniach porażenie wiotkie i zwiększoną liczbę padnięć zwierząt. Autorzy eksperymentu podali informację, że słaba ogólna kondycja zwierząt i pojawienie się wyczuwalnych badaniem palpacyjnym zmian powłok spowodowały przerwanie podawania 2-metyloazirydyny w tej dawce po 28. tygodniu doświadczenia. W grupie szczurów, którym w analogiczny sposób podawano 2-metyloazirydynę w dawce 10 mg/kg m.c., zaobserwowano także wystąpienie porażenia, ale o mniejszym nasileniu i dopiero po 30 tygodniach eksperymentu (*Ulland i in. 1971*).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania rakotwórczego 2-metyloazirydyny na ludzi.

Szczurom rasy Charles River CD podawano 2 razy w tygodniu 2-metyloazirydynę w postaci roztworu wodnego zgłębnikiem do żołądka w dawkach 10 lub 20 mg 2-metyloazirydyny/kg m.c. Grupy badane liczyły po 52 szczury 6-tygodniowe (26 samic i 26 samców), a całe doświadczenie trwało 60 tygodni. Pomimo że we wcześniejszych, krótkoterminowych badaniach wyznaczono dawkę 20 mg/kg m.c. jako maksymalną dawkę tolerowaną (MTD), w obu grupach liczba zwierząt, które padły, była bardzo duża i z tego powodu w przypadku szczurów otrzymujących większą dawkę substancji przerwano jej podawanie po 28. tygodniu eksperymentu. Autorzy podkreślili, że liczba zwierząt, które przeżyły 52 tygodnie eksperymentu, była na tyle mała, że nie było możliwe właściwe oszacowanie zdolności substancji do indukowania nowotworów o dłuższym okresie latencji. Ponadto przerwanie podawania substancji po 28. tygodniu w jednej grupie zwierząt znacznie utrudniało porównanie wyników obu grup (*Ulland i in. 1971*; *Weisburger i in. 1981*). Szczegółowe wyniki badania przedstawiono w tabeli 2. Wstępne doniesienie przedstawiające wyniki tego badania opublikowano w 1971 r. W publikacji nie zamieszczono analizy statystycznej, a wyniki odniesiono do niewielkiej grupy kontrolnej, składającej się z 6 samców i 6 samic (*Ulland i in. 1971*). W grupie szczurów otrzymujących mniejszą dawkę 2-metyloazirydyny stwierdzono łącznie 45 nowotworów u 37 zwierząt (m.in. glejaki mózgu: samce – 4, samice – 2; raki kolczystokomórkowe przewodu słuchowego zewnętrznego: samce – 3, samice – 3; ponadto u samców 4 przypadki wielogniskowej białaczki szpikowej i 2 gruczolakoraki jelita cienkiego, u samic 20 gruczolakoraków sutka). U samic z nowotworami sutka stwierdzano przerzuty do płuc. W drugiej grupie szczurów, którym podawano 2-metyloazirydynę w większej dawce, stwierdzono 28 nowotworów u 22 zwierząt. Zdecydowanie mniejszą liczbę przypadków, zarówno nowotworów ogółem, jak i nowotworów sutka po większej dawce 2-metyloazirydyny (10 vs. 20) autorzy tłumaczą znacznie krótszym czasem podawania substancji w tej dawce. W 1981 r. ponownie opublikowano częściowo zweryfikowane i uzupełnione wyniki tego badania wraz z analizą statystyczną w odniesieniu do historycznych grup kontrolnych (*Weisburger i in. 1981*).

Tabela 2.

Działanie rakotwórcze 2-metyloazirydyny na szczury

| Gatunek, szczep, wiek, liczba zwierząt | Droga podania/ warunki narażenia/ dawka | Wyniki badania | Piśmiennictwo |
|--|--|--|-----------------------------|
| Szczury Charles River CD wiek 6 tyg. po 26 samców 26 samic w grupie Grupa kontrolna: 6 samców i 6 samic | substancję podawano w postaci roztworu wodnego zgłębnikiem do żołądka I grupa – dawka 10 mg/kg m.c., 2 razy/tydz., przez 60 tygodni. Uwagi: z powodu przerwy w podawaniu substancji rzeczywista liczba tygodni, w których podawano substancję, wynosiła 58; ponadto w trakcie podawania kilkakrotnie zmieniano dawkę – średnia ważona dawka wynosiła 10,17 mg/kg m.c. II grupa – dawka 20 mg/kg m.c., 2 razy/tydz., przez 28 tygodni, obserwacja do 60 tygodni. Uwagi: z powodu przerwy w podawaniu substancji rzeczywista liczba tygodni, w których podawano substancję, wynosiła 27; średnia ważona dawka wynosiła 20,74 mg/kg m.c. | <p style="text-align: center;">dawka: 10 mg/kg m.c. 20 mg/kg m.c.</p> <p>liczba zwierząt, które przeżyły 52 tygodni:</p> <p>samce 11 (42%) 3 (12%) samice 3 (12%) 2 (8%)</p> <p>liczba zwierząt z nowotworami 37/52 22/52</p> <p>liczba nowotworów razem 45 28</p> <p> w tym:</p> <p> samce:</p> <p> – białaczka szpikowa 4 6 – glejak mózgu 4 (3^a) 3 – rak przewodu słuchowego zewn. 3 (1^a) 3 – gruczolakorak jelita cienkiego 2 2 – inne nowotwory 4 0</p> <p> samice:</p> <p> – gruczolakorak sutka 20 (21^a) 10 – glejak mózgu 2 1 (0^a) – rak przewodu słuchowego zewn. 3 (2^a) 0 – inne nowotwory 3 3</p> <p>w grupie kontrolnej po 61 tygodniach zaobserwowano jedynie 1 gruczolaka przysadki</p> | <i>Ulland i in.</i> 1971 |

cd. tab. 2.

| Gatunek, szczerp, wiek, liczba zwierząt | Droga podania/ warunki narażenia/ dawka | Wyniki badania | Piśmiennictwo |
|---|---|---|-------------------------------------|
| <p>Grupy badane jw.</p> <p>Grupa kontrola (1): 16 samic i 16 samców</p> <p>Grupa kontrola (2): 26 samic i 26 samców</p> | <p>jw.</p> | <p>Wyniki badania odniesione do historycznych grup kontrolnych:</p> <p>a. samce</p> <p style="text-align: right;">dawka:</p> <p style="text-align: center;">10 mg/kg m.c. 20 mg/kg m.c.</p> <p>– białaczka szpikowa</p> <p>liczba zwierząt z nowotworem w grupie badanej 4/26 6/26</p> <p>liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (1) 0/16</p> <p>liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (2) 0/26</p> <p>czas wystąpienia pierwszego przypadku (tyg.) 33 15</p> <p>poziom istotności P:</p> <p>– względem grupy kontrolnej (1) 0,13 0,04</p> <p>– względem połączonej grupy kontrolnej (2) 0,06 0,011</p> <p>– glejak mózgu</p> <p>liczba zwierząt z nowotworem w grupie badanej 3,26 3,26</p> <p>liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (1) 1/16</p> <p>liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (2) 1/26</p> <p>czas wystąpienia pierwszego przypadku (tyg.) 51 39</p> <p>poziom istotności P:</p> <p>– w grupie kontrolnej (1) 0,51 0,51</p> <p>– w połączonej grupie kontrolnej (2) 0,30 0,30</p> | <p><i>Weisburger i in. 1981</i></p> |

cd. tab. 2.

| Gatunek, szczerp, wiek, liczba zwierząt | Droga podania/ warunki narażenia/ dawka | Wyniki badania | Piśmiennictwo |
|--|--|---|---------------|
| jw. | jw. | b. samice dawka: 10 mg/kg m.c. 20 mg/kg m.c. – gruczolakorak sutka liczba zwierząt z nowotworem w grupie badanej 21/26 10/26 liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (1) 0/16 czas wystąpienia pierwszego przypadku (tyg.) 29 24 poziom istotności P: – względem grupy kontrolnej (1) 0,0000 0,004 – względem połączonej grupy kontrolnej (2) 0,0000 0,0003 – glejak mózgu liczba zwierząt z nowotworem w grupie badanej 2/26 0/26 liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (1) 1/16 liczba zwierząt z nowotworem w grupie kontrolnej (2) 1/26 czas wystąpienia pierwszego przypadku (tyg.) 40 poziom istotności P: – w grupie kontrolnej (1) 0,68 0,38 – w połączonej grupie kontrolnej (2) 0,50 0,50 | |

^a W nawiasach podano zweryfikowane liczby nowotworów wg publikacji *Weisburgera* i in. (1981).

Szczegółowe porównanie liczby nowotworów w grupach badanych wykazuje niewielkie zmiany w stosunku do liczby podanych nowotworów w poprzedniej publikacji, autorzy jednak nie ustosunkowali się do tych zmian. Wzrost liczby przypadków gruczolakoraków sutka u samic był statystycznie istotny w obu grupach badanych w stosunku do obu grup kontrolnych. W grupach kontrolnych nie zaobserwowano żadnego przypadku nowotworu sutka. W przypadku samców wyraźnie był widoczny wzrost liczby przypadków białaczki szpikowej (4/26 przypadki po mniejszej dawce i 6/26 po większej), lecz wzrost ten

nie był istotny statystycznie. Autorzy podkreślali jednak bardzo rzadkie występowanie białaczki szpikowej u szczurów. Wzrost liczby glejaków w stosunku do zwierząt z grup kontrolnych obserwowano u samców w obu badanych grupach i u samic w grupie otrzymującej 2-metyloazirydynę w mniejszej dawce, nie był on jednak istotny statystycznie.

Podsumowując wyniki powyższych badań, należy uznać, że 2-metyloazirydyna podawana szczurom dożołądkowo wykazuje działanie rakotwórcze. U zwierząt obu płci odnotowano wzrost liczby przypadków glejaka mózgu i raka płaskonabłonkowego kolczystokomórkowego przewodu słuchowego zewnętrznego. U samic substancja powodowała ponadto statystycznie istotny wzrost liczby przypadków nowotworów sutka, a u samców – wzrost liczby przypadków białaczki szpikowej i niewielki wzrost liczby przypadków gruczolakoraka jelita cienkiego.

Ilościową ocenę rakotwórczości 2-metyloazirydyny przeprowadzono w ramach publikacji „2-Metyloazirydyna” wydanej w serii: Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych” (Konieczko, Szymczak 2007). Do oszacowania zależności dawka-odpowiedź dla działania rakotwórczego wykorzystano wyniki opisanego wcześniej badania Ullanda i in. (1971) przeprowadzonego na szczurach. W modelowaniu uwzględniono tylko wyniki uzyskane po dawce 10 mg/kg m.c. Wyniki obserwowane po dawce 20 mg/kg m.c., jak stwierdzają sami autorzy badania, uniemożliwiają właściwe oszacowanie siły kancerogennego działania substancji. Za skutek narażenia na 2-metyloazirydynę przyjęto glejaka mózgu u samców (4 zwierzęta z tym nowotworem przy 26 zwierzętach w grupie). Samice okazały się odporniejsze na działanie 2-metyloazirydyny (2 zwierzęta z tym nowotworem przy 26 zwierzętach w grupie), dlatego wykorzystano dane dla „wrażliwszej płci”.

Do budowy zależności dawka-odpowiedź została wykorzystana metoda zaproponowana przez Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych (Dutch Expert Committee on Occupational Standards, DECOS 1995). Skutek użytej w eksperymencie dawki przelicza się na jednostkę dawki z uwzględnieniem warunków eksperymentu (okres narażenia i okres obserwacji oraz standardowy czas życia zwierząt wykorzystywanych w eksperymencie). Ekspertki Komitetu są zdania, że istniejące dane nie wskazują, by zależność liniowa między narażeniem a ryzykiem glejaka mózgu była nieodpowiednia:

$$I_{daw.} = \frac{I_e - I_c}{D \cdot \frac{X_{po}}{L} \cdot \frac{X_{pe}}{L} \cdot \frac{\text{liczba dni ekspozycji w tygodniu}}{7}}$$

gdzie:

- $I_{daw.}$ – jest aktywnością kancerogenną odpowiadającą dawce narażenia na badaną substancję z uwzględnieniem warunków eksperymentu, przy założeniu liniowości zależności dawka-odpowiedź
- I_e, I_c – oznaczają częstości nowotworów w grupie zwierząt narażanych i w grupie zwierząt kontrolnych
- D – oznacza podawaną dzienną dawkę, wyrażaną zazwyczaj w mg/kg m.c.
- X_{po}, X_{pe} – oznaczają okresy narażenia i obserwacji, odpowiednio
- L – oznacza standardowy czas życia narażanych zwierząt.

Przyjmując następujące wartości parametrów i podstawiając je do wzoru:

- $I_e = 4/26$
- $I_c = 0/6$
- $D = 10 \text{ mg/kg m.c.}$

- $X_{po} = X_{pe} = 60$ tygodni
- $L = 730$ dni (2 lata)
- liczba dni narażenia w tygodniu = 2,

otrzymujemy aktywność kancerogenną równą $0,1627 \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{dzień}} \right)^{-1}$.

Wykorzystując oszacowaną aktywność kancerogenną 2-metyloazirydyny, można oszacować dodatkowe ryzyko nowotworu odpowiadające narażeniu na badaną substancję chemiczną w warunkach zawodowych, przyjmując maksymalnie 40 lat pracy w narażeniu, 240 dni pracy w ciągu roku i inhalację równą 10 m^3 w ciągu 8-godzinnego dnia pracy:

$$\begin{aligned} \text{ryzyko jednostkowe} &= I_{dow} \cdot \frac{40 \text{ lat}}{70 \text{ lat}} \cdot \frac{240 \text{ dni}}{365 \text{ dni}} \cdot \frac{10 \text{ m}^3}{70 \text{ kg}} = \\ &= 0,1627 \cdot \frac{40 \text{ lat}}{70 \text{ lat}} \cdot \frac{240 \text{ dni}}{365 \text{ dni}} \cdot \frac{10 \text{ m}^3}{70 \text{ kg}} = 0,0087 \left(\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right)^{-1}. \end{aligned}$$

W raporcie Holenderskiego Komitetu Ekspertów ds. Standardów Zawodowych przyjmowane jest założenie, iż nie ma różnic między zwierzętami doświadczalnymi a ludźmi, np.: pod względem kinetyki, mechanizmu indukcji nowotworu czy wrażliwości narządowej. Natomiast w polskich opracowaniach jest używany współczynnik konwersji międzygatunkowej równy:

$$\frac{\text{masa ciała człowieka (kg)}}{\text{masa ciała zwierzęcia doświadczalnego (kg)}^{1/3}}.$$

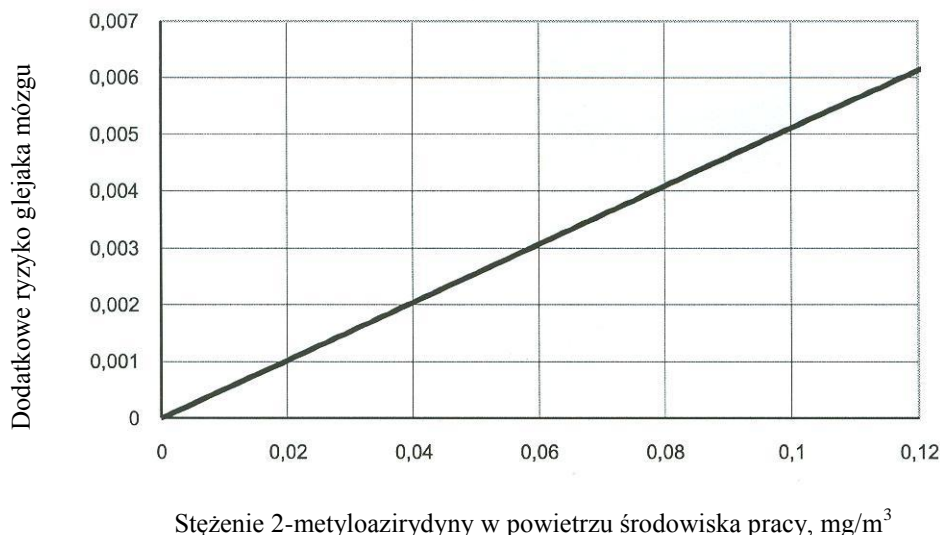
Przyjmując masę ciała człowieka równą 70 kg i masę ciała samca szczura równą 0,35 kg, uzyskujemy wartość współczynnika konwersji międzygatunkowej równą 5,84.

Stężenie 2-metyloazirydyny w warunkach narażenia zawodowego odpowiedzialne za ryzyko dodatkowe glejaka mózgu u ludzi przedstawiono w tabeli 3. i na rysunku 1.

Tabela 3.

Stężenie 2-metyloazirydyny w warunkach narażenia zawodowego odpowiedzialne za ryzyko dodatkowe glejaka mózgu u ludzi

| Ryzyko glejaka mózgu po 40-letnim narażeniu | Stężenie 2-metyloazirydyny w warunkach narażenia zawodowego, mg/m^3 |
|---|---|
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 0,002 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 0,02 |



Rys. 1. Zależność (liniowa) między stężeniem 2-metyloazirydyny w powietrzu środowiska pracy (dla 40-letniego okresu narażenia) a dodatkowym ryzykiem glejaka mózgu

Przykładowo rozważono hipotetyczną sytuację, w której człowiek pracował przez 4 lata w narażeniu na 2-metyloazirydynę o stężeniu 0,01 mg/m³. Aby oszacować ryzyko glejaka mózgu, należy na podstawie tego stężenia obliczyć, używając współczynnika konwersji międzygatunkowej, równoważne stężenie związku w przypadku narażenia szczura.

Równoważne stężenie dla szczura wynosi:

$$0,01 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \cdot 5,84 = 0,0584 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}.$$

Wartość tę pomnożono przez ryzyko jednostkowe równe 0,008731 i uzyskano wartość ryzyka glejaka mózgu po 40-letnim okresie narażenia:

$$\text{ryzyko} = 0,008731 \left(\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \cdot 0,0584 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3} = 0,0005.$$

Uwzględniając okres pracy w narażeniu (4 lata), należy pomnożyć obliczone ryzyko przez 4/40 i uzyskać wartość ryzyka glejaka mózgu równą 0,00005 = 5,0 · 10⁻⁵. W terminach populacyjnych ryzyko to można interpretować jako możliwość zachorowania na glejaka mózgu przez około 5 osób spośród 100 000 pracujących w narażeniu na 2-metyloazirydynę o stężeniu 0,01 mg/m³ w ciągu 4 lat. Stężenie związku, po którym dodatkowe ryzyko glejaka mózgu u osób narażonych zawodowo przez 40 lat pracy będzie wynosiło 10⁻³ (co oznacza 1 przypadek glejaka będący skutkiem narażenia zawodowego na 2-metyloazirydynę na 1000 zatrudnionych w opisanych warunkach), wynosi 0,02 mg/m³ (Konieczko, Szymczak 2007).

W Holenderskim Komitecie Ekspertów ds. Normatywów Higienicznych w Środowisku Pracy (DECOS) oszacowano dodatkowe ryzyko nowotworów wynikające z narażenia na 2-metyloazirydynę na podstawie wyników tego samego doświadczenia (Ulland i in. 1971), uwzględniając łączną liczbę zwierząt, u których wystąpiły nowotwory, bez wskazania konkretnego umiejscowienia nowotworu. Jak już wspomniano, eksperci holenderscy w swojej metodologii nie uwzględniają współczynnika konwersji międzygatunkowej. Według tego oszacowania

dotatkowe ryzyko nowotworu wynosi $4 \cdot 10^{-5}$, przy założeniu 40 lat narażenia zawodowego na 2-metyloazirydynę o stężeniu $0,0006 \text{ mg/m}^3$ ($0,6 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) oraz odpowiednio $4 \cdot 10^{-3}$, gdy stężenie związku wyniesie $0,06 \text{ mg/m}^3$ ($60 \text{ }\mu\text{g/m}^3$), (DECOS 1999).

2-Metyloazirydyna znajduje się w wykazie substancji stwarzających zagrożenie i jest zaklasyfikowana do kategorii 2. substancji rakotwórczych, czyli do substancji rozpatrywanych jako rakotwórcze dla ludzi z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie R45 – „może powodować raka”. W związku z przedstawioną klasyfikacją 2-metyloazirydyna znajduje się również w wykazie substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy stanowiącym załącznik do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (DzU nr 280, poz. 2771 ze zm. DzU 2005, nr 160, poz. 1356) i podlega wszelkim uregulowaniom zawartym w tym rozporządzeniu.

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznali, że nie ma dostępnych badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego 2-metyloazirydyny u ludzi, natomiast istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tej substancji na zwierzęta doświadczalne, w związku z czym 2-metyloazirydyna została zaliczona do grupy 2B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 1999).

W ACGIH zaklasyfikowano 2-metyloazirydynę do grupy A3 (substancje o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta, bez odniesienia do ludzi), NIOSH uznaje omawianą substancję za kancerogen zawodowy (Ca), a według NTP istnieje uzasadnione przypuszczenie, że 2-metyloazirydyna może być rakotwórcza dla ludzi (R), (ACGIH 2001; 2007a; 2007b; NIOSH 2007).

W Niemczech 2-metyloazirydyna jest zaliczona do kancerogenów grupy 2., czyli do substancji, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi na podstawie wyników badań na zwierzętach (DFG 2006). 2-Metyloazirydyna jest oznakowana jako kancerogen zawodowy także w Australii, Finlandii, Francji i w Szwajcarii (tab. 3.), (RTECS 2008).

Działanie mutagenne

Mutagenne działanie 2-metyloazirydyny stwierdzano na bakteriach, drożdżach i muszce owocowej. W warunkach *in vitro* pozytywne wyniki uzyskano w badaniach transformacji nowotworowych na komórkach myszy i chomika oraz w teście nieplanowej syntezy DNA na fibroblastach ludzkich. Na podstawie wyników jednego badania wykazano mutagenne działanie tej substancji na komórki somatyczne szczura w warunkach *in vivo*.

W teście mutacji powrotnych na bakteriach *Salmonella* Typhimurium TA100, TA1535 i *Escherichia coli* WP2 *uvrA* uzyskano wyniki pozytywne, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (McCann i in. 1975; Simmon 1979a; Dunkel i in. 1984), a w przypadku innych szczepów uzyskiwano wyniki negatywne bądź rozbieżne (Rosenkranz, Poirier 1979; Simmon 1979a; 1979b; Legator 1982; Dunkel i in. 1984).

Mutagenne działanie 2-metyloazirydyny na drożdżach *Saccharomyces cerevisiae* D3 stwierdzono w teście rekombiancji mitotycznych na homozygotach (Simmon 1979b). U muszki owocowej *Drosophila melanogaster* w testach mutacji somatycznych uzyskano wyniki pozytywne (Batiste-Alentorn i in. 1991; 1994; 1995), nie obserwowano natomiast recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią, a jedynie w przypadku zastosowania genotypu bez zdolności naprawczych uzyskano również wynik pozytywny (Vogel, Nivard 1987).

W teście pośredniego gospodarza na myszach Swiss-Webster uzyskano wynik pozytywny przy zastosowaniu bakterii *Salmonella* Typhimurium, a negatywny przy drożdżach *Saccharomyces cerevisiae* (Simmon i in. 1979).

W badaniach in vitro pozytywne wyniki uzyskano w teście transformacji nowotworowych na komórkach BALB/c-3T3 myszy i komórkach zarodka chomika syryjskiego (Heidelberger i in. 1983), na komórkach myszy C3H10T1/2 wynik był negatywny (Schechtman i in. 1987). Wynik pozytywny uzyskano w teście nieplanowej syntezy DNA na fibroblastach ludzkich (Mitchell i in. 1983).

W teście mikrojądowym in vivo na szczurach Sprague-Dawley i Fischer 344 pozytywne wyniki uzyskano w przypadku zarówno komórek szpiku kostnego, jak i krwi obwodowej (Wakata i in. 1998).

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych wyników badań eksperci UE nie zaklasyfikowali 2-metyloazirydyny do substancji mutagennych. Natomiast eksperci niemieccy zaklasyfikowali 2-metyloazirydynę ze względu na działanie mutagenne na komórki rozrodcze do kategorii 3B, czyli do grupy, do której zalicza się substancje podejrzane o działanie mutagenne na komórki rozrodcze na podstawie:

- działania genotoksycznego na komórki somatyczne ssaków w warunkach in vivo lub, w wyjątkowych przypadkach,
- substancje, dla których brak jest badań w warunkach in vivo, ale w badaniach w warunkach in vitro wykazują działanie mutagenne i są zbliżone pod względem budowy do znanych mutagenów w warunkach in vivo (DFG 2006).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych wskazujących na działanie embriotoksyczne lub teratogenne 2-metyloazirydyny czy jej wpływ na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych liczbowych dotyczących wchłaniania 2-metyloazirydyny. Ze względu na dużą prężność par substancja ta może się przedostawać do organizmu przede wszystkim drogą oddechową. 2-Metyloazirydyna działa bardzo toksycznie w kontakcie ze skórą, w piśmiennictwie znajdują się ostrzeżenia, że ulega wchłonięciu do organizmu tą drogą, ale nie znaleziono danych liczbowych dotyczących wielkości wchłaniania. Ze względu na dużą toksyczność po podaniu drogą pokarmową istnieje możliwość wchłonięcia potencjalnie niebezpiecznych ilości tą drogą w przypadku niezachowania zasad BHP (ICSC 1995).

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących rozmieszczenia 2-metyloazirydyny w organizmach ludzi i zwierząt.

Metabolizm

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat metabolizmu 2-metyloazirydyny.

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat wydalania 2-metyloazirydyny lub jej metabolitów.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma informacji opisujących mechanizm działania toksycznego 2-metyloazirydyny.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Opisywano przypadki alergicznego kontaktowego zapalenia skóry spowodowanego przez dwuskładnikowe farby, lakiery i farby drukarskie, w których zastosowano jako utwardzacz tzw. wielofunkcyjne azirydyny (PFA) otrzymywane np. w reakcji 2-metyloazirydyny i triakrylanu trimetylopropylu. Jednak na podstawie przeprowadzonych testów wykazano, że czynnikiem uczulającym są wielofunkcyjne pochodne azirydynowe lub pozostałości akrylanów czy metakrylanów, a nie sama 2-metyloazirydyna (*Garabant* 1985; *Kanerva* i in. 1995).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na 2-metyloazirydynę.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości normatywów higienicznych 2-metyloazirydyny w środowisku pracy obowiązujące obecnie w innych państwach zestawiono w tabeli 4. Praktycznie wszędzie (poza Holandią) wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (TWA) 2-metyloazirydyny wynosi 5 mg/m^3 (2 ppm), a w Finlandii wartość tę przyjęto za wartość STEL. Podstawą ustalenia przez ACGIH wartości TLV-TWA $0,47 \text{ mg/m}^3$ było działanie drażniące 2-metyloazirydyny (ACGIH 2001; 2007b). W uzasadnieniu podano, że substancja działa podobnie do azirydyny (dla której zalecana wartość TLV-TWA wynosi 0,05 ppm), lecz działanie to jest od 5 do 8 razy słabsze. W większości państw oznakowano 2-metyloazirydynę jako substancję wchłaniającą się przez skórę (ACGIH 2007a; RTECS 2008).

W Holandii w 2003 r. przyjęto znacznie mniejszą wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy wynoszącą $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (RTECS 2008). Podstawą do przyjęcia tej wartości było oszacowanie dodatkowego ryzyka wystąpienia nowotworu przez Holenderski Komitet Ekspertów ds. Normatywów Higienicznych w Środowisku Pracy (DECOS), opisane w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego. Według tego oszacowania dodatkowe ryzyko nowotworu, przy założeniu 40 lat narażenia zawodowego na 2-metyloazirydynę o stężeniu $0,0006 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$), wynosi $4 \cdot 10^{-5}$ (DECOS 1999).

Tabela 4.

Normatywy higieniczne w środowisku pracy 2-metyloazirydyny w poszczególnych państwach (DECOS 1999; DFG 2006; ACGIH 2007a; 2007b; RTECS 2008)

| Państwo/organizacja/ instytucja | NDS mg/m^3 , ppm | NDSCh, mg/m^3 (ppm) | Uwagi | |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------|------------------------|
| | | | wchłanianie przez skórę | czynnik rakotwórczy |
| Australia | 5 (2) | – | Sk | Ca |
| Dania | 5 (2) | – | – | – |
| Filipiny | 5 (2) | – | Sk | – |
| Finlandia | – | 4,7 (2) | Sk | Ca |
| Francja | – | – | – | Ca |
| Holandia | 0,0006 ^a | – | – | – |
| Japonia | 4,7 (2) | – | Sk | – |
| Korea | 5 (2) | – | Sk | – |
| Meksyk | 5 (2) | – | – | – |
| Niemcy | – | – | Sk | 2 |
| Nowa Zelandia | 4,7 (2) | – | Sk | – |
| Szwajcaria | 5 (2) | – | Sk | Ca |
| Turcja | 5 (2) | – | Sk | – |
| USA: | | | | |
| – ACGIH (1996) | 4,7 (2) | – | Sk | A3 |
| – ACGIH (2009) | 0,47 (0,2) | 0,94 (0,4) | Sk | A3 |
| – NIOSH | 5 (2) | – | Sk | Ca |
| – OSHA | 5 (2) | – | Sk | – |

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

STEL – *short-term exposure limit*.

Ca – czynnik rakotwórczy.

^a Obowiązuje od 2003 r.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Jakościową i ilościową ocenę rakotwórczości 2-metyloazirydyny szczegółowo omówiono w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego związku. Proponując wartość NDS 2-metyloazirydyny, wzięto pod uwagę fakt, że większość organizacji zajmujących się oceną działania rakotwórczego uznała, iż 2-metyloazirydyna działa rakotwórczo na zwierzęta doświadczalne, lecz nie ma wyników badań epidemiologicznych potwierdzających rakotwórcze działanie związku u ludzi. Jedyne opisane w piśmiennictwie badanie rakotwórczości na zwierzętach zostało przeprowadzone na początku lat 70. po dożołądkowym podaniu substancji. Za-

stosowana wówczas metoda badania nie jest jednak zgodna z obecnie obowiązującymi zasadami. Należy uznać, że wyniki tego badania nie mają odniesienia do warunków narażenia zawodowego ludzi i przeprowadzone na ich podstawie szacowania ryzyka nowotworów nie mogą być podstawą normatywów higienicznych w środowisku pracy.

Działania drażniące związku przyjęto za efekt krytyczny. Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych liczbowych dotyczących działania drażniącego, zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia 2-metyloazirydyny na poziomie przyjętym przez ACGIH do 2009 r., czyli $4,7 \text{ mg/m}^3$. Jest to wartość spójna z zaproponowaną wartością NDS azirydyny przy uwzględnieniu, że azirydyna działa $5 \div 8$ razy silniej.

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości ani NDSCh, ani DSB 2-metyloazirydyny.

Uwzględniając działanie rakotwórcze 2-metyloazirydyny na zwierzęta, działanie drażniące oraz wchłanianie przez skórę (DL_{50} po podaniu na skórę świnie morskiej wynosi $34,5 \text{ mg/kg m.c.}$), proponuje się następujące oznakowanie substancji: Rakotw. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako rakotwórcza dla ludzi, Sk – substancja wchłania się przez skórę oraz I – substancja o działaniu drażniącym.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, narząd wzroku (rogówka, spojówki) i nerki.

Badania pomocnicze: spirometria, badanie ogólne moczu i stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, narząd wzroku (rogówka, spojówki) i nerki. W zależności od wskazań badanie okulistyczne.

Badania pomocnicze: spirometria, badanie ogólne moczu i stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co $2 \div 3$ lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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, narząd wzroku (rogówka, spojówki) i nerki. W zależności od wskazań badanie okulistyczne.

Badania pomocnicze: spirometria, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Narządy (układy) krytyczne

Narząd wzroku (rogówka, spojówki), układ oddechowy i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe choroby narządu wzroku (rogówki i spojówek) oraz choroby przebiegające z niewydolnością nerek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach podczas 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 (2001) Propylenimine (TLV Documentation).

ACGIH (2007a) Guide to occupational exposure values.

ACGIH (2007b) TLVs and BEIs.

Batiste-Alentorn M. i in. (1991) Genotoxicity studies with the unstable *zeste-white* (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten carcinogenic compounds. *Environ. Mol. Mutag.* 18, 120–125.

Batiste-Alentorn M. i in. (1994) Further studies with the somatic *white-ivory* system of *Drosophila melanogaster*: genotoxicity testing of ten carcinogens. *Environ. Mol. Mutag.* 24, 143–147.

Batiste-Alentorn M. i in. (1995) Genotoxic evaluation of ten carcinogens in the *Drosophila melanogaster* wing spot test. *Experientia* 51, 73–76 [cyt. za IARC 1999].

Carpenter C.P., Smyth F.S. Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Opth.* 29, 1363–1372 [cyt. za ACGIH 2001; *Grant* 1986].

Carpenter C.P., Smyth F.S. Jr., Shaffer C.B. (1948) The acute toxicity of ethylene imine to small animals. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 2–6.

DECOS (1995) Calculating cancer risk due to occupational exposure to genotoxic carcinogens. Publication no 1995/06WGD, The Hague.

DECOS (1999) 2-Methylaziridine (propylene imine). Health based calculated occupational cancer risk values.

DFG (2006) List of MAK and BAT Values.

Dunkel V.C. i in. (1984) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella* Typhimurium and *Escherichia coli* using a standardized protocol. Environ. Mutag. 6(2), 1–254.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. o ujednoczeniu ustaw, rozporządzeń i innych przepisów prawnych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji, pakowania i oznakowania niebezpiecznych substancji chemicznych wraz z późn. zm. do 29 ATP włącznie (Dyrektywa Komisji 2004/73/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r.). DzUzr WE L 196 z dnia 16.08.1967, z późn. zm.

Dyrektywa 1999/45/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 maja 1999 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania preparatów niebezpiecznych wraz z późn. zm. do 2 ATP włącznie (Dyrektywa Komisji 2006/8/WE). DzU WE L 200 z dnia 30.07.1999, z późn. zm.

EINECS, Europejski Wykaz Istniejących Substancji o Znaczeniu Komercyjnym (1991) [on-line: ecb.jrc.it].

EPA (2006) 1,2-Propylenimine (2-methyl aziridine) [W:] Technology Transfer Network Air Toxics Website [on-line: www.epa.gov].

Garabant D.H. (1985) Dermatitis from aziridine hardener in printing ink. Contact Dermatitis 12, 209–212.

Gartland K.P.R., Bonner F.W., Nicholson J.K. (1988) Investigations into biochemical effects of region-specific nephrotoxins. Mol. Pharmacol. 35, 242–250.

Grant W.M. (1986) Toxicology of the eye. 3rd ed. Springfield IL, Charles C. Thomas Publisher 770.

Halman J. i in. (1986) Renal toxicity of propyleneimine: assessment by non-invasive techniques in the rat. Toxicology 41(1), 43–59.

Heidelberg C. i in. (1983) Cell transformations by chemical agents – a review and analysis of the literature. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res. 114, 283–385.

Holmes E., Bonner F.W., Nicholson J.K. (1997) ¹H NMR Spectroscopic and histopathological studies on propyleneimine-induced renal papillary necrosis in the rat and the multimammate desert mouse (*Mastomys natalensis*). Comp. Biochem. Physiol. 116C(2), 125–134.

HSDB (2008) [komputerowa baza danych].

IARC (1975) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Some aziridines, N-, S-, & O-mustards and selenium. Lyon 9, 61–65.

IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon 71, 1497–1502.

ICSC, International Chemical Safety Cards (1995) Propyleneimine.

Kanerva L. i in. (1995) Occupational allergic contact dermatitis and contact urticaria caused by polyfunctional aziridine hardener. Contact Dermatitis 33, 304–309.

Konieczko K., Szymczak W. (2007) 2-Metyloazirydyna [W:] Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynn timerakotwórczych 1(24), 125–146.

Legator M.S. i in. (1982) An evaluation of the host-mediated assay and body fluid analysis. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res. 98, 319–374.

McCann J. i in. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test. Assay of 300 chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 5135–5139 [cyt. za IARC 1999].

Mitchell A.D. i in. (1983) Unscheduled DNA synthesis tests. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res. 123, 363–410.

Moyer J.H. i in. (2004) Acute exposure guideline levels (AEGs) for ethyleneimine (EI) and propyleneimine (PI). *Toxicologist* 78 (1-S), 149.

NIOSH (2007) NIOSH Pocket guide. Propylene imine [W:] TOMES [komputerowa baza danych].

NTP (2005) 2-Methylaziridine (Propyleneimine). 11th Report on carcinogens (RoC), [on-line].

Rosenkranz H.S., Poirier L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 873–892.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej 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 ze zm.; DzU 2005 nr 212, poz. 1769; DzU 2007 nr 161, poz. 1142.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU nr 280, poz. 2771 ze zm.; DzU nr 2005 nr 160, poz. 1356.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. DzU Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. (L 353).

RTECS (2008) [komputerowa baza danych].

Sax's dangerous properties of industrial materials (2004) J. Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey 11ed., 3082.

Schechtman L.M. i in. (1987) A method for the amplification of chemically induced transformation in C3H/10T1/2 clone 8 cells: its use as a potential screening assay. *J. Natl. Cancer Inst.* 79, 487–498.

Simmon V.F. (1979a) In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella Typhimurium*. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 893–899.

Simmon V.F. (1979b) In vitro assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 901–909.

Simmon V.F. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 911–918.

Trochimowicz H.J. i in. (2001) Aliphatic and aromatic nitrogen compounds [W:] Patty's Toxicology. 5th ed. [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. Wiley & Sons, Inc., USA, vol. 8, 1112–1115.

Ulland B.M. i in. (1971) Carcinogenicity of industrial chemicals propylene imine and propane sultone. *Nature* 230, 460–461.

Wakata A. i in. (1998) Evaluation of the rat micronucleus test with bone marrow and peripheral blood: summary of the 9th collaborative study by CSGMT/JEMS · MMS. *Environ. Mol. Mutag.* 32, 84–100.

Vogel E.W., Nivard M.J.M. (1987) The response of germ cells to ethylene oxide, propylene oxide, propylene imine and methyl methanesulfonate is a matter of cell stage-related DNA repair. *Environ. Mol. Mutag.* 29, 124–135.

Weisburger E.K. i in. (1981) Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J. Natl. Canc. Inst.* 67(1), 75–88.

2-Methylaziridine

Abstract

2-Methylaziridine (MA) is a colorless, oily, highly flammable liquid with a fishy odour, characteristic for aliphatic amines. It is used as an intermediate in organic synthesis, in the production of plastics, adhesives, pesticides, pharmaceuticals, modified latex surface coating resins, dyes and other polymers.

There is no information about acute poisonings and toxicity or carcinogenic activity of 2-methylaziridine in humans occupationally exposed to this substance.

On the basis of animals data from acute exposure experiments, 2-methylaziridine has been assessed as very toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed and it is also a severe eye irritant with risk of serious damage to eyes. The irritation activity of 2-methylaziridine is considered about 5 – 8 times lower than that of aziridine. This substance also showed a strong nephrotoxic activity after peritoneal administration to rats.

Studies on carcinogenic activity of 2-methylaziridine was conducted only on rats. Oral administration caused an increased incidence of neoplasms: breast tumors (mainly adenocarcinomas) in females, leukemias and intestinal adenocarcinomas in males, gliomas and ear-duct squamous-cell carcinomas in animals of both sexes. Quantitative risk assessment of cancer was conducted on the basis of this experiment.

In the European Union 2-methylaziridine is classified as a substance which should be regarded as carcinogenic to human (Carc. Cat. 2), the same classification is obligatory in Poland. 2-Methylaziridine is considered as a carcinogen also by IARC (group 2B – possibly carcinogenic to humans), ACGIH (A3 - confirm animal carcinogen with unknown relevance to humans), NIOSH, NTP and in Germany (category 2).

Carcinogenic activity of 2-methylaziridine was observed only in animals, there are no data about carcinogenic effects in humans chronically exposed to it, and the relevance of animal data to humans is unknown.

Irritation is the critical effect of 2-methylaziridine. Due to lack of qualitative data concerning irritating activity of this substance, the concentration of 4.7 mg/m³ was proposed as a maximum admissible concentration (MAC) of 2-methylaziridine. It is the same level as that established by ACGIH before 2009. The proposed MAC value is consistent with the MAC value of aziridine, taking into account that the irritating activity of aziridine is 5 – 8 times greater. Additional notations for 2-methylaziridine are Carc. Cat. 2 - a substance which should be regarded as carcinogenic to human, Sk - a substance which can be absorbed through skin and I - an irritating substance.