

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

1,2-Epoksypropan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 9 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.03.2004
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.06.2004

Słowa kluczowe: 1,2-epoksypropan, działanie drażniące, błony śluzowe, drogi oddechowe, NDS.

Key words: 1,2-epoxypropane, irritation, mucous membranes, respiratory tract, MAC (TWA).

1,2-Epoksypropan (EP; tlenek propylenu) jest bezbarwną cieczą otrzymywaną najczęściej metodą chlorohydrynową z propylenu i chloru, stosowaną jako produkt pośredni w syntezie glikoli propylenowych i eterów propylenoglikolowych, do wytwarzania poliuretanów i żywic poliestrowych. Związek jest wykorzystywany także w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym (fumigant do konserwacji owoców) i kosmetycznym. W 1997 r. światowa produkcja EP wynosiła 4,1 mln t. W Polsce produkowano ponad 25 000 t 1,2-epoksypropanu, a narażonych na jego działanie było około 200 osób.

1,2-Epoksypropan w zatruciu ostrym ludzi wykazuje działanie drażniące na skórę i błony śluzowe oczu, nosa, dróg oddechowych. Po narażeniu na związek o dużych stężeniach obserwowano: sinicę, utratę przytomności, obrzęk płuc oraz objawy działania neurotoksycznego. W bezpośrednim kontakcie ze skórą związek powoduje podrażnienia, a nawet oparzenia. 1,2-Epoksypropan może wywoływać u ludzi objawy alergiczne. W dostępnej literaturze nie ma danych epidemiologicznych dotyczących narażenia zawodowego ludzi na sam EP.

1,2-Epoksypropan jest związkiem o umiarkowanej toksyczności ostrej dla zwierząt. Wartości DL₅₀ uzyskane z różnych eksperymentów wynosiły 380 ÷ 1140 mg/kg, co wskazuje, że związek należy (według klasyfikacji unijnej) do substancji szkodliwych. W zatruciach ostrych zwierząt występują głównie objawy działania drażniącego i depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy.

* Wartość NDS 1,2-epoksypropanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia 1,2-epoksypropanu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04286:2003 oraz została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1998, z. 19.

Po 28-miesięcznym narażeniu szczurów na 1,2-epoksypropan o stężeniu 72 mg/m³ zaobserwowano zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe błony śluzowej nosa. Narażenie szczurów na EP o stężeniu 240 mg/m³ przez 2 lata powodowało zmiany zapalne błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Zwiększenie stężenia EP do 482 mg/m³ powodowało wystąpienie nieżytów nosa. Opisane objawy nasilały się po 24 ÷ 28-miesięcznym narażeniu szczurów na EP o stężeniu 723 mg/m³. Największe stężenia 1,2-epoksypropanu, na jakie narażano myszy przez 2 lata wynosiły 964 mg/m³. U badanych zwierząt obserwowano znaczny spadek masy ciała, zwiększenie odsetka zwierząt z objawami nieżyty nosa oraz znaczny wzrost przypadków metaplazji płaskonabłonkowej i ropnego zapalenia śluzówki nosa.

1,2-Epoksypropan działa mutagennie i genotoksycznie (zwiększa liczbę przypadków aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych).

Pod wpływem inhalacyjnego narażenia na 1,2-epoksypropan wzrasta ryzyko powstania nowotworów u zwierząt laboratoryjnych (głównie jamy nosowej, ale także nadnerczy i gruczołu sutkowego u samic).

1,2-Epoksypropan nie wpływa znacząco na rozrodczość samców i samic. Toksyczne działanie 1,2-epoksypropanu na płód (zniekształcenie żeber) uwidaczniało się po narażeniu ciężarnych szczurów na związek o bardzo dużych stężeniach (1200 mg/m³).

1,2-Epoksypropan bardzo szybko wchłania się przez płuca i równie szybko ulega dystrybucji i metabolizmowi. Tworzy wiązania kowalencyjne z DNA (głównie z guaniną). Biotransformacja EP przebiega dwiema drogami: przy udziale wątrobowej transferazy S-glutationowej do kwasu merkapturowego i/lub przez 1,2-propandiol do kwasu mlekowego i pirogronowego. Wydalanie metabolitów (96% wchłoniętej dawki) zachodzi głównie z moczem.

Mechanizm działania toksycznego jest związany z tworzeniem wiązań kowalencyjnych z DNA (głównie jamy nosowej), co może powodować zmiany zwyrodnieniowe i rozrost błony śluzowej nosa prowadzące do mutacji i powstawania nowotworów.

Dane o działaniu łącznym 1,2-epoksypropanu z innymi związkami są mało precyzyjne. Odnoszą się do narażenia ludzi w przemyśle chemicznym, w którym występowało narażenie na znaczną liczbę związków, również kancerogennych. Stwierdzono wtedy zwiększone ryzyko zgonów spowodowanych nowotworami różnego typu.

Wartości normatywów higienicznych (NDS) w poszczególnych państwach różnią się między sobą nawet 50-krotnie. Większość państw europejskich przyjęła za wartość NDS 1,2-epoksypropanu stężenie 12 mg/m³ (5 ppm) lub 50 mg/m³ (20 ppm). Podstawą proponowanej wartości NDS są obserwacje pochodzące z przewlekłych eksperymentów (28-miesięcznych). Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności wyliczono wartość NDS równą 9 mg/m³, którą autorzy dokumentacji proponują przyjąć w Polsce.

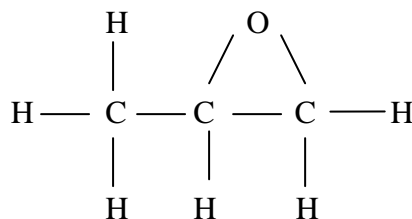
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,2-epoksypropanu (ACGIH 2003; The Merck...2001; HSDB 2004; IARC 1994; IPCS 1988; IUCLID 2000; Sax`s... 2000; Waechter i in. 2001):

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| – nazwa zwyczajowa | tlenek propylenu |
| – nazwa chemiczna CAS | metyloksiran |
| – nazwa chemiczna IUPAC | tlenek propylenu |
| – wzór sumaryczny | C ₃ H ₆ O |

– wzór strukturalny



– numer CAS	75-56-9
– numer UN/NA	1280
– numer RTECS	TZ 2975000
– numer WE	200-879-2
– synonimy:	epoksypropan, 1,2-epoksypropan, 2,3-epoksypropan, propenu tlenek, propylenu epoksyd, 1,2-propylenu tlenek, oksiran metylowy, tlenek metylo-etylenowy i metylo-oksacyklopropan.

Klasyfikacja 1,2-epoksypropanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674), numer indeksowy: 603-055-00-4; F⁺ – produkt skrajnie łatwo palny; R12 – produkt skrajnie łatwo palny; Rakotw. kat 2; R45 – może powodować raka; Mutat. Kat. 2; R46 – może powodować dziedziczne wady genetyczne; Xn – produkt szkodliwy; R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; Xi – produkt drażniący; R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2-epoksypropanu (ACGIH 2003; The Merck... 2001; HSDB 2004; IARC 1994; IPCS 1988; IUCLID 2000; Sax's... 2000; *Waechter* i in. 2001):

– wygląd i zapach	bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu, podobnym do alkoholu, eteru lub benzenu
– próg zapachu	20 mg/m ³ (IPCS 1988) 200 ppm (476 mg/m ³), (<i>Hine</i> i in. 1981; HSDB 2004)
– masa cząsteczkowa	58,08
– temperatura wrzenia	34,2 °C (ciśn. 760 mmHg; 1013 hPa)
– temperatura topnienia	-112 °C
– temperatura zapłonu	-37 °C (metoda tygła zamkniętego), (ACGIH 2003; <i>Waechter</i> i in. 2001) i < 29 °C (metoda tygła otwartego), (ACGIH 2003)
– temperatura samozapłonu	449 °C (IUCLID 2000; HSDB 2004)
– gęstość względna (masa właściwa) d ₄ ²⁰	0,83 (woda = 1, w temp. 20 °C)
– gęstość par	2,0 (powietrze = 1)
– prężność par	588 hPa (w temp. 20 °C); 706,4 ÷ 723,7 hPa (w temp. 25 °C); 1013 hPa (w temp. 34,1 °C); 1660 hPa (w temp. 49 °C); 5461,4 hPa (w temp. 88 °C)
– granice wybuchowości	2,1% obj. (dolna) i 38,5% obj. (górna) (ACGIH 2003; <i>Waechter</i> i in. 2001)
– współczynnik podziału oktanol/woda	log P = 0,03

– rozpuszczalność w wodzie	40,5% (w temp. 20 °C) i 59% (w temp. 25 °C), (HSDB 2004; <i>Waechter</i> i in. 2001)
– rozpuszczalność	rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych: alkoholu etylowym, eterze etylowym, acetonie, benzenie, tetrachloru węgla i heptanie
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm \approx 2,38 mg/m ³ i 1 mg/m ³ \approx 0,42 ppm (ACGIH 2003).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,2-Epoksypropan (EP, tlenek propylenu) nie występuje w środowisku jako produkt naturalny, może jednak pojawiać się w nim w wyniku działania człowieka. 1,2-Epoksypropan uwalnia się do atmosfery w czasie procesu jego produkcji, w trakcie spalania węglowodorów lub ze spalin samochodowych. W USA przemysłowa emisja 1,2-epoksypropanu do atmosfery w ciągu ostatnich lat została zmniejszona z 1600 t w 1987 r. do 500 t w 1991 r. (IARC 1994).

1,2-Epoksypropan otrzymuje się najczęściej metodą chlorohydrynową z propylenu i chloru. Chlorohydrynę propylenu przekształca się następnie (przy użyciu wodorotlenku wapniowego lub sodowego) do tlenku propylenu (1,2-epoksypropanu). Inną metodą (rzadziej stosowaną) otrzymywania 1,2-epoksypropanu jest pośrednia oksydacja propylenu z wykorzystaniem organicznego nadtlenu lub nadtlenu wodoru. W obu tych metodach powstają duże ilości produktów ubocznych (ACGIH 2003). Istnieje także metoda produkcji 1,2-epoksypropanu, w której (w wyniku utleniania propylenu) powstaje również styren (IARC 1985).

1,2-Epoksypropan jest związkiem stosowanym jako produkt pośredni w syntezie glikoli propylenowych i eterów propylenoglikolowych. Duże ilości EP wykorzystuje się przy produkcji poliestrów, polioli, które są stosowane do wytwarzania poliuretanów. W 1993 r. w USA ponad 65% wyprodukowanego 1,2-epoksypropanu wykorzystano do produkcji pianki poliuretanowej. Znaczne ilości (25%) posłużyły do wytworzenia glikoli propylenowych, z których otrzymuje się m.in. żywice poliestrowe (IARC 1994; ACGIH 2003; HSDB 2004; *The Merck...* 2001; *Waechter* i in. 2001).

1,2-Epoksypropan jest wykorzystywany w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym (jako fumigant do konserwacji żywności, głównie owoców oraz do produkcji zmodyfikowanej skrobi) i w przemyśle kosmetycznym (ACGIH 2003).

Światowa produkcja EP jest znaczna. W 1991 r. produkowano go w 7 państwach świata, w tym w USA około 1,5 mln ton, a w Polsce 20 tys. t (IARC 1994). W 1997 r. światowa produkcja 1,2-epoksypropanu wynosiła 4,1 mln t, zaś w Zakładach Chemicznych „Rokita” S.A. w Brzegu Dolnym wyprodukowano 25 330 t (ACGIH 2003; *Wnuk* i in. 1999).

Zawodowe narażenie ludzi na EP występuje w przemyśle chemicznym (przy produkcji propylenu i jego pochodnych), spożywczym i w placówkach służby zdrowia w czasie sterylizacji narzędzi chirurgicznych.

Według danych NIOSH (NOES Survey 1981-1983) w USA na 1,2-epoksypropan było narażonych ponad 420 000 ludzi, w tym prawie 320 000 kobiet (głównie w służbie zdrowia), (*Pedersen* i in. 2001). W zakładach chemicznych w Szwecji w trak-

cie produkcji 1,2-epoksypropanu metodą chlorohydrynową notowano w powietrzu stężenia wynoszące średnio $10 \div 25 \text{ mg/m}^3$, ale maksymalnie (chwilowo) dochodziły one do $125 \div 150 \text{ mg/m}^3$ (IARC 1994). W 1979 r. w USA pracownicy byli narażeni na EP o stężeniach $0,5 \div 5 \text{ mg/m}^3$, a stężenia chwilowe dochodziły do $59 \div 9000 \text{ mg/m}^3$ (IARC 1985).

Z informacji uzyskanych w wojewódzkich stacjach sanitarno-epidemiologicznych wynika, że około 200 osób pracuje w Polsce w warunkach narażenia na EP. Większość z nich (176 osób) to pracownicy Zakładów Chemicznych „Rokita” S.A. w Brzegu Dolnym. Stężenia, jakie notowano w czasie pomiarów w miejscu pracy (w latach 1991-1998), wynosiły od 0 do $7,4 \text{ mg/m}^3$ (przy produkcji polieterów). W jednym przypadku stężenie wyniosło około 15 mg/m^3 . Narażenie na 1,2-epoksypropan stwierdzono również u 6 osób – pracowników jednego ze szpitali w Krakowie, gdzie około 7 l tego związku rocznie stosowano do sterylizacji. 1,2-Epoksypropan stosowano także jako dodatek poprawiający jakość chlorku allilu w Zakładach Chemicznych ZACHEM w Bydgoszczy. W 1997 r. zużyto około 4 t związku. Hermetyczną instalację obsługiwały 2 osoby. EP jest używany w pracach badawczych wykonywanych w Centrum Chemii Polimerów PAN w Zabrze i na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej (Wnuk i in. 1999).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

1,2-Epoksypropan w zatruciu ostrym wykazuje działanie drażniące i układowe. Powoduje silne podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa, dróg oddechowych i skóry. U zatrutych obserwowano także: bóle głowy, nudności, wymioty, sinicę i utratę przytomności. Kilka dni po narażeniu może wystąpić obrzęk płuc (HSDB 2004; Handbook... 1969). Narażenie na EP o dużych stężeniach powoduje wystąpienie objawów działania neurotoksycznego: zaburzenia koordynacji ruchowej, osłabienie czynności motorycznych, ataksję i depresję ośrodkowego układu nerwowego (HSDB 2004).

Narażenie inhalacyjne człowieka na 1,2-epoksypropan o stężeniu 3570 mg/m^3 (1500 ppm) przez 10 min wywołało początkowo objawy podrażnienia oczu i dróg oddechowych oraz ból głowy, ogólne osłabienie, biegunkę i wymioty. Po 2 h wystąpiła sinica i utrata przytomności. Po podaniu tlenu i leków przeciwhistaminowych tętno i ciśnienie tętnicze powróciło do normy po 2 h, a po 24 h ustąpiły inne objawy (Gossetlin i in. 1984).

1,2-Epoksypropan w kontakcie ze skórą powoduje podrażnienie, a nawet powstawanie pęcherzy i oparzeń. Roztwory rozcieńczone (poniżej 10%) działają silniej drażniąco niż stężone (International... 1983). Zanotowano także trzy przypadki silnie drażniącego działania EP na rogówkę – w wyniku bezpośredniego kontaktu oka z ciepłym roztworem stwierdzono poparzenia rogówki (McLaughlin 1946).

EP może wywoływać też objawy alergiczne. Jensen (1981) opisał dwa przypadki zapalenia skóry po narażeniu na 1-procentowy roztwór 1,2-epoksypropanu w 70-procentowym alkoholu izopropylowym. U obu pacjentów test płatkowy potwierdził reakcję alergiczną. Kontaktowe zapalenie skóry na rękach zaobserwowano u laborantki narażonej na stężone roztwory 1,2-epoksypropanu (powyżej 50%) w pracowni mikroskopii elektronowej (van Ketel 1979). Zapalenie skóry obu rąk stwierdzono również u pracownicy innego laboratorium, gdzie EP stosowano w trakcie przygotowywania preparatów histopatologicznych (Steinkraus, Hausen 1994).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Danych na temat zatruc przewlekłych ludzi czystym 1,2-epoksypropanem nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie. Wszystkie doniesienia o narażeniu przewlekłym dotyczą narażenia złożonego na EP i wiele innych związków stosowanych w produkcji.

Badania epidemiologiczne

W dostępnej literaturze nie ma danych epidemiologicznych dotyczących zawodowego narażenia ludzi na sam 1,2-epoksypropan.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

1,2-Epoksypropan jest związkiem o umiarkowanej toksyczności ostrej. Według dostępnych danych zawartych w tabeli 1. medialna dawka śmiertelna (DL_{50}) dla EP po podaniu dożołądkowym szczurom waha się od 380 do 1140 mg/kg. Zgodnie więc z klasyfikacją Unii Europejskiej związek ten należy do substancji szkodliwych. Na umiarkowaną toksyczność wskazują także wartości medialnego stężenia śmiertelnego (CL_{50}), które wynosiły dla myszy 4141 mg/m^3 , a dla szczurów – 9486 mg/m^3 (tab. 1).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń letalnych 1,2-epoksypropanu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL_{50} , mg/kg	Wartość CL_{50} , mg/m^3	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	380	9486 (4000 ppm)	Sax's... 2000; HSDB 2004; RTECS 2004
		520		IUCLID 2000
		772		IUCLID 2000
		946		IUCLID 2000
		1140		IUCLID 2000; The Merck 2001
Szczur	dootrzewnowa	150	Sax's... 2000; HSDB 2004; RTECS 2004	
Szczur	inhalacyjna (4 h)		IUCLID 2000; <i>Waechter</i> i in. 2001; HSDB 2004	
Mysz	dożołądkowa	440	Sax's... 2000; RTECS 2004	
		630	IUCLID 2000	
		760	IUCLID 2000	
Mysz	dootrzewnowa	175	Sax's... 2000; HSDB 2004; RTECS 2004	
		473	IUCLID 2000	

cd. tab. 1.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg	Wartość CL ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Mysz	inhalacyjna (4 h)		4141 (1740 ppm)	Sax's... 2000; HSDB 2004; RTECS 2004; IUCLID 2000; <i>Waechter</i> i in. 2001
Świnka morska	dożołądkowa	660		Sax's... 2000; HSDB 2004; RTECS 2004; IUCLID 2000
		690		<i>Waechter</i> i in. 2001; IUCLID 2000; HSDB 2004
Świnka morska	dermalna	7168		IUCLID 2000
Królik	dermalna	1245		Sax's... 2000; HSDB 2004; IUCLID 2000
		1300		<i>Waechter</i> i in. 2001

1,2-Epoksyproman o najmniejszym stężeniu, po którym stwierdzano padnięcia zwierząt po 4 h inhalacyjnego narażenia, to 5250 mg/m³ dla szczurów oraz 900 mg/m³ dla myszy (*Jacobson* i in. 1956; *Rowe* i in. 1956).

U zwierząt (szczury, myszy, świnki morskie i psy) poddanych jednorazowemu narażeniu inhalacyjnemu o dużych stężeniach (3230 ÷ 38000 mg/m³) obserwowano głównie objawy związane z działaniem drażniącym związku (podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa oraz górnych dróg oddechowych i zwiększenie wydzieliny z nosa, objawy duszności, utrudniony, skrócony oddech), a także depresję ośrodkowego układu nerwowego. Na podstawie wyników badań histopatologicznych zwierząt, które padły, stwierdzono przekrwienie i krwawe wybroczyny w błonie śluzowej tchawicy i płuc oraz obrzęk płuc (*Rowe* i in. 1956; *Jacobson* i in. 1956). Przeprowadzone badania wykazały, że gatunkiem najbardziej wrażliwym na toksyczne działanie 1,2-epoksypromanu jest pies, a następnie w kolejności mysz, szczur i świnka morska (*Waechter* i in. 2001).

Toksyczność podprzewlekła

Po 2-tygodniowym inhalacyjnym narażeniu szczurów (6 h/dz., 5 dni/tyg.) na 1,2-epoksyproman o stężeniach: 110; 230; 460; 1150 lub 3400 mg/m³ oraz myszy o stężeniach: 50; 110; 230; 460 lub 1150 mg/m³ nie stwierdzono poważnych skutków działania toksycznego (tab. 2). Po narażeniu na związek o największym stężeniu u obu gatunków stwierdzono zmniejszenie aktywności. U szczurów obserwowano zaburzenia koordynacji ruchowej i biegunki, a u myszy – duszność i oddech Kussmala (NTP 1985).

W 4-tygodniowym eksperymencie inhalacyjnym oceniano wpływ 1,2-epoksypromanu na proliferację komórek nabłonkowych nosa oraz zwyrodnienie nabłonka węchowego u szczurów (*Eldridge* i in. 1995), (tab. 2). Skutki te badano po narażeniu zwierząt (6 h/dz., 5 dni/tyg.) na 1,2-epoksyproman o stężeniach: 24; 48; 120; 360 lub 1250 mg/m³. Istotnie statystycznie rozrost komórek nabłonka nosa i zwyrodnienie nabłonka węchowego obserwowano u szczurów po narażeniu na 1,2-epoksyproman o stężeniach 360 i 1250 mg/m³. Autorzy tego doświadczenia przyjęli za wartość NOAEL 1,2-epoksypromanu stężenie 120 mg/m³.

Tabela 2.

Skutki podprzewlekłego działania 1,2-epoksypropanu na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczur	110 230 460 1150 3400	2 tygodnie (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	bez skutków zaburzenia koordynacji ruchowej, biegunki	NTP 1985
Szczur	24 (10) 48 (20) 120 (50) 360 (150) 1250 (525)	4 tygodnie (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	bez zmian wartość NOAEL = 120 mg/m ³ rozrost komórek nabłonkowych nosa i zwyrodnienie nabłonka węchowego	<i>Eldridge</i> i in. 1995
Szczur	1035 (435) 2070 (870) 4141 (1740)	30 dni (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	martwica nabłonka układu oddechowego, owrzodzenie, ostre zapalenie i nieżyt nosa szczury padły po 8 dniach narażenia	<i>Sellakumar</i> i in. 1987
Szczur	3570 (1500)	7 tygodni (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	objawy działania neurotoksycznego: ataksja kończyn tylnych, bez zaniku mięśni, zmiany histopatologiczne w rdzeniu kręgowym i w nerwach kończyn tylnych	<i>Ohnishi</i> i in. 1988; <i>Ohnishi, Murai</i> 1993
Szczur	75 (31) 182 301 (125) 363 602 (250) 726 1205 (500) 1452	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	bez zmian spadek masy ciała szczurów spadek masy ciała szczurów, zapalenie płuc spadek masy ciała szczurów, zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe nabłonka nosa	NTP 1985 <i>Reuzel, Kuper</i> 1981 NTP 1985 <i>Reuzel, Kuper</i> 1981 NTP 1985 <i>Reuzel, Kuper</i> 1981 NTP 1985
Szczur	242 726	24 tygodnie (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	zmiany w nerwie kulszowym, piszczelowym i oun, niezależne od stężenia zmiany w zachowaniu zwierząt (testy behawioralne)	<i>Young</i> i in. 1985

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz	50 110 230 460 1150	2 tygodnie (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	bez zmian duszność i oddech Kussmala duszność i oddech Kussmala, padnięcia zwierząt	NTP 1985
Mysz	75 (31) 152 (63) 301 (125) 602 (250) 1205 (500)	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	bez zmian spadek masy ciała szczurów	NTP 1985
Podanie dożołądkowe				
Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg	Liczba dawek	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	100 200 300	18 18 18	bez zmian niewielki spadek masy ciała, podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego, nie- znaczne uszkodzenie wątroby	Rowe i in. 1956

W 30-dniowym, inhalacyjnym narażeniu szczurów (6 h/dz., 5 dni/tyg.) na EP o stężeniach 1035 mg/m³ lub 2070 mg/m³ wystąpiła martwica nabłonka układu oddechowego, owrzodzenia oraz ostre zapalenie i nieżyt nosa. Narażenie na związek o stężeniu 4141 mg/m³ szczury przeżyły tylko przez 8 dni (*Sellakumar* i in. 1987).

W 7-tygodniowym, inhalacyjnym narażeniu szczurów (6 h/dz., 5 dni/tyg.) na EP o stężeniu 3570 mg/m³ obserwowano objawy działania neurotoksycznego. Stwierdzono ataksję kończyn tylnych (bez zaniku mięśni), zaś na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono ośrodkowo-obwodową aksonopatię dystalną (*Ohnishi* i in. 1988; *Ohnishi, Murai* 1993).

1,2-Epoksypropan podawano także szczurom dożołądkowo (18 dawek w ciągu 24 dni). Po podaniu związku w dawkach 100 lub 200 mg/kg/dzień nie zanotowano efektów toksycznych, zaś po dawce 300 mg/kg/dzień stwierdzono niewielki spadek masy ciała, podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz nieznaczne uszkodzenie wątroby (*Rowe* i in. 1956).

Inhalacyjne, 13-tygodniowe narażenie (6 h/dz., 5 dni/tyg.) szczurów i myszy na 1,2-epoksypropan o stężeniach 75 ÷ 363 mg/m³ nie powodowało niekorzystnych skutków (*Reuzel, Kuper* 1981; NTP 1985). Po narażeniu na związek o stężeniu 726 mg/m³ zaobserwowano zmniejszenie masy ciała szczurów, a o stężeniu 1205 mg/m³ dodatkowo zapalenie płuc. Po narażeniu zwierząt na EP o stężeniu 1452 mg/m³ zanotowano zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe nabłonka nosa (*Reuzel, Kuper* 1981).

Po 24-tygodniowym narażeniu szczurów (6 h/dz., 5 dni/tyg.) na 1,2-epoksypropan o stężeniach 242 lub 726 mg/m³ zaobserwowano zmiany w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Stwierdzono u zwierząt – niezależnie od wielkości

dawki związku – zaburzenia behawioralne oraz zmiany makroskopowe i mikroskopowe w układzie nerwowym, głównie w nerwie kulszowym i piszczelowym (Young i in. 1985).

Toksyczność przewlekła

Ocenę przewlekłego działania 1,2-epoksypropanu przeprowadzono na kilku gatunkach zwierząt (szczury, myszy, króliki, świnki morskie i małpy), a wyniki tych badań zebrano w tabeli 3.

Narażenie królików i małp na 1,2-epoksypropan przez 7 miesięcy o stężeniach $242 \div 1101 \text{ mg/m}^3$ nie powodowało żadnych zmian, natomiast u szczurów narażonych na EP o stężeniu 1101 mg/m^3 stwierdzono niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców, podrażnienie błony śluzowej oczu i dróg oddechowych oraz zwiększenie liczby padłych zwierząt spowodowane zapaleniem płuc. Samce świnki morskiej narażone na 1,2-epoksypropan o stężeniach 242 lub 470 mg/m^3 przez 6 miesięcy nie wykazywały żadnych objawów toksycznych, zaś u samic zanotowano wzrost masy płuc, natomiast po narażeniu na związek o największym stężeniu (1101 mg/m^3) wystąpiły u świnek morskich obu płci objawy działania drażniącego na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych, obrzęk płuc oraz wystąpienie krwawych wybroczyn i krwotoków w płucach (Rowe i in. 1956).

Tabela 3.

Skutki przewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt na 1,2-epoksypropan

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m^3 (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	242 (102) 470 (195) 1101 (457)	198 dni (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	bez zmian podrażnienie błony śluzowej oczu i dróg oddechowych, wzrost liczby padnięć z powodu zapalenia płuc, niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców	Rowe i in. 1956
Szczur	241 (100)	104 tyg. (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	zmiany zapalne błony śluzowej nosa, tchawicy, płuc i ucha środkowego; padnięcia zwierząt 54% (w grupie kontrolnej 50%)	Lynch i in. 1984a
Szczur	482 (200) 723 (300)	103 tyg. (6 h/dz., 5 dni/tyg.) 104 tyg. (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	nieżyt nosa u 26% szczurów (w grupie kontrolnej 12%) zmiany zapalne błony śluzowej nosa, tchawicy, płuc i ucha środkowego, znaczny rozrost nabłonka błony śluzowej nosa. Padnięcia zwierząt 65% (w grupie kontrolnej 50%)	NTP 1985; Dahlquist, Fregert 1979 Lynch i in. 1984a

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	964 (400)	103 tyg. (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	znaczny spadek masy ciała szczurów, u 76% samców i 48% samic ropne zapalenie śluzówki nosa, znaczny wzrost liczby przypadków metaplazji płaskonabłonkowej i rozrost nabłonka błony śluzowej nosa i komórek kupkowych, nieżył nosa u 61% szczurów	NTP 1985; <i>Dahlquist, Fegert</i> 1979
	72 (30) 241 (100) 723 (300)	28 mies. (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe błony śluzowej nosa spadek masy ciała szczurów po 1. roku narażenia, w 2. roku adaptacja i powrót do normy; zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe błony śluzowej nosa	<i>Kuper</i> i in. 1988
	Mysz	482 (200) 964 (400)	103 tyg. (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	nieżył nosa u 28% myszy znaczny spadek masy ciała, zmniejszenie przeżywalności myszy; u 76% samców i 36% samic stany zapalne śluzówki nosa, zwyrodnienie i martwica nabłonka, nieżył nosa u 56% zwierząt
Królik		242 (102) 470 (195) 1101 (457)	218 dni (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	bez zmian
Świnka morska	242 (102) 470 (195)	183 dni (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	bez zmian wzrost masy płuc u samic, bez zmian u samców	<i>Rowe</i> i in. 1956
	1101 (457)		działanie drażniące na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych, zmiany histopatologiczne w płucach: krwawe wybroczyny i krwotoki w płucach, obrzęk płuc	
Małpa	242 (102) 470 (195) 1101 (457)	218 dni (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	bez zmian	<i>Rowe</i> i in. 1956

Po 2-letnim (103 ÷ 104 tygodnie) narażeniu inhalacyjnym szczurów i myszy na 1,2-epoksypropan o stężeniach 241 ÷ 964 mg/m³ obserwowano zmiany w obrębie układu oddechowego. U szczurów narażonych na EP o stężeniu 241 mg/m³ stwierdzono zmiany zapalne błony śluzowej nosa, tchawicy, płuc i ucha środkowego, a o stężeniu 482 mg/m³ – nieżył nosa u myszy i szczurów. Po narażeniu szczurów na 1,2-epoksypropan o stężeniu 723 mg/m³ zanotowano ponadto rozrost błony śluzowej nosa. Narażenie myszy i szczurów przez 2 lata na EP o stężeniu największym (964 mg/m³) powodowało dodatkowo znaczne zmniejszenie masy ciała zwierząt, zmniejszenie przeżywalności myszy i ropne zapalenie śluzówki nosa, wzrost przypadków metaplazji płaskonabłonkowej i rozrost komórek kupkowych u szczurów (NTP 1985; *Dahlquist, Fegert* 1979; *Lynch* i in. 1984a).

W innym doświadczeniu, w którym narażono szczury na 1,2-epoksypropan przez 28 miesięcy o stężeniach 72 lub 241 mg/m³, zaobserwowano zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe błony śluzowej nosa. Po narażeniu zwierząt na EP o stężeniu 723 mg/m³ stwierdzono ponadto spadek masy ciała szczurów po pierwszym roku narażenia, który ustępował w wyniku adaptacji w drugim roku narażenia (Kuper i in. 1988).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Aktywność mutageną 1,2-epoksypropanu badano na szczepach testowych *Salmonella typhimurium*: TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 oraz *Escherichia coli* WP₂ i *Escherichia coli* WP₂ uvrA z dodatkiem lub bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura. Dokładne wyniki badań przedstawiono w tabeli 4. EP powodował mutacje powrotne obserwowane po zastosowaniu go (bez aktywacji) o stężeniach: od 10 µg/ml u *Salmonella typhimurium* TA 1535 i 30 µg/ml u *Salmonella typhimurium* TA 100 oraz od 20 µg/ml u *Escherichia coli*. U szczepów *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 1537 i TA 1538 nie zaobserwowano występowania mutacji powrotnych. Mutacje postępowe stwierdzono w testach bakteryjnych na *Klesbiella pneumoniae*.

Tabela 4.

Wyniki badań działania mutagennego 1,2-epoksypropanu

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/ szczep/typ	Stężenia EP, µg/ml (in vitro)	Wynik		Piśmiennictwo
				- S9	+ S9	
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 100	30	+	0	Djurić i in. 1986
			50	+	+	Bootman i in. 1979
			58	-	0	Hemminki, Falck 1979
			145	+	0	Pfeiffer, Dunkelberg 1980
			174	+	0	Agurell i in. 1991
			200	+	0	Yamaguchi 1982
			1667	+	+	Canter i in. 1986
			5000	-	-	Zeiger i in. 1988
			<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535	10	+	0
		50		+	+	Bootman i in. 1979
		145		+	0	Pfeiffer, Dunkelberg 1980
		174		+	0	Agurell i in. 1991
		833		-	+	Zeiger i in. 1988
		1667		+	+	Canter i in. 1986
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1537	350	-	-	Bootman i in. 1979
2900	-		0	Pfeiffer, Dunkelberg 1980		
5000	-		-	Zeiger i in. 1988		

cd. tab. 4.

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/ szczep/typ	Stężenia EP, µg/ml (in vitro)	Wynik		Piśmiennictwo
				- S9	+ S9	
Mutacje postępowe	drożdże	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1538	50	-	-	Bootman i in. 1979
			1000	-	-	Dean i in. 1985
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98	350	-	-	Bootman i in. 1979
			2900	-	0	Pfeiffer, Dunkelberg 1980
			5000	-	-	Zeiger i in. 1988
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 97	brak danych	+	+	Canter i in. 1986
			5000	-	-	Zeiger i in. 1988
		<i>Escherichia coli</i> WP ₂ uvrA	20	+	+	Dean i in. 1985
			58	-	0	Hemminki, Falck 1979
		<i>Escherichia coli</i> WP ₂	20	+	-	Dean i in. 1985
			350	+	+	Bootman i in. 1979
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	+	0	Voogd i in. 1981
		Mutacje powrotne		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1740	+
Konwersja genowa			1740	+	0	
Mutacje postępowe	drożdże	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	174	+	+	Migliore i in. 1982
Mutacje powrotne	grzyby	<i>Neurospora crassa</i>	29000	+	0	Kølmark, Giles 1955

Objaśnienia: - wynik ujemny; + wynik dodatni; 0 - brak danych; (-S9) - brak aktywacji (brak dodatku frakcji S9 wątroby szczura) i (+S9) - aktywacja (dodanie frakcji S9 wątroby szczura).

Aktywność mutagenną 1,2-epoksypropanu zanotowano także u drożdży oraz u grzybów pierwotnych.

Zdolność EP do wywoływania wzrostu częstości występowania aberracji chromosomowych (o stężeniach od 1,8 µg/ml) i wymiany chromatyd siostrzanych (o stężeniach od 5 µg/ml) zaobserwowano w badaniach w warunkach in vitro z wykorzystaniem m.in. hodowli hepatocytów szczurzych, komórek jajnika chomika chińskiego oraz limfocytów ludzkich (tab. 5). Przerwanie pojedynczej nici DNA w hepatocytach szczurów zanotowano po zastosowaniu EP o stężeniach od 1,74 µg/ml (Sina i in. 1983).

Zwiększenie częstości występowania aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych zanotowano także w testach in vivo. Zmiany te stwierdzono w komórkach szpiku kostnego myszy po jednorazowym, dootrzewnym podaniu EP w dawce 100 mg/kg (Farooqi i in. 1993). Przewlekłe (2-letnie) narażenie inhalacyjne małp na 1,2-epoksypropan o stężeniach 238 lub 714 mg/m³ takiego skutku nie wywołało (Lynch i in. 1984b).

Tabela 5.

Wyniki badań genotoksyczności 1,2-epoksypropanu w warunkach *in vitro* i *in vivo*

Badania w warunkach <i>in vitro</i>						
Gatunek zwierząt	Rodzaj testu	Komórki	Stężenia EP, µg/ml	Wynik		Piśmiennictwo
				- S9	+ S9	
Szczur	aberracje chromosomowe	komórki wątroby <i>in vitro</i>	25	+	0	<i>Dean</i> i in. 1985
				25	+	0
Chomik chiński		komórki jajnika <i>in vitro</i>	160	(+)	+	<i>Gulati</i> i in. 1989
Człowiek		limfocyty <i>in vitro</i>	1,85	+	0	<i>Bootman</i> i in. 1979
Chomik chiński	wymiana chromatyd siostrzanych	komórki jajnika <i>in vitro</i>	5	+	+	<i>Gulati</i> i in. 1989
Szczur		komórki wątroby <i>in vitro</i>	50	+	0	<i>Dean, Hodson-Walker</i> 1979
Chomik chiński		komórki V79 <i>in vitro</i>	290	+	0	<i>von der Hude</i> i in. 1991; 1992
Człowiek		limfocyty <i>in vitro</i>	145	+	0	<i>Agurell</i> i in. 1991
Szczur	przerwanie pojedynczej nici DNA	hepatocyty <i>in vitro</i>	1,74	+	0	<i>Sina</i> i in. 1983
Badania w warunkach <i>in vivo</i>						
Gatunek	Komórki	Stężenia EP, mg/kg (ppm)	Wynik	Piśmiennictwo		
<i>Drosophila melanogaster</i>		1,5 (inhal. 24 h)	+	<i>Hardin</i> i in. 1983		
Mysz	komórki szpiku kostnego <i>in vivo</i>	100 – 1 · i.p.	+	<i>Farooqi</i> i in. 1993		
		30 – 5 · i.p.	+			
		450 – 5 · i.p.	+			
Małpa	limfocyty <i>in vivo</i>	(100 ÷ 300 – inhal. 7 h/dz., 5 dni/tydz. 2 lata)	–	<i>Lynch</i> i in. 1984b		
Mysz	komórki szpiku kostnego <i>in vivo</i>	100 – 1 · i.p.	+	<i>Farooqi</i> i in. 1993		
		30 – 5 · i.p.	+			
		450 – 5 · i.p.	+			

cd. tab. 5.

Gatunek	Komórki	Stężenia EP, mg/kg	Wynik	Piśmiennictwo
Badania in vivo				
Małpa	limfocyty in vivo	(100 – inhal. 7 h/dz., 5 dni/tydz., 2 lata) (300 – inhal. 7 h/dz., 5 dni/tydz., 2 lata)	– –	<i>Lynch</i> i in. 1984b
Mysz	in vivo	50 – 14 · p.o. 250 – 14 · p.o.	– –	<i>Bootman</i> i in. 1979
Szczur	in vivo	29 (inhal., 7 h/dz., 5 dni)	–	<i>Hardin</i> i in. 1983
Szczur	in vivo	3 (inhal., 2h)	+	<i>Snyder, Solomon</i> 1993
Mysz, szczur, pies	hemoglobina in vivo	3 (1 · i.p., i.v. lub inhal. 5 h)	+	<i>Sagerbäck</i> i in. 1994
Mysz	białko in vivo	4 – 1 · i.p.	+	<i>Svensson</i> i in. 1991
Mysz	in vivo	6 – 1 · i.p.	+	<i>Svensson</i> i in. 1991
człowiek	hemoglobina in vivo	brak danych	+	<i>Pero</i> i in. 1985
Mysz	komórki szpiku kostnego in vivo	75 – 2 · i.p. 100 – 2 · i.p. 100 – 2 · p.o. 150 – 2 · i.p. 250 – 2 · p.o. 300 – 2 · i.p. 500 – 2 · p.o.	– + – – – + –	<i>Bootman</i> i in. 1979 <i>Farooqi</i> i in. 1993 <i>Bootman</i> i in. 1979

Objaśnienia: – wynik ujemny; + wynik dodatni; 0 – brak danych; (-S9) – brak aktywacji (brak dodatku frakcji S9 wątroby szczura); (+S9) – aktywacja (dodanie frakcji S9 wątroby szczura).

W warunkach in vivo EP podawany dożołądkowo i dożylnie szczurom i myszom nie indukował wzrostu częstości występowania dominujących mutacji letalnych (*Bootman* i in. 1979; *Hardin* i in. 1983), zaś po inhalacyjnym narażeniu *Drosophila melanogaster* powodował wzrost przypadków recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią (*Hardin* i in. 1983).

Na podstawie przedstawionych w tabeli 5. wyników badań można stwierdzić, że 1,2-epoksypropan tworzy wiązania kowalencyjne z DNA szczurów, myszy, psów i człowieka narażanych jednorazowo, inhalacyjnie, dootrzewnowo i dożylnie.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze 1,2-epoksypropanu badano na różnych szczepach szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie, dożołądkowo lub podskórnym (tab. 6. i 7.). Po krótkotrwałym, 30-dniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów na EP o stężeniu 2062 mg/m³ (870 ppm) zanotowano 2 przypadki gruczolaka płuc (*Sellakumar* i in. 1987).

Narażenie 2-letnie na 1,2-epoksypropan o stężeniach 238 ÷ 948 mg/m³ powodowało powstawanie guzów chromochłonnych nadnerczy, gruczolaków nosa, gruczolakobrodawczaków nosa u obu płci oraz gruczolaków i raków tarczycy u samic (NTP 1985; Lynch i in. 1984a).

Po narażeniu szczurów na 1,2-epoksypropan o stężeniach 72 ÷ 714 mg/m³ przez 28 miesięcy stwierdzono wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa, raki płaskonabłonkowe nosa oraz szkliwiaka włókniakomięsakowego, raka krtani, płuc lub tchawicy u samców. U samic zanotowano wzrost przypadków nowotworów gruczołów sutkowych: cewkowo-brodawkowatych raków gruczołowych i gruczolakoraków (Kuper i in. 1988).

U myszy narażanych przez 103 tygodnie na 1,2-epoksypropan o stężeniu 948 mg/m³ (400 ppm) wystąpiły naczyniaki i mięsakonaczyniaki nosa u obu płci. U samców stwierdzono przypadek raka płaskonabłonkowego i brodawczaka nosa, zaś u samic – gruczolakoraki nosa (NTP 1985; Renne i in. 1986).

Tabela 6.

Ocena działania rakotwórczego 1,2-epoksypropanu po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur ♂, Sprague-Dawley (50)	1031 (435)	30 dni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	brak nowotworów nosa i układu oddechowego, przeżywalność zwierząt: 655 dni (grupa kontrolna: 613)	Sellakumar i in. 1987
	2062 (870)		2 przypadki gruczolaka płuc, brak nowotworów nosa, 12 przypadków płaskonabłonkowej metaplazji błony śluzowej nosa (grupa kontrolna: 9), średnia przeżywalność zwierząt: 635 dni (grupa kontrolna: 613 dni)	
	4124 (1740)	8 dni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	brak nowotworów nosa, 10 przypadków spontanicznej metaplazji (grupa kontrolna: 9), średnia przeżywalność zwierząt: 519 dni (grupa kontrolna: 613)	
Szczur ♂♀, Fischer 344/N (50)	478 (200)	103 tyg. (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	gruczolaki i raki tarczycy u samic: 2/35 ^a (grupa kontrolna: 2/45)	NTP 1985; Renne i in. 1986
	948 (400)		gruczolakobrodawczaki nosa: 2/50 ^a u samców i 3/50 ^a u samic; gruczolaki i raki tarczycy u samic: 7/37 ^a (grupa kontrolna: 2/45), zależny od dawki wzrost przypadków metaplazji i hiperplazji błony śluzowej nosa i gruczołów śluzowych oraz zapalenia błony śluzowej	

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur ♂, Fischer 344 (80)	238 (100) 714 (300)	104 tyg. (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	guzy chromochłonne nadnerczy: 25/78 ^a (grupa kontrolna 8/78) 2 przypadki gruczolaków nosa, guzy chromochłonne nadnerczy: 22/80 ^a (grupa kontrolna: 8/78)	<i>Lynch</i> i in. 1984a
Szczur ♂♀, Wistar (100)	72 (30) 238 (100) 714 (300)	124 tyg. (samce), 123 tyg. (samice) (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa; 1 przypadek szkliwiaka włókniakomięsakowego nosa u samców, 1 przypadek raka płaskonabłonkowego nosa; u samic: wzrost przypadków nowotworów sutkowych: cewkowo-brodawkowate raki gruczolowe: 30/71 (grupa kontrolna: 32/69) oraz gruczolakoraki: 6/71 (grupa kontrolna: 3/69). Stężenie 72 mg/m ³ przyjęto za wartość LOAEL wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa; u samic: wzrost przypadków nowotworów sutkowych: cewkowo-brodawkowate raki gruczolowe: 39/69 (grupa kontrolna: 32/69) oraz gruczolakoraki: 5/69 (grupa kontrolna: 3/69) wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa; 1 przypadek raka płaskonabłonkowego nosa, 4 przypadki raka krtani, płuc lub tchawicy u samców; u samic: wzrost przypadków nowotworów sutkowych: cewkowo-brodawkowate raki gruczolowe: 47/70 ^a (grupa kontrolna: 32/69) oraz gruczolakoraki: 8/70 ^a (grupa kontrolna: 3/69)	<i>Kuper</i> i in. 1988; <i>Nilsson</i> i in. 1991
Mysz ♂♀, B6C3F1 (50)	478 (200) 948 (400)	103 tyg. (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	przeżywalność: samce 34/50 (grupa kontrolna: 42/50), samice 29/50 (grupa kontrolna 38/50), nieżyt nosa, zwyrodnienie i martwica błony śluzowej nosa przeżywalność: samce 29/50 ^a (grupa kontrolna: 42/50), samice 10/50 ^a (grupa kontrolna 38/50), nieżyt nosa, zwyrodnienie i martwica błony śluzowej nosa; u samców: 1 przypadek raka płaskonabłonkowego, 1 przypadek brodawczaka nosa, 10 ^a naczynek i 5 ^a mięsakonaczynek nosa; u samic: 2 przypadki gruczolakoraków nosa, 5 ^a przypadków naczynek i 2 mięsaków naczyń nosa	NTP 1985; <i>Renne</i> i in. 1986

^a – wyniki istotne statystycznie.

Po dożoładkowym podawaniu szczurom EP (w dawkach 15 lub 60 mg/kg) przez 109,5 tygodnia zanotowano zależny od dawki wzrost przypadków nowotworów przedżoładka, głównie raków płaskonabłonkowych i brodawczaków. Stwierdzono także rozrost i rogowacenie przedżoładka oraz gruczolakoraka części gruczołowej żoładka (*Dunkelberg* 1982).

Podawanie podskórne 1,2-epoksypropanu myszom i szczurom przez odpowiednio: 95 tygodni i 325 dni powodowało powstawanie mięsaków w miejscu podania (*Walpole* 1958; *Dunkelberg* 1979; 1981).

Z przedstawionych badań dotyczących działania rakotwórczego 1,2-epoksypropanu wynika, że związek ten powoduje powstawanie nowotworów związanych z drogą narażenia: po narażeniu inhalacyjnym zwierząt obserwowano nowotwory nosa, po podaniu dożoładkowym – nowotwory przedżoładka u szczurów, zaś po podaniu podskórnym – mięsaki w miejscu podania (tab. 6 i 7).

Tabela 7.

Ocena działania rakotwórczego 1,2-epoksypropanu po jego dożoładkowym i podskórnym podaniu zwierzętom laboratoryjnym

Gatunek zwierząt (liczba zwierząt)	Dawka, mg/kg		Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
	dzienna	całkowita			
Podanie dożoładkowe					
Sprague-Dawley, (50)	15	2714	109,5 tyg. (2 razy w tyg.)	zależny od dawki wzrost przypadków nowotworów przedżoładka, głównie raków płaskonabłonkowych: 2/50 ^a (grupa kontrolna: 0/50); brodawczaki, rozrost i rogowacenie przedżoładka: 7/50 ^a	<i>Dunkelberg</i> 1982
Podanie dożoładkowe					
Szczur ♀, Sprague-Dawley (50)	60	10789	109,5 tyg. (2 razy w tyg.)	nowotwory przedżoładka – rak płaskonabłonkowy: 19/50 ^a (grupa kontrolna: 0/50), 1 przypadek gruczolakoraka części gruczołowej żoładka, 1 ^a przypadek raka <i>in situ</i> ; brodawczaki, rozrost i rogowacenie przedżoładka: 17/50 ^a	
Podanie podskórne					
Szczur (12)		1500	325 dni	mięsaki w miejscu podania u 8 zwierząt	<i>Walpole</i> 1958

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt (liczba zwierząt)	Dawka, mg/mysz		Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
	dzienna	całkowita			
Mysz ♀ NMRI, (100)	0,1	6,8 ÷ 9,1	91 ÷ 95 tygodni	mięśaki w miejscu podania: 3/100 (grupa kontrolna: 4/100)	<i>Dunkelberg</i> 1979; 1981
	0,3	21,7 ÷ 27,3		mięśaki w miejscu podania: 2/100 (grupa kontrolna: 4/100)	
	1,0	72,8 ÷ 91,0		mięśaki w miejscu podania: 12/100 (grupa kontrolna: 4/100)	
	2,5	165,4 ÷ 227,5		mięśaki w miejscu podania: 15/100 grupa (kontrolna: 4/100)	

^a – wyniki znamienne statystycznie.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Zdolności reprodukcyjne zwierząt narażonych na 1,2-epoksypropan badano na myszach, szczurach i małpach (tab. 8). Po narażeniu myszy na EP o stężeniu 720 mg/m³ (300 ppm) przez 5 dni nie stwierdzono żadnego wpływu związku na funkcje reprodukcyjne samic i samców (*Hardin* i in. 1983). Podobny brak wpływu na rozrodczość zanotowano po 14-tygodniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów na EP o stężeniach 70 ÷ 720 mg/m³ (*Hayes* i in. 1988). Po 2-letnim (104 tygodnie) narażeniu małp na 1,2-epoksypropan o stężeniach 242 lub 726 mg/m³ stwierdzono spadek liczby i ruchliwości plemników, ale bez zmian w ich budowie. U jednej małpy narażonej na EP o stężeniu 242 mg/m³ zanotowano azoospermię, tj. brak plemników w nasieniu (*Lynch* i in. 1983).

Wpływ EP na gonady męskie badano po 6-tygodniowym podawaniu dootrzewnowym związku szczurom w dawkach 23 ÷ 93 mg/kg. Stwierdzono znaczący, zależny od wielkości dawki, wzrost liczby plemników ze zniekształconymi główkami. Nie zaobserwowano zmian w poziomie testosteronu w surowicy oraz zmian morfologicznych w komórkach Leydiga (*Omura* i in. 1994).

Tabela 8.

Ocena wpływu 1,2-epoksypropanu na rozrodczość zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Narażenie inhalacyjne					
Mysz	720	300	5 dni (7 h/dz.)	brak wpływu na funkcje reprodukcyjne, brak zmian w spermie	<i>Hardin</i> i in. 1983

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczur	70	30	14 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	brak wpływu na funkcje reprodukcyjne w badaniach wielopokoleniowych	<i>Hayes i in. 1988</i>
Małpa	240	100	104 tyg. (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	spadek liczby i ruchliwości plemników, bez zmian w ich budowie; u 1 małpy narażonej na związek o stężeniu 242 mg/m ³ stwierdzono azoospermię (brak plemników w nasieniu)	<i>Lynch i in. 1983</i>
	720	300			
	242	726			
Podanie dootrzewnowe					
Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo	
Szczur ♂	23	6 tygodni (3 dni/tyg.)	wpływ na gonady męskie: zanotowano znaczący, zależny od wielkości dawki wzrost liczby plemników ze zniekształconymi główkami. Brak zmian w poziomie testosteronu w surowicy i brak morfologicznych zmian w komórkach Leydiga	<i>Omura i in. 1994</i>	

Embriotoksyczne działanie 1,2-epoksypropanu badano zwykle po inhalacyjnym narażeniu szczurów i królików (tab. 9). Narażenie szczurów na EP o stężeniach 240 lub 720 mg/m³ (między 6. a 15. dniem ciąży) nie powodowało żadnych zmian u matek i ich płodów (*Harris i in. 1989; Fakhouri, Jones 1975*). Po narażeniu szczurów na EP o stężeniu 1200 mg/m³ (przez 3 tygodnie przed zapłodnieniem oraz do 16. dnia ciąży czy między 4. a 16. dniem ciąży lub między 7. a 16. dniem ciąży) zaobserwowano spadek masy ciała i spożycia paszy przez matki, zmniejszenie masy i długości ciała płodów, wzrost resorpcji płodów i przypadków zniekształcenia żeber („zebra pofałdowane”) oraz zmniejszenie masy kostnej żeber (*Hackett i in. 1982; Hardin i in. 1983*). U królików narażanych na EP o stężeniu 1200 mg/m³ (między 7. a 19. lub między 1. a 19. dniem ciąży) nie stwierdzono zaburzeń reprodukcji i rozwoju prenatalnego. Zano-towano jedynie spadek masy ciała i spożycia paszy przez matki (*Hackett i in. 1982; Hardin i in. 1983*).

Tabela 9.

Ocena działania embriotoksycznego i teratogennego 1,2-epoksypropanu po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	240 (100) 720 (300) 1200 (500)	między 6. a 15. dniem ciąży (6 h/dz.)	brak toksyczności dla matek i płodów, które oceniano w 20. dniu ciąży – brak zmian liczebności płodów, liczby resorpcji płodów i ich masy, brak wzrostu ilości wad rozwojowych; wartość NOAEL = 720 mg/m ³	<i>Harris</i> i in. 1989; <i>Fakhouri, Jones</i> 1975
Szczur	1200 (500)	3 tyg. przed zapłodnieniem i do 16. dnia ciąży lub między 4. a 16. dniem ciąży (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	spadek masy ciała i spożycia paszy u matek, spadek masy ciała płodów, pojedyncze przypadki niekształcenia żeber („żebra pofałdowane”) oraz zmniejszenie masy kostnej żeber u kilku płodów	<i>Hackett</i> i in. 1982
Szczur	1210	3 tyg. przed zapłodnieniem i między 7. a 16. dniem ciąży (7 h/dz., 5 dni/tyg.)	spadek masy ciała matek, zmniejszenie długości i masy ciała płodów, wzrost resorpcji płodów, zwiększenie przypadków niekształcenia żeber („żebra pofałdowane”), spadek masy kostnej żeber	<i>Hardin</i> i in. 1983
Królik	1200 (500)	między 7. a 19. lub między 1. a 19. dniem ciąży (7 h/dz.)	brak zaburzeń reprodukcji i rozwoju prenatalnego królików, spadek masy ciała i spożycia paszy u matek	<i>Hackett</i> i in. 1982; <i>Hardin</i> i in. 1983

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

1,2-Epoksypropan bardzo szybko jest wchłaniany przez płuca i równie szybko ulega w organizmie dystrybucji i metabolizmowi. Retencja w płucach wynosi od 70 do 100% i zależy od stopnia wentylacji płuc oraz stężenia EP w powietrzu (*Nilsson* i in. 1991; *IPCS* 1988). Po jednorazowym, inhalacyjnym narażeniu szczurów na EP o stężeniu 33,7 mg/m³ (14 ppm) przez 1 h, stężenie 1,2-epoksypropanu we krwi szybko rosło w ciągu pierwszych 10 min i osiągnęło maksymalne stężenie około 3 ng/g krwi (*Maples, Dahl* 1993). Wartość T_{1/2} po narażeniu inhalacyjnym szczurów wynosiła 40 min (*ACGIH* 2003).

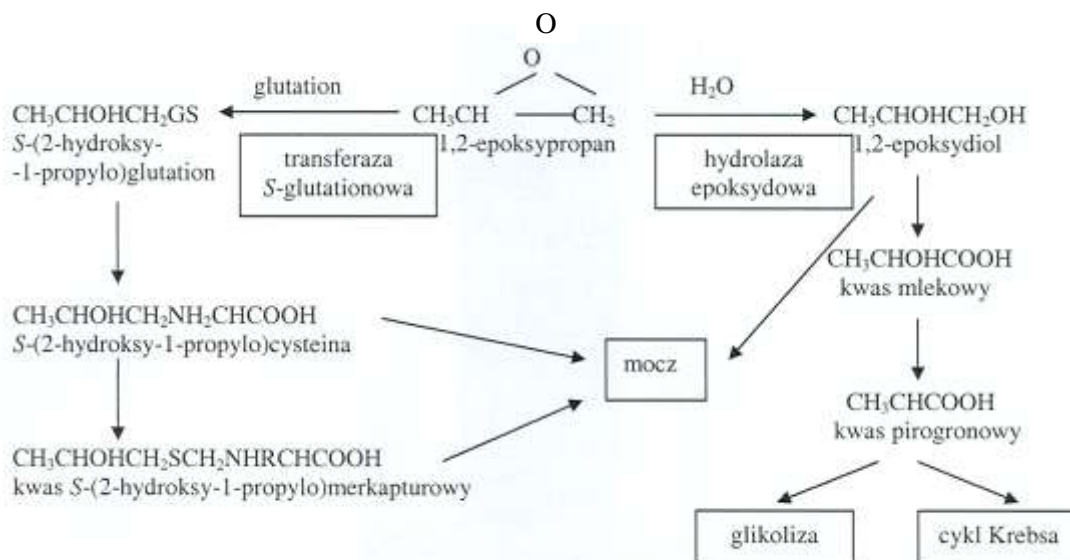
Po jednorazowym, 6-godzinnym, inhalacyjnym narażeniu szczurów na 1,2-epoksypropan o stężeniach $120 \div 1800 \text{ mg/m}^3$ ($50 \div 750 \text{ ppm}$) zanotowano zależne od wielkości stężeń poziomy 1,2-epoksypropanu we krwi. Wynosiły one odpowiednio: 0,139 i 2,27 mg/l. W doświadczeniu tym stwierdzono także zależny od wielkości stężenia spadek poziomu niebiałkowych grup sulfhydrylowych (NPSH). Po narażeniu szczurów na 1,2-epoksypropan o stężeniu 120 mg/m^3 spadek ten w śluzówce nosa był 50-procentowy. Podobny spadek stwierdzono w wątrobie i płucach po narażeniu odpowiednio na 1,2-epoksypropan o stężeniach 360 lub 720 mg/m^3 (150; 300 ppm), (Lee i in. 1998).

Metabolizm i wydalanie

1,2-Epoksypropan tworzy wiązania kowalencyjne z DNA. Łączy się przede wszystkim z guaniną, tworząc 7-(2-hydroksypropylo)guaninę oraz – w mniejszym stopniu – z adeniną i uracylem (Solomon i in. 1988). Połączenie 1,2-epoksypropanu z DNA stwierdzono m.in. po 4-tygodniowym inhalacyjnym narażeniu samców szczurów na EP o stężeniu 1200 mg/m^3 (500 ppm) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Wiązanie kowalencyjne z DNA zaobserwowano m.in. w nabłonku węchowym i oddechowym nosa, wątrobie, jądrach i krwi (hemoglobinie) (Rios-Blanco i in. 2000).

Na podstawie doświadczeń wykonanych w warunkach *in vitro* stwierdzono, że EP ulega biotransformacji dwiema drogami (rys. 1). Jedna z nich przebiega przy udziale wątrobowej transferazy *S*-glutationowej, pod której wpływem 1,2-epoksypropan łączy się z glutationem i powstaje *S*-(2-hydroksy-1-propylo)glutation. Podlega on dalszym przemianom do kwasu *S*-(2-hydroksy-1-propylo)merkapturowego. Druga droga przemiany zachodząca przy udziale hydrolazy epoksydowej lub przez nieenzymatyczną hydrolizę prowadzi do powstania 1,2-propandiolu. Powstały diol może być następnie utleniany do kwasu mlekowego i kwasu pirogronowego, który może brać udział w przemianach cyklu Krebsa i/lub w glikolizie (EHC 1985; IPCS 1988).

Aż 96% wchłoniętej dawki 1,2-epoksypropanu ulega w organizmie przemianie, a tylko 3% jest wydalane w stanie niezmienionym (Golka i in. 1989). Wydalanie metabolitów zachodzi głównie z moczem (EHC 1985).



Rys. 1. Metabolizm 1,2-epoksypropanu (IPCS 1988)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Toksyczność 1,2-epoksypropanu polega na jego działaniu drażniącym oraz działaniu rakotwórczym u zwierząt. Zmiany zwyrodnieniowe i rozrost błony śluzowej nosa, które powstają w pierwszym etapie narażenia przewlekłego, są wynikiem tworzenia się wiązań kowalencyjnych z DNA (szczególnie z guaniną oraz adeniną i uracylem). Uważa się, że addukty z *N*-7-alkiloguaniną nie są promutagenne *per se*, lecz powodują mutacje przez tworzenie apurynowych miejsc w DNA. Wiadomo, że zmiany te w największym stopniu występują w błonie śluzowej nosa, a w znacznie mniejszym stopniu w tchawicy i płucach. Może to stwarzać możliwość zwiększenia przypadków zmian i mutacji prowadzących do powstania nowotworów, głównie jamy nosowej (*Snyder, Solomon* 1993; *Rios-Blanco* i in. 2000).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ludzie pracujący w przemyśle, w którym produkuje się lub stosuje 1,2-epoksypropan, są najczęściej narażeni na wiele innych substancji. Obserwacje pochodzące z przemysłu szwedzkiego wskazują, że w latach 1961÷1977 pracownicy zatrudnieni w narażeniu na EP o stężeniach 10 ÷ 25 mg/m³ (okresowo nawet 120 ÷ 150 mg/m³), byli jednocześnie narażeni na: tlenek etylenu, dichlorek etylenu, etylen, chlorohydrynę i niewielkie ilości eteru bis-2-chloroetylowego. Spośród 89 robotników, 66 było narażonych głównie na tlenek etylenu. Poczynione obserwacje wskazały wzrost liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe – zanotowano 16 przypadków nowotworów, w tym: 6 nowotworów przewodu pokarmowego, 4 układu moczowo-płciowego i 3 przypadki białaczki (*Hogstedt* i in. 1979).

Wśród przebadanych w ciągu 39 lat ponad 41 tysięcy pracowników (ostateczna grupa badanych liczyła ponad 29 tysięcy osób) przemysłu chemicznego w USA (fabryki koncernu Union Carbide, Zachodnia Wirginia), którzy byli narażeni na EP i dużą liczbę innych związków (m.in. chlorek winylu), zanotowano u badanych zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów. Stwierdzono wzrost ryzyka zgonu spowodowanego nowotworami wątroby (standaryzowany wskaźnik umieralności – SMR = 174%; 95-procentowy przedział ufności – CI = 102 ÷ 280) oraz z powodu limfatycznego mięsaka siateczkowo-komórkowego (SMR = 140; CI = 104 ÷ 187), (*Rinsky* i in. 1988).

Ott i in. (1989) przebadali grupę robotników przemysłu chemicznego z Zachodniej Wirginii i stwierdzili, że w 54-letniej historii zakładów jego pracownicy byli narażeni na 1020 różnych substancji, a 21 z nich było potencjalnymi kancerogenami. Były wśród nich epoksydy, różne związki halogenopochodne, nitrowe i winylowe. U pracowników narażonych na 1,2-epoksypropan i inne wymienione wcześniej związki stwierdzono podwyższone ryzyko zgonów spowodowanych chłoniakami nieziarniczymi (iloraz szans OR = 1,5), spiczakami mnogimi (OR = 3,4) i białaczkami nielimfocytarnymi (OR = 1,3). Ze względu na małą liczebność przypadków wyniki nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono także, aby wraz ze wzrostem okresu narażenia rosło ryzyko zgonów.

W wykonanych w Holandii w latach 1976-1981 badaniach pracowników koncernu Shell narażonych na 1,2-epoksypropan i inne związki genotoksyczne (m.in. chlorek winylu, tlenek etylenu, benzen, epichlorohydrynę i żywice epoksydowe) nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu przypadków aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej. Ludzie ci byli narażeni na EP o stężeniu mniejszym niż 50 mg/m³ (*de Jong* i in. 1988).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w Szwecji u pracowników narażonych m.in. na 1,2-epoksypropan w warunkach przemysłowych, stwierdzono działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) tego związku, lecz było ono słabsze niż obserwowane po narażeniu na tlenek etylenu (*Högstedt i in. 1990*).

Najnowsze wyniki badań pochodzą z 1997 r. i dotyczą oceny ryzyka wystąpienia nowotworów u 1361 ludzi zatrudnionych przy produkcji tlenku etylenu i 1,2-epoksypropanu w zakładach Dow Chemical (Freeport, Teksas) w latach 1940-1992. Ryzyko zgonu z powodu nowotworów złośliwych było w badanej grupie mniejsze niż obserwowane w populacji generalnej. Zanotowano jednak 10 zgonów spowodowanych nowotworami układu limfatycznego i krwiotwórczego (SMR = 129; 95-procentowy przedział ufności 62 ÷ 238). Dokładna analiza uwzględniająca proces produkcyjny, okres narażenia i okres latencji nie dała żadnych istotnych wniosków pozwalających na przyczynowo-skutkowe powiązanie tych przypadków z narażeniem na EP (*Olsen i in. 1997*).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Większość informacji o toksycznym działaniu 1,2-epoksypropanu pochodzi z doświadczeń wykonanych na szczurach (tab. 10). Są to najczęściej eksperymenty, w których szczury były narażane inhalacyjnie przez dłuższy czas (do 28 miesięcy). Najmniejsze stężenie 1,2-epoksypropanu, na jakie były narażane zwierzęta przez 28 miesięcy, wynosiło 72 mg/m³ (30 ppm). U zwierząt zaobserwowano po narażeniu zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe błony śluzowej nosa oraz pojedyncze przypadki nowotworów nosa u samców (szkliwiak włókniakomięsakowy nosa, rak płaskonabłonkowy) i nowotworów sutka u samic (*Kuper i in. 1988*).

Tabela 10.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia inhalacyjnego szczurów na 1,2-epoksypropan

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
72 (30)	123 ÷ 124 tyg.	wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa; 1 szkliwiak włókniakomięsakowy nosa i 1 rak płaskonabłonkowy u samców; u samic: wzrost przypadków nowotworów sutkowych	<i>Kuper i in. 1988</i>
238 ÷ 240 (100)	104 tyg.	zmiany zapalne błony śluzowej nosa, tchawicy, płuc i ucha środkowego; guzy chromochłonne nadnerczy	<i>Lynch i in. 1984a</i>
	123 ÷ 124 tyg.	wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa; u samic: wzrost przypadków nowotworów sutkowych	<i>Kuper i in. 1988</i>
470 ÷ 482 (195 ÷ 200)	103 tyg.	nieżyt nosa u 26% szczurów (grupa kontrolna: 12%)	NTP 1985; <i>Dahlquist, Fregert 1979</i>

cd. tab. 10.

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
714 ÷ 723 (300)	103 tyg.	gruczolaki i raki tarczycy u samic: 2/35 ^a (kontrola: 2/45)	NTP 1985; <i>Renne</i> i in. 1986
	104 tyg.	zmiany zapalne błony śluzowej nosa, tchawicy, płuc i ucha środkowego, znaczny rozrost nabłonka śluzówki nosa; 2 gruczolaki nosa, guzy chromochłonne nadnerczy: 22/80 ^a (grupa kontrolna: 8/79)	<i>Lynch</i> i in. 1984a
714 ÷ 723 (300)	124 tyg.	spadek masy ciała po 1. roku narażenia, w 2. roku adaptacja i powrót do normy; wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa; 1 rak płaskonabłonkowy nosa, 4 raki krtani, płuc lub tchawicy u samców; u samic wzrost przypadków nowotworów sutkowych	<i>Kuper</i> i in. 1988
948 ÷ 964 (400)	103 tyg.	znaczny spadek masy ciała; u 76% samców i 48% samic ropne zapalenie śluzówki nosa; znaczny wzrost liczby przypadków metaplastyki płaskonabłonkowej i rozrost nabłonka śluzówki nosa i gruczołów śluzowych; nieżyt nosa u 61% szczurów	NTP 1985; <i>Dahlquist, Fregert</i> 1979
	103 tyg.	gruczolakobrodawczaki nosa: 2/50 ^a u samców i 3/50 ^a u samic; gruczolaki i raki tarczycy u samic: 7/37 ^a (grupa kontrolna: 2/45)	NTP 1985; <i>Renne</i> i in. 1986
1031 (435)	30 dni	brak nowotworów nosa i układu oddechowego	<i>Sellakumar</i> i in. 1987
1101 (457)	198 dni	podrażnienie błony śluzowej oczu i dróg oddechowych, wzrost śmiertelności z powodu zapalenia płuc, niewielkie zmniejszenie masy ciała	<i>Rowe</i> i in. 1956

^a – wyniki znamienne statystycznie.

Narażenie szczurów na 1,2-epoksypropan o stężeniu 240 mg/m³ (100 ppm) przez 104 tygodnie powodowało zmiany zapalne błony śluzowej górnych dróg oddechowych i guzy chromochłonne nadnerczy (*Lynch* i in. 1984a). Nieco dłużej trwające narażenie (28 miesięcy) na związek o tym samym stężeniu zwiększyło liczbę przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa, a u samic – nowotworów sutkowych (*Kuper* i in. 1988)

Zwiększenie stężenia EP do 470 ÷ 482 mg/m³ (195 ÷ 200 ppm) podczas narażenia trwającego 2 lata spowodowało wystąpienie nieżytów nosa oraz gruczolaków i raków tarczycy u samic (NTP 1985; *Dahlquist, Fregert* 1979; *Renne* i in. 1986).

Po 24 ÷ 28-miesięcznym narażeniu szczurów na EP o stężeniach 714 ÷ 723 mg/m³ (300 ppm) zanotowano dodatkowo gruczolaki nosa, raki krtani, płuc lub tchawicy u samców (*Kuper* i in. 1988). Największe stężenie 1,2-epoksypropanu, na jakie narażano szczury przez 2 lata, wynosiło 948 ÷ 964 mg/m³ (400 ppm). Powodowało ono znaczny spadek masy ciała, zwiększenie odsetka zwierząt z objawami nieżyty nosa oraz znaczny wzrost przypadków metaplastyki płaskonabłonkowej i ropnego zapalenia śluzówki nosa, a także wystąpienie gruczolakobrodawczaków nosa i nowotworów tarczycy u samic (NTP 1985; *Dahlquist, Fregert* 1979; *Renne* i in. 1986).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono dane o wartościach normatywów higienicznych 1,2-epoksypropanu w wielu państwach Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych (tab. 11). Wartości te w poszczególnych państwach różnią się między sobą nawet 50-krotnie. Większość państw europejskich przyjęła za wartość NDS stężenie 12 mg/m^3 (5 ppm) lub 50 mg/m^3 (20 ppm) oraz sklasyfikowała 1,2-epoksypropan jako kancerogen. W ACGIH zaliczono EP do kategorii A3 – udowodniony kancerogen dla zwierząt przy stosunkowo dużym stężeniu, ale bez odzwierciedlenia w dostępnych danych odnoszących się do ludzi. Natomiast IARC zaliczył 1,2-epoksypropan do grupy 2B – możliwy kancerogen dla ludzi: ograniczone dowody kancerogenności u ludzi, brak wystarczających dowodów na zwierzętach doświadczalnych. W Niemczech (MAK) 1,2-epoksypropan zaliczono do grupy 2. – rakotwórczy dla zwierząt (ACGIH 2003b).

Zalecana przez ACGIH od 2001 r. wartość NDS wynosi $4,8 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm). W Polsce nie ma dotychczas** przyjętej wartości NDS.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę proponowanej wartości NDS przyjęto wyniki pochodzące z ponad 2-letnich badań (28 miesięcy, 6 h/dz., 5 dni/tyg., inhalacyjnych doświadczeń na szczurach) narażanych na 1,2-epoksypropan o stężeniach $72 \div 714 \text{ mg/m}^3$. Autorzy tych doświadczeń (tab. 4) po narażeniu na związek o stężeniu 72 mg/m^3 zanotowali wzrost przypadków zmian zwyrodnieniowych i rozrostowych błony śluzowej nosa oraz po jednym przypadku szkliwiakomiesaka i raka płaskonabłonkowego nosa u samców, a także wzrost liczby przypadków nowotworów sutka u samic (Kuper i in. 1988). Ze względu na fizjologię oddychania u gryzoni (szczury oddychają tylko przez nos), dane o nowotworach (zwykle nosa) nie powinny być podstawą dla wyliczenia wartości NDS. Wychodząc z wartości wynoszącej 72 mg/m^3 (LOAEL), można obliczyć wartość NDS 1,2-epoksypropanu na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{72 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} = \frac{72 \text{ mg/m}^3}{8} = 9 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 1$, współczynnik dotyczący różnic międzygatunkowych i drogi podania
- $C = 1$, współczynnik dotyczący przejścia z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 2$, współczynnik dotyczący różnic w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

** Sytuację tę zmienia rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r.

Po analizie danych literaturowych i wykonanych obliczeniach przyjęto za wartość NDS 1,2-epoksypropanu stężenie 9 mg/m³. Nie ma podstaw do proponowania wartości NDSCh 1,2-epoksypropanu.

Tabela 11.

Wartości normatywów higienicznych 1,2-epoksypropanu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2003; 2003a; 2003b; Patty's... 2001; HSDB 2004; IUCLID 2000; Sax's... 2000; RTECS 2004)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSCh	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
Australia	50 C	20	–	–
Austria	C	–	–	–
Belgia	48	20	–	–
Dania	12 C Sk	5	–	–
Filipiny	240	100	–	–
Finlandia	12 C	5	–	–
Francja	50 C	20	–	–
Holandia	240 C	100	–	–
Irlandia (2002)	12 C	5	–	–
Niemcy	nie określono – kancerogen dla zwierząt		–	–
Norwegia	2	1	–	–
Rosja	–	–	1 Sk	–
Szwajcaria	6 C	2,5	–	–
Szwecja (2005)	5	2	25	10
Turcja	240	100	–	–
Wielka Brytania	12 C	5	–	–
USA:				
– ACGIH (2001)	4,8 A3, SE N	2	–	–
– NIOSH	C, nie określono, zalecając obniżenie do jak najniższego poziomu		–	–
– OSHA	240	100	–	–

Objaśnienia: C – kancerogen; Sk – wchłania się przez skórę; SEN – działa uczulająco; A3 – związek kancerogeny dla zwierząt.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista 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, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, wątrobę, skórę i aparat ochronny oka.

Badania pomocnicze: badanie laryngologiczne, zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria, morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina, aminotransferazy) oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, wątrobę, skórę i aparat ochronny oka.

Badania pomocnicze: badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, zdjęcie rtg. klatki piersiowej w zależności od wskazań, spirometria w zależności od wskazań, morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina, aminotransferazy) oraz badanie ogólne moczu.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 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, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, wątrobę, skórę i aparat ochronny oka.

Badania pomocnicze: badanie laryngologiczne, zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria, morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina, aminotransferazy) oraz badanie ogólne moczu.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, skóra oraz aparat ochronny oka.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, przewlekłe stany zapalne skóry szczególnie na tle alergicznym, przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oka oraz ciąża.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of threshold limit values. Ed. 6. Cincinnati.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Propylene oxide.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003a) Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. TLVs and BEIs.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003b) Guide to occupational exposure values.

Agurell E. i in. (1991) Genotoxic effects of ethylene oxide and propylene oxide: a comparative study. *Mutat. Res.* 250(1-2), 229-237.

Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham., B. Cohrssen, C.H. Powell Appendix: United States and international standards. Vol. 8. New York, Wiley, Inc. 1309.

Bootman J., Lodge D.C., Whalley H.E. (1979) Mutagenic activity of propylene oxide in bacterial and mammalian systems. *Mutat. Res.* 67(2), 101-112.

The Merck Index (2001) En encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. [Red.] S. Budavari. 13 ed. New York, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station.

Canter D.A. i in. (1986) Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. *Mutat. Res.* 172, 105-138 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].

CRC (1969) Handbook of analytical toxicology Cleveland, The Chemical Rubber Co [cyt. za HSDB 2004].

Dahlquist L., Fregert S. (1979) Contact allergy to Cardura E, an epoxy reactive diluent of the ester type. *Contact Dermatitis* 5, 121 [cyt. za *Waechter* i in. 2001].

De Jong G., van Sittert N.J., Natarajan A.T. (1988) Cytogenetic monitorin of industrial populations potentially exposed to genotoxic chemicals and of control populations. *Mutat. Res.* 204, 451-464.

Dean B.J. i in. (1985) Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat. Res.* 153, 57-77 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].

Dean B.J. i in. (1979) An in vitro chromosome assay using cultured rat-liver cells. *Mutat. Res.* 64, 329-337 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].

Djurić Z. i in. (1986) Reactivity of mutagenic propylene oxide with deoxynucleosides and DNA. *Environ. Mutagen.* 8(3), 369-383.

Dunkelberg H. (1979) On the oncogenic activity of ethylene oxide and propylene oxide in mice. *Br. J. Cancer* 39(5), 588-589.

Dunkelberg H. (1981) Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. I. Carcinogenicity of ethylene oxide in comparison with 1,2-propylene oxide after subcutaneous administration in mice. *Zentralbl. Bakteriol. Microbiol. Hyg.* 174(5), 383-404 [cyt. za IARC 1994; IUCLUD 2000].

Dunkelberg H. (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br. J. Cancer* 46(6), 924-933.

EHC, Environmental Health Criteria 56 (1985) Propylene oxide. Geneva, WHO.

Eldridge S.R. i in. (1995) Effects of propylene oxide on nasal epithelial cell proliferation in F344 rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 27(1), 25-32.

- Fakhouri G., Jones A.R.* (1975) *Aust. J. Pharm. Sci.* 8, 11 [cyt. za *Waechter* i in. 2001].
- Farooqi Z.* i in. (1993) Genotoxic effects of ethylene oxide and propylene oxide in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* 288(2), 223-228.
- Golka K.* i in. (1989) Pharmacokinetics of propylene and its reactive metabolite propylene oxide in Sprague-Dawley rats. *Arch. Toxicol. Suppl.* 13, 240-242.
- Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C.* (1984) 1,2-Epoxypropane, methyloxirane, propene oxide. [W:] *Clinical toxicology of commercial products*. 5. ed., Baltimore, II, 97-98 [cyt. za HSDB 2004; IUCLID 2000].
- Gulati D.K.* i in. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. III Results with 27 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 13, 133-193 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].
- Hackett P.L.* i in. (1982) Teratogenic study of ethylene oxide and propylene oxide and *N*-butyl acetate. Battelle Pacific Northwest Laboratories. NIOSH Contact Report No. PHS-NIOSH-210-80-0013; NTIS Pub. No. PB-83-258-038. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA [cyt. za ACGIH 2001; IARC 1994].
- Handbook of analytical toxicology [Red.] J. Sunshine. Cleveland, CRC. The Chemical Rubber Co [cyt. za HSDB 2004].
- Hardin B.D.* i in. (1983) Evaluation of propylene oxide for mutagenic activity in 3 in vivo test systems. *Mutat. Res.* 117(3-4), 337-344.
- Harris S.B.* i in. (1989) Inhalation developmental toxicity study of propylene oxide in Fischer 344 rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 13(2), 323-331.
- Hayes W.C.* i in. (1988) Effect of inhaled propylene oxide on reproductive parameters in Fisher 344 rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 10(1), 82-88.
- Hemminki K., Falck K.* (1979) Correlation of mutagenicity and 4-(*p*-nitrobenzyl)pyridine alkylation by epoxides. *Toxicol. Lett.* 4, 103-106 [cyt. za IARC 1994].
- Hine C.* i in. (1981) Epoxy compounds. [W:] *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 3. ed. Vol. 2A. Toxicology. New York, Wiley 2141-2257 [cyt. za ACGIH 2001; IUCLID 2000].
- Högsted B.* i in. (1990) Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes in relation to alkylation of hemoglobin in workers exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Hereditas* 113, 133-138.
- Högsted C.* i in. (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. Ind. Med.* 36, 276-280.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2004) Bethesda, National Library of Medicine.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1985) Propylene oxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 36, 227-243.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) Propylene oxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, Vol. 60, 181-213.
- International Labour Office (1983) *Encyclopedia of occupational health and safety*. Vol. I-II, Geneva, 771 [cyt. za HSDB 2004].
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1988) *Health and Safety Guide No. 15, Propylene oxide health and safety guide*. Geneva, WHO.
- IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (2000) Data Sheet.

- Jacobson K.H., Hackley E.B., Feinsilver L.* (1956) The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide. *Arch. Ind. Health* 13, 237-244.
- Jensen O.* (1981) Contact allergy to propylene oxide and isopropyl alcohol in a skin disinfectant swab. *Contact Dermatitis* 7(3), 148-150 [cyt. za HSDB 2004; IARC 1994].
- Kølmark G., Giles N.H.* (1955) Comparative studies of monoepoxides as inducers of reverse mutations in *Neurospora*. *Genetics* 40, 890-902 [cyt. za IARC 1994].
- Kuper C.F.* i in. (1988) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. *Food Chem. Toxicol.* 26(2), 159-167.
- Lee M.S.* i in. (1998) Propylene oxide in blood and glutathione depletion in nose, lung and liver of rats exposed to propylene oxide. *Arch. Pharmacol.* 357 (suppl. 4), R 172.
- Lynch D.W.* i in. (1983) *Toxicologist* 3, 60 [cyt. za IUCLID 2000].
- Lynch D.W.* i in. (1984a) Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76(1), 69-84.
- Lynch D.W.* i in. (1984b) Sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes from monkey exposed to ethylene oxide and propylene oxide by inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76(1), 85-95.
- Maples K.R., Dahl A.R.* (1993) Levels of epoxides in blood during inhalation of alkenes and alkene oxides. *Inhal. Toxicol.* 5, 43-54 [cyt. za IARC 1994].
- McLaughlin R.S.* (1946) Chemical burns of the human cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 29, 1355-1362 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].
- Migliore L., Rossi A.M., Loprieno N.* (1982) Mutagenic action of structurally related alkene oxide on *Schizosaccharomyces pombe*: the influence, in vitro of mouse-liver metabolizing system. *Mutat. Res.* 102(4), 425-437.
- Nilsson R., Molholt B., Sargent E.V.* (1991) Quantitative assessment of a human carcinogenic potency for propylene oxide. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 14(3), 229-244.
- NIOSH (NOES Survey 1981-1983) National Occupational Exposure Survey (NOES) [cyt. za HSDB 2004].
- NTP, National Toxicology Program (1985) Technical report series 267. Toxicology and carcinogenesis studies of propylene oxide (CAS 75-56-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (inhalation study). U.S. Department of Health and Human Services.
- Ohnishi A., Murai Y.* (1993) Polyneuropathy due to ethylene oxide, propylene oxide, and butylenes oxide. *Environ. Res.* 60(2), 242-247.
- Ohnishi A.* i in. (1988) Propylene oxide causes central-peripheral distal axonopathy in rats. *Arch. Environ. Health* 43(5), 353-356.
- Olsen G.W.* i in. (1997) Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup. Environ. Med.* 54(8), 592-698.
- Omura M.* i in. (1994) Dose-dependent testicular toxicity of propylene oxide in rats induced by repeated intraperitoneal injections. *Fukuoka Acta Med.* 85(7), 204-210.
- Ott M.G., Teta M.J., Greenberg H.L.* (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am. J. Ind. Med.* 16(6), 631-643.
- Pedersen D.H., Young R.O., Rose V.E.* (2001) Populations at risk. Table 224. Propylene oxide. [W:] Patty's toxicology. 5. ed. Vol. 8, 993.

Pero R.W., Osterman-Golkar S., Högstedt B. (1985) Unscheduled DNA synthesis correlated to alkylation of hemoglobin in individuals occupationally exposed to propylene oxide. *Cell. Biol. Toxicol.* 1, 309-314 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000; *Rios-Blanco* i in. 1997].

Pfeiffer E.H., Dunkelberg H. (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. *Food Cosmet. Toxicol.* 18(2), 115-118 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].

Renne R.A. i in. (1986) Nasal cavity neoplasia in F344/N rats and (C57BL/6 x C3H)F1 mice inhaling propylene oxide for up to two years. *J. Natl. Cancer Inst.* 77(2), 573-582.

Reuzel P.G.J., Kuper C.F. (1981) Report No. R 6360, CIVO Institutes TNO, NL-3700 AJ Zeist [cyt. za: IUCLID 2000].

Rinsky R.A. i in. (1988) Study of mortality among chemical workers in the Kanawha Valley of West Virginia. *Am. J. Ind. Med.* 13(4), 429-438.

Rios-Blanco M. i in. (1997) Propylene oxide: mutagenesis, carcinogenesis and molecular dose. *Mutat. Res.* 380, 179-197.

Rios-Blanco M.N. i in. (2000) Quantitation of DNA and hemoglobin adducts and apurinic/apyrimidinic sites in tissues of F344 rats exposed to propylene oxide by inhalation. *Carcinogenesis* 21(11), 2011-2018.

Rowe V.K. i in. (1956) Toxicity of propylene oxide determined on experimental animals. *Arch. Ind. Health* 13, 228-236.

Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2004) Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.

Sax's dangerous properties of industrial materials (2000) Propylene oxide. [Red.] R.J. Lewis. 10 ed. New York, Wiley 3083.

Segeberäck D. i in. (1994) In vivo tissue dosimetry as a basis for cross-species extrapolation in cancer risk assessment of propylene oxide. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 20(1), 1-14.

Sellakumar A.R., Snyder C.A., Albert R.E. (1987) Inhalation carcinogenesis of various alkylating agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 79(2), 285-289.

Sina J.F. i in. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocytes assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.* 113(5), 357-391.

Snyder C.A., Solomon J.J. (1993) The extent and persistence of binding to respiratory mucosal DANN by inhaled tritiated propylene oxide. *Cancer Lett.* 72(3), 157-161.

Solomon J.J. i in. (1988) Reactions of propylene oxide with 2'deoxy nucleosides and in vitro calf thymus DNA. *Chem.-Biol. Interactions*, 67, 274-294 [cyt. za IARC 1994].

Steinkraus V., Hausen B.M. (1994) Contact allergy to propylene oxide. *Contact Dermatitis* 31(2), 120.

Svensson K., Olofsson K., Osterman-Golkar S. (1991) Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to propene and propene oxide. *Chem. Biol. Interact.* 78(1), 55-66.

van Ketel W.G. (1979) Contact dermatitis from propylene oxide. *Contact Dermatitis* 5, 191-192.

von der Hude W., Carstensen S., Gürtler R., Obe G. (1992) Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in V79 cells by enantiomeric epoxides. *Mutat. Res.* 278, 289-297 [cyt. za IARC 1994].

- von der Hude W., Carstensen S., Obe G. (1991) Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Mutat. Res.* 249, 55-70.
- Voogd C.E., van der Stel J.J., Jacobson J.J. (1981) The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat. Res.* 89, 269-282 [cyt. za IARC 1994; IUCLID 2000].
- Waechter J.M., Pottenger L.H., Veenstra G.E. (2001) Epoxy compounds – olefin oxides, aliphatic glycidyl ethers and aromatic monoglycidyl ethers. [W:] Patty's toxicology. 5th ed. Vol. 6, 993-1145.
- Walpole A.L. (1958) Carcinogenic action of alkylating agents. *Ann. NY Acad. Sci.* 68, 750-761 [cyt. za: IARC 1994; IUCLID 2000].
- Wnuk M., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W. (1999) Tlenek propylenu. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych. Łódź, IMP z. 8, 49-66.
- Yamaguchi T. (1982) Mutagenicity of trioses and methyl glyoxal on *Salmonella typhimurim*. *Agric. Biol. Chem.* 46, 849-851 [cyt. za IARC 1994].
- Young J.T. i in. (1985) Report D-1831 of the Mammalian and Environmental Toxicity Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, DOW Chemical, Midland, USA [cyt. za IUC-LID 2000].
- Zeiger E. i in. (1988) *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 11 (Suppl. 12), 1-158 [cyt. za IARC 1994].

ANDRZEJ SAPOTA, ELŻBIETA BRUCHAJZER

1,2-Epoxypropane

Abstract

1,2-Epoxypropane (EP), propylene oxide, is a colorless liquid, most frequently obtained from propylene and chlorine by means of the chlorohydrin method. It is used as an indirect product in the synthesis of propylene glycols and propylene glycol ethers to produce polyurethanes and polyester resins. This compound also finds its application in the pharmaceutical, food (fruit conservation fumigant) and cosmetic industries. In 1997, its world production accounted for 4.1 million tones, whereas in Poland, it was over 25 000 tones and about 200 persons were exposed to its effects.

Irritation of the skin, eyes, nose or airways is the most common manifestation of the acute toxic effect of 1,2-epoxypropane in humans. In exposures to high EP concentrations, symptoms, such as cyanosis, loss of consciousness, pulmonary edema and signs of neurotoxic effects have been observed. Severe irritation or even burn has been found after a direct EP contact with the skin. It may also induce allergy in humans. In the available literature, there are no epidemiological data on occupational exposure to EP alone.

1,2-Epoxypropane is a compound that exerts moderate acute toxic effects in animals. The value of DL₅₀ obtained in various experiments amounts to 380 ÷ 1140 mg/kg, which indicates that the compound has been categorized (according to EU classification) in the group of harmful substances. Irritation and depressive influence on the central nervous system are the major manifestations observed in acute animal EP toxicity.

Following a 28-month exposure of rats to 1,2-epoxypropane at a concentration of 72 mg/m³, degenerative and proliferative changes in the nose mucous membrane have been observed. Exposure of rats to EP at a concentration of 240 mg/m³ for two years caused inflammation of mucous membrane in upper airways. EP exposure increased to 482 mg/m³ induced rhinitis. The aforesaid symptoms intensified after a 24 ÷ 28-month exposure of rats to EP at a concentration of 723 mg/m³. The highest EP concentrations, the mice were exposed to for two years, accounted to 964 mg/m³. In the experimental animals, a significant body weight

loss, an increased rate of animals with rhinitis and a significant increase in the number of cases with metaplasia to squamous epithelium and purulent inflammation of nose mucous, have been observed.

The mutagenic and genotoxic (increased rates of chromosome aberration and sister chromatid exchange) effects of EP have already been evidenced.

Inhalation exposure to 1,2-epoxypropane increases cancer risk in laboratory animals (mostly cancer of nasal cavity but also of adrenal gland and mammary gland in females).

No significant effect of EP on the animal reproduction (both genders) has been found. EP toxic effect on the fetus (deformity of ribs) was visible after exposure of pregnant rats to very high (1200 mg/m^3) concentrations of the compound.

Absorption of 1,2-epoxypropane by lungs as well as its distribution and metabolism are very fast processes. EP is covalently bound to DNA (mostly with guanine). There are two routes of EP biotransformation, mediated by the liver S-glutathione transferase to mercapturic acid and/or by 1,2-propanediol to lactic and pyruvic acids. EP metabolites are mainly excreted (96% of an absorbed dose) with urine.

The mechanism by which EP exerts its toxic effect is associated with the promotion of covalent binding to DNA (mostly nasal cavity), which may induce degenerative changes and mucous membrane proliferation, leading finally to the mutation and cancer development.

Data on EP combined action with other compounds are not accurate and they mostly apply to human exposures in the chemical industry, where exposure to a large number of compounds, including those of carcinogenic properties, has been recorded. In such cases, an enhanced risk of deaths from cancers at different sites has been found.

Even a fifty fold difference in the values of maximum admissible concentrations (MAC) for 1,2-epoxypropane can be found between different countries. The majority of European countries adopted for EP the concentration of 12 mg/m^3 (5 ppm) or 50 mg/m^3 (20 ppm) as its MAC (TWA) value. Observations made during long-term (28 months) experiments have provided the basis for the MAC value calculation. After using relevant uncertainty coefficients, the MAC value of 9 mg/m^3 has been calculated and proposed to be approved in Poland.