



Metakrylan 2,3-epoksypropylu (metakrylan glicydylu)

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

2,3-Epoxypropyl methacrylate (glycidyl methacrylate)

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

AGNIESZKA KLIMECKA

<https://orcid.org/0000-0001-8469-9557>

e-mail: agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl

DOROTA SZCZĘSNA

<https://orcid.org/0000-0003-0959-811X>

KATARZYNA WIECZOREK

<https://orcid.org/0000-0002-5681-2572>

JOANNA JUREWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-9645-0134>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	0,3 mg/m ³ (0,05 ppm)
NDSch	0,6 mg/m ³ (0,1 ppm)
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja o działaniu rakotwórczym kategorii 1B
A	substancja o działaniu uczulającym na skórę
C	substancja o działaniu żrącym
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość (Repr. 1B)
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.10.2022 r.

Streszczenie

Metakrylan 2,3-epoksypropylu (metakrylan glicydylu, GMA) to organiczny związek chemiczny, ester kwasu metakrylowego i 2,3-epoksypropan-1-olu. Jest bezbarwną cieczą o owocowym zapachu. Stosuje się go jako komonomer do produkcji polimerów epoksydowych oraz jako promotor adhezji i komonomer sieciujący w produkcji żywic winylowych i akrylowych. Substancja ta znajduje się na liście priorytetowej ACSH (The Advisory Committee on Safety and Health at Work)

¹ Wartości NDS i NDSch metakrylanu 2,3-epoksypropylu zostały w dniu 20.10.2022 r. przyjęte na 103. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 119) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr ILPB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

do ustalenia wartości wiążącej. Dla metakrylanu 2,3-epoksypropylu dotychczas nie opracowano w Polsce dokumentacji i nie ustalono wartości normatywnych w powietrzu środowiska pracy. Zaproponowano przyjęcie stężenia 0,3 mg/m³ metakrylanu 2,3-epoksypropylu za jego wartość NDS. Wartość NDS dla metakrylanu 2,3-epoksypropylu wyprowadzono z wartości 3,55 mg/m³ uznanej za LOAEC dla działania drażniącego na nabłonek nosa u myszy (metaplasja nabłonka węchowego). Ze względu na działanie drażniące/żrące metakrylanu 2,3-epoksypropylu zaproponowano stężenie 0,6 mg/m³ jako wartość chwilową NDSCh związku. Ze względu na rakotwórczość GMA oraz jego działanie na skórę proponuje się następujące oznakowanie związku: „Carc. 1B” – substancja o działaniu rakotwórczym kategorii 1B, „C” – substancja o działaniu żrącym, „A” – substancja o działaniu uczulającym na skórę, „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość oraz „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

Słowa kluczowe: metakrylan 2,3-epoksypropylu, metakrylan glicydyłu, toksyczność, środowisko pracy, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

2,3-Epoxypropyl methacrylate (glycidyl methacrylate, GMA) is an organic chemical compound, an ester of methacrylic acid and 2,3-epoxypropan-1-ol. It is a colorless liquid with a fruity odor. It is used as a co-monomer for the production of epoxy polymers, as an adhesion promoter and cross-linking co-monomer in the production of vinyl and acrylic resins. This substance is on the ACSH (The Advisory Committee on Safety and Health at Work) priority list for developing a proposal for an EU limit value. So far, no normative values in the air of the working environment have been defined in Poland in regard of 2,3-epoxypropyl methacrylate. The MAC value of 0,3 mg/m³ and STEL value of 0,6 mg/m³ have been proposed. The basis for calculating the MAC value was the LOAEC value of 3,55 mg/m³ for the irritation of the nasal epithelium in mice (olfactory epithelium metaplasia). Taking into account the carcinogenicity of GMA and its effect on the skin, the following notations have been proposed: “Carc. 1B” – carcinogenic substance of hazard category 1B, “C” – corrosive substance, “A” – skin sensitizing substance, “Ft” – fetotoxic substance, and “Skin” – skin absorption of the substance may be just as important as for inhalation exposure. There is no basis for setting BEI value.

Keywords: 2,3-epoxypropyl methacrylate, glycidyl methacrylate, toxicity, working environment, occupational exposure, MAC.

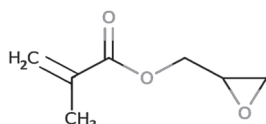
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Metakrylan 2,3-epoksypropylu (metakrylan glicydyłu, GMA) to organiczny związek chemiczny, ester kwasu metakrylowego i 2,3-epoksypropan-1-olu (glicydołu). Jest bezbarwną cieczą o charakterystycznym owocowym zapachu (HSDB 2022; PubChem 2022).

Ogólna charakterystyka metakrylanu 2,3-epoksypropylu (CLH Report 2015; ECHA 2022a; 2022b; HSDB 2022; PubChem 2022):

- wzór sumaryczny C₇H₁₀O₃
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC: oxiran-2-ylmethyl methacrylate; oxiran-2-ylmethyl 2-methylprop-2-enoate

- nazwa CAS: glycidyl methacrylate; 2-propenoic acid; 2-methyl-, 2-oxiran-2-ylmethyl ester
- numer CAS 106-91-2
- numer indeksowy 607-123-00-4
- numer WE 203-441-9
- synonimy: metakrylan glicydyłu; ester 2,3-epoksypropylowy kwasu metakrylowego; metakrylan glicydydu; GMA.

Metakrylan 2,3-epoksypropylu ma zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej, określona w tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji,

oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. L 353

z 31.12.2008 ze zm.). Klasyfikację i oznakowanie przedstawiono w tabeli 1, a piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia na rycinie 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie metakrylanu 2,3-epoksypropylu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP), (Rozporządzenie... 2008)

Table 1. Harmonized classification and labeling of 2,3-epoxypropyl methacrylate in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (Rozporządzenie ... 2008)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie		Uwagi
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasła ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
Metakrylan 2,3-epoksypropylu; metakrylan glicydowy; ester 2,3-epoksypropylowy kwasu metakrylowego	Carc. 1B Muta. 2 Repr. 1B Acute Tox. 3 Acute Tox. 4 STOT SE 3 STOT RE 1 Eye Dam. 1 Skin Corr. 1C Skin Sens. 1	H350 H341 H360F H311 H302 H335 H372 (drogi oddechowe), (wdychanie) H318 H314 H317	GHS08 GHS06 GHS05 Dgr	H350 H341 H360F H311 H302 H335 H372 (drogi oddechowe), (wdychanie) H314 H317	D

Objaśnienia:

Acute Tox. 3 – toksyczność ostra, kategoria 3.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria 4.

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria 1B.

Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu, kategoria 1.

Muta. 2 – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria 2.

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B.

Skin Corr. 1C – działanie żrące na skórę, kategoria 1C.

Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria 1.

STOT RE 1 – działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie, kategoria 1.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria 3.

H302 – Działa szkodliwie po połknięciu.

H311 – Działa toksycznie w kontakcie ze skórą.

H314 – Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

H317 – Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H318 – Powoduje poważne uszkodzenie oczu.

H335 – Może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

H341 – Podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.

H350 – Może powodować raka.

H360F – Może działać szkodliwie na płodność.

H372 – Powoduje uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie (drogi oddechowe), (wdychanie).

Dgr – kod hasła ostrzegawczego „niebezpieczeństwo”.

Uwaga D – Niektóre substancje, które są skłonne do samorzutnej polimeryzacji lub rozkładu, są generalnie wprowadzane do obrotu w stabilizowanej postaci. Jest to postać, w jakiej są one wymienione w części 3. Jednakże takie substancje są czasem wprowadzane do obrotu w postaci niestabilizowanej. W tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie nazwę substancji, a następnie wyraz „niestabilizowany”.



GHS08



GHS06



GHS05

Rycina 1. Piktogramy GHS wskazujące rodzaj zagrożenia, określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP)

Figure 1. GHS hazard pictograms set out in the Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP)

Właściwości fizykochemiczne

Metakrylan glicydylu jest bezbarwną cieczą o słodkawym lub owocowym zapachu.

Właściwości fizykochemiczne metakrylanu glicydylu (CLH Report 2015; ECHA 2022b; HSDB 2022; IARC 2020; PubChem 2022):

- masa molowa 142,15 g/mol
- temperatura topnienia $-41,5^{\circ}\text{C}$
- temperatura wrzenia 189°C
- temperatura zapłonu 76°C
- temperatura samozapłonu 389°C
- gęstość $1,07\text{ g/cm}^3$ (20°C)
- gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1) 4,91
- wartość pH brak danych
- współczynnik podziału oktanol-woda ($\log K_{ow}$) $0,96$ (25°C)
- prężność par 420 Pa (25°C)
- rozpuszczalność w wodzie 50 g/l (25°C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: bardzo dobrze rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych (benzenie, eterze etylowym, etanolu)
- lepkość $5,481\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (21°C)
- współczynnik załamania światła $1,448$ (25°C)
- napięcie powierzchniowe 25 mN/m (20°C)
- biodegradacja w wodzie łatwo biodegradowalny (100%)
- współczynniki przeliczeniowe (20°C , 1013 hPa): $1\text{ ppm} = 5,91\text{ mg/m}^3$
 $1\text{ mg/m}^3 = 0,17\text{ ppm}$.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Metakrylan glicydylu należy do grupy podstawionych epoksydów lub podstawionych estrów kwasu karboksylowego i jest wytwarzany przez

estryfikację kwasu metakrylowego glicydołem lub epichlorohydryną (IARC 2020).

Zastosowanie

Metakrylan glicydylu stosuje się głównie jako komonomer do produkcji różnych materiałów kompozytowych i polimerów epoksydowych, takich jak bisfenol A-metakrylan glicydylu (kompozyt), (BisGMA) i dimetakrylan glikolu trietylenowego (TEGDMA). Są one używane jako uszczelniacze dentystyczne lub kleje tkankowe. Metakrylan glicydylu jest również stosowany jako promotor adhezji i komonomer sieciujący w produkcji żywic winylowych i akrylowych. Żywiec te stosuje się do wytwarzania powłok przemysłowych. Metakrylan glicydylu został zaakceptowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków jako monomer do wytwarzania homopolimerów i kopolimerów będących składnikami do produkcji artykułów przeznaczonych do pakowania, transportu lub przechowywania żywności. Metakrylan glicydylu jest również wykorzystywany do produkcji polimerów epoksydowych, które coraz częściej wykorzystuje się w nowych zastosowaniach medycznych, takich jak hydrożelowe soczewki kontaktowe, obrazowanie medyczne, biomateriały do drukowania 3D i systemy ukierunkowanego dostarczania leków (IARC 2020).

Produkcja i/lub import metakrylanu glicydylu w Europejskim Obszarze Gospodarczym wynoszą $100 \div 1000$ ton rocznie. Metakrylan glicydylu zgłosiło w ECHA 28 rejestrujących (ECHA 2022a; 2022c).

Substancja ta znajduje się na liście priorytetowej ACSH (The Advisory Committee on Safety and Health at Work) do ustalenia wartości wiążącej (ACSH 2021).

Narażenie zawodowe

Główny Inspektor Sanitarny nie posiada danych dotyczących narażenia zawodowego na GMA oraz przekroczeń wartości dopuszczalnych w Polsce, ponieważ nie ma możliwości zbierania danych dla substancji niemających ustalonej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS).

Metakrylan glicydylu znajdował się już wcześniej w wykazie klasyfikacji zharmonizowanej CLP, ale początkowo nie był klasyfikowany ze względu na rakotwórczość. Jego klasyfikacja została zmieniona na mocy rozporządzenia Komisji (UE) 2017/776 z dnia 4 maja 2017 r. (Rozporządzenie... 2017) i do klasyfikacji związku dodano

wtedy m.in. rakotwórczość kategorii 1B. Choć rozporządzenie to pod względem klasyfikacji miało zastosowanie od 1 grudnia 2018 r., to już przed tą datą można było zastosować dla substancji nową klasyfikację. Dlatego od 2017 r. GMA jest zgłaszany do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera w Łodzi. Dane dotyczące liczby osób narażonych na metakrylan glicydyłu w Polsce zgromadzone w Rejestrze zawarto w tabeli 2. Liczba zakładów pracy zgłaszających wykorzystywanie tej substancji do 2020 r. nie przekroczyła 4. W latach 2017 oraz 2020 liczba mężczyzn pracujących w narażeniu na GMA była znacznie większa niż liczba kobiet, natomiast w latach 2018 i 2019 wartości te były zbliżone. Osoby narażone pracowały na stanowiskach określonych ogólnie jako operator maszyn i urządzeń oraz laborant, w tym także na uczelniach wyższych.

W Centralnym Rejestrze Chorób Zawodowych w Polsce nie było danych na temat chorób

spowodowanych narażeniem zawodowym konkretnie na metakrylan glicydyłu. W 2020 r. odnotowano jeden przypadek alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w wyniku narażenia na „metakrylany”, bez dokładnego wskazania substancji (Centralny Rejestr Chorób... 2022, dane niepublikowane).

Metakrylan glicydyłu jest produkowany w układach zamkniętych i wykorzystywany do syntezy żywic. Potencjalne narażenie zawodowe może występować drogą inhalacyjną i dermalną. W dokumencie OECD SIDS (Screening Information Data Set), (OECD 1999) zawarto jedyne dostępne wyniki pomiarów wielkości narażenia zawodowego na metakrylan glicydyłu. Stężenie w powietrzu zostało zmierzone w dwóch zakładach produkcyjnych, a narażenie dermalne oszacowano modelem EASE. Przedstawione dane dotyczące stężeń w powietrzu są danymi z monitoringu osobistego – dwa próbniki powietrza znajdowały się po obu stronach twarzy operatora w odległości ok. 20 cm od siebie. W tabeli 3 przedstawiono średnie stężenia, harmonogramy pracy i szacowane narażenie dermalne dla każdej operacji. Założono, że czas

Tabela 2. Dane o narażeniu na metakrylan 2,3-epoksypropylu (GMA) w Polsce w latach 2017-2020 (Centralny Rejestr Danych... 2021, dane niepublikowane)

Table 2. Exposure to 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) in Poland in 2017-2020 (Centralny Rejestr Danych ... 2021, unpublished)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Liczba osób narażonych razem
				razem	<45 lat	
2017	2	2	107	36	19	143
2018	3	3	4	4	3	8
2019	4	4	47	39	17	86
2020	4	4	43	7	3	50

Tabela 3. Wyniki pomiarów i szacowania wielkości narażenia na metakrylan 2,3-epoksypropylu (GMA) na stanowiskach pracy (OECD 1999)

Table 3. Results of measurements and assessment of exposure to 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) at workplaces (OECD 1999)

Rodzaj narażenia	Częstotliwość, razy/dni	Czas trwania, h	Czas trwania na dzień, h/dzień	Średnie stężenie, mg/m ³	Średnie szacowane narażenie, mg/kg/dzień	Łączne szacowane narażenie, mg/kg/dzień
Przypadek 1						
Pobór próbek	1/30	0,03	0,001	<2,3	0,00005	0,040
Konserwacja	1/30	0,17	0,006	<2,3	0,00023	
Napełnianie puszek	1/7	6	0,8	2,3	0,03316	
Narażenie dermalne			0,083	0,1*	0,00625	
						0,040

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Rodzaj narażenia	Częstotliwość, razy/dni	Czas trwania, h	Czas trwania na dzień, h/dzień	Średnie stężenie, mg/m ³	Średnie szacowane narażenie, mg/kg/dzień	Łączne szacowane narażenie, mg/kg/dzień
Przypadek 2						
Pobór próbek	3/1	0,08	0,250	<2,3	0,01036	
Filtracja	3/1	0,08	0,250	2,3	0,01036	
Analiza	3/1	0,08	0,25	<2,3	0,01036	
Usuwanie osadu	3/1	0,5	1,5	<2,3	0,06218	
Przenoszenie	3/1	0,5	1,5	<2,3	0,06218	
Utylizacja odpadów	3/1	0,5	1,5	<2,3	0,06218	
Narażenie dermalne	3/1		0,083	0,1*	0,00625	
						0,220

Objaśnienia:

* narażenie dermalne: mg/cm²/dzień.

< – stężenie poniżej granicy oznaczalności metody.

ekspozycji przez skórę wynosił 5 min. Jako najgorszy przypadek określono sytuację, gdy jeden pracownik (masa ciała 70 kg, objętość oddechu 1,25 m³/h) był przydzielony do wykonywania wszystkich codziennych operacji bez wyposażenia w środki ochrony indywidualnej. Obliczona w ten sposób najwyższa dzienna dawka GMA wynosiła 0,22 mg/kg mc./dzień. W rzeczywistości podczas pracy w tych zakładach pracownicy zawsze nosili rękawice ochronne i sprzęt ochrony dróg oddechowych (maskę).

Czynności operatora określono w dokumencie OECD SIDS (OECD 1999) następująco:

- Pobór próbek – pobranie ok. 100 ml GMA z dyszy próbkującej (czynność podobna do pobrania wody z kranu).
- Konserwacja – wymiana na nowy filtra siatkowego do wychwytywania polimerowych produktów ubocznych. Obudowa filtra została odizolowana od linii przepływu, ale podczas tej operacji była wypełniona metakrylanem glicydyłu.
- Napełnianie puszek – napełnianie 18-litrowych puszek z wykorzystaniem przyrządu półautomatycznego. Operator zdejmował nakrętkę z puszek i po napełnieniu puszek pod dyszą zakładał nakrętkę. Napełniona puszka była przenoszona przez przenośnik.
- Analiza – operator pobierał próbkę przy użyciu mikrostrzykawki z butelki pod

wyciągiem i wstrzykiwał ją do chromatografu gazowego.

- Usuwanie osadu – ręczne usuwanie z naczynia destylacyjnego pozostałości po próżniowym usunięciu pozostałości metakrylanu glicydyłu.

W kolejnych czynnościach operator nie miał bezpośredniego kontaktu z metakrylanem glicydyłu:

- Przenoszenie – przenoszenie produktu do zbiornika magazynowego za pomocą pompy.
- Oczyszczanie odpadów – surowy produkt przemywa się wodą w celu usunięcia chlorku sodu. Ścieki są kierowane do oczyszczalni.

Maksymalne stężenie GMA zmierzone w strefie oddychania pracownika wynosiło 2,3 mg/m³ podczas filtracji przeprowadzanej trzy razy dziennie oraz przy napełnianiu puszek raz na 7 dni. W przypadku pozostałych zadań stężenia były poniżej granicy wykrywalności metody. Za czas trwania narażenia dermalnego przyjęto 5 min/dzień, a oszacowana dawka wynikająca z narażenia dermalnego wyniosła w obu przypadkach 0,006 mg/kg mc./dzień (IARC 2020; OECD 1999).

Ze względu na stosowanie metakrylanu glicydyłu do wytwarzania TEGDMA i BisGMA można założyć, że pracownicy przygotowujący te dentystyczne i kostne materiały kompozytowe

również mogą być potencjalnie narażeni (Olea i in. 1996). W warunkach eksperymentalnych wykazano uwalnianie nieprzereagowanego metakrylanu glicydylu z kompozytu kostnego, ale nie podano danych ilościowych (Monmaturapoj i in. 2017). Krótkotrwałe narażenie pracowników na nieprzereagowany monomer metakrylanu glicydylu może wystąpić podczas przygotowywania materiałów kompozytowych dentystycznych i kostnych, jednak po całkowitym utwardzeniu polimeru nie oczekuje się narażenia na działanie tego związku. W przypadku niektórych kompozytów kostnych utwardzenie może trwać od kilku minut do kilku dni (IARC 2020).

W innym badaniu z udziałem personelu dentystycznego odnotowano narażenie zawodowe na pył respirabilny zawierający polimery BisGMA

i TEGDMA powstałe w reakcji bisfenolu A i metakrylanu glicydylu. Cząstki matrycy żywicznej miały średnicę $6 \text{ nm} \div 5 \text{ }\mu\text{m}$. Monomery bisGMA i TEGDMA zostały uwolnione z polimeru w procesie mielenia. Stężenia metakrylanu glicydylu nie mierzono (Cokic i in. 2017). Jednak zdaniem Grupy Roboczej IARC monomer metakrylanu glicydylu prawdopodobnie nie zostanie uwolniony w procesie mielenia (IARC 2020).

Ponadto potencjalnym źródłem narażenia zawodowego na GMA jest praca w laboratorium chemicznym. Matura i in. (1995) opisali studium przypadku pracownicy laboratorium z potwierdzonym alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry po narażeniu na metakrylan glicydylu w złożonych emulsjach.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele informacji na temat skutków narażenia ludzi na metakrylan 2,3-epoksypropylu. Znaleziono jedynie informacje na temat działania uczulającego (Aalto-Korte i in. 2007; 2009; Dempsey 1982; Matura i in. 1995), (podrozdział „Działanie uczulające”). Ponadto opisano jeden przypadek ostrego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego przez GMA (Shimizu i in. 2008).

Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnym piśmiennictwie został opisany przypadek studentki chemii, która podczas eksperymentu chemicznego oblała dłoni i stopę GMA. Dłoń została przemyta natychmiast po zaistniałej sytuacji, natomiast stopa dopiero po 6 h od wypadku. Następnego dnia rano zauważono na stopie rumień, a następnie pojawiające się duże pęcherze wypełniające się płynem surowicznym (Shimizu i in. 2008). Opisany przypadek autorzy określili jako ostre kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia. Po usunięciu płynu i oczyszczeniu rany skóra zagoiła się w ciągu 20 dni od wystąpienia narażenia.

Przeprowadzono badania alergologiczne w grupie personelu stomatologicznego z uwagi

na fakt, że monomery akrylowe (zwłaszcza metakrylany) należą do najczęstszych zawodowych alergenów kontaktowych wśród personelu dentystycznego. Na podstawie wykonanych testów płatkowych wykazano, że metakrylan glicydylu nie jest mocnym alergenem, ponieważ w badanej grupie odnotowano wystąpienie reakcji alergicznej tylko u 1 osoby w 9-osobowej grupie (dentyści). W pozostałych badanych grupach personelu dentystycznego (15 pielęgniarek, 8 techników) reakcje na GMA nie wystąpiły (Aalto-Korte i in. 2007). Przeanalizowano również wyniki badania reakcji alergicznych na epoksy(met)akrylany u 24 pacjentów, u których wykonano testy płatkowe. Przeanalizowano także dokumentację medyczną tych pacjentów pod kątem narażenia na tę grupę związków chemicznych. U 10 pacjentów stwierdzono alergię na metakrylan glicydylu, a 7 z tych 10 pacjentów wykazywało również reakcję alergiczną na żywicę epoksydową eteru diglicydylowego bisfenolu A (DGEBA), (Aalto-Korte i in. 2009). Dlatego autorzy we wnioskach stwierdzają, że zdecydowana większość reakcji alergicznych w testach płatkowych na epoksy(met)akrylany, w tym GMA, nie była związana ze specyficzną ekspozycją, ale prawdopodobnym wyjaśnieniem jest alergia krzyżowa na żywicę epoksydową DGEBA.

Tabela 4. Wyniki testów płatkowych przeprowadzonych z udziałem ludzi wykazujących reakcje alergiczne skóry po narażeniu na metakrylan 2,3-epoksypropylu (GMA)**Table 4.** Human patch test results involving persons with allergic skin reactions after exposure to 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA)

Warunki przeprowadzenia testu, stężenie GMA	Obserwacje	Piśmiennictwo
Test płatkowy, 3 osoby, 1% GMA w wazelinie	u 3/3 osób rumień, obrzęk i pęcherzyki	<i>Dempsey</i> 1982
Test płatkowy, 31-letnia kobieta, 0,01 i 0,05% GMA w acetonie	wystąpiła reakcja skóry na narażenie (brak dalszych szczegółów)	<i>Matura</i> 1995

Dempsey (1982) opisywał trzy przypadki alergii kontaktowej podczas produkcji kleju, którego składnikiem był GMA. U pracowników wykonano testy płatkowe, stosując 1-procentowy roztwór GMA w wazelinie. Zaobserwowano wystąpienie rumienia, obrzęku oraz pęcherzy (*Dempsey* 1982). Ponadto w dostępnej literaturze odnotowano przypadek 31-letniej kobiety pracującej jako chemik, mającej kontakt z emulsjami zawierającymi pochodne akrylanów (także GMA), używanymi do impregnacji papieru oraz materiałów tekstylnych. W przeprowadzonym wywiadzie kobieta skarżyła się na nawracające pieczenie, swędzenie oraz występowanie ostrego pęcherzykowo-grudkowego

zapalenia skóry dłoni. Przeprowadzono test płatkowy (0,01 oraz 0,05% GMA w acetonie), w którym potwierdzono alergię na metakrylan glicydyłu (*Matura* i in. 1995). Wyniki opisanych w dostępnym piśmiennictwie testów płatkowych zawarto w tabeli 4. Podsumowując, związek ten może wywoływać alergię u osób narażonych drogą dermalną.

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat przewlekłego działania GMA u ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

W tabeli 5 przedstawiono wartości stężeń i dawek śmiertelnych metakrylanu glicydyłu (GMA)

różnymi drogami narażenia określone w badaniach na zwierzętach.

Tabela 5. Wartości dawek i stężeń śmiertelnych metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) dla zwierząt doświadczalnych**Table 5.** Values of lethal doses and concentrations of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) for laboratory animals

Gatunek zwierząt	Droga/sposób narażenia	Dawka/stężenie	Piśmiennictwo
Szczur	droga pokarmowa	LD ₅₀ = 597 mg/kg mc.	<i>Zdravko</i> 1985
Szczur	droga pokarmowa	LD ₅₀ = ok. 700 mg/kg mc.	<i>Olson</i> 1960 <i>Smyth</i> 1969
Szczur albinos	droga pokarmowa	LD ₅₀ = 451 mg/kg mc.	EPA 1992
Szczur	droga pokarmowa	LD ₅₀ = 1050 mg/kg mc.	<i>Smyth</i> 1969
Mysz	droga pokarmowa	LD ₅₀ = 390 mg/kg mc.	<i>Zdravko</i> 1985
Kawia domowa	droga pokarmowa	LD ₅₀ = 697 mg/kg mc.	<i>Zdravko</i> 1985
Szczur	inhalacyjnie	LC ₀ > 2394 mg/m ³ /4 h	<i>Nitschke</i> i in. 1990
Szczur	inhalacyjnie	nie odnotowano śmiertelnego przypadku po 2 h inhalacji	<i>Smyth</i> 1969

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Gatunek zwierząt	Droga/sposób narażenia	Dawka/stężenie	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjnie	LCL ₀ = 1400 mg/m ³ /6 h	Haag 1953
Królik			
Kawia domowa			
Pies			
Królik	droga dermalna	LD ₅₀ = 480 mg/kg mc.	Smyth 1969
Szczur	dootrzewnowo	LD ₅₀ = 290 mg/kg mc.	Petrov 1973
Mysz	dootrzewnowo	LD ₅₀ = 350 mg/kg mc.	Petrov 1973

Objaśnienia: LD₅₀ – mediana dawki śmiertelnej; LC₀ – najwyższe stężenie niepowodujące śmiertelności (obliczone stężenie, przy którym nie przewiduje się śmierci populacji); LCL₀ – najniższe stężenie śmiertelne (najniższe stężenie substancji w powietrzu powodujące śmierć ssaków w przypadku ostrego (<24 h), podostrego lub przewlekłego (>24 h) narażenia).

Przyjęta przez Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) wartość LD₅₀ metakrylanu glicydylu drogą pokarmową dla szczura wynosi 597 mg/kg mc. (Zdravko i in. 1985). We wszystkich badaniach toksyczności ostrej metakrylanu glicydylu drogą pokarmową wartość LD₅₀ określono w przedziale 390 ÷ 1050 mg/kg mc.

W badaniu toksyczności ostrej inhalacyjnej GMA (Nitschke i in. 1990) nie obserwowano śmiertelności u szczurów podczas jednokrotnego 4-godzinnego narażenia na pary GMA (narażenie całego ciała), (LC₀ > 2394 mg/m³). Po narażeniu zwierzęta obserwowano przez 14 dni. Trudności w oddychaniu, podrażnienie i zmętnienie rogówki oraz zmniejszenie masy ciała były w tym badaniu obserwowane już przy stężeniu 1563 mg/m³. Natomiast w badaniu Smyth i in. (1969) nie obserwowano śmiertelności u szczurów podczas 2-godzinnej inhalacji – to badanie uważane jest jedynie za pomocnicze, gdyż w innych dostępnych badaniach czas narażenia jest dłuższy. W badaniach przeprowadzonych przez Haag i in. (1953), w których LCL₀ dla szczurów, królików i kawii domowych (świnek morskich) wyznaczono na poziomie 1400 mg/m³, u zwierząt obserwowano zmiany w płucach, klatce piersiowej i zaburzenia oddychania. Zwierzęta były narażone na GMA o stężeniu 1400 mg/m³ przez 6 h (brak dalszych szczegółów). Obserwowane zmiany mogły wystąpić w następstwie podrażnienia dróg oddechowych. Dla toksyczności ostrej drogą dermalną dostępne jest tylko jedno badanie (Smyth i in. 1969),

w którym wartość LD₅₀ drogą dermalną dla królika wyniosła 480 mg/kg mc.

Szczury w badaniu Landry'ego i in. (1991) narażono inhalacyjnie na GMA o następujących stężeniach: 58,2; 233 lub 931 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu w ciągu 2 tygodni. Zwierzęta narażone na GMA o stężeniu 931 mg/m³ uśmiercono już 4. dnia narażenia z powodu dużego nasilenia skutków oddechowych. Następnie przeprowadzono badania mikroskopowe, w których stwierdzono stan zapalny i martwicę tkanek nosa oraz zmiany w płucach w postaci zatorów, stanów zapalnych i martwicy (tab. 6). Przy niższych stężeniach również obserwowano przypadki podrażnień, zmian oraz stanów zapalnych w nabłonku nosa, stąd wyznaczona w tym badaniu wartość LOAEC wynosiła 58,2 mg/m³.

Cieszlak i in. (1996) badali toksyczność podostrą GMA na królikach. Zwierzęta były narażane na następujące stężenia GMA: 2,9; 12; 29 lub 60 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 razy w tygodniu przez kolejne 13 dni. Przy stężeniu 12 mg/m³ u zwierząt obserwowano zmiany w nabłonku nosa, natomiast przy stężeniach 29 lub 60 mg/m³ obserwowano stany zapalne, rozrost, uszkodzenie i owrzodzenie nabłonka nosa (tab. 6). Po 4-tygodniowej rekonwalescencji u zwierząt obserwowano całkowitą odwracalność tych zmian z wyjątkiem zmian zwyrodnieniowych nabłonka węchowego w wyniku narażenia na GMA o stężeniach 29 lub 60 mg/m³, które to zmiany wykazywały tylko częściową odwracalność. Wartość NOAEC wyznaczono na poziomie 2,91 mg/m³.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga pokarmowa

Wyniki przeprowadzonych na szczurach badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej GMA drogą pokarmową przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 6. Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) u zwierząt narażanych drogą inhalacyjną
Table 6. Results of short-term toxicity studies of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) on animals exposed via inhalation

Gatunek i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka/stężenie	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczur Fischer 344, samce i samice	14 dni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, narażenie na parę, czystość GMA 99,61%	0, 10, 40, 160 ppm (0; 58,2; 233; 931 mg/m ³ , obliczone dzienne dawki: 0; 7,09; 28,4; 113 mg/kg mc./dzień)	58,2 mg/m ³ : mikroskopowo nieznaczna wieloogniskowa martwica poszczególnych komórek nabłonka dróg oddechowych 233 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała, niewielka do umiarkowanej martwica wieloogniskowa oraz zapalenie nabłonka oddechowego i węchowego nosa 931 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała, trudności z oddychaniem, podrażnienie oczu, zmętnienie rogówki, wzdęcie brzucha, martwica wieloogniskowa i zapalenie nabłonka węchowego nosa; brak zmian histopatologicznych w innych tkankach LOAEL: 58,2 mg/m ³	Landry i in. 1991
Królik New Zealand White, samice	13 dni, 6 h/dzień, narażenie na parę, brak dalszych szczegółów	2,9; 12; 29; 60 mg/m ³ obliczone dawki: 0,26; 1,04; 2,62; 5,24 mg/kg mc./dzień)	12 mg/m ³ : degeneracja nabłonka węchowego 29 oraz 60 mg/m ³ : zwyrodnienie nabłonka węchowego, przerost, nadżerki, owrzodzenia i stany zapalne nabłonka nosa NOAEC: 2,9 mg/m ³ LOAEC: 11,6 mg/m ³	Cieslak i in. 1996

Tabela 7. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) u zwierząt narażonych drogą pokarmową

Table 7. Results of subchronic and chronic toxicity studies of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) on animals exposed via oral route

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczur (Crj:CD(SD)) 12 samców, 12 samic	samce: 46 dni samice: 40 ÷ 47 dni dawki: 10, 30, 100 mg/kg mc./dzień podanie przez zgłębnik, nośnik: olej kukurydziany; czas obserwacji po narażeniu: 1 dzień; czystość GMA: 99,93%	10 mg/kg mc./dzień (samce)	rozrost płaskonabłonkowy w przedzołądku NOAEL (działanie miejscowe)	Ministry of Health and Welfare... 1997; OECD 1999
		30 mg/kg mc./dzień (samice)	rozrost płaskonabłonkowy w przedzołądku NOAEL (działanie miejscowe)	
		30 mg/kg mc./dzień (samce i samice)	zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek i nadnerczy; zmiany niektórych parametrów biochemicznych: zwiększenie stężenia białka i albumin NOAEL (działanie ustrojowe)	
		30 mg/kg mc./dzień (samce)	rozrost płaskonabłonkowy w przedzołądku LOAEL (działanie miejscowe)	
		100 mg/kg mc./dzień (samice)	rozrost płaskonabłonkowy w przedzołądku LOAEL (działanie miejscowe)	

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczur (Crj:CD(SD) 12 samców, 12 samic	samce: 46 dni samice: 40 ÷ 47 dni dawki: 10, 30, 100 mg/ kg mc./dzień podanie przez zgłębnik, nośnik: olej kukurydziany; czas obserwacji po narażeniu: 1 dzień; czystość GMA: 99,93%	100 mg/kg mc./dzień (samce i samice)	zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek i nadnerczy; zmiany niektórych parametrów biochemicznych: zwiększenie stężenia białka i albumin LOAEL (działanie ustrojowe)	Ministry of Health and Welfare... 1997; OECD 1999
Szczur (Fischer) 5 grup po 3 samce i 3 samice; 1 grupa po 15 samic i 15 samców kontrola: 2 grupy po 30 samic i 30 samców	dawki: 0,001; 0,003; 0,01; 0,03; 0,3 mg na zwierzę (obliczone dawki: 0,003; 0,009; 0,029; 0,086; 0,857 mg/kg mc./dzień) – 5 grup po 3 samce i 3 samce; 0,1 mg na zwierzę (obliczona dawka 0,286 mg/ kg mc./dzień) – 1 grupa po 15 samic i 15 samców; narażenie 5 razy w tygodniu przez 52 tygodnie; podanie przez zgłębnik, nośnik: 0,5 ml sterydu	wszystkie dawki	nie obserwowano żadnych zmian w tkankach po narażeniu na GMA NOAEL: >0,857 mg/kg mc./ dzień (samice i samce)	<i>Hadidian</i> i in. 1968; OECD 1999

Toksyczność przewlekła metakrylanu glicydylu drogą pokarmową została zbadana na szczurach w dwóch eksperymentach. W pierwszym z nich (Ministry of Health and Welfare... 1997) badano toksyczność rozwojową i wpływ na rozrodczość (zgodne z OECD TG 422). Szczurom podawano przez zgłębnik GMA w dawkach: 10, 30 lub 100 mg/kg mc./dzień (12 samcom szczurów przez 45 dni i 12 samicom szczurów przez okres od 14 dni przed kopulacją do 3. dnia laktacji – 40 ÷ 47 dni). U 5 z 12 samców narażonych na GMA w dawce 30 mg/kg mc. obserwowano ślinotok, natomiast przy dawce 100 mg/kg mc. ślinotok obserwowano u wszystkich samców. Dodatkowo wystąpiły zmiany niektórych parametrów biochemicznych – zwiększenie całkowitej ilości białka i albumin we krwi. Skutków tych nie uznano za szkodliwe. W badaniu histopatologicznym wykryto rozrost płaskonabłonkowy w przedłożądku samców narażonych na GMA w dawkach 30 lub 100 mg/kg mc. Odnotowano również zmiany takie jak: zwiększenie względnej masy nerek oraz nadnerczy u samic i samców narażonych na GMA w dawce 100 mg/kg mc., naciek komórkowy w przedłożądku samic po zastosowaniu dawki 100 mg/kg mc. Za przyczynę zmian histologicznych (rozrost płaskonabłonkowy w przedłożądku u samców i naciek komórkowy w przedłożądku u samic) uznano podrażnienie przez GMA. W tym badaniu przyjęto wartości

NOAEL dla powtarzanego narażenia drogą pokarmową dla działania miejscowego GMA na poziomie 10 mg/kg mc./dzień u samców oraz 30 mg/kg mc./dzień u samic. Dla działania ogólnoustrojowego dla obu płci wartość NOAEL określono na poziomie 30 mg/kg mc./dzień.

W drugim badaniu przeprowadzonym na szczurach (*Hadidian* i in. 1968) GMA podawano w obliczonych dawkach 0,003 ÷ 0,857 mg/kg mc./dzień (dawki 0,003 ÷ 0,086 oraz 0,857 mg/kg mc./dzień – po 3 zwierzęta obu płci, dawka 0,286 mg/kg mc./dzień – po 15 zwierząt obu płci). Do przeliczenia dawek z mg/zwierzę/dzień przyjęto wartość odniesienia masy ciała szczura równą 0,35 kg. Szczury narażano 5 dni w tygodniu przez 1 rok. Nie wykazano w tkankach żadnych zmian, które mogłyby wskazywać na szkodliwe przewlekłe działanie metakrylanu glicydylu. Jednak badanie to ma znaczne ograniczenia i nie może zostać zaakceptowane do oceny z powodu istotnych braków (m.in. brak zgodności z wytycznymi dotyczącymi testów na zwierzętach, niezgodność z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP), zbyt mała liczba zwierząt, zastosowanie zbyt niskich dawek, braki w opisie metodologii, niewystarczające informacje dotyczące protokołu i analizy danych, w tym czystości substancji i danych z badań histopatologicznych), (CLH Report 2015).

Droga inhalacyjna

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej przewlekłej GMA drogą inhalacyjną przeprowadzonych na zwierzętach przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) u zwierząt narażonych drogą inhalacyjną

Table 8. Results of subchronic and chronic toxicity studies of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) on animals exposed via inhalation

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Stężenia/dawki	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Fischer 344, 30 samców i 30 samic (grupa 10 samic i 10 samców na dawkę)	narażenie na parę, 13 tygodni (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu), czystość GMA 99,5%	0,5; 2 lub 15 ppm (2,9; 12 lub 87 mg/m ³ , obliczona dawka dobowo: 0,35; 1,46 lub 10,59 mg/kg mc./dzień)	NOAEC: 12 mg/m ³ : samce/samice: niewielki rozrost nabłonka oddechowego nosa u wszystkich osobników LOAEC: 87 mg/m ³ : samce/samice: rozrost nabłonka oddechowego nosa u wszystkich osobników	Landry i in. 1996; OECD 1999
Szczur, samce i samice	narażenie na parę, 26 tygodni (6 h/dzień, 6 dni/tydzień), czystość GMA 92%	15,3 lub 206 mg/m ³ (obliczona dawka dobowo: 2,24 lub 30,1 mg/kg mc./dzień)	LOAEL: 15,3 mg/m ³ : zmiana masy wątroby i śledziony oraz poziomów enzymów (transaminaz) we krwi lub tkankach, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, układzie sercowo-naczyniowym, w wątrobie i nerkach, zmiany ilościowe i nieznaczne, odwracalne w ciągu miesiąca po zakończeniu narażenia 206 mg/m ³ : zmiany wyraźniejsze, zmiany patologiczne nasilające się po zaprzestaniu narażenia	OECD 1999; Ouyang i in. 1990
Szczur Fisher, 50 samców i 50 samic na dawkę (wiek 5 tygodni)	narażenie całego ciała na parę, 104 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień), czystość GMA >99,7%	18,91; 47,28; 118,2 mg/m ³ (3,2; 8; 20 ppm)	18,91 mg/m ³ : metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oddechowego (samice), przerost nabłonka przejściowego nosa (samce i samice) 47,28 mg/m ³ : metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oddechowego (samce i samice), przerost nabłonka przejściowego nosa (samce i samice), metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oddechowego z atypią (samce) 118,2 mg/m ³ : przerost płaskonabłonkowy nosa z atypią (samce i samice), metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oddechowego (samce i samice), przerost nabłonka przejściowego nosa (samice), metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oddechowego z atypią (samce i samice)	IARC 2020; JBRC 2015a; 2015b
Mysz B6D2F1/Crlj [Crj:BDF1], 50 samców i 50 samic na dawkę (wiek 5 tygodni)	narażenie całego ciała na parę, 104 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień), czystość GMA >99,7%	3,55; 14,78; 59,1 mg/m ³ (0,6; 2,5 lub 10 ppm)	3,55 mg/m ³ : metaplazja nabłonka węchowego (samce i samice) 14,78 mg/m ³ : metaplazja nabłonka węchowego (samce i samice) 59,1 mg/m ³ : rozrost nabłonka przejściowego nosa (samce i samice), metaplazja nabłonka węchowego (samce i samice), rozszerzenie naczyń krwionośnych nosa (samice)	IARC 2020; JBRC 2015c; 2015d

cd. tab. 8 / Table 8 cont.

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Stężenia/dawki	Skutki	Piśmiennictwo
Królik (brak danych)	narażenie na parę, 26 tygodni (6 h/dzień, 6 dni/tydzień), czystość GMA 92%	15,3 lub 206 mg/m ³ (obliczona dawka dobowo: 1,18 lub 15,9 mg/kg mc./dzień)	LOAEC: 15,3 mg/m ³ : uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, wątroby i nerek oraz inne zmiany degeneracyjne mózgu, zmiany w EKG serca, zmiany rzadkie i niewielkie, odwracalne w ciągu miesiąca po zakończeniu narażenia 206 mg/m ³ : wszystkie zmiany bardziej nasilone, zmiany patologiczne nasilające się po zaprzestaniu narażenia na GMA	OECD 1999; Ouyang i in. 1990

W badaniu podprzewlekłej toksyczności GMA drogą inhalacyjną (Landry i in. 1996) szczury były narażone na GMA o stężeniach: 2,9; 12 lub 87 mg/m³ GMA przez 13 tygodni (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu). Nie stwierdzono wpływu GMA na masę ciała zwierząt, parametry biochemiczne moczu i krwi ani też żadnych zmian patologicznych czy wpływu na masę narządów niezależnie od stężenia. Jedynie w przypadku narażenia na GMA o stężeniu 87 mg/m³ u wszystkich zwierząt obserwowano przerost nabłonka oddechowego nosa (2 ÷ 3 razy grubszy niż u zwierząt kontrolnych, w przednich częściach przewodów nosowych obejmował końcówki małżowin nosowych i boczne ściany przewodów nosowych). Uznano, że zmiany te wynikały z podrażnienia dróg oddechowych przez GMA. Dlatego stężenie 12 mg/m³ uznano w tym badaniu za wartość NOAEC dla obu płci.

W badaniach przewlekłej toksyczności GMA drogą inhalacyjną przeprowadzono dwa eksperymenty 26-tygodniowe (Ouyang i in. 1990). Króliki oraz szczury zostały poddane narażeniu na GMA o stężeniach 15,3 lub 206 mg/m³ przez 26 tygodni (6 h/dzień, 6 dni/tydzień). Zarówno przy niskich, jak i wysokich stężeniach u zwierząt obu gatunków stwierdzono m.in.: uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, wątroby i nerek. Ze względu na wyższą prężność par i niską czystość badanego związku (92%) materiał testowy użyty w tym badaniu mógł zawierać składniki inne niż GMA. Sam autor badania podkreślił, że mogło przyczynić się to do wystąpienia obserwowanej ogólnoustrojowej toksyczności, której nie można jednoznacznie przypisać narażeniu jedynie na metakrylan glicydylu.

W 2-letnich badaniach działania rakotwórczego GMA na szczurach i myszach (JBRC 2015a; 2015b; 2015c; 2015d, IARC 2020) obserwowano również zmiany nienowotworowe (tab. 8). U myszy w związku z narażeniem na GMA wystąpił zależny od stężenia rozrost nabłonka przejściowego nosa u samców i samic oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych nosa u samic przy najwyższym badanym stężeniu, a przy wszystkich badanych stężeniach u obu płci metaplazja nabłonka węchowego (JBRC 2015c; 2015d). U szczurów zmiany nienowotworowe obejmowały przerost płaskonabłonkowy nosa z atypią, metaplazję płaskonabłonkową nabłonka oddechowego, metaplazję płaskonabłonkową nabłonka oddechowego z atypią, a także przerost nabłonka przejściowego nosa (JBRC 2015a; 2015b).

Droga dermalna

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań na zwierzętach toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej GMA drogą dermalną.

Miejscowe działanie na skórę i błony śluzowe – działanie drażniące/żrące/uczulające

Działanie na skórę

W teście działania drażniącego na skórę nowozelandzkim białym królikom ($n = 6$) aplikowano na grzbiet roztwór GMA (0,5 ml) na kawałku gazy pokrytej plastikiem. Obserwacje prowadzono po: 4, 24 oraz 48 h od narażenia. U 2 zwierząt obserwowano powierzchniową martwicę tkanki. Ogólne podrażnienie skóry (rumień i obrzęk) było widoczne u 5 na 6 zwierząt (Lockwood 1991).

Podobne skutki obserwowano u królika albinosa po naniesieniu na skórę nierozcieńzonego roztworu GMA. Po 4 h stwierdzono podrażnienie skóry (od umiarkowanego do ciężkiego) wraz z martwicą oraz umiarkowanym obrzękiem. Roztwór GMA o stężeniu 10% powodował lekkie zaczerwienienie i obrzęk po jednej aplikacji (przez 4 h) i umiarkowane oparzenie po dwóch aplikacjach (Olson 1960).

W badaniach Ouyanga i in. (1988) królikom aplikowano na skórę 0,1 ml roztworu GMA przez 5 dni (nieuszkodzona powierzchnia skóry o wymiarach 2 cm × 2 cm). Miejscową reakcję skórą obserwowano codziennie. Po przeprowadzonym eksperymencie pobierano wycinek skóry do badania mikroskopowego. Metakrylan glicydylu powodował zaczerwienienie, obrzęk (po 1 lub 2 dniach), powstanie owrzodzeń (po 3 dniach), a także pogrubienie, stwardnienie, pęknięcie i przebarwienie (po 5 dniach) narażonego fragmentu skóry. W badaniu mikroskopowym stwierdzono zwyrodnienie i martwicę powierzchniowych komórek skóry, zanik granic komórkowych oraz naciek komórek limfatycznych z towarzyszącym powstawaniem ropni.

Metakrylan glicydylu w badaniach na zwierzętach wykazywał działanie żrące na skórę (Lockwood 1991; Olson 1960; Ouyang i in. 1988) objawiające się m.in. wystąpieniem martwicy, oparzeń, owrzodzeń.

Działanie na oczy

Badanie działania drażniącego metakrylanu glicydylu na oczy przeprowadzono na królikach. Nierozcieńczony roztwór substancji wdroplono zwierzętom do obu oczu. Po 30 s jedno oko przez 2 min przemywano wodą z kranu. Drugiej grupie zwierząt zaaplikowano 10-procentowy roztwór GMA w glikolu propylenowym. W obu przypadkach obserwowano lekkie odwracalne zapalenie spojówek (Olson 1960). Natomiast w raporcie

OECS SIDS (OECD 1999) i pliku rejestracyjnym (ECHA 2022c) zanotowano, że wkroplenie nierozcieńzonego GMA do oczu królików bez przemycia wodą powodowało poważne podrażnienie i uszkodzenie rogówki, które nie ustępowało po 7 dniach.

Podrażnienie oczu wystąpiło też jako dodatkowy skutek w badaniach toksyczności inhalacyjnej GMA na szczurach. Narażenie przez 4 h wywołało podrażnienie oczu przy stężeniach GMA wynoszących 1563 lub 2394 mg/m³. Niewielkie zmętnienie rogówki obserwowano również przy stężeniu 610 mg/m³, a umiarkowane przy stężeniach 1563 lub 2394 mg/m³. Zmiany te nie cofnęły się w ciągu 14 dni po narażeniu (Nitschke i in. 1990). W badaniu toksyczności podostrej drogą inhalacyjną szczury narażano na GMA o stężeniach: 58,2; 223 lub 931 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie. Podrażnienie oka i zmętnienie rogówki obserwowano przy stężeniu 931 mg/m³ (Landry i in. 1991).

Działanie uczulające

Metakrylan glicydylu wykazuje działanie uczulające na skórę. Test Buehlera przeprowadzony na 10 kawiach domowych dał dodatni wynik w przypadku 7 zwierząt, u których pojawił się rumień (Dow Chemical Company 1990). W fazie indukcji uczulenia skórę zwierząt traktowano 25-procentowym roztworem metakrylanu glicydylu w eterze monometylowym glikolu dipropylenowego (trzykrotnie po 6 h – pod opatrunkiem okluzyjnym). U zwierząt, które na drugą aplikację zareagowały nieznacznie nasilonym rumieniem, do trzeciego narażenia w fazie indukcji zastosowano roztwór 10-procentowy.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania uczulającego GMA na drogi oddechowe.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania in vitro

Metakrylan glicydylu (GMA) badano pod kątem działania mutagennego w testach na bakteriach. GMA wykazywał działanie mutagenne na bakteriach *Salmonella Typhimurium* TA97, TA100,

TA1535 z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej, jednak nie był mutagenem dla TA98 (Canter i in. 1986; Goodyear Tire & Rubber Company 1981; Ouyang i in. 1988).

GMA wykazywał działanie mutagenne na *Klebsiella pneumoniae* bez aktywacji metabolicznej (Voogd i in. 1981). U *Escherichia coli* substancja

ta indukowała naprawę (odpowiedź) SOS (zmiany w ekspresji genów w odpowiedzi na uszkodzenie DNA) z aktywacją metaboliczną lub bez niej (*von der Hude* i in. 1990). Wykazano, że substancja ta reagowała z DNA genu odpowiedzialnego za oporność na tetracyklinę w plazmidzie pBR322. Zmodyfikowany DNA przeniesiono do komórki receptorowej (*Escherichia coli* HB 101) w celu przeszkolenia mutacji na podstawie zmian fenotypowych. Wyniki wykazały, że mutacje wywołane reakcjami GMA z plazmidem były stabilne i dziedziczne (*Xie* i in. 1990a).

W badaniach *in vitro* z użyciem hodowli komórkowych GMA indukował mutację genu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPRT) z aktywacją metaboliczną w komórce jajnika chomika chińskiego (*Linscombe, Engle* 1995), bardzo niewielki wzrost nieplanowej syntezy DNA w limfocytach człowieka i szczura (*Xie* i in. 1990b) oraz wymianę chromatyd siostrzanych bez aktywacji metabolicznej w komórkach V79 chomika chińskiego (*von der Hude* i in. 1991). Substancja ta była silnie i kowalencyjnie związana z DNA grasicy

cielejącej *in vitro* (*Xie* i in. 1990b). W badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich (limfocytach, fibroblastach płuc, komórkach nabłonkowych oskrzeli) GMA powodował pęknięcia nici DNA, mutacje genów (locus HPRT, mutacja genów naprawczych DNA XRCC1, hMSH2, XPD, XRCC3) i aberracje chromosomowe (*Dong* i in. 2009; *Popławski* i in. 2009; *Wang* i in. 2011; *Xie* i in. 1990b; *Yin* i in. 2003).

Komórki płuc chomika chińskiego narażano na GMA przez 24 lub 48 h bez aktywacji metabolicznej oraz przez 6 h z aktywacją metaboliczną i bez niej. Wykryto strukturalne aberracje chromosomowe indukowane przez GMA z aktywacją metaboliczną lub bez niej. Jednak test trendu nie wykazał zależności od dawki indukcji poliploidii przy 24-godzinnym ciągłym traktowaniu i krótkotrwałym traktowaniu z systemem aktywacji metabolicznej (Ministry of Health and Welfare... 1997).

Badania *in vivo*

Wyniki wybranych badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Podsumowanie wybranych wyników badań *in vivo* działania mutagennego metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) na komórki somatyczne ssaków

Table 9. Results summary of selected *in vivo* studies on the mutagenicity of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) on mammalian somatic cells

Gatunek zwierząt, rodzaj testu, badana tkanka/komórki, wytyczne	Warunki narażenia	Wynik	Piśmiennictwo
Mysz BDF1, 5 samców i 5 samic/dawkę, test mikrojądrowy, erytrocyty, OECD Guideline 474	samce: 188, 375, 750 mg/kg mc., samice: 250, 500, 1000 mg/kg mc. (jednokrotne podanie), droga pokarmowa (złębnik), czystość GMA 99,93%	wynik dodatni dla samic i samców po 48 h narażenia na najwyższe dawki	Ministry of Health and Welfare... 1997
Szczur Big Blue Fischer 344, 15 samców na dawkę, test mutagenności zwierząt transgenicznych, mutacje genów w locus lacI, nabłonek węchowy i oddechowy	1, 10, 25 ppm (5,82; 58,2; 145,5 mg/m ³), obliczone dawki dzienne: 0,71; 7,08; 17,70 mg/kg mc./dzień, inhalacyjnie (pary GMA) 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie	wynik ujemny	<i>Gollapudi</i> i in. 1999
Szczur Fischer 344, samce, pęknięcia nici DNA, test elucji alkalicznej, wątroba, nerki, szpik kostny	100, 150, 250 mg/kg mc./dzień, droga pokarmowa (złębnik), 29 lub 3 dni	wynik dodatni najniższa dawka skuteczna: 100 mg/kg mc./dzień (29 dni, szpik kostny i wątroba) najwyższa dawka nieskuteczna: 150 mg/kg mc./dzień (29 dni, nerki) najniższa dawka skuteczna: 250 mg/kg mc./dzień (3 dni, szpik kostny, wątroba, nerki)	<i>Dobrovolsky</i> i in. 2016

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Gatunek zwierząt, rodzaj testu, badana tkanka/komórki, wytyczne	Warunki narażenia	Wynik	Piśmiennictwo
Mysz, szczep Kunming, samce, test mikrojądrowy, erytrocyty polichromatyczne w szpiku kostnym	25 mg/kg mc./dzień (dwukrotnie w odstępie 24 h), dootrzewnowo, czystość GMA 92%	wynik dodatni	<i>Ouyang</i> i in. 1988
Mysz CD-1 (ICR) BR, 5 samic i 5 samców na grupę, test mikrojądrowy, szpik kostny	75, 150, 300 mg/kg mc. (jednokrotnie), dootrzewnowo, czystość GMA 99,5%	wynik ujemny u samców i samic	<i>Lick</i> 1995
Mysz, szczep Kunming, 5 samców na dawkę, test nieplanowej syntezy DNA, plemniki	25, 50, 100 mg/kg mc. (jednokrotnie), dootrzewnowo, zwierzęta uśmiercone 35 dni po narażeniu	wynik dodatni, brak zależności skutku od dawki	<i>Xie</i> i in. 1990b

Badanie *Licka* (1995) spełnia kryteria OECD. Największa dawka 300 mg/kg mc. została wybrana na podstawie badania zakresu dawek, w którym 100-procentowa śmiertelność wystąpiła przy dawce GMA 500 mg/kg mc., a brak śmiertelności przy dawce 250 mg/kg mc. Przy najwyższej testowanej dawce nie obserwowano zwiększenia częstości indukcji mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych (tab. 9).

W celu zbadania genotoksyczności GMA *in vivo* przeprowadzono testy nieprawidłowości plemników i testy nieplanowej syntezy DNA w komórkach płciowych samców myszy (*Xie* i in. 1990b). Wyniki wskazywały na to, że GMA może uszkadzać DNA, zwiększać częstość występowania nieprawidłowych plemników i zmniejszać liczbę plemników. Substancja zwiększała nieplanową syntezę DNA w komórkach rozrodczych samców myszy, ale skutek ten był bardzo nieznaczny (25% więcej niż w grupie kontrolnej dla wszystkich podanych dawek) i nie był zależny od dawki (tab. 9).

Gollapudi i in. (1999) badali GMA w teście *in vivo* pod kątem indukcji mutacji genów w locus lacI transgenicznym szczurów Big Blue Fischer 344 (F-344). Szczury (15 samców/grupę) narażano inhalacyjnie na pary GMA o docelowych stężeniach: 0 (kontrola negatywna), 1, 10 lub 25 ppm, przez 2 tygodnie, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu. Nie obserwowano statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania mutacji lacI w nabłonku węchowym lub oddechowym szczurów narażonych na GMA o stężeniu 25 ppm (145,5 mg/cm³), (w dawce 17,7 mg/kg mc./dzień) w porównaniu

z grupą kontrolną. Na podstawie tych wyników autorzy doszli do wniosku, że GMA w warunkach badania nie wykazywał działania mutagennego na nabłonek nosa szczurów (tab. 9).

Metakrylan glicydylu powodował zależne od dawki zwiększenie odsetka uszkodzeń DNA w komórkach szpiku kostnego, wątroby i nerek szczurów F344 narażonych na związek drogą pokarmową (*Dobrovolsky* i in. 2016). Powodował także zwiększenie częstości tworzenia mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach w szpiku kostnym samców myszy hybrydowych Kunming otrzymujących metakrylan glicydylu w dawce 25 mg/kg mc./dobę we wstrzyknięciu dootrzewnowym w odstępie 24 h (*Ouyang* i in. 1988).

Podsumowanie

Badania genotoksyczności GMA w warunkach *in vitro* wykazały wyniki dodatnie. W testach mikrojądrowych *in vivo* podanie GMA drogą pokarmową zwiększało częstość występowania mikrojądrowych erytrocytów polichromatycznych tylko w największych dawkach (750 ÷ 1000 mg/kg mc.), podczas gdy w innych badaniach genotoksyczności w warunkach *in vivo* wyniki były ujemne (m.in. w testach mikrojądrowych po podaniu dootrzewnowym oraz w badaniu mutacji genowych na transgenicznym szczurach Fischer 344).

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują na hydrolizę GMA do glicydolu za pośrednictwem karboksyesterazy. Glicydol, metabolit GMA, jest klasyfikowany jako działający mutagenie na komórki rozrodcze kategorii 2 (Muta. 2 H341)

zgodnie z CLP. Na podstawie dostępnych badań dotyczących samego GMA i przekrojowych danych dotyczących glicydołu uważa się GMA za substancję mutagenną wobec komórek somatycznych. Jest tylko jedno badanie *in vivo* na komórkach rozrodczych, które wykazało wzrost nieplanowej syntezy DNA w plemnikach. Jednak był on niewielki i nie związany z dawką.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań dotyczących rakotwórczego działania metakrylanu glicydyłu u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Narażenie drogą pokarmową

W przypadku narażenia drogą pokarmową przeprowadzono badanie na niewielkiej liczbie zwierząt (*Hadidian* i in. 1968). Sposób przeprowadzenia i inne szczegóły dotyczące tego badania opisano w podrozdziale „Toksyeczność podprzewlekła i przewlekła” oraz przedstawiono w tabeli 7. W badaniu tym nie stwierdzono różnic w występowaniu zmian nowotworowych w porównaniu z grupą kontrolną, zostało ono jednak uznane za

nieodpowiednie do oceny z powodu niewielkiej liczby zwierząt w narażonych grupach, ograniczone szczegóły eksperymentalne, brak statystyk i ograniczone raportowanie wyników dla kontroli.

Narażenie drogą inhalacyjną

W dokumentacji IARC (2020) są dostępne dwa raporty dotyczące badań pod kątem rakotwórczego działania GMA prowadzone na myszach i szczurach (JBRC 2015a; 2015b; 2015c; 2015d). Wyniki tych badań zamieszczono w tabeli 10. Badania te zostały ocenione przez ekspertów IARC jako zgodne z GLP i dostarczające wystarczających dowodów na rakotwórczość GMA u zwierząt ze względu na długość trwania badania (obejmowało większość czasu życia zwierząt), przeprowadzenie badań dla obu płci, użycie kilku dawek i dużą liczbę zwierząt.

Zwierzęta były narażane drogą inhalacyjną przez 104 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu). Obserwowano wzrost zachorowalności na nowotwory wśród zwierząt narażonych w porównaniu z kontrolą (tab. 10) – u szczurów wzrost zachorowalności obserwowano po narażeniu na GMA o stężeniach: 3,2; 8 oraz 20 ppm, natomiast u myszy przy stężeniach: 0,6; 2,5 oraz 10 ppm (JBRC 2015a; 2015b; 2015c; 2015d).

Tabela 10. Wyniki badań na zwierzętach rakotwórczości metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) drogą inhalacyjną
Table 10. Results of animal inhalation studies on carcinogenicity of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA)

Gatunek i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie GMA	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Fisher, 50 samców i 50 samic na dawkę (wiek 5 tygodni)	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 104 tygodnie, narażenie całego ciała na parę GMA, czystość >99,7%	0; 3,2; 8; 20 ppm (0; 18,91; 47,28; 118,2 mg/m ³)	20 ppm (118,2 mg/m ³): zmniejszenie masy ciała (samce i samice), niższe wskaźniki przeżywalności niż w grupach kontrolnych (samce 9/50, kontrolne 41/50, samice 29/50, kontrolne 39/50); istotne zwiększenie częstości występowania: raka kolczystokomórkowego nosa u obu płci (samce: 29/50, kontrolne: 0/50; $p < 0,01$; samice: 10/50, kontrolne: 0/50, $p < 0,01$), raka nerwowo-nabłonkowego nosa u samców (7/50, kontrolne: 0/50; $p < 0,01$) wszystkie stężenia: istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaka nosa, miedzybłoniaka otrzewnej, nabłoniaka podstawnokomórkowego skóry, rogowiaaka kolczystokomórkowego, włókniaka podskórnego u samców; mięsaka podścieliska endometrium, gruczolakowłókniaka gruczołu sutkowego, włókniaka podskórnego, gruczolaka z limfocytów C tarczycy u samic	IARC 2020; JBRC 2015a; 2015b

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Gatunek i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie GMA	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy B6D2F1/Crlj [Crlj:BDF1], 50 samców i 50 samic na dawkę (wiek 5 tygodni)	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 104 tygodnie, narażenie całego ciała na parę, czystość >99,7%	0,6; 2,5 lub 10 ppm (3,55; 14,78; 59,1 mg/m ³)	brak istotnego wpływu na masę ciała zwierząt obu płci; niższe wskaźniki przeżywalności niż w grupach kontrolnych u samców przy 2,5 i 10 ppm oraz samic przy 0,6; 2,5 i 10 ppm (samce: 26/50 kontrolnych; 26/50, 15/50, 14/50; samice: 27/50 kontrolnych; 15/50, 19/50, 9/50), zwiększenie częstości występowania: naczyńkomięsaka nosa u obu płci (samce: 0/50 kontrolnych, 0/50, 1/50, 10/50; $p < 0,01$; samice: 0/50 kontrolnych, 0/50, 1/50, 4/50; $p < 0,01$), naczyńki nosa u obu płci (samce: 0/50 kontrolnych, 0/50, 3/50, 8/50; $p < 0,01$; samice: 0/50 kontrolnych, 0/50, 3/50, 7/50; $p < 0,01$), mięsaka histiocytarnego macicy u samic 11/50, 10/50, 12/50, 18/50; $p < 0,05$), a także naczyńki i naczyńkomięsaka (łącznie), (u obu płci), gruczolaka gruczołu Hardera, brodawczaka płaskonabłonkowego przedzołądka (samce), raka oskrzelikowo-pęcherzykowego (samice)	IARC 2020; JBRC 2015c; 2015d
Szczury (Wistar), 3 grupy po 20 samców i 20 samic	26 tygodni (6 h/dzień, 6 dni/tydzień), para GMA	15,3 lub 206 mg/m ³ obliczona dawka dzienna: 2,24 lub 30,1 mg/kg mc./dzień)	przed zakończeniem badania padły 2 zwierzęta z grupy narażonej na najwyższe stężenie; brak różnic w występowaniu nowotworów w porównaniu z grupą kontrolną	Ouyang i in. 1990

Ouyang i in. (1990) w swoich badaniach na szczurach obserwowali szeroki zakres przewlekłych skutków toksycznych działania związku, opisanych w rozdziale dotyczącym toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej GMA. Natomiast w zakresie występowania zmian nowotworowych nie wykazano różnic między grupą kontrolną i badaną. Sam autor podsumowuje badanie jako wątpliwe, ponieważ ze względu na wyższą prężność par i niższą czystość związku (92%) materiał testowy użyty w tym badaniu mógł zawierać składniki inne niż GMA, które z kolei mogły przyczynić się do toksyczności obserwowanej u zwierząt. Dlatego ogólnoustrojowa toksyczność obserwowana w badaniach nie jest wiarygodna. Ze względu na krótki czas trwania eksperymentu (pół roku) wyniki dotyczące rakotwórczości również nie są właściwe do oceny.

Według IARC (2020) metakrylan glicydylu jest klasyfikowany jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (Grupa 2A). Ocena opiera się na wystarczających dowodach na rakotwórczość u zwierząt doświadczalnych i mocnych dowodach mechanistycznych. Dowody dotyczące rakotwórczości

u ludzi były niewystarczające, ponieważ nie były dostępne żadne dane. Wystarczające dowody rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych opierają się na wywołaniu nowotworów złośliwych u dwóch gatunków (myszy i szczurów).

Na podstawie mechanizmu działania istnieją mocne dowody na to, że metakrylan glicydylu należy do klasy reaktywnych epoksydów glicydylowych, spośród których glicydol został sklasyfikowany jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi. Metakrylan glicydylu wykazuje podobieństwo strukturalne do innych substancji tej klasy i istnieje ścisła zgodność w odniesieniu do profilu genotoksyczności i docelowych narządów działania rakotwórczego w badaniach narażenia przewlekłego na zwierzętach (IARC 2020).

Metakrylan glicydylu wykazuje również podobieństwo strukturalne do akrylamidu, który jest rakotwórczy i mutagenny (klasyfikacja zharmozonizowana CLP: Carc. 1B H350, Muta. 1B H340), a wartość NDS obowiązująca w Polsce dla akrylamidu wynosi 0,07 mg/m³. Dobrovolsky i in. (2016) badali działanie genotoksyczne akrylamidu i metakrylanu glicydylu in vivo u szczurów Fischer.

Narażenie na akrylamid spowodowało uszkodzenie DNA w wątrobie, ale nie w szpiku kostnym. Chociaż akrylamid nie był klastrogelem, wykazywał słabe działanie mutagenne w komórkach szpiku kostnego (wynik niejednoznaczny). GMA powodował uszkodzenie DNA w komórkach szpiku kostnego, wątroby i nerek oraz indukował powstawanie retikulocytów mikrojądrowych. Autorzy wnioskowali, że oba związki są genotoksyczne in vivo, ale genotoksyczność akrylamidu jest specyficzna dla tkanek.

Rakotwórcze działanie metabolitów

Dane toksykokinetyczne wykazały, że głównym metabolitem GMA występującym u ludzi, szczurów oraz królików jest glicydol. Dane z badań na zwierzętach dostarczają dowodów na działanie rakotwórcze glicydolu u szczurów i myszy (Irwin i in. 1990). Glicydol (numer CAS: 556-52-5, numer indeksowy: 603-063-00-8) ma zharmonizowaną klasyfikację pod względem rakotwórczości kategorii 1B (Carc. 1B H350).

Ze względu na brak wyników badań na ludziach i niewiele badań na zwierzętach metakrylan glicydylu jest zaklasyfikowany zgodnie z CLP jako rakotwórczy kategorii 1B przez analogię do glicydolu, mającego podobną budowę chemiczną i potwierdzone działanie rakotwórcze, a będącego jego głównym metabolitem.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wpływu GMA na rozrodczość i rozwój u ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość u zwierząt

Wpływ na rozrodczość

Wyniki dostępnych w piśmiennictwie badań wpływu GMA na rozrodczość u zwierząt zawarto w tabeli 11. Połączone badanie toksyczności po podaniu wielokrotnym i wpływu na rozrodczość i rozwój przeprowadzono na populacji 24 szczurów (12 samców, 12 samic). Przez 40 ÷ 47 dni podawano przez zgłębnik następujące dawki GMA: 10, 30, 100 mg/kg mc. dziennie. Narażenie nie wpłynęło na czas trwania ciąży i cykli rujowych oraz wskaźnik kopulacji. W badaniach również nie stwierdzono zmian w liczbie ciałek żółtych ani liczbie nowo narodzonego potomstwa. Ponadto analiza histopatologiczna nie wykazała wystąpienia skutków w gonadach. Toksyczność matczyzna ograniczała się głównie do wpływu na żołądek przy wszystkich poziomach dawek ze względu na miejscowe właściwości drażniące/żrące GMA.

Tabela 11. Wyniki badań wpływu metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) na rozrodczość u zwierząt

Table 11. Results of studies on the effect of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) on reproduction on animals

Gatunek i płeć zwierząt, droga i czas trwania narażenia	Dawka/stężenie	Wartość NOAEL/LOAEL	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczur (Crj: CD(SD)), 12 samców, 12 samic, 40 ÷ 47 dni, podanie dożołądkowe GMA z olejem kukurydzianym	10, 30, 100 mg/kg mc./dzień	NOAEL (rodzice): 30 mg/kg mc./dzień NOEL (pierwsze pokolenie): 100 mg/kg mc./dzień	10 mg/kg mc./dzień: wskaźnik płodności (liczba urodzonych zwierząt/liczba pokrytych zwierząt) 100% 30 mg/kg mc./dzień: wskaźnik płodności 91,7% 100 mg/kg mc./dzień: wskaźnik płodności 16,7% nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy, wskaźnik kopulacji ani długość ciąży; nie zaobserwowano zmian w liczbie ciałek żółtych; w badaniu histopatologicznym gonad nie stwierdzono zmian potomstwo: w żadnej z grup nie stwierdzono wpływu na potomstwo	Ministry of Health and Welfare... 1997

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Gatunek i pleć zwierząt, droga i czas trwania narażenia	Dawka/stężenie	Wartość NOAEL/LOAEL	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Mysz (CD-1), 5 samców/dawkę, 5 dni, podanie dootrzewnowe, sekcja po 36 dniach	0, 1, 5, 25, 100 mg/kg mc./dzień	NOAEL (spermatotoksyczność) 5 mg/kg mc./dzień	100 mg/kg mc./dzień: zmniejszona masa ogona najądrza i jąder, zmniejszona ilość spermy, zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników 25 mg/kg mc./dzień: zmniejszona liczba plemników oraz zwiększona liczba nieprawidłowych plemników	Vedula i in. 1994
Mysz (Kunming hybrid), 5 samców na dawkę, 5 dni, podanie dootrzewnowe, sekcja po 36 dniach	0, 25, 50, 100 mg/kg mc./dzień	LOAEL (spermatotoksyczność) 25 mg/kg mc./dzień NOAEL: nie wyznaczono	25 mg/kg mc./dzień: zmniejszenie liczby plemników i zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników	Xie 1990b

Zmniejszony wskaźnik płodności (stosunek liczby urodzonych zwierząt do liczby pokrytych zwierząt) występował w grupie otrzymującej GMA w dawce 100 mg/kg mc., przypuszczalnie z powodu małej ruchliwości plemników. W pierwotnym badaniu nie przeprowadzono analizy plemników, ponieważ nie jest to wymagane zgodnie z OECD 422. Badania wtórne wykazały zmniejszoną ruchliwość plemników, ale w raporcie nie przedstawiono żadnych dalszych szczegółów. W grupie narażonej na GMA w dawce 100 mg/kg obserwowano nieznaczne zmniejszenie liczby ciałek żółtych, liczby implantacji, liczby urodzonego potomstwa i żywego potomstwa oraz wskaźników implantacji i porodu. Jednak ze względu na nieliczne przypadki nie można było stwierdzić wyraźnych skutków, które można przypisać narażeniu na GMA. Wartość NOAEL dla samców i samic wyniosła 30 mg/kg mc./dzień, a wartość NOEL dla rozwoju potomstwa wyznaczono na poziomie 100 mg/kg mc./dzień (Ministry of Health and Welfare... 1997).

W badaniach przeprowadzonych przez Vedula i in. (1994) samce myszy ($n = 5$) narażano na metakrylan glicydyli poprzez podanie dootrzewnowe przez kolejne 5 dni. Przy dawce 100 mg/kg mc. wykazano zmniejszoną masę ogona najądrza i zmniejszoną masę jąder, zmniejszoną ilość nasienia oraz obserwowano zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników. Określono wartość NOEL na poziomie 5 mg/kg mc./dzień. Przy dawce 25 mg/kg mc./dzień obserwowano zmniejszoną liczbę plemników oraz zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników, wyznaczono wartość NOEL równą 5 mg/kg mc./dzień dla spermatotoksyczności. Podobne badania przeprowadzili Xie i in. (1990b) na populacji

5 samców myszy. Zwierzętom podawano następujące dawki GMA przez kolejne 5 dni: 0, 25, 50, 100 mg/kg mc./dzień, myszy uśmiercono 36. dnia. GMA w dawce 25 mg/kg mc./dzień spowodował zmniejszenie liczby plemników i zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników.

Toksyczność rozwojowa

Wyniki badań toksyczności rozwojowej metakrylanu 2,3-epoksypropylu przeprowadzonych na zwierzętach zawarto w tabeli 12.

W eksperymencie Ouyanga i in. (1988) samicom szczura między 5. a 15. dniem ciąży podawano dożołądkowo przez zgłębnik następujące dawki GMA: 5,38; 10,76; 21,52; 108 mg/kg mc./dzień. W 19. dniu ciąży zwierzęta uśmiercono, a następnie przeprowadzono badanie histopatologiczne. Obserwowano toksyczność matczyną przy dawce 108 mg/kg mc./dzień objawiającą się zmniejszeniem przyrostu masy ciała. Ponadto wykazano istotny związek między dawką 108 mg/kg mc./dzień a resorpcją płodu. Odsetek martwych urodzeń był nieco wyższy przy wszystkich poziomach dawek niż w grupie kontrolnej, ale zmiana ta nie wykazywała zależności od dawki, a istotność statystyczna wystąpiła tylko przy dawce 10,76 mg/kg mc. Obserwacji tej nie uznano więc za związaną z narażeniem. U szczurów narażonych na GMA nie stwierdzono wad wrodzonych płodu. Nie było również istotnej różnicy w masie ciała płodu w porównaniu z kontrolą. Uznano, że wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wynosi 21,52 mg/kg mc./dzień, natomiast NOAEL dla toksyczności rozwojowej to 108,0 mg/kg mc./dzień.

Tabela 12. Wyniki badań toksyczności rozwojowej metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) u zwierząt doświadczalnych
Table 12. Results of developmental toxicity studies of 2,3-epoxypropyl methacrylate (GMA) on laboratory animals

Gatunek i płeć zwierząt, droga i czas trwania narażenia	Dawka/stężenie	Wartość NOEL/LOEL	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczur (Wistar), samice, codziennie 5. ÷ 15. dzień ciąży, podanie dożołądkowe przez zgłębnik	5,38; 10,76; 21,52; 108 mg/kg mc./dzień	NOEL (toksyczność matczyzna) 21,52 mg/kg mc./dzień NOEL (toksyczność rozwojowa) 108 mg/kg mc./dzień	matki: 108 mg/kg mc./dzień: zmniejszenie przyrostu masy ciała płody: 108 mg/kg mc./dzień: nie stwierdzono toksyczności dla płodów przy najwyższej dawce powodującej toksyczność matczyną, brak anomalii zewnętrznych, szkieletowych lub narządowych, jednak wystąpiło istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika resorpcji płodów (12,7% w porównaniu z 5,18% w grupie kontrolnej)	<i>Ouyang</i> i in. 1988
Królik (New Zealand White), samice, 7. ÷ 19. dzień ciąży, 6 h/dzień, narażenie na pary GMA	29,1; 58,2; 291 mg/m ³	LOEL (toksyczność matczyzna) 29,1 mg/m ³ NOEL (toksyczność rozwojowa) 58,2 mg/m ³	matki: 29,1 mg/m ³ : zmiany histopatologiczne nabłonka oddechowego i węchowego nosa (hiperplazja, martwica itp.) u wszystkich zwierząt, brak ujemnego wpływu na jakiegokolwiek parametry rozrodcze 58,2 mg/m ³ : zaczerwienione i opuchnięte oczy, wydzielina śluzowa z oczu, kichanie, zmiany histopatologiczne nabłonka oddechowego i węchowego nosa, brak negatywnego wpływu na jakiegokolwiek parametry rozrodcze 291 mg/m ³ : utrudniony oddech, zaczerwienione oczy i nozdrza, obrzęk powiek, zmniejszona aktywność, przekrwienie błony śluzowej nosa, łzawienie, wydzielina z nosa, zmniejszenie spożycia paszy i wydalania kału, zmiany histopatologiczne nabłonka oddechowego i węchowego nosa (hiperplazja, zwyrodnienie) u wszystkich zwierząt płody: 29,1 lub 58,2 mg/m ³ : brak obserwowanych skutków	<i>Vedula</i> 1995
Królik (New Zealand White), samice, 7. ÷ 19. dzień ciąży, 7 h/dzień, narażenie na pary, czystość GMA 99,5%	2,91; 11,6; 58,2 mg/m ³	NOEL (toksyczność matczyzna) 2,91 mg/m ³ NOEL (toksyczność rozwojowa) 58,2 mg/m ³	matki: 11,6 lub 58,2 mg/m ³ : zapalenie nabłonka węchowego i oddechowego nosa płody: brak obserwowanych skutków	<i>Vedula</i> i in. 1996

Przeprowadzono dwa testy inhalacyjne na królikach. W pierwszym teście (Vedula 1995) zwierzęta narażano na GMA o następujących stężeniach: 29,1; 58,2 lub 291 mg/m³ przez 6 h/dzień między 7. a 19. dniem ciąży. W czasie eksperymentu u królików obserwowano toksyczność matczyną: trudności w oddychaniu oraz podrażnienie i zaczerwienienie oczu przy narażeniu na GMA o stężeniu 58,2 mg/m³. Podczas inhalacji zwierząt GMA o stężeniu 291 mg/m³ zauważono niewydolność oddechową oraz zmniejszenie spożycia paszy. Z powodu niewydolności oddechowej zwierzęta zostały usunięte z badań po trzecim narażeniu na GMA o stężeniu 291 mg/m³, tym samym wykluczyło to sprawdzenie parametrów rozrodczych i zarodkowych/płodowych. Przy stężeniach 29,1 oraz 58,2 mg/m³ nie stwierdzono skutków embriotoksycznych oraz teratogennych, a wartość NOAEL dla teratogenności wyniosła 58,2 mg/m³.

W drugim teście (Vedula i in. 1996) zmieniono stężenia GMA (2,91; 11,6 i 58,2 mg/m³). Nie obserwowano niekorzystnego wpływu GMA na parametry rozrodcze i zarodkowe, stąd wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wyniosła 2,91 mg/m³, a dla teratogenności – 58,2 mg/m³.

Podsumowanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących wpływu metakrylanu glicydylu na rozrodczość u ludzi.

Za wartość NOAEL dla szkodliwego działania GMA na rozrodczość uznano 30 mg/kg mc./dzień na podstawie zmniejszenia wskaźnika płodności (liczba urodzonych zwierząt/liczba pokrytych

zwierząt) u zwierząt narażonych na dawkę 100 mg/kg mc. Wiązało się to z ujemnym wpływem na jakość nasienia u samców szczurów narażonych na tę dawkę GMA (Ministry of Health and Welfare... 1997). W innym badaniu za NOAEL dla spermatotoksyczności uznano dawkę 5 mg/kg mc./dzień (Vedula i in. 1994). Narażenie na GMA nie wywierało wpływu na narządy rozrodcze zwierząt. Przeprowadzono natomiast doświadczenia na zwierzętach, którym GMA podawano drogą pokarmową i wziewną. Wyniki badań wykazały brak działania teratogenne nawet przy najwyższych dawkach, które wykazały toksyczność matczyną. Znaczne zwiększenie wskaźnika resorpcji płodów występowało jednak przy najwyższej testowanej dawce (108 mg/kg mc./dzień). Dawka ta wywoływała również toksyczność matczyną w postaci zmniejszonego przyrostu masy ciała. Mechanizm, przez który GMA wpływa na zmniejszenie liczby cięż, nie jest jasny, ponieważ nie obserwowano żadnego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic szczurów. Badanie toksyczności rozwojowej na szczurach wykazało zwiększenie resorpcji płodów przy dawce 108 mg/kg mc./dzień, co wskazuje, że zmniejszona liczba cięż może być spowodowana wpływem GMA na rozwój. Badania wykazały również wpływ GMA na masę jąder i liczbę plemników oraz zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników. GMA jest metabolizowany do glicydolu, który również wykazuje szkodliwy wpływ na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Dane na temat toksykokinetyki metakrylanu glicydylu (GMA) w dostępnym piśmiennictwie są ograniczone.

Wchłanianie i rozmieszczenie

Metakrylan glicydylu wchłania się do krwi przez skórę, na co wskazuje wartość LD₅₀ dla narażenia przez skórę (480 mg/kg mc. u królików) będąca tego samego rzędu wielkości co wartość LD₅₀ dla narażenia drogą pokarmową i dootrzewnową (tj. 290 oraz 1050 mg/kg mc. w różnych badaniach na szczurach, myszach i kawiach domowych).

Danych na temat absorpcji, rozmieszczenia w tkankach organizmu ludzi lub zwierząt oraz wydalania GMA nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie. Bezpośrednich danych z badań na zwierzętach na temat wchłaniania, rozmieszczenia i wydalania GMA również nie znaleziono.

Metabolizm i wydalanie

Według piśmiennictwa metabolizm metakrylanu glicydylu prawdopodobnie przebiega przy udziale dwóch różnych enzymów. GMA może być metabolizowany przez karboksyesterazy, które hydrolizują

związki chemiczne zawierające w swojej grupie funkcyjnej estry kwasów karboksylowych, amidów lub tioestrów (Yan 2014). Drugim enzymem biorącym udział w rozkładzie GMA jest hydrolaza epoksydowa, która rozszczepia pochodne tlenków etylenu (oksiranów), wytwarzając odpowiednie diole (Arand i in. 2005). Metabolizm GMA przez karboksyesterazę powoduje powstanie glicydolu i kwasu metakrylowego jako metabolitów, podczas gdy początkowy metabolizm przez hydrolazę epoksydową powoduje powstanie metakrylanu glicerolu. Różnice gatunkowe w aktywności tych enzymów sugerują, że szlak metaboliczny z udziałem karboksyesterazy może dominować w tkankach nosa królików (wytwarzając glicydol i kwas metakrylowy), podczas gdy postawiono hipotezę, że szlak metaboliczny z udziałem hydrolazy epoksydowej dominuje u szczurów i ludzi (prowadząc do powstania metakrylanu glicerolu, a następnie glicerolu i kwasu metakrylowego przez działanie karboksyesterazy), (CLH Report 2015).

W badaniach Shi i in. (1988) przeprowadzonych na królikach po wstrzyknięciu dożylnie GMA w dawce 200 mg/kg mc. wykazano, że 95% tego związku zostało wyeliminowane z krwi w ciągu

10 min. W innym teście wstrzyknięto podskórnie królikom GMA w dawce 800 mg/kg mc. bez i z dodatkiem inhibitora karboksyesterazy. Dodatek fosforanu(V) tri-*o*-krezylu (tri-*o*-tolilu), (inhibitora karboksyesterazy) powodował 10-krotny wzrost stężenia substancji we krwi w porównaniu z dawką bez inhibitora (Shi i in. 1988).

Domoradzki i in. (2004) prowadzili badania metabolizmu GMA przy użyciu homogenatu komórek wątroby oraz tkanek nabłonka nosa ludzi, szczurów i królików. W tym badaniu zastosowano znakowany radioaktywnie GMA (¹⁴C-1,3-glicydyl) i był on radiochemicznie czysty w 92%. Oznaczono jedynie jeden metabolit, który zidentyfikowano jako glicydol na podstawie dopasowania czasu retencji ¹⁴C-glicydolu. Najszybciej GMA został zmetabolizowany w komórkach królika (30 min), następnie szczura, a najwolniej w komórkach wątroby ludzkiej (2 h).

Podsumowując, badania metaboliczne wykazały, że GMA jest metabolizowany do glicydolu, który wykazuje działanie rakotwórcze, mutagenne oraz reprotoksydacyjne.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie są dostępne bezpośrednie dane na temat toksykokinetyki metakrylanu glicydylu (GMA), stąd dane dotyczące mechanizmu działania toksycznego tego związku również są ograniczone.

Istnieją dowody, że metakrylan glicydylu wykazuje kluczowe właściwości kancerogenów (jest genotoksyczny) w badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich i zwierzęcych (wywoływał uszkodzenia DNA, w tym pęknięcia dwuniciowe i nieplanową syntezę DNA). W badaniach *in vivo* na zwierzętach GMA wywoływał różnego rodzaju uszkodzenia DNA, w tym pęknięcia nici, mutacje genów i tworzenie mikrojąder, nieplanową syntezę DNA, a także wymianę chromatyd siostrzanych.

W systemach eksperymentalnych stwierdzono spójne wyniki dotyczące wpływu metakrylanu glicydylu na proliferację komórek, powodowanie przez niego śmierci komórek lub zaburzenia dostarczania składników odżywczych (u samców i samic szczurów oraz myszy narażonych przewlekle przez wdychanie). Metakrylan glicydylu

wywoływał zależne od dawki zwiększenie częstości występowania przerostu komórek nabłonka nosa u obu płci myszy i szczurów oraz przerostu płaskonabłonkowego z atypią, metaplazji płaskonabłonkowej w nabłonku oddechowym i metaplazji płaskonabłonkowej z atypią u samców i samic szczurów.

W kilku dostępnych badaniach istnieją sugestywne dowody na to, że metakrylan glicydylu jest elektrofilowy poprzez tworzenie adduktów DNA w tkankach narażonych szczurów oraz gdy metakrylan glicydylu został dodany do DNA lub zasad DNA. Ponadto metabolit GMA – glicydol jest elektrofilowy. Glicydol jest reaktywnym epoksydem, który alkiluje DNA *in vitro*. Dowody mechaniczne wykazują, że metakrylan glicydylu należy do klasy reaktywnych epoksydów glicydylowych, spośród których jeden (glicydol) został sklasyfikowany jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi. Metakrylan glicydylu wykazuje podobieństwo strukturalne do innych epoksydów glicydylowych

i istnieje ścisła zgodność w odniesieniu do profilu genotoksyczności i docelowych narządów rakotwórczości w przewlekłych badaniach na zwierzętach. Przyjęta klasyfikacja CLP częściowo wynika z metabolizmu GMA do glicydolu, a częściowo z podobieństwa strukturalnego GMA do glicydolu, którego właściwości mutagenne i kancerogenne są potwierdzone (IARC 2020).

Również mechanizm wpływu GMA na rozrodczość nie jest jasny, uzasadnia się go metabolizmem GMA do glicydolu, który wykazuje działanie reprotoksyczne – może działać szkodliwie na płodność. Glicydol wykazywał szkodliwy wpływ na płodność zwierząt (samców), ale bez wpływu na narządy rozrodcze. Podobne działanie wykazywał metakrylan glicydylu (CLH Report 2015).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Jedynie dane dotyczące działania łącznego metakrylanu glicydylu (GMA) z innymi związkami dotyczyły krzyżowej skórnej alergii kontaktowej na metakrylan glicydylu i żywicę epoksydową eteru diglicydylowego bisfenolu A (DGEBA), (Aalto-Korte i in. 2009). Reakcja alergiczna na GMA w tych przypadkach nie była związana ze specyficzną ekspozycją, wynikała raczej

z alergicznej reakcji krzyżowej na żywicę epoksydową DGEBA, na którą uczulenie wykazano u 7 na 10 pacjentów uczulonych na GMA (patrz rozdział „Działanie toksyczne na ludzi – Działanie uczulające”).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono żadnych innych danych na temat działania łącznego metakrylanu glicydylu z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach podprzewlekłej toksyczności metakrylanu glicydylu (GMA) drogą inhalacyjną przeprowadzonych na zwierzętach, teście aberracji chromosomowych in vitro, badaniach toksyczności rozwojowej oraz teście nieplanowej syntezy DNA w komórkach rozrodczych samców myszy nie obserwowano zależności skutku toksycznego od dawki. Słabą zależność wielkości skutków toksycznych od dawki obserwowano w przypadku powstawania uszkodzeń DNA w komórkach szpiku kostnego, wątroby i nerek szczurów F344

narażonych na GMA drogą pokarmową. Zależne od dawki było zwiększenie częstości występowania zmian w nabłonku nosa u obu płci myszy i szczurów obserwowane w badaniach rakotwórczości.

Dane na temat wchłaniania, dystrybucji i eliminacji były w literaturze na tyle ograniczone, że ich zależność od wielkości dawki nie została określona.

Opisy skutków występujących po narażeniu na metakrylan glicydylu w różnych dawkach i stężeniach przedstawiono w tabelach 5 ÷ 12.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości NDS ani DSB dla metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA). Jedynymi państwami, które mają określone wartości NDS dla tego związku, są Japonia i Chiny (tab. 13). Komisja MAK zamieściła metakrylan glicydylu na liście substancji uczulających

z oznaczeniem Sh (substancje uczulające skórę). Nie określono jednak żadnej wartości dopuszczalnej dla tej substancji (DFG 2021). Spośród amerykańskich agencji i stowarzyszeń zajmujących się ochroną zdrowia AIHA rekomendowało wartość dopuszczalną dla GMA na poziomie 0,5 ppm (2,96 mg/m³) oraz oznaczenie go notacją „skóra” i jako uczulający na skórę. W 2021 r. ACGIH

umieściła GMA na liście substancji chemicznych do rozważenia do dalszych prac (*Chemical substances under study list*), dla których zbierane są dane literaturowe oraz komentarze, natomiast w 2022 r. przeniosła go na listę substancji, dla których planowane są zmiany (*Notice of Intended Changes List*) z proponowaną wartością dopuszczalną równą 0,01 ppm (0,06 mg/m³), (ACGIH 2021; 2022a; 2022b). Jako skutek krytyczny działania GMA i podstawę dla tej wartości wskazano działanie drażniące i uszkodzenie górnych dróg oddechowych, działanie mutagenne oraz działanie rakotwórcze (ACGIH 2022b).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła metakrylan glicydylu do kategorii 2A – prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi. Według IARC istnieją wystarczające dowody na rakotwórczość GMA u zwierząt doświadczalnych z uwagi na mechanizm działania. Dowody dotyczące powodowania raka przez GMA u ludzi były niewystarczające, ponieważ dane takie nie były dostępne. Wystarczające dowody rakotwórczości

GMA u zwierząt doświadczalnych opierają się na wywołaniu nowotworów złośliwych u szczurów i myszy.

Według IARC istnieją mocne dowody na to, że metakrylan glicydylu przez mechanizm działania należy do klasy reaktywnych epoksydów glicydylowych, z których jeden, glicydol, został sklasyfikowany jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi. Metakrylan glicydylu wykazuje podobieństwo strukturalne do innych substancji tej klasy i istnieje ścisła zgodność w odniesieniu do profilu genotoksyczności i docelowych narządów działania rakotwórczego w przewlekłych badaniach na zwierzętach. Mocnych dowodów dostarczają także wyniki badań na komórkach człowieka – metakrylan glicydylu wykazywał działanie genotoksyczne we wszystkich dostępnych testach na ludzkich komórkach, co potwierdzają spójne wyniki w kilku różnych systemach testowych na różnych gatunkach (IARC 2020).

Tabela 13. Wartości dopuszczalnych stężeń metakrylanu 2,3-epoksypropylu (GMA) w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach
Table 13. 2,3-Epoxypropyl methacrylate (GMA) concentration limits in the air of work environment in different countries

Państwo (organizacja)	Rok publikacji	Wartość dopuszczalna, mg/m ³ (ppm)	Wartość chwilowa, mg/m ³ (ppm)	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
Japonia (JSOH)	2018	0,06 (0,01)	-	Skin	GESTIS 2022; JSOH 2018
Chiny	-	-	5 (0,85) ¹	-	GESTIS 2022
Niemcy (DFG)	-	-	-	Sh	DFG 2021
USA (ACGIH)	2022	0,06 (0,01)	-	Skin, DSEN, A2	ACGIH 2022b
USA (NIOSH)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (OSHA)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (AIHA WEELS)	-	2,96 (0,5)	-	Skin, DSEN	ACGIH 2018

Objaśnienia:

¹ Dopuszczalne stężenie pułapowe.

Skin – niebezpieczeństwo wchłaniania przez skórę.

Sh – substancja uczulająca skórę.

DSEN – może powodować uczulenie skóry.

A2 – czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi: dane dotyczące ludzi są akceptowane jako odpowiedniej jakości, ale są sprzeczne lub niewystarczające, aby zaklasyfikować czynnik jako potwierdzony kancerogen u ludzi; lub czynnik jest rakotwórczy u zwierząt doświadczalnych w dawce (dawkach), na drodze (drogach) narażenia, w miejscu(-ach), o typie(-ach) histologicznym(-ych) lub przez mechanizm(-y) uznany(-e) za istotny(-e) dla narażenia pracownika. Kategorię A2 stosuje się głównie wtedy, gdy istnieją ograniczone dowody rakotwórczości u ludzi, a wystarczające dowody rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych są poparte mechanistycznymi dowodami na kluczowe cechy rakotwórczości, które są istotne dla ludzi.

JSOH – Japan Society for Occupational Health.

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft.

ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health.

OSHA – Occupational Safety and Health Administration.

AIHA WEELS – American Industrial Hygiene Association Workplace Environmental Exposure Levels (poziomy narażenia w środowisku pracy).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Skutkiem krytycznym działania metakrylanu 2,3-epoksypropylu jest działanie drażniące na nabłonek nosa oraz działanie genotoksyczne i rakotwórcze (naczyniakomięsak nosa, naczynek nosa). Dotychczas nie oszacowano ryzyka dodatkowego nowotworu wynikającego z narażenia zawodowego na GMA.

Wartość NDS dla metakrylanu 2,3-epoksypropylu wyprowadzono z wartości 3,55 mg/m³ uznanej za LOAEC dla skutków nienowotworowych (działania drażniącego) na nabłonek nosa u myszy w długoterminowych badaniach rakotwórczości drogą inhalacyjną (JBRC 2015c; 2015d – tab. 8). Stężenie 3,55 mg/m³ to najmniejsze stężenie, przy którym występowała metaplasja nabłonka węchowego u samców i samic myszy. W tych badaniach narażano myszy na GMA o czystości >99,7%.

Obliczenie wartości NDS

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka
- B = 1, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania i różnic międzygatunkowych (człowiek jest mniej wrażliwy niż mysz narażona inhalacyjnie, ponieważ mysz oddycha tylko przez nos)
- C = 1, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badanie 2-letnie)
- D = 2, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEC zamiast NOAEC
- E = 3, współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (GMA jest silnie uczulający, a także genotoksyczny i potencjalnie rakotwórczy – dane o rakotwórczości pochodzą jedynie z badań na zwierzętach, nie ma danych epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego GMA u ludzi, podobnie z danymi dotyczącymi działania reprotoksycznego. Metabolit i analog GMA – glicydol – jest rakotwórczy i reprotoksyczny).

Po podstawieniu do wzoru przyjętych wartości współczynników niepewności obliczono wartość NDS dla metakrylanu 2,3-epoksypropylu:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{3,55}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3} = 0,3 \text{ mg/m}^3 \text{ (0,05 ppm)}$$

Zaproponowano przyjęcie stężenia 0,3 mg/m³ (0,05 ppm) metakrylanu 2,3-epoksypropylu za jego wartość NDS. Ze względu na działanie drażniące/żrące GMA proponuje się przyjęcie stężenia 0,6 mg/m³ (0,1 ppm) za wartość chwilową (NDSCh) związku.

Za wartość NOAEL dla szkodliwego działania na rozrodczość uznano dawkę GMA 30 mg/kg mc./dzień na podstawie zmniejszenia wskaźnika płodności u szczurów, co odpowiada równoważnemu stężeniu w środowisku pracy 210 mg/m³, natomiast 5 mg/kg mc./dzień uznano za wartość NOAEL dla tego skutku na podstawie spermato toksyczności u myszy, co odpowiada równoważnemu stężeniu w środowisku pracy 35 mg/m³. Zatem ustalenie wartości NDS na poziomie 0,3 mg/m³ zabezpieczy pracowników przed szkodliwym działaniem GMA na rozrodczość.

Biorąc pod uwagę rakotwórczość GMA oraz jego działanie na skórę, proponuje się następujące oznakowanie związku: „Carc. 1B” – substancja o działaniu rakotwórczym kat. 1B, „C” – substancja o działaniu żrącym, „A” – substancja o działaniu uczulającym na skórę oraz „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość. Proponuje się również oznaczyć go notacją „skóra” ze względu na wartość LD₅₀ (skóra) < 1000 mg/kg mc. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

PIŚMIENNICTWO

- Aalto-Korte K., Alanko K., Kuuliala O. i in. (2007). Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis* 57(5), 324–330.
- Aalto-Korte K., Jungewelter S., Henriks-Eckerman M.L. i in. (2009). Contact allergy to epoxy (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 61(1), 9–21.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2018). *Guide to Occupational Exposure Limit Values*. Cincinnati, Ohio, USA.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2021). *TLVs and BEIs based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Incidences*. Cincinnati, Ohio, USA.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022a). *2022 Notice of Intended Changes List (NICs)* [dostęp: czerwiec 2022].
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022b). *Threshold Limit Values for Chemical Substances in the Work Environment 2022*. Adopted by ACGIH with Intended Changes. Cincinnati, Ohio, USA.
- ACSH, The Advisory Committee on Safety and Health at Work (2021). *Opinion on priority chemicals for new or revised occupational exposure limit values under EU OSH legislation*. Doc. 006-21. Adopted on 26/05/2021.
- Arand M., Cronin A., Adamska M. i in. (2005). Epoxide hydrolases: structure, function, mechanism, and assay. *Methods Enzymol.* 400, 569–588.
- Canter D.A., Zeiger E., Haworth S. i in. (1986). Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. *Mutat. Res.* 172, 105–138 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Centralny Rejestr Chorób Zawodowych w Polsce (2022). *Instytut Medycyny Pracy, Łódź* [dane niepublikowane].
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2021). *Instytut Medycyny Pracy, Łódź* [dane niepublikowane].
- Cieszlak F. i in. (1996). Unpublished report of The Dow Chemical Company (Short-term inhalation in rabbits with recovery period). Testing laboratory: Toxicology Research Lab, Michigan [cyt. za: CLH Report 2015].
- CLH report (2015). *Proposal for Harmonised Classification and Labelling based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2*. Substance Name: 2,3-epoxypropyl methacrylate (Glycidyl methacrylate, GMA). <https://echa.europa.eu/documents/10162/078acb8b-ad80-a408-efaa-20d084367e2e> [dostęp: styczeń 2022].
- Cokic S.M., Duca R.C., Godderis L. i in. (2017). Release of monomers from composite dust. *J. Dent.* 60, 56–62 [cyt. za: IARC 2020].
- Dempsey K.J. (1982). Hypersensitivity to Sta-Lok and Loctite anaerobic sealants. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7(6), 779–784 [cyt. za: CLH Report 2015].
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2021). *List of MAK and BAT Values 2021*. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 57.
- Dobrovolsky V.N., Pacheco-Martinez M.M., McDaniel L.P. i in. (2016). In vivo genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate. *Food Chem. Toxicol.* 87, 120–127 [cyt. za: IARC 2020].
- Domoradzki i in. (2004). Metabolism of glycidyl methacrylate in nasal epithelium and liver of Fischer 344 rats, New Zealand rabbits and humans. PTR# 35242-310-1. Testing laboratory: DOW chemical company. Report no.: File# HET K-031916-020. Owner company: DOW. Study number: 981091 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Dong L., Wang Q., Sun J. i in. (2009). Point mutation of DNA repair genes of human bronchial epithelial cells malignant transformation induced by glycidyl methacrylate. *Carcinog. Teratog. Mutagen.* 21(1), 1–5 [cyt. za: IARC 2020].
- Dow Chemical Company (1990). Unpublished report (dermal sensitization) [cyt. za: CLH Report 2015].
- ECHA, European Chemicals Agency (2022a). 2,3-epoxypropyl methacrylate. Substance infocard, <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.003.130> [dostęp: kwiecień 2022].
- ECHA, European Chemicals Agency (2022b). 2,3-epoxypropyl methacrylate. Brief profile, <https://echa.europa.eu/pl/brief-profile/-/briefprofile/100.003.130> [dostęp: kwiecień 2022].
- ECHA, European Chemicals Agency (2022c). 2,3-epoxypropyl methacrylate. Registration dossier <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/15212/1/2> [dostęp: maj 2022].
- EPA, Environmental Protection Agency (1992). EPA/OTS; Document #88-920010076, NTIS/OTS0555558 [cyt. za: CLH Report].
- GESTIS (2022). *GESTIS International Limit Values*. Glycidyl methacrylate, <https://limitvalue.ifa.dguv.de/> [dostęp: czerwiec 2022].
- Gollapudi i in. (1999). Glycidyl methacrylate: Evaluation in an *in vivo* assay for gene mutation using transgenic Big Blue Fisher 344 rats. CRI Number 991592; PTR # 35242-310-2.

- Testing laboratory: Health and Environmental Research Laboratories. The Dow Chemical Company. Report no.: File # HET K-031916-018. Owner company: The Dow Chemical Company. Study number: Study ID 981081 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Goodyear Tire & Rubber Company (1981). Laboratory Report No. 81-4-5 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Haag H.B. (1953). Report "Acute Inhalation Toxicity Studies on Vapours of GMA Monomer" [cyt. za: CLH Report 2015].
- Hadidian Z., Fredrickson T.N., Weisburger E.K. i in. (1968). Tests for chemical carcinogens: report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J. Natl. Cancer Inst.* 41(4), 985–1036 [cyt. za: CLH Report 2015].
- HSDB, Hazardous Substances Databank (2022). Glycidyl methacrylate, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/494> [dostęp: styczeń 2022].
- von der Hude W., Seelbach A., Basler A. (1990). Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in *Escherichia coli* PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test. *Mutat. Res.* 231(2), 205–218 [cyt. za: CLH Report 2015].
- 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(1), 55–70 [cyt. za: CLH Report 2015].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2020). Glycidyl methacrylate. [W:] Some industrial chemical intermediates and solvents. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. Vol. 125, 143–175. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France.
- Irwin R. i in. (1990). Toxicology and Carcinogenesis studies of glycidol in F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program TR 374 [cyt. za: CLH Report 2015].
- JBRC, Japan Bioassay Research Center (2015a). Summary of inhalation carcinogenicity study of 2,3-epoxypropyl methacrylate in F344 rats. Study 0794. Japan Bioassay Research Center and Japan Industrial Safety Health Association. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan [cyt. za: IARC 2020].
- JBRC, Japan Bioassay Research Center (2015b). 2,3-Epoxypropyl-methacrylate. Tables. Study 0794. Carcinogenicity test report by inhalation in F344 rats. Report prepared by Japan Bioassay Research Center and Japan Industrial Safety Health Association [cyt. za: IARC 2020].
- JBRC, Japan Bioassay Research Center (2015c). Summary of inhalation carcinogenicity study of 2,3-epoxypropyl methacrylate in BDF1 mice. Study 0795. Japan Bioassay Research Center and Japan Industrial Safety Health Association. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan [Japanese] [cyt. za: IARC 2020].
- JBRC, Japan Bioassay Research Center (2015d). 2,3-Epoxypropyl-methacrylate. Tables. Study 0795. Carcinogenicity test report by inhalation in BDF1 mice. Report prepared by Japan Bioassay Research Center and Japan Industrial Safety Health Association [Japanese] [cyt. za: IARC 2020].
- JSOH, Japan Society for Occupational Health (2018). Occupational Exposure Limits for ethylidene norbornene, ethyleneimine, benomyl, and 2,3-epoxypropyl methacrylate, and classifications on carcinogenicity. The Committee for Recommendation of Occupational Exposure Limits, Japan Society for Occupational Health. *J. Occup. Health* 60, 333–335.
- Landry T. i in. (1991). Unpublished report of The Dow Chemical Company (2-wk inhalation in rats) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Landry T. i in. (1996). Unpublished report of The Dow Chemical Company (13-wk inhalation in rats) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Lick S. i in. (1995). Unpublished report of The Dow Chemical Company (mouse micronucleus) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Linscombe V., Engle K. (1995). Unpublished report of The Dow Chemical Company (CHO/HPGRT assay) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Lockwood D. (1991). Unpublished report of The Dow Chemical Company (DOT skin test) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Matura M., Poesen N., de Moor A. i in. (1995). Glycidyl methacrylate and ethoxyethyl acrylate: new allergens in emulsions used to impregnate paper and textile materials. *Contact Dermatitis* 33(2), 123–124. [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2020].
- Ministry of Health and Welfare, Japan (1997). Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 5, 359–385 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Monmaturapoj N., Srion A., Chalermkarnon P. i in. (2017). Properties of poly(lactic acid)/hydroxyapatite composite through the use of epoxy functional compatibilizers for biomedical application. *J. Biomater. Appl.* 32(2), 175–190 [cyt. za: IARC 2020].
- Nitschke K. i in. (1990). Unpublished report of The Dow Chemical Company (acute inhalation) [cyt. za: CLH Report 2015].
- OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (1999). OECD SIDS (Screening Information Data Set) for glycidyl methacrylate. December 1999.
- Olea N., Pulgar R., Pérez P. i in. (1996). Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.* 104(3), 298–305 [cyt. za: IARC 2020].
- Olson K. (1960). Unpublished report of The Dow Chemical Company [cyt. za: CLH Report 2015].
- Ouyang G., Xie D., Xu G. i in. (1988). Study on subacute toxicity mutagenesis and teratogenesis of glycidyl methacrylate.

- Wei Sheng Yen Chiu (J. Hyg. Res.) 17(3), 1–5 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2020].
- Ouyang G., Hao A., Tang G. (1990). Study on chronic toxicity of glycidyl methacrylate. *Ind. Health Occup. Dis.* 16(1), 1–6 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2020].
- Petrov I.G. (1973). Povolzh Konf Fiziol Uchastiem Biokhim. *Farmakol. Morfol.* 6(2), 49–50 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Popławski T., Pawłowska E., Wiśniewska-Jarosińska M. i in. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of glycidyl methacrylate. *Chem. Biol. Interact.* 180(1), 69–78 [cyt. za: IARC 2020].
- PubChem (2022). Glycidyl methacrylate. Compound summary, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7837> [dostęp: styczeń 2022].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. L* 353 z 31.12.2008, str. 1–1355 ze zm.
- Rozporządzenia Komisji (UE) 2017/776 z dnia 4 maja 2017 r. zmieniające, w celu dostosowania do postępu naukowo-technicznego, rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin. *Dz. Urz. L* 116 z 5.05.2017, str. 1–19 ze zm.
- Shi T., Zhang B.Z., Yu T.J. (1988). [Toxicokinetics of glycidyl methacrylate]. *Zhongguo Yaolixue Yu Dulixue Zazhi/Chinese J. Pharmacol. Toxicol.* 2, 226–231 [Chinese] [cyt. za: CLH Report 2015].
- Shimizu A., Kamada N., Kambe N. i in. (2008). Chemical burn caused by glycidyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 59(5), 316–317 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Smyth H.F. Jr, Carpenter C.P., Weil C.S. i in. (1969). Range-finding toxicity data: list VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 470–476 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Vedula U. i in. (1994). Report of The Dow Chemical Company [cyt. za: CLH Report 2015].
- Vedula U. (1995). Unpublished report of The Dow Chemical Company (inhalation teratology test) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Vedula U. i in. (1996). Unpublished report of The Dow Chemical Company (inhalation teratology test) [cyt. za: CLH Report 2015].
- Voogd C.E., van der Stel J.J., Jacobs J.J. (1981). The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat. Res.* 89(4), 269–282 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Wang Q., Li Y., Dong L. i in. (2011). [Chromosome damage of human bronchial epithelial cells induced by glycidyl methacrylate]. *Wei Sheng Yan Jiu* 40(5), 559–563 [Chinese] [cyt. za: IARC 2020].
- Xie D.Y., Gao H.L., Zuo J. i in. (1990a). Analysis of the phenotype and the restriction enzyme mapping level of mutations induced by the new mutagen glycidyl methacrylate. *Biomed. Environ. Sci.* 3(2), 146–155 [cyt. za: CLH Report 2015].
- Xie D.Y., Zhang W., Cao L.F. i in. (1990b). Studies of the genotoxicity of glycidyl methacrylate (GMA). *Biomed. Environ. Sci.* 3(3), 281–289 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2020].
- Yan B. (2014). Carboxylesterases. [W:] *Encyclopedia of toxicology* (3rd edition). [Red.] P. Wexler.
- Yin X.-J., Fang F.-D., Xu J.-N. i in. (2003). Genotoxic and nongenotoxic effects of glycidyl methacrylate on human lung fibroblast cells. *Biomed. Environ. Sci.* 16(3), 283–294 [cyt. za: IARC 2020].
- Zdravko B.I. i in. (1985). [Hygienic regulation of glycidyl methacrylate in reservoir water]. *Gigiena i Sanitariya* 0(2), 67–69 [Russian] [cyt. za: CLH Report 2015].

Adres do korespondencji/Contact details:

AGNIESZKA KLIMECKA
e-mail: agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA METAKRYLAN 2,3-EPOKSYPROPYLU

dr n. med. Marcin Rybacki
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 skórę i błonę śluzową jamy nosowej.
Badania pomocnicze: brak.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i błonę śluzową jamy nosowej.
Badania pomocnicze: brak.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na metakrylan 2,3-epoksypropylu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na metakrylan 2,3-epoksypropylu są zmiany skórne wywołane działaniem drażniącym lub uczulającym.

U w a g a

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

