

mgr MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
dr MAREK DOBECKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Akrylan butylu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 11 mg/m³

NDSCh: 30 mg/m³

DSB: –

I: substancja o działaniu drażniącym

A: substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2001

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.11.2001

Słowa kluczowe: akrylan butylu, NDS, dopuszczalny poziom narażenia zawodowego.

Key words: butyl acrylate, MAC (TWA), occupational limit.

Akrylan butylu (BA) jest przezroczystą, bezbarwną, łatwo palną cieczą o gryzącym zapachu. Znalazł zastosowanie głównie do produkcji polimerów akrylowych i żywic, w syntezie organicznej jako substrat lub półprodukt, w mieszaninie z innymi pochodnymi akrylowymi jako czynnik wiążący w przemyśle skórzanym, tekstylnym, papierniczym oraz przy produkcji farb i lakierów.

W piśmiennictwie nie występują doniesienia o śmiertelnych zatruciach ludzi narażonych na kontakt z tym związkim. Narażenie na ostre działanie par akrylanu butylu może powodować podrażnienie błon śluzowych nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych. W naskórkowych testach okluzyjnych przeprowadzonych na ochotnikach, którzy wcześniej uskarżali się na powtarzające się stany zapalne skóry (m.in. pracownikach drukarni, dentystach, pracownikach przemysłu chemicznego, mających kontakt z klejami akrylowymi), akrylan butylu wykazywał działanie uczulające.

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia zawodowego na akrylan butylu jest miejscowe działanie drażniące jego par na górne drogi oddechowe, oczy oraz skórę, spowodowane hydrolizą estru do kwasu akrylowego, przejawiające się bólem głowy, kaszlem, dyskomfortem, przekrwieniem błon śluzowych oczu i skóry. U ludzi narażonych zawodowo na akrylan butylu obserwowano także przypadki kontaktowego alergicznego zapalenia skóry.

* Wartości normatywne akrylanu butylu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

W normie PN-86/Z-04113/06 określono metodę oznaczania stężenia akrylanu butylu w powietrzu na stanowiskach pracy.

Akrylan butylu wykazuje umiarkowane działanie drażniące na skórę zwierząt. Zakroplony do worka spojówkowego królika powoduje jednak martwicę rogówki w stopniu podobnym do martwicy wywołanej przez etanol, jeśli oko zwierzęcia nie zostanie przemyte.

Wyniki badań doświadczalnych na świnkach morskich świadczą o właściwościach alergicznych akrylanu butylu. Wyniki pozytywne uzyskano w testach: kompletnego adiuwantu Freund'a z roztworem badanej substancji, maksymalizacji, naskórkowych otwartych, Polaka i LLNA.

Stwierdzono, na podstawie wyników 2-letniego badania inhalacyjnego na szczurach, zanik komórek nerwowych i rozrost komórek rezerwowych nabłonka węchowego. Zmiany te były zależne od wartości stężenia. Na podstawie wyników badań oftalmologicznych grupy narażonej na związek o stężeniu 773 mg/m³ wykazano zmętnienie rogówki i wrastanie naczyń do rogówki. Stężenie 86 mg/m³ akrylanu butylu uznano za wartość NOAEL działania drażniącego akrylanu butylu i wartość tę przyjęto do wyliczenia wartości NDS. Zastosowano następujące współczynniki niepewności: A = 2 (współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka) i E = 2 (współczynnik modyfikacyjny, związany z udowodnionym działaniem uczulającym BA u ludzi i zwierząt oraz potencjalnym działaniem na reprodukcję).

Proponuje się przyjęcie wartości NDS akrylanu butylu, wynoszącej 11 mg/m³, analogicznie do wartości przyjętej w Unii Europejskiej. Natomiast wartość NDSCh akrylanu butylu ustalono, ze względu na jego działanie drażniące, na 30 mg/m³.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (INCHEM 1998; Patty 1994; HSDB 2000; CHEMINFO 2001; IARC 1985):

– nazwa chemiczna	akrylan butylu
– wzór sumaryczny	C ₇ H ₁₂ O ₂
– wzór strukturalny	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \underset{\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}}{\text{C}} - \text{O} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$
– nazwa w rejestrze CAS	2-propenoic acid, butyl ester
– numer w rejestrze CAS	141-32-2
– synonimy:	ester butylowy kwasu prop-2-enowego, ester butylowy kwasu akrylowego, propenian butyl i BA
– preparaty handlowe:	Paraloid EXL-3330; Paraloid EXL-3387; Paraloid EXL-3361 (Henkel).
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm odpowiada 5,23 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,19 ppm (w temp. 25 °C, 1013 hPa).

Właściwości fizykochemiczne (HSDB 2000; CHEMINFO 2001; IUCLID 2000):

– postać	przezroczysta, bezbarwna ciecz o gryzącym zapachu
– masa cząsteczkowa	128,17
– temperatura topnienia	(-64) °C;
– temperatura wrzenia	145,7 ÷ 148 °C (1013 hPa)
– gęstość względna	0,898 (w temp. 20 °C, woda = 1)
– gęstość względna par	4,42 (powietrze = 1)

– preżność par	4 mmHg (0,53 kPa) w temp. 20 °C 10 mmHg (1,33 kPa) w temp. 35,5 °C 4,3 ÷ 5,3 hPa w temp. 0 °C (Kuhn, Birett 1992) 25,5 hPa w temp. 50 °C (BASF AG Ludwigshafen 1993)
– stężenie pary nasyconej	około 4200 ppm, tj. 21966 mg/m ³ w temp. 20 °C (CHEMINFO 2001)
– rozpuszczalność w wodzie	0,14% w temp. 20 °C; 2 g/l w temp. 20 °C (BASF 1993)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w etanolu, eterze dietylowym i acetonie
– temperatura zapłonu	48,9 °C (otwarty tygiel); 36 °C (zamknięty tygiel)
– temperatura samozapłonu	279 °C 267 °C (BASF 1993)
– granice wybuchowości z powietrzem	górna: 9,9% i dolna 1,38% (CHEMINFO 2001)
– współczynnik podziału	log P _{ow} = 2,38 (OECD Guide-line 107, oktanol-woda BASF 1988) log P _{ow} = 1,935 (IUCLID 2000)
– lepkość	0,81 cP w temp. 25 °C
– reaktywność	reaguje z utleniaczami, może ulegać spontanicznej polimeryzacji w temp. > 25 °C, jego pary tworzą mieszaniny wybuchowe z powietrzem.

Klasyfikacja i oznakowanie sa zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych, stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia (DzU nr 105, poz. 671 wraz z późniejszymi zmianami), a także z klasyfikacją i oznakowaniem wg dyrektywy Unii Europejskiej 67/548/EEC (12. poprawka):

- symbole ostrzegawcze, określające kategorię niebezpieczeństwa: Xi – substancja drażniąca
- określenie rodzaju zagrożenia: R36/37/38/ – działa drażniąco na oczy, układ oddechowy i skórę; R43 – może powodować uczulenie w przypadku kontaktu ze skórą; R10 – substancja łatwo palna

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (HSDB 2000; IUCLID 2000)

Akrylan butylu otrzymuje się przez utlenienie propenu do akroleiny, a następnie do kwasu akrylowego, który w reakcji z butanolem przy występowaniu hydrochinonu tworzy ester.

Akrylan butylu stosuje się głównie:

- do produkcji polimerów akrylowych i żywic
- w syntezie organicznej jako substrat lub półprodukt
- w mieszaninie z innymi pochodnymi akrylowymi w przemyśle skórzanym, tekstylnym, papierniczym, stomatologii oraz przy produkcji farb i lakierów jako czynnik wiążący.

W strefie oddychania pracowników zakładu produkującego polimery akrylowe stężenia akrylanu butylu wynosiły < 0,5 ÷ 2 mg/m³, natomiast w powietrzu pomieszczeń laboratoryjnych

oddziały żywic – do 4,8 mg/m³ (IARC 1985). W jednym z zakładów, który produkował akrylan butylu, oznaczano jego stężenie w powietrzu, wynoszące > 50 mg/m³.

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych (dane IMP) w 1997 r. w Polsce na działanie akrylanu butylu narażonych było kilkaset osób, w tym na akrylan butylu o stężeniach ponadnormatywnych około 60 osób.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

W warunkach pracy głównymi drogami wnikania do organizmu akrylanu butylu są układ oddechowy i skóra. W piśmiennictwie nie ma doniesień o śmiertelnych zatruciach ludzi narażonych na kontakt z tym związkami. Próg zapachu akrylanu butylu oznaczono na poziomie 0,0005 mg/m³ (IARC 1985).

Narażenie na pary akrylanu butylu może powodować podrażnienie błon śluzowych nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych. Narażenie na pary o dużym stężeniu (nie podano wielkości stężeń) może powodować narkozę i obrzęk płuc. Nieliczne dane wskazują, że po spożyciu akrylanu butylu może wystąpić pobudzenie, niewydolność oddechowa, a nawet zapaść (HSDB 2000).

Ostra toksyczność akrylanów maleje ze wzrostem ich masy cząsteczkowej (Patty's 1994).

W naskórkowych testach okluzyjnych, przeprowadzonych na ochotnikach, którzy wcześniej uskarżali się na powtarzające się stany zapalne skóry (m.in. pracownikach drukarni, dentytach, pracownikach przemysłu chemicznego, mających kontakt z klejami akrylowymi), akrylan butylu wykazywał działanie uczulające (Bjorkner 1980; Jordan 1975; Goldmann 1962; Kanerva 1996).

Zdolność akrylanu butylu do wywoływania kontaktowego alergicznego zapalenia skóry u ludzi potwierdził Kanerva (1988). Wykonano płatkowe testy okluzyjne u pacjentów, uskarżających się na stany zapalne skóry, hospitalizowanych w klinice w Finlandii w latach 1982-1986. U pięciu z dwudziestu dwóch pacjentów, badanych w latach 1982-1985, a także u trzech z dwudziestu czterech pacjentów, badanych w latach 1985-1986, wykazano działanie uczulające akrylanu butylu.

Działanie przewlekłe

Głównym skutkiem narażenia zawodowego na przewlekłe działanie akrylanu butylu jest miejscowe podrażnienie przez jego pary górnych dróg oddechowych, oczu oraz skóry, przejawiające się bólem głowy, kaszlem, dyskomfortem, przekrwieniem błon śluzowych oczu i skóry (Gladkova 1968; INCHEM 1998; Patty's 1994; ACGIH 2000; HSDB 2000).

U ludzi narażonych zawodowo na akrylan butylu obserwowano także przypadki kontaktowego alergicznego zapalenia skóry (Bjorkner 1980; Jordan 1975; Goldmann 1962; BUA 1995).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych, dotyczących badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dane, niezbędne do oceny szkodliwości akrylanu butylu, po podaniu związku zwierzętom w różny sposób, są rozbieżne. W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylanu butylu u zwierząt.

Tabela 1.
Wartości medialnych dawek śmiertelnych i stężeń śmiertelnych akrylanu butylu u zwierząt (LD₅₀ i LC₅₀)

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka/stężenie	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i>	900 mg/kg m.c.	RTECS 2000
		3730 mg/kg m.c.	<i>Smyth</i> 1951
		4920 mg/kg m.c.	<i>Vernot</i> 1977
	dootrzewnowo	6220 mg/kg m.c.	<i>Tschernikowa</i> 1979
		8125 mg/kg m.c.	<i>Carpenter</i> 1974
		550 mg/kg m.c.	RTECS 2000
inhalacyjnie	1630 mg/kg m.c.	<i>Tschernikowa</i> 1979	
	13 800 mg/m ³	<i>Tschernikowa</i> 1981	
	10 300 mg/m ³ /4 h	BASF 1980	
	14 520 mg/m ³ /4 h	<i>Oberly</i> 1985	
	2730 ppm/4 h	RTECS 2000	
Mysz	<i>per os</i>	756 mg/kg m.c.	Mitsubishi (IUCLID 2000)
		5880 mg/kg m.c.	<i>Tschernikowa</i> 1979
		7560 mg/kg m.c.	<i>Tanii</i> 1982
	dootrzewnowo	180 mg/kg m.c.	BASF 1958
		200 ml/kg m.c.	RTECS 2000
		853 mg/kg m.c.	<i>Lawrence</i> 1972
	inhalacyjnie	1630 mg/kg m.c.	<i>Tschernikowa</i> 1979
		6800 ÷ 7200 mg/m ³ /4 h	BASF 1979
		7800 mg/m ³ /2 h	RTECS 2000
Chomik	inhalacyjnie	> 27 700 mg/m ³ /4 h	<i>Tschernikowa</i> 1981
	inhalacyjnie	> 30 600 mg/m ³	<i>Tschernikowa</i> 1979
	inhalacyjnie	6390 mg/m ³ /4 h	BASF 1979
Królik	<i>per os</i>	8800 mg/m ³ /4 h	BASF 1979
		1000 mg/kg m.c.	TSCATS
	na skórę	4940 mg/kg m.c.	<i>Patty</i> 1981
		750 mg/kg m.c.	TSCATS
		1700 mg/kg m.c.	<i>Sokal</i> 1980
		1790 mg/kg m.c.	<i>Carpenter</i> 1974
		2 ml/kg m.c.	RTECS 2000
		3020 mg/kg m.c.	<i>Smyth</i> 1951
5660 mg/kg m.c.	<i>Vernot</i> 1977		

W piśmiennictwie cytowane są także liczne wartości dawek i stężeń śmiertelnych akrylanu butylu dla zwierząt, które przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości stężeń i dawek śmiertelnych akrylanu butylu u zwierząt

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka/stężenie	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjnie	36 872 mg/m ³ (7050 ppm)/ 30 min	wszystkie zwierzęta przeżyły	<i>Smyth</i> 1951
		33800 mg/m ³ /h	śmierć 2 z 5 zwierząt	<i>Vernot</i> 1977
		27100 mg/m ³ /h	śmierć 4 z 5 zwierząt	<i>Vernot</i> 1977
		5230 mg/m ³ (1000 ppm)/4 h	śmierć 5 z 6 zwierząt	<i>Smyth</i> 1951
Szczur	na skórę	1700 mg/kg m.c.	LDL ₀	<i>Sokal</i> 1980
Królik	<i>per os</i>	2 ml/kg m.c.	LDL ₀	RTECS 2000
Królik	<i>per os</i>	900 ÷ 3600 mg/kg m.c. (1 ÷ 4 ml/kg)	LDL ₀	IUCLID 2000
Kot	<i>per os</i>	450 ÷ 900 mg/kg m.c.	LDL ₀	RTECS 2000

LDL₀ – lowest letal dose – najmniejsza dawka śmiertelna.

Akrylan butylu wykazuje umiarkowane działanie drażniące na skórę. Natomiast zakroplony do worka spojówkowego królika powoduje martwicę rogówki (w stopniu podobnym do martwicy wywołanej przez etanol), jeśli oko zwierzęcia nie zostanie przemyte (ACGIH 2000).

Wyznaczono wartość minimalnego stężenia drażniącego akrylanu butylu w roztworze acetonowym po zaaplikowaniu go (12,5 ml) na grzbietową i wewnętrzną stronę ucha myszy przez cztery dni na poziomie 30% (*Hayes* 1999). Wskaźnikiem działania drażniącego było obrzmienie ucha.

Zaaplikowanie 0,01 ml akrylanu butylu (czystej substancji) na skórę królika po 24 h spowodowało podrażnienie, oceniane na trzy stopnie w skali 10-stopniowej (*Carpenter* 1974) i na dwa stopnie w skali 10-stopniowej (*Smyth* 1951).

Miejscowe zaczerwienienie skóry i zmiany zapalne w miejscu naniesienia substancji obserwowano w naskórkowych testach okluzyjnych na myszach, królikach i świnkach morskich (Union..., cyt. za IUCLID 2000; TSCATS 1972; *Hunter* 1966).

Po zaaplikowaniu 0,5 ml akrylanu butylu (czystej substancji) do worka spojówkowego królika zaobserwowano martwicę rogówki, a działanie drażniące na oko oceniono w skali 10-stopniowej na dwa stopnie (*Carpenter* 1974). W innym badaniu, już po wprowadzeniu 0,1 ml akrylanu butylu (czystej substancji) do worka spojówkowego królika, zaobserwowano martwicę rogówki i oceniono działanie drażniące na trzy stopnie (*Smyth* 1951). Umieszczenie w worku spojówkowym królika 50 ÷ 500 mg czystej substancji spowodowało umiarkowane podrażnienie (Union..., cyt. za IUCLID 2000; *Marhold* 1986).

Wyniki badań doświadczalnych na świnkach morskich świadczą o właściwościach alergicznych akrylanu butylu. Wyniki pozytywne uzyskano w testach: z kompletnym adiuwantem Freund'a z roztworem badanej substancji (*van der Walle* 1982; *Parker* 1983), maksymalizacji (*van der Walle* 1982), naskórkowych otwartych (*Parker* 1983), Polaka (*Parker* 1983) oraz miejscowym węzłów chłonnych, polegającym na ocenie proliferacji komórek limfatycznych w węzłach chłonnych pod wpływem BA (*local lymph node assay* – LLNA), (*Hayes* 1999).

Wyniki badań przedstawiono w tabeli 3. i 4.

Tabela 3.

Ocena działania drażniącego akrylanu butylu na skórę i oczy na podstawie wyników niektórych testów przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych

Rodzaj testu	Dawka/stężenie/czas	Wynik testu	Piśmiennictwo
Test otwarty/(mysz)	25 ml/zwierzę/dzień przez 10 dni	–	<i>Peterson 1979</i>
Test Draize'a	roztwory: 5-;10-; 50- i 100-procentowe	+ (we wszystkich badanych stężeniach)	<i>Peterson 1979</i>
Test zamknięty/ (królik)	0,01 ml czystej substancji/24 h	+ (2/10)	<i>Smyth 1951</i>
Test zamknięty/ (królik)	0,01 ml czystej substancji/24 h	+ (3/10)	<i>Carpenter 1974</i>
Test otwarty/ (królik)	500 mg czystej substancji	++	Union... 1982
Naskórkowy test okluzyjny na skaryfikowanej skórze królika	czysta substancja/4 h	+	TSCATS 1972
Naskórkowy test okluzyjny na skaryfikowanej skórze królika	czysta substancja/ 6 h/dzień/3 dni	+++	<i>Hunter 1966</i>
Naskórkowy test okluzyjny/(królik)/ (świnka morska)/ (mysz)	czysta substancja/23 dni	+++	<i>Hunter 1966</i>
Podanie do worka spojówkowego królika	0,5 ml czystej substancji	++ (2/10)	<i>Carpenter 1974</i>
Podanie do worka spojówkowego królika	0,1 ml czystej substancji	++ (3/10)	<i>Smyth 1951</i>
Podanie do worka spojówkowego królika	50 mg czystej substancji	++	Union... 1982
Podanie do worka spojówkowego królika	500 mg/24 h	++	<i>Marhold 1986</i>
Podanie na grzbietową i wewnętrzną stronę ucha myszy	12,5 ml/4 dni	wyznaczono minimalne stężenie drażniące w 30-procentowym roztworze acetonowym	<i>Hayes 1999</i>

– – nie obserwowano działania drażniącego; + – wykazano działanie drażniące; ++ – wykazano umiarkowane działanie drażniące; +++ – wykazano ostre działanie drażniące.

Tabela 4.

Ocena działania uczulającego akrylanu butylu na podstawie wyników niektórych testów

Rodzaj testu	Dawka/stężenie/czas	Wynik testu	Piśmiennictwo
Test kompletnego adiuwantu Freund'a z roztworem badanej substancji w stosunku 1:1	–	+	<i>van der Walle 1982</i>
Test maksymalizacji u świnek morskich	0,1 ml, 1-procentowego roztworu w soli fizjologicznej + 0,1 ml FCA + 0,1 ml emulsji akrylanu w FCA o stężeniu 1-procentowym	+	<i>van der Walle 1982</i>
Test naskórkowy otwarty/świnka morska	śródkórnienie/1 raz w tygodniu przez 12 tygodni, 5-procentowy roztwór (test wywoławczy)	+ (u 3 z 6 zwierząt)	<i>Parker 1983</i>
Test Polaka/świnka morska	śródkórna iniekcja BA (1 mg w etanolu)	+	<i>Parker 1983</i>
Test kompletnego adiuwantu/świnka morska	–	+ (u 6 z 6 zwierząt)	<i>Parker, 1983</i>
Test obrzęku ucha (MEST)/mysz	naniesienie 12,5 ml BA o stężeniu: 10-; 20- i 30-procentowym na grzbietową i wewnętrzną powierzchnię obu uszu	– (wskaźnikiem działania uczulającego było obrzęknięcie ucha u myszy)	<i>Hayes 1999</i>
Test miejscowych węzłów chłonnych (LLNA)/mysz	naniesienie 12,5 ml BA o stężeniu: 10-; 20- i 30-procentowym przez 3 dni na grzbietową i wewnętrzną powierzchnię obu uszu	+ (po narażeniu na związek o stężeniu > 20-procentowym wykazano istotny rozrost komórek węzłów chłonnych okolicy rozdzielenia żyły szyjnej)	<i>Hayes 1999</i>
Test płatkowy/ludzie	badania pracowników drukarni w Szwecji	+ (u 2 z 4 badanych)	<i>Bjorkner 1980</i>
Test płatkowy/ludzie	badania 5 ochotników, uskarżających się na zapalenie skóry na skutek kontaktu z klejami akrylowymi – 5-procentowy roztwór w oliwie z oliwek (48 h)	+	<i>Jordan 1975</i>
Test płatkowy/ludzie	badania 46 pacjentów z kontaktowym zapaleniem skóry (0,5 ÷ 1-procentowy roztwór BA w wazelinie)	+ (u 8 badanych)	<i>Kanerva 1988</i>

+ – wykazano działanie uczulające; – – nie wykazano działania uczulającego; FCA – *Freund Complete Adjuvant*.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Cztery grupy szczurów rasy Sprague-Dawley obu płci, po czterdzieści osobników w każdej grupie, narażano na działanie par akrylanu butylu o stężeniach: 111; 570; 1120 i 2900 mg/m³ (21; 108; 211 i 546 ppm) 6 h dziennie, pięć dni w tygodniu, przez trzynaście tygodni (BASF 1978, dane niepublikowane). W grupie narażanej na akrylan butylu o stężeniu 2900 mg/m³ trzydzieści jeden szczurów padło przed zakończeniem narażenia, tj. między 3. a 13. tygodniem. U zwierząt obserwowano krwawienia z oczu, obfitą wydzielinę z nosa i znaczące zmniejszenie masy ciała. Stwierdzono nieżyt błony śluzowej nosa oraz przekrwienie i obrzęk błony śluzowej, a badaniem histologicznym – metaplastazję nabłonka węchowego oraz jego rozległą i głęboką martwicę. Występowały również zmiany o charakterze metaplastycznym w tchawicy i oskrzelach, a także krwotoki w płucach i zapalenie płuc.

W grupach narażonych na akrylan butylu o stężeniach 1120 i 570 mg/m³ obserwowano: zależne od wartości stężenia skutki działania drażniącego na oczy i błonę śluzową nosa, charakteryzujące się zanikiem błony śluzowej nosa, a także statystycznie znamienne zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała i zwiększenie względnej masy wątroby u samic. Po narażeniu na akrylan butylu o stężeniu 111 mg/m³ obserwowano jedynie niewielkie, nieistotne zmiany w błonie śluzowej nosa i to stężenie przyjęto za wartość NOAEL działania drażniącego.

Reininghaus i in. (1991) badali cztery grupy szczurów, składające się z osiemdziesięciu sześcioro samców i osiemdziesięciu sześcioro samic Sprague Dawley 5-tygodniowych. Zwierzęta narażano na działanie par akrylanu butylu o stężeniach: 86; 258 i 773 mg/m³ (15; 45 i 135 ppm) przez 6 h dziennie, pięć dni w tygodniu, przez dwadzieścia cztery miesiące. Czwartą grupę stanowiły zwierzęta z grupy kontrolnej. W błonie śluzowej nosa stwierdzono zanik komórek nerwowych oraz rozrost rezerwowych komórek nabłonka węchowego. Zmiany te były zależne od stężenia i obejmowały głównie przednią część nabłonka węchowego. Na podstawie wyników badań oftalmologicznych, grupy zwierząt narażonej na związek o stężeniu 773 mg/m³, wykazano zmętnienie rogówki i wrastanie naczyń do rogówki. Nie zaobserwowano układowego działania BA na podstawie wyników badania podstawowych parametrów krwi, moczu, oceny makroskopowej narządów oraz pomiaru względnej masy narządów wewnętrznych. Po narażeniu na związek o stężeniu 773 mg/m³ obserwowano zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała od 15. tygodnia. Autorzy przyjęli stężenie 86 mg/m³ za wartość NOAEL działania drażniącego akrylanu butylu.

Trzy grupy szczurów rasy Charles River CD obu płci, po dziesięć zwierząt w grupie, narażano na działanie par akrylanu butylu o stężeniach: 340; 1042 i 3120 mg/m³ (64; 196 i 586 ppm), 6 h dziennie, pięć dni w tygodniu, przez dwadzieścia jeden dni (TSCATS 1992). Badano następujące parametry: objawy kliniczne, dynamikę przyrostu masy ciała, wskaźniki biochemiczne, badania krwi, badania makroskopowe oraz histopatologiczne narządów i tkanek. W grupie poddanej działaniu związku o największym stężeniu wszystkie zwierzęta padły w ciągu piętnastu dni. Na podstawie wyników badania sekcijnego stwierdzono u nich krwotoki w płucach i owrzodzenie żołądka. W grupie zwierząt narażonych na akrylan butylu o średnim stężeniu obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała. U zwierząt ze wszystkich badanych grup BA spowodował zależne od stężenia zmiany zapalne w układzie oddechowym, obejmujące nos i tchawicę, a po narażeniu na związek o największym stężeniu także zmiany w płucach. U zwierząt narażonych na związek o największym stężeniu akrylanu butylu metaplastazja płaskonabłonkowa występowała w nabłonku małżowin nosa, tchawicy i oskrzeli, natomiast pod wpływem BA o średnim stężeniu metaplastazja występowała jedynie w błonie śluzowej tchawicy. W doświadczeniu nie zdołano wyznaczyć wartości NOAEL, natomiast stężenie 340 mg/m³ przyjęto za wartość LOAEL.

W tabeli 5. przedstawiono skutki wielokrotnego, inhalacyjnego narażenia szczurów na akrylan butylu.

Tabela 5.

Skutki wielokrotnego, inhalacyjnego narażenia szczurów na akrylan butylu

Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
3120 (586 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 21 dni	śmierć wszystkich zwierząt w ciągu 15 dni, wyniki badania sekcyjnego wykazały krwotoki w płucach i owrzodzenie żołądka; zmiany zapalne w układzie oddechowym, obejmujące małżowinę nosa i tchawicę, a także płuca; łuskowata metaplazja nabłonka w tchawicy, płucach i małżowinie nosa	TSCATS 1992 (dane niepublikowane)
2900 (546 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 13 tygodni	śmierć szczurów między 3. a 13. tygodniem; krwawienia z oczu, obfita wydzielina z nosa, znaczące zmniejszenie masy ciała; nieżyt nosa, przekrwienie i obrzęk błony śluzowej nosa, metaplazja nabłonka węchowego i jego rozległa i głęboka martwica; zmiany o charakterze metaplastycznym w tchawicy i oskrzelach, a także krwotoki w płucach i zapalenie płuc	BASF 1978 (dane niepublikowane)
1120 (211 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 13 tygodni	działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa, charakteryzujące się atrofią błony śluzowej nosa; statystycznie znamienne zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała	BASF 1978 (dane niepublikowane)
1042 (196 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 21 dni	statystycznie znamienne zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała; zmiany zapalne w układzie oddechowym, obejmujące małżowinę nosa i tchawicę; łuskowata metaplazja nabłonka w tchawicy	TSCATS 1992 (dane niepublikowane)
773 (135 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 24 miesiące	atrofia neurogennych komórek nabłonka i hyperplazja rezerwowych komórek w błonie śluzowej nosa; zmętnienie rogówki i wrastanie naczyń w rogówce; zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała od 15. tygodnia narażenia	<i>Reininghaus</i> i in. 1991
570 (108 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 13 tygodni	statystycznie znamienne zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała i względny przyrost masy wątroby u szczurów płci żeńskiej	BASF 1978 (dane niepublikowane)

cd. tabeli 5.

Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
340 (64 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 21 dni	zmiany zapalne w układzie oddechowym, obejmujące nos i tchawicę; wartość LOAEL dla działania drażniącego	TSCAT ,1992 (dane niepublikowane)
258 (45 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 24 miesiące	zanik komórek nerwowych i rozrost komórek zapasowych nabłonka węchowego nosa	<i>Reininghaus</i> i in. 1991
111 mg/m ³ (21 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 13 tygodni	niewielkie zmiany w błonie śluzowej nosa: wartość NOAEL dla działania drażniącego	BASF 1978 (dane niepublikowane)
86 (15 ppm)	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 24 miesiące	nieznaczny zanik komórek nerwowych i rozrost komórek zapasowych nabłonka węchowego nosa: wartość NOAEL dla działania drażniącego	<i>Reininghaus</i> i in. 1991

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Akrylan butylu nie wykazywał działania mutagennego na *Salmonella typhimurium* zarówno z egzogennym układem aktywacji metabolicznej, jak i bez niego (BASF 1977; *Waegemaekers* 1984). Tylko w jednym eksperymencie (TSCATS 1992b) uzyskano wynik pozytywny (z układem aktywacji metabolicznej i bez niego).

U chomików chińskich i szczurów narażanych przez 4 dni 5 ÷ 6 h dziennie na akrylan butylu o stężeniu 4300 mg/m³ nie obserwowano uszkodzeń chromosomów w komórkach szpiku kostnego, pobranych 5 h po zakończeniu narażenia. Natomiast akrylan butylu w dawce 300 mg/kg m.c. indukował aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego szczurów narażanych dootrzewnowo (*Engelhardt* 1983; *Fediukovich* 1991).

W tabeli 6. przedstawiono wyniki badań cytogenetycznych z akrylanem butylu.

Tabela 6.

Wyniki badań cytogenetycznych przeprowadzonych z akrylanem butylu

Rodzaj testu	Wynik		Dawka/stężenie	Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
Test Amesa na <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 i TA100	–	–	0,0031 ÷ 1 ml/płytkę	BASF 1977
Test Amesa na <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537 i TA98, TA100, TA1538	+	+	0,001 ÷ 5 ml/płytkę, tj. 0,89 ÷ 4490 mg/płytkę	TSCATS 1992 b

cd. tabeli 6.

Rodzaj testu	Wynik		Dawka/stężenie	Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
Test Ames na <i>Salmonella typhimurium</i> TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 i TA 98	–	–	30 ÷ 2000 mg/płytkę	<i>Waegemaekers</i> 1984
Aberracji chromosomowych na komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego in vivo	–	nie podano	4300 mg/m ³ (820 ppm) inhalacyjnie 5 ÷ 6 h/4 dni	<i>Engelhardt</i> 1983
Aberracji chromosomowych na komórkach szpiku kostnego szczura in vivo	–	nie podano	4300 mg/m ³ (820 ppm) inhalacyjnie 5 ÷ 6 h/4 dni	<i>Engelhardt</i> 1983
Aberracji chromosomowych na komórkach szpiku kostnego szczura in vivo	+	nie podano	300 mg/kg m.c. dootrzewnowo	<i>Fediukovich</i> 1991
Test cytogenetyczny in vitro na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)	–	–	nie podano	US-NTP 1991
Wymiana chromatyd siostrzanych (SCE) na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) in vitro	–	nie podano	nie podano	US-NTP 1991
Mikrojądrowy na komórkach embrionów chomika syryjskiego in vitro	–	0	10 mg/ml	<i>Wiegand</i> 1989
Transformacji międzykomórkowych, na komórkach embrionów chomika syryjskiego	–	0	10 mg/ml	<i>Wiegand</i> 1989

+ – oznacza dodatni wynik testu; – – oznacza ujemny wynik testu; 0 – nie badano; dawka – oznacza najmniejszą dawkę efektywną lub największą dawkę nieefektywną.

Działanie rakotwórcze

Skórę grzbietu samców myszy C3H/HeJ (czterdziestu osobników w grupie) poddano działaniu akrylanu butylu w dawce 25 ml, 1-procentowego roztworu acetonowego (około 0,2 mg/mysz/aplikację, tj. około 6,6 mg/kg m.c.), 3 razy w tygodniu przez całe życie. Średnia długość życia narażanych zwierząt wynosiła 503 dni, natomiast w grupie kontrolnej – 484 dni. Przeprowadzono badanie sekcyjne i histopatologiczne. Nie stwierdzono częstszego występowania nowotworów po podaniu akrylanu butylu w porównaniu z danymi z grupy kontrolnej (*dePass* 1984).

W innym badaniu narażano szczury na działanie par akrylanu butylu o stężeniach: 79; 236 lub 707 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 2 lata. Nie obserwowano częstszego występowania nowotworów u szczurów w porównaniu z danymi z grupy kontrolnej (*Klimish* 1984).

Reininghaus i in. (1991) badali cztery grupy szczurów, składające się z osiemdziesięciu sześciami samców i osiemdziesięciu sześciami samic Sprague Dawley 5-tygodniowych. Zwierzęta poddawano działaniu par akrylanu butylu o stężeniach: 86; 258 i 773 mg/m³ (15; 45 i 135 ppm), przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 24 miesiące. Czwartą grupę stanowiła grupa kontrolna. Zwierzęta zabijano w następujących okresach trwania eksperymentu: po 12 miesiącach – 10 samic i 10 samców; po 18 miesiącach – 15 samic i 15 samców; po 24 miesiącach – 10 samic i 10 samców oraz po 30 miesiącach – pozostałe zwierzęta.

Nie stwierdzono zależności między śmiertelnością zwierząt a podawaną dawką akrylanu. Po 24 miesiącach śmiertelność wynosiła około 20%. Podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji po zakończeniu eksperymentu śmiertelność wzrosła do 45%. Nie zaobserwowano częstszego występowania nowotworów u szczurów w badanych narządach w porównaniu z danymi z grupy kontrolnej.

Związek nie jest klasyfikowany jako kancerogen dla ludzi. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła akrylan butylu do grupy 3., tj. do grupy czynników, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego u ludzi (IARC 1999).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Merkle (1983) narażał szczury Sprague-Dawley między 6. a 15. dniem ciąży na codzienne 6-godzinne działanie par akrylanu butylu o stężeniach: 130; 720 i 1330 mg/m³ (25; 135 i 250 ppm). BA o stężeniu największym i średnim był toksyczny dla matek – obserwowano podrażnienie oczu i nosa oraz zmniejszenie masy ciała. Narażenie na związek o najmniejszym stężeniu nie spowodowało opisanych objawów. Po 20 dniach w badaniu sekcyjnym nie wykazano zmian w narządach wewnętrznych matek. Akrylan butylu o stężeniach 720 i 1330 mg/m³ powodował wzrost śmiertelności zarodków, natomiast nie wykazywał działania teratogennego. Liczba zwierząt w miocie wynosiła średnio: 11,5 w grupie kontrolnej; 8,4 w grupie narażonej na związek o największym stężeniu i 8,8 w grupie narażonej na związek o średnim stężeniu. Częstość resorpcji była znacząco większa w grupach narażonych na dwa największe stężenia, a liczba żywych płodów malała ze wzrostem stężenia. Obserwowano zmniejszenie liczby implantacji podczas narażenia na BA o średnim i największym stężeniu. W porównaniu z danymi z grupy kontrolnej masa płodów i łożysk nie zmieniała się, nie obserwowano też częstszego wzrostu występowania anomalii u płodów narażonych zwierząt we wszystkich badanych grupach.

Szczury rasy Sprague-Dawley poddawano działaniu par BA o stężeniach: 523; 1046 i 1569 mg/m³ (100; 200 i 300 ppm) przez 6 h dziennie, między 6. a 20. dniem ciąży. Wszystkie szczury przeżyły eksperyment. Akrylan butylu o stężeniach 1046 i 1569 mg/m³ powodował działanie drażniące i zmniejszenie masy ciała matek w porównaniu z danymi z grupy kontrolnej.

Spożycie paszy zmniejszyło się znacząco w pierwszej połowie eksperymentu (stężenie 523 mg/m³) oraz było mniejsze przez cały czas trwania narażenia na BA o średnim i największym stężeniu i wynosiło maksymalnie 40 ÷ 50% (stężenie 1569 mg/m³). Nie obserwowano zależnego od stężenia wzrostu śmiertelności zarodków i płodów oraz wad rozwojowych u płodów. Działanie toksyczne na płody, przejawiające się zmniejszeniem ich masy ciała, obserwowano po narażeniu na związek o stężeniach 1046 i 1569 mg/m³, odpowiednio 7 ÷ 8% i 26 ÷ 28% w stosunku do danych z grupy kontrolnej. Autorzy wnioskujeją więc, że akrylan butylu o stężeniach, które były wystarczająco duże, aby wywołać efekty toksyczne dla matek, nie wykazuje działania teratogenne (*Saillefait* 1999).

Myszom CD-1 między 6. a 15. dniem ciąży podawano dożołądkowo BA w oleju bawełnianym w dawkach: 100; 1000; 1500; 2000; 2500; 3000 i 4000 mg/kg m.c. Obserwowano śmiertelność wśród matek, odpowiednio do stosowanych dawek: 100% po dawce 4000 mg/kg m.c., 2/30 po dawkach 2500 ÷ 3000 mg/kg m.c., 1/29 po dawce 2000 mg/kg m.c., 1/27 po dawce 1500 mg/kg m.c. i 1/30 po dawce 1000 mg/kg m.c. Zwierzęta nie padły po narażeniu na najmniejszą dawkę BA, tj. 100 mg/kg m.c. Wykazano u badanych zwierząt wzrost masy narządów wewnętrznych – wątroby, żołądka i jelit. Po dawce powyżej 1000 mg/kg m.c. BA obserwowano toksyczność dla matek, przejawiającą się istotnym zmniejszeniem dynamiki przyrostu ich masy ciała, działanie embriotoksyczne, charakteryzujące się istotną śmiertelnością zarodków oraz działanie teratogenne, związane z istotnym zwiększeniem występowania ($p < 0,05$) przypadków rozszczepu podniebienia, częściowego braku kości czaszki oraz szerokich szpar powiekowych u płodów. Po dawce 1000 mg/kg m.c. akrylan butylu działał teratogenie, ale nie zwiększał śmiertelności zarodków; po dawce 100 mg/kg m.c. nie obserwowano ani działania teratogenne, embriotoksycznego, ani toksycznego dla matek, więc przyjęto tę dawkę w doświadczeniu za wartość NOAEL (*Rohm ...* 1982).

Niemcy zaliczyli akrylan butylu do grupy D, tj. jednej z czterech grup, stwarzających ryzyko uszkodzenia zarodka lub płodu. Zaklasyfikowanie do tej grupy oznacza, że dostępne dane mogą wskazywać na fakt, że są jednak niewystarczające, aby zaklasyfikować substancję do grup A – C (*Guide... 2000*).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Organizm może wchłaniać akrylan butylu przez układu pokarmowy, oddechowy i skórę.

U ludzi nie badano toksykokinetyki BA. Obliczona według metody Fiserovej-Bergerovej (1990) szybkość przenikania akrylanu butylu przez skórę (F_1) wynosi 0,48 mg/cm²/h. Badania toksykokinetyki u zwierząt doświadczalnych ograniczyły się do przypadków podania akrylanu butylu w pokarmie dootrzewnowo lub dożylnie, istotne znaczenie miały także badania in vitro. Szczurom rasy Fischer 344 podawano znaczony [2,3-¹⁴C]akrylan butylu dożołądkowo w dawkach: 4; 40 i 400 mg/kg m.c. oraz dożylnie w dawce 40 mg/kg m.c. (*Sanders* 1988). Pomiar radioaktywności w tkankach i narządach po podaniu dożylnym wykazały szybką dystrybucję BA. Po 15 min od podania dożylnego zmierzono pikową radioaktywność we wszystkich badanych tkankach poza tłuszczową. Największą radioaktywność zmierzono w nerkach (średnio 154 mg równoważniki/g tkanki), w wątrobie (średnio 98,6 mg równoważniki/g tkanki), we krwi (średnio 51 mg równoważniki/g tkanki) i w skórze (średnio 32,4 mg równoważniki/g tkanki). Maksymalną radioaktywność w tkance tłuszczowej zmierzono po 24 h (średnio 43 mg równoważniki/g tkanki). Po 72 h zmierzono radioaktywność ponownie: największą we krwi (średnio 15,3 mg równoważniki/g tkanki) i w tkance tłuszczowej (średnio 15,6 mg

równoważniki/g tkanki), nerkach, wątrobie i skórze (średnio $7,4 \div 5,3$ mg równoważniki/g tkanki). Wykazano, że więcej niż 55% radioaktywności we krwi było związane kowalencyjnie z frakcją proteinową błon komórkowych erytrocytów, 12% z lipidami i 3% w rozpuszczalnych kwasach nukleinowych.

Szczurom rasy Wistar podawano dootrzewnowo i dożołądkowo ^{14}C -BA w dawce 100 mg/kg m.c. Po podaniu dootrzewnowym związku o największym stężeniu ^{14}C obserwowano pół godziny po podaniu w wątrobie i nerkach odpowiednio 1,51 i 1,95 kBq/g. W nerkach i płucach obserwowano znamienne wzrost zawartości ^{14}C w ciągu 8 h od zakończenia eksperymentu, a w ciągu następnych kilku godzin – istotne zmniejszenie aktywności ^{14}C we wszystkich tkankach poza erytrocytami, tkanką tłuszczową i nerwem kulszowym, gdzie stężenie utrzymywało się na niezmiennym poziomie. Najmniejsze stężenie ^{14}C wykryto w mózgu.

Pół godziny po podaniu dożołądkowym oznaczono radioaktywność na poziomie: 2,16 kBq/g w wątrobie, 1,1 kBq/g w nerkach, 0,9 kBq/g w osoczu, 0,82 kBq/g w żołądku i 0,57 kBq/g w płucach (Sapota 1991).

Podobne wyniki uzyskał Svetlakov (1989), podając szczurom dootrzewnowo znaczony ^{14}C -BA w dawce 859 mg/kg m.c.; 22% radioaktywności zmierzonej we krwi było związane z proteinami.

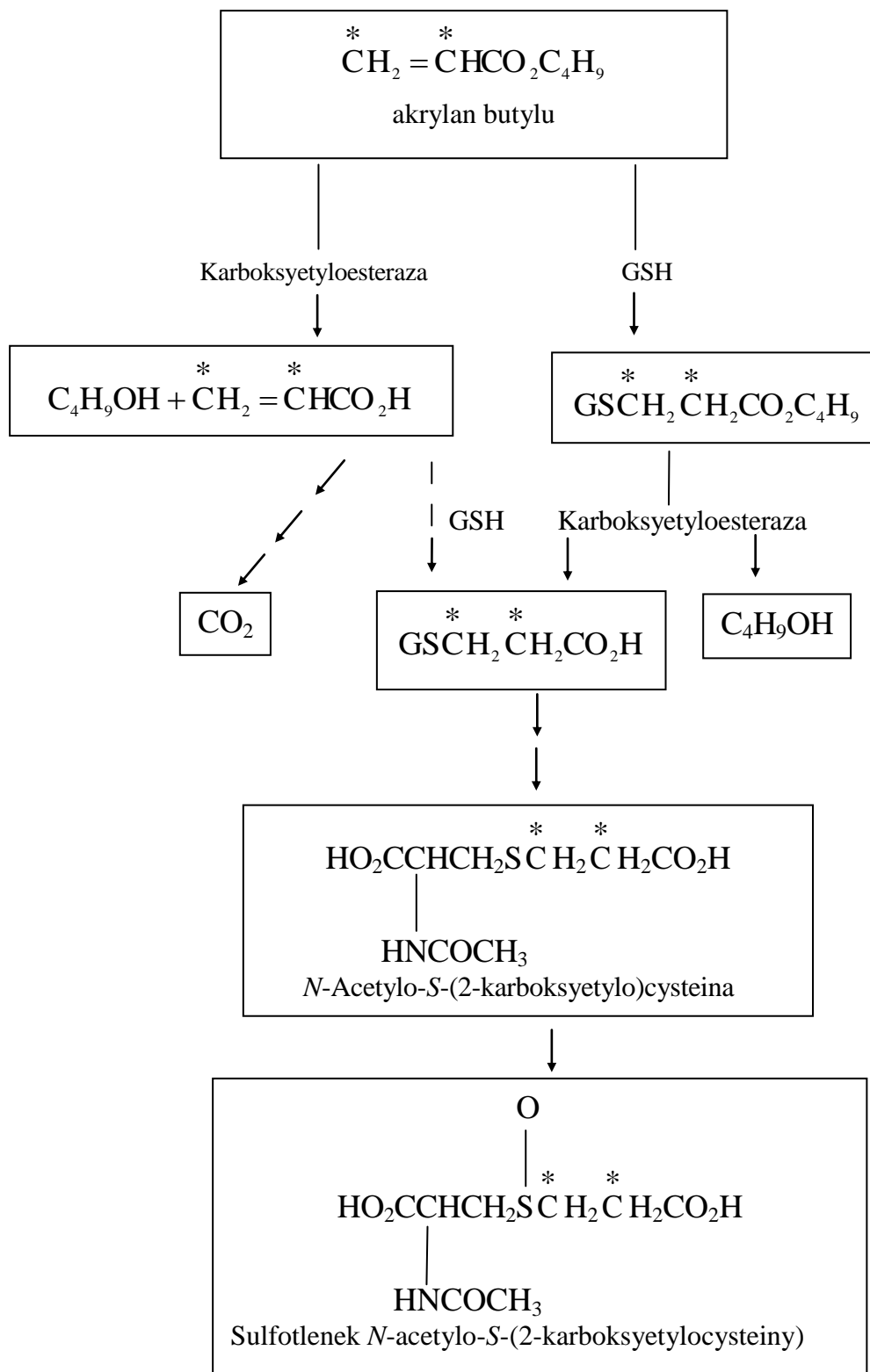
Metabolizm

Akrylan butylu jest szybko i całkowicie metabolizowany po podaniu zarówno dożołądkowym, jak i dożylnym. Metabolizm polega na hydrolizie BA przez karboksyetyloesterazy, w wyniku czego powstaje butanol i kwas akrylowy, który wchodzi w pośredni szlak metaboliczny. Następuje hydratacja podwójnego wiązania, wskutek czego powstaje kwas 3-hydroksypropanowy, który jest utleniany do kwasu malonowego. Następnie zachodzi przemiana kwasu malonowego do ditlenku węgla, katalizowana przez układy enzymatyczne. Jednocześnie niewielkie ilości akrylanu butylu są sprzęgane z endogennym GSH, a następnie wydalone z moczem jako kwasy merkapturowe: *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylo)cysteina i jej sulfotlenek (Sanders 1988; Sapota 1991; Linhart 1994; Vodicka 1990; Kopecky 1985). Na rysunku 1. przedstawiono schemat metabolizmu akrylanu butylu.

W doświadczeniu Sandersa (1988) na szczurach, którym dożołądkowo podawano znaczony [2,3- ^{14}C]akrylan butylu w dawkach: 4; 40 i 400 mg/kg m.c. oraz dożylnie w dawce 40 mg/kg m.c., zmierzono radioaktywność we wszystkich badanych tkankach jeszcze 3 dni po podaniu, co świadczy o włączeniu węgla ^{14}C , pochodzącego z kwasów merkapturowych, w syntezę lipidów, protein i innych substancji biochemicznych *de novo*. Autorzy wyizolowali ester butylowy *S*-(2-karboksyetylo)glutationu, co świadczy o tym, że koniugacja BA z GSH ma miejsce przed hydrolizą estru.

Po dootrzewnowym podaniu akrylanu butylu w dawkach 3 mM/kg m.c. (385 mg/kg m.c.) i 0,5 mM/kg (64 mg/kg m.c.) szczurom samicom rasy Wistar oznaczono metabolity w moczu za pomocą HPLC. Po większej dawce BA obserwowano pik kwasu hydroksypropanowego (HA), natomiast po mniejszej – piki HA, kwasu octowego i kwasu mlekowego. Około 3,6% mniejszej dawki, tj. 0,5 mM/kg, i 1,6% większej, tj. 3 mM/kg, zostało wydalone jako kwasy merkapturowe (Linhart 1994a).

Linhart i in. (1994b) zastosowali znakowany ^{13}C -akrylan butylu i wykonali pomiar za pomocą rezonansu magnetycznego. Badano biotransformację BA po dootrzewnowym podaniu szczurom samicom rasy Wistar dawki 1 mM/kg m.c. (128 mg/kg m.c.) BA. Autorzy zidentyfikowali znaczące stężenie [^{13}C] kwasu 3-hydroksypropanowego w moczu szczurów oraz 2 kwasy merkapturowe, tj. *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylo)cysteinę i sulfotlenek *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylo)cysteiny.



Rys. 1. Proponowany schemat metabolizmu akrylanu butylu (Sanders 1988)

Sześciogodzinna inhalacja akrylanu butylu o stężeniach 1200 lub 4000 mg/m³ przez szczury samce rasy Wistar powodowała statystycznie znamienne, zależny od stężenia, ubytek całkowitych i niebiałkowych grup sulhydrylowych w wątrobie, krwi, płucach i mózgu oraz występowanie hyperglikemii. Oznaczono także stężenie tioeterów w moczu na poziomie 1,5 ÷ 8%

dawki podanej w ciągu 24 h. Stężenie to malało ze zwiększeniem dawki. Stężenie BA, które powodowało zmniejszenie poziomu niebiałkowych grup sulfhydrylowych w tkankach o 50%, wynosiło $39,4 \div 140,2 \text{ mM/m}^3$ ($5050 \div 18000 \text{ mg/m}^3$), (Vodicka 1990).

Na podstawie wyników badań *in vitro* wykazano, że hydroliza akrylanu butylu w całym homogenacie wątroby szczura zachodzi szybko, natomiast szybkość zanikania estru z homogenatu jest równa szybkości tworzenia się kwasu akrylowego. Hydroliza zachodzi nie tylko w obecności homogenatu wątroby szczura, lecz także homogenatu płuc i nerek, preparatów plazmy, przedłożadka oraz tkanek nosa, zawierających różne karboksylolastery (Silver 1990). Szybkość konwersji jest około 20 razy większa w homogenacie z wątroby niż homogenacie nerek i płuc (Miller 1981). McCarthy (1997) wyznaczył maksymalną szybkość hydrolizy BA w homogenacie z wątroby szczura, która wynosi $V_{\max} = 1,49 \pm 0,83 \text{ nmol/min}$, a stała szybkość hydrolizy $K_m = 33,3 \pm 8,5 \text{ mM}$. BA był także inkubowany *in vitro* z glutationem. Czas połowicznego zaniku glutationu wynosił 16 min (Vodicka 1990).

Obserwowano, podczas inkubacji BA z krwią zwierząt i krwią ludzką, hydrolizę estru i wyznaczono czas połowiczny hydrolizy $T_{1/2}$, który wynosił: 3,7 min dla szczura, 4,3 min dla myszy, 1,6 min dla królika, 2,3 min dla świnki morskiej oraz 37,6 min dla krwi ludzkiej. Obserwowano wiązanie BA z niebiałkowymi grupami sulfhydrylowymi i tioproteinami (Wiegand 1990).

Wydalanie

Szczurom rasy Wistar podawano dootrzewnowo i dożoładkowo znakowany ^{14}C -akrylan butylu w dawce 100 mg/kg m.c. Substancja była szybko metabolizowana i wydalana z powietrzem wydychanym ($70 \div 80\%$ dawki zostało wydalone z powietrzem wydychanym w ciągu 24 h niezależnie od drogi podania), (Sapota 1991). Maksimum wydalania z powietrzem wydychanym obserwowano w 2. godzinie po zatruciu dootrzewnowym i w 3. godzinie po zatruciu dożoładkowym. Wydalenie z powietrzem wydychanym było jednofazowe, a czas połowicznego zaniku $T_{1/2}$ wyznaczono na poziomie 1,5 h, niezależnie od drogi podania. Około $17 \div 21\%$ ^{14}C zostało wydalone z moczem, głównie podczas pierwszych 24 h, a częściowo podczas następnego dnia i nocy. Po 48 h całkowita ilość wydalonego ^{14}C wynosiła prawie 100%. W wypadku podania dootrzewnowego ubytek ^{14}C z osocza przebiegał dwufazowo: $T_{1/2}$ dla pierwszej szybkiej fazy wyznaczono na poziomie 1,7 h, a dla drugiej wolnej – 44 h. W wypadku podania dożoładkowego zanik ^{14}C z osocza był jednofazowy, a $T_{1/2}$ wynosił 24 h.

Svetlakov (1989) wyznaczył czas połowicznego zaniku ^{14}C -BA w dawce 859 mg/kg m.c. po podaniu go szczurom dootrzewnowo: $T_{1/2}$ we krwi – 18 h, natomiast $T_{1/2}$ w nerkach – 10 h.

Szczurom rasy Fischer 344 podawano dożoładkowo znaczony $[2,3-^{14}\text{C}]$ akrylan butylu w dawkach: 4; 40 i 400 mg/kg m.c. oraz dożylnie w dawce 40 mg/kg m.c. (Sanders 1988). W obu wypadkach BA był głównie wydalony jako $^{14}\text{CO}_2$ z powietrzem wydychanym (75% podanej dawki) w ciągu 24 h. Ilość BA wydalana jako $^{14}\text{CO}_2$ z powietrzem wydychanym była znacząco większa po podaniu dożoładkowym niż dożylnym po takiej samej dawce, tj. 40 mg/kg m.c. Drugą drogę wydalania stanowił mocz, natomiast śladowe ilości były wydalane z kałem. Wydalenie BA z moczem było większe po podaniu dożylnym niż dożoładkowym.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Podrażnienie, wywoływane przez akrylan butylu w górnych drogach oddechowych, to wynik działania kwasu akrylowego, który powstaje na skutek szybkiej hydrolizy enzymatycznej *via* karboksylolastery, znajdujące się głównie w nabłonku węchowym, oddechowym, wielowarstwowym i wyścielającym górne drogi oddechowe.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Przeprowadzono badania czterdziestu jeden osób narażonych zawodowo na kontakt z mieszaniną akrylanu butylu o stężeniu $0,1 \div 40 \text{ mg/m}^3$ oraz innymi pochodnymi akrylowymi, m.in.: akrylanem metylu o stężeniu $0,2 \div 37 \text{ mg/m}^3$, kwasem akrylowym o stężeniu $0,6 \div 2,3 \text{ mg/m}^3$ i metakrylowym o stężeniu $0,9 \div 8 \text{ mg/m}^3$ podczas produkcji emulsji akrylowych (Gładkova 1968; Kuzelova 1981). Dwadzieścia osób spośród badanych pracowało od początku uruchomienia instalacji, tj. przez 2 lata, a pozostali – przez rok. Pracownicy uskarżali się na dolegliwości o charakterze neurovegetatywnym: bóle głowy (szesnaście osób), zwiększoną pobudliwość (dziesięć osób), zaburzenia pamięci (cztery osoby), bóle w okolicy serca (siedem osób) oraz łzawienie oczu (osiem osób). Na podstawie wyników badań EKG i EEG wykazano zaburzenia pracy serca (arytmię u siedmiu badanych i bradykardię u dziewięciu osób) oraz czynnościowe zaburzenia układu nerwowego. Dane te wydają się mało wiarygodne, ponieważ podczas pomiarów nie stosowano dozymetrii indywidualnej.

W badaniach dziewięciuset dwóch pracowników przemysłu chemicznego (narażonych na działanie mieszaniny pochodnych akrylowych), uskarżających się na występowanie zapaleń skóry, otrzymano pozytywne wyniki w testach płatkowych z zastosowaniem akrylanu butylu u siedmiu badanych (Goldmann 1962).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie znaleziono danych ilościowych, pozwalających na ocenę zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia u ludzi, natomiast w tabeli 4. przedstawiono skutki wielokrotnego, inhalacyjnego narażenia szczurów na działanie par akrylanu butylu o różnych stężeniach.

W dwóch badaniach wyznaczono wartości NOAEL działania drażniącego BA u zwierząt:

- w 13-tygodniowym narażeniu na BA o stężeniu 111 mg/m^3 obserwowano niewielkie, nieistotne zmiany w błonie śluzowej nosa (BASF 1978)
- w 24-miesięcznym narażeniu na BA o stężeniu 86 mg/m^3 obserwowano niewielkiego stopnia zanik komórek nerwowych i rozrost komórek rezerwowych nabłonka węchowego (Reininghaus i in. 1991).

Na podstawie wyników badań inhalacyjnych, przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczura, obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów, śmiertelność embrionów oraz częstszą resorpcję po implantacji BA o stężeniach toksycznych dla matek, tj. $> 720 \text{ mg/m}^3$.

W wypadku dozołdkowego podania ciężarnym samicom myszy w dawce 100 mg/kg m.c. akrylanu butylu nie obserwowano działania teratogennego, embriotoksycznego i toksycznego dla matek; dawkę tę przyjęto więc za wartość NOAEL działania toksycznego na rozrodczość (Rohm... 1982).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas obowiązują następujące wartości normatywów higienicznych dla akrylanu butylu: wartość NDS – 20 mg/m^3 i wartość NDSch – 70 mg/m^3 . Wartości te przyjęto przez

analogię do innych estrów kwasu akrylowego. Punktem wyjścia była wartość NDS akrylanu metylu, wynosząca 20 mg/m³ i wartość NDSCh – 70 mg/m³ (dokumentacja z 1985 r.).

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych akrylanu butylu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Wartości normatywów higienicznych akrylanu butylu w poszczególnych państwach
(RTECS 2001; TLVs and BEIs 2000; Dyrektywa 2000/39/EC; ACGIH on CD 2000)

Państwo/instytucja/organizacja	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Australia	55 (10)	–
Belgia	52 (10)	–
Czechy	5	10
Dania	55 (10)	–
Finlandia	55 (10)	110 (20)
Francja	55 (10)	–
Holandia	11 (2)	–
Niemcy	11 (2)	kat. 1, 22 (4)/5 min, 8 razy podczas zmiany roboczej, D, Sh
Polska	20	70
Rosja	–	10
Szwecja	50 (10)	80 (15)
Unia Europejska	11 (2)	53 (10)
Węgry	20	40
USA:		
– ACGIH (1998)	11 (2)	A4, SEN
– NIOSH/OSHA	55 (10)	–

Sh, SEN – substancja o działaniu uczulającym.

ACGIH zaproponowała wartość TLV akrylanu butylu, wynoszącą 11 mg/m³ (2 ppm), na podstawie działania drażniącego, uczulającego i wpływu związku na rozrodczość. Nie zaproponowano wartości STEL.

Niemcy przyjęli wartość MAK (TWA) akrylanu butylu, wynoszącą 11 mg/m³, i wartość stężenia MAK (STEL) – 22 mg/m³, natomiast Unia Europejska zaproponowała wartość MAC (TWA), wynoszącą 11 mg/m³, i wartość MAK (STEL), wynoszącą 53 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Głównymi skutkami inhalacyjnego działania akrylanu butylu u ludzi są podrażnienia błon śluzowych i uczulenia.

Najmniejsze stężenie, po którym u człowieka następuje podrażnienie oczu i błon śluzowych górnych dróg oddechowych nie jest znane.

Przyjmując za efekt krytyczny działanie drażniące BA, do wyliczenia wartości NDS proponuje się przyjąć, wyznaczoną w dwuletnim doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach

wartość NOAEL działania drażniącego równą 86 mg/m^3 (Reininghaus i in. 1991). Podstawiając do wzoru, otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot E} = \frac{86 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = 21,5 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny związany z udowodnionym działaniem uczulającym BA u ludzi i zwierząt.

Wartość NDS akrylanu butylu, wyliczona na podstawie kryteriów zdrowotnych, jest większa od wartości granicznej, podanej w załączniku do dyrektywy 2000/39/EC (tab. 7). Zgodnie z dyrektywą 98/24/WE, dotyczącą ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników narażonych na ryzyko związane z czynnikami chemicznymi, państwa członkowskie muszą wprowadzać regulacje prawne i administracyjne niezbędne do realizacji wymagań zawartych w dyrektywie, a wartości graniczne podane w załącznikach do dyrektywy 2000/39/WE muszą być uwzględniane przy ustalaniu dopuszczalnych wartości. Dlatego proponuje się przyjąć stężenie równe 11 mg/m^3 za wartość NDS akrylanu butylu, analogicznie do wartości przyjętej w Unii Europejskiej.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej ze względu na działanie drażniące BA, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)},$$

gdzie:

- $u(P) = 1,53$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2,0)
- $\log S_g$ – w granicach od 0,18 do 0,30
- uFs – współczynniki niepewności.

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} = \\ &= 1,859 \cdot 11 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 11 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 20,44 \div 31,76 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponuje się przyjąć za wartość NDS akrylanu butylu stężenie 11 mg/m^3 , a wartość NDSCh – 30 mg/m^3 ze względu na działanie drażniące związku.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB akrylanu butylu.

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

dr. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. J. Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Spirometria.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki. Spirometria.

U w a g a

Lekarz, przeprowadzający badania profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy. Akrylan butylu wykazuje działanie uczulające, dlatego jest wskazane przeprowadzenie wywiadu w kierunku chorób o podłożu alergicznym w badaniu podmiotowym.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, skóra i spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe stany zapalne spojówek, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych oraz kontaktowe zapalenie skóry.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

- BASF AG, Abteilung Toxicologie; unveroeffentliche Untersuchung (77/240), 27.07.1977 (cyt. za IUCLID 2000).
- BASF AG, Abteilung Toxicologie; unveroeffentliche Untersuchung (XXVI/352), 30.05.1978 (cyt. za IUCLID 2000).
- BASF AG, Abteilung Toxicologie; unveroeffentliche Untersuchung (78/623), 14.02.1979 (cyt. za IUCLID 2000).
- BASF AG, Abteilung Toxicologie; unveroeffentliche Untersuchung (78/623), 04.03.1980 (cyt. za IUCLID 2000).
- BASF AG Ludwigshafen (1993), (cyt. za IUCLID 2000).
- BASF AG, Analytisches labor (1988), (cyt. za IUCLID 2000).
- BASF AG, Technische information butylacrylat (1990), (cyt. za IUCLID 2000).
- Bjorkner B.* (1980) Allergic contact dermatitis from acrylates in ultraviolet curing inks. *Contact Dermatitis* 6(6), 405-409.
- BUA – Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe 129 (1995), (cyt. za Toxline 1995-1998).
- Carpenter C.P.* (1974) Range-finding toxicity data: list VIII. *Toxicol Apply. Pharmacol.* 28, 313–319.
- CHEMINFO (2001) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, d'base.
- Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Butyl acrylate. ACGIH 2000
- Dyrektywa 2000/39/EC of 8 June 2000 establishing a first of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (text with EEA relevance). *Off. J.* 2000, L 141, 47–50.
- DePass L.R.* (1984) Dermal oncogenicity bioassays of acrylic acid, ethyl acrylate, and butyl acrylate. *J. Toxicol. Environ. Health.* 14, 115–120 (cyt. za IARC 1985).
- Engelhardt G.* (1983) *n*-Butyl acrylate: cytogenic investigations in the bone marrow of chinese hamsters and rats after 4-day inhalation. *Fundam. Appl. Toxicol* 3(6), 640–41.
- Fediukovich L.V., Egorova A.B.* (1991) Genotoxic effects of acrylates. *Gig. Sanit.* 62-64 (cyt. za IARC 1999).
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.
- Gladkova E.W., Rogovaja T.Z.* (1968) Sanitary and hygienic characteristics of work conditions and health state of workers engaged in the production of butyl acrylate and of emulsions prepared on its basis. *Gig. Tr.* 12(7), 12–15.
- Goldmann P.* (1962) *Berufsdermatologie.* 14 – 30 (cyt. za IUCLID 2000).
- Guide to occupational exposure values (2000) Compiled by ACGIH.
- Hayes B.B.* (1999) Contact sensitivity to selected acrylate compounds in B6C3F1 mice: relativ potency, cross reactivity, and comparison of test methods. *Drug. Chem. Toxicol.* 22(3), 491–506.
- HSDB (2000) d'base, grudzień.
- Hunter C.G.* (1966) *Brit. J. Industr. Med.* 23, 137–141 (cyt. za IUCLID 2000).

- IARC (1985) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some chemicals used in plastics and elastomers. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 39, 67–79.
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans: reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 71, 359–366, cz. II.
- IUCLID CD – ROM (2000) Public data on high volume chemicals. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. European Chemicals Bureau.
- Jordan W.P.* (1975) Cross sensitisation pattern in acrylate allergies. *Contact Dermatitis* 1 (1), 13–15.
- Kanerva L.* (1988) Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis* 18(1), 10–15.
- Kanerva L.* (1996) Occupational allergic contact dermatitis caused by photobonded sculptured nails and a review of meth(acrylates) in nail cosmetics. *Am. J. Contact. Derm.* 7, 109–115.
- Klimisch HJ., Reininghaus W.* (1984) Carcinogenicity of acrylates: long-term inhalation studies on methyl acrylate and n-butyl acrylate in rats (abstract). *Toxicologist* 4, 53 (cyt. za IARC 1985).
- Kopecky J.* i in. (1985) *Pracov. Lek.* 37, 126–129 (cyt. za IUCLID 2000).
- Kuhn J., Birett H.* (1994) *Merkblätter für gefährliche Arbeitsstoffe.* 10th ed. 1992, Ecomed Verlag, Stand: 1. April 1994 (cyt. za IUCLID 2000).
- Kuzelova M., Hovarik J., Fiedlerova D.* (1981) *Pracov. Lek.* 33(3), 95–99 (cyt. za IUCLID 2000).
- Lawrence W.H.* i in. (1972) *J. Dent. Res.* 51, 526 (cyt. za IUCLID 2000).
- Linhart I.* (1994a) Biotransformation of acrylates. *Xenobiotica* 24(10), 1043–1–52.
- Linhart I.* (1994b) Metabolic pathways of 1-butyl (3-13C) acrylate. 7(1), 1–8.
- Marhold J.* (1986) *Prehled prumyslove toxikologie, organické látky.* 370 Avicenum, Praga (cyt. za IUCLID 2000).
- McCarthy T.* (1997) Structure-activity relationships in the hydrolysis of acrylate and methacrylate esters by carboxylesterase in vitro. *Toxicology* 116(1–3), 153–8.
- Merkle J.* (1983) n-Butyl acrylate: prenatal inhalation toxicity in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3(5), 443–447.
- Miller R.R.* (1981) Metabolism of acrylate esters in RAT Tissue Homogenates. *Fundamental and Applied Toxicology* 1(6), 410–414.
- Oberly R.* (1985) LC₅₀ value for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic Acid Esters. *J. Toxicol. Environ. Health* 16(6), 811–822.
- Parker D.* (1983) Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea Pigs. *Contact Dermatitis* 9(1), 55–60.
- Patty F.* (1981) *Industrial hygiene and toxicology.* 3rd ed., vol. 2c, Toxicology. Sandmeyer E. Esters, 2259. New York, Interscience.
- Patty's Industrial hygiene and toxicology* (1994) 4th ed. vol II, cz. D, Toxicology. (Red.) G.D. Clayton, F.E. Clayton. John Wiley & Sons, inc. Bisesi MS: Esters, 2999–3661.
- Peterson L.G.* (1979), (dane niepublikowane, cyt. za IUCLID 2000).
- Reininghaus W.* (1991) Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-Butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology* 29(5), 329–339.
- Rohm & Haas Corp. (1982), (dane niepublikowane, cyt. za IUCLID 2000).
- RTECS 92001, d'base luty.

- Saillenfait A.M.* (1999) Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 48(2), 240–254.
- Sanders J.M.* (1988) Metabolism and disposition of n-butyl acrylate in male fischer rats. *Drug Metabolism and Disposition* 16(3), 429–434.
- Sapota A.* (1991) The dynamics of distribution and excretion of butyl-(2,3-14C)acrylate in male Wistar Albino rats. *Pol. J. Occup. Med. and Environ. Health* 4 (1), 55–66.
- Silver E.H., Murphy S.D.* (1981) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 208–219 (cyt. za IUCLID 2000).
- Smyth Jr. H.F., Carpenter C.P.* (1951) Range-finding toxicity data: list IV. *Arch. Ind. Hyg.* 4, 119–122.
- Sokal J.* i in. (1980) *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 32, 223–229.
- Stott W.T.* (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 399–404.
- Svetlakov A.W.* i in. (1989) Rozprzeidienije w organizmie i wzaimodiejstwije s bielkami krowii kryz butilowego efera akrilowej i metakrilowej kislot. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 3, 51–52.
- Tanii H.* i in. (1982) *Toxicol. Lett.* 11, 125–129 (cyt. za IUCLID 2000).
- TLVs and BEIs (2000) Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices, Cincinnati OH.
- TSCATS, OTS0520809, Doc. I.D. 86-890001305, 8D, 07–21–89, BASF Corporation (cyt. za IUCLID 2000).
- TSCATS, OTS0543138, Doc. I.D. 88-920005274, 08–13–92, Rohm and Haas Comp. (cyt. za IUCLID 2000).
- TSCATS, OTS0544231, Doc. I.D. 88-920005257, 8ECP, 08–13–92, Rohm and Haas Comp. (cyt. za IUCLID 2000).
- TSCATS, OTS0544716, Doc. I.D. 88-920005462, 8ECP, 08–12–92, Rohm and Haas Comp. (cyt. za IUCLID 2000a).
- TSCATS, OTS0539823, Doc. I.D. 88-920002863, 8ECP, 05-26-92, Houechst Celanese Corp. (cyt. za IUCLID 2000b).
- Tschernikowa W.W.* i in. (1979) *Khim. Prom. St. Ser., Toksikol. Sanit. Khim. Plastmass* 2, 22–24 (cyt. za IUCLID 2000).
- Tschernikova W.W.* i in. (1981) Materiały po toksikometrii butilakrilata. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 25 (11), 57–60.
- US-NTP (US–National Toxicology Programme), (1991), (dane niepublikowane, cyt. IUCLID 2000).
- Vernot E.H.* i in. (1977) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 417–423.
- Waegemaekers T.H.* (1984) Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the *Salmonella-microsome* Test. *Mut. Res.* 137(2–3), 95–102.
- van der Walle H.B.* i in. (1982) *Cont. Dermat.* 8,223–235.
- Vodicka P.* i in. (1990) *Toxicology* 65, 209–221.
- Wiegand H.J.* (1989) Non-genotoxicity of acrylic acid and n-butyl acrylate in A Mammalian Cell System. *Archives of Toxicology* 63(3), 250–251.
- Wiegand H.J.* (1990) *Arch Pharm.* 341, R12.
- Union Carbide Corp. (1982) Product Information: ethyl, butyl and 2-ethylhexyl acrylates (Tech. Bull. No F-40242C), Danbury, CT.

Butyl acrylate

A b s t r a c t

Butyl acrylate is a clear, flammable liquid with a fruity, pungent odor. Butyl acrylate is used in the preparation of polymers and copolymers with acrylic acid and its derivatives, methyl acrylate, vinyl chloride, butadiene, styrene.

Butyl acrylate is a skin, ocular, and respiratory tract irritant in animals. It can cause skin sensitization. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified butyl acrylate as a Group 3 carcinogen: not classifiable as to carcinogenicity to humans. There have been very little published data on the effects of butyl acrylate on humans. As with laboratory animal testing, sensitization and cross-sensitization with other acrylates has been reported in humans.

In the inhalation subchronic study on Sprague-Dawley rats the concentration 86 mg/m^3 was identified as the no-observed-adverse-effect level (NOAEL).

Based on this data the Expert Group for Chemical Agents has established an 8-hour MAC (TWA) value of 11 mg/m^3 , and a MAC (STEL) value of 30 mg/m^3 .