

mgr ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ  
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# 1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4- -trikarboksylowego

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

NDS: 0,04 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 0,08 mg/m<sup>3</sup>

NDSP: -

A - substancja o działaniu uczulającym

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.06.2009

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.03.2010

---

**Słowa kluczowe:** 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4- trikarboksylowego, NDS, substancja uczulająca.

**Keywords:** benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride, OEL, sensitizer.

1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (bezwodnik trimelitowy, TMAN) jest białym, krystalicznym i bezzapachowym ciałem stałym otrzymywanym głównie w procesie utleniania pseudokumenu do kwasu trimelitowego, który następnie jest poddawany reakcji odwodnienia. Związek jest stosowany w syntezach plastyfikatorów żywic PCV, wykorzystywanych następnie do wytwarzania izolacji kabli elektrycznych, części samochodowych i aparatury medycznej, stosuje się go również w syntezie żywic poliestrowych używanych w produkcji wodnych i rozpuszczalnikowych farb i powłok (w tym powłok antykorozyjnych), a ponadto do produkcji żywic do wytwarzania powłok proszkowych oraz jako czynnik wiążący włókna szklane, piasek i inne kruszywa. Bezwodnik trimelitowy jest

---

<sup>1</sup> Wartości NDS i NDSCh 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy zostały w 2010 r. przedłożone (wniosek nr 76) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania stężenia 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego w powietrzu na stanowiskach pracy zostanie opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2012, nr 1(71).

używany także jako plastyfikator materiałów wykorzystywanych do przechowywania i pakowania żywności.

W 2000 r. ogólnoświatowa produkcja bezwodnika trimelitowego wynosiła nieco ponad 100 000 t, z czego około 65 000 t produkowano na terenie Stanów Zjednoczonych. Z dostępnych danych wynika, że na terenie Wspólnoty Europejskiej związek jest produkowany przez dwie firmy zlokalizowane na terenie Wielkiej Brytanii i Włoch, natomiast w USA jedna firma zajmuje się jego produkcją.

Podczas narażenia zawodowego na bezwodnik trimelitowy większe znaczenie ma droga inhalacyjna niż kontakt ze skórą.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach, prowadzonych zarówno w warunkach narażenia ostrego, jak i przewlekłego, wykazano, że bezwodnik trimelitowy jest związkiem o stosunkowo małej toksyczności, bez względu na drogę podania. Natomiast wyniki dostępnych badań epidemiologicznych i badań na zwierzętach potwierdzają uczulające działanie związku przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą oraz częściowo jego działanie drażniące na drogi oddechowe. Eksperti UE zaklasyfikowali bezwodnik trimelitowy do substancji działających drażniąco na drogi oddechowe, stwarzających ryzyko poważnego uszkodzenia oczu oraz mogących powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą.

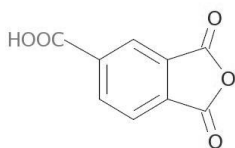
W Polsce nie ustalono normatywów higienicznych dla tego związku. Proponuje się przyjęcie stężenia 0,04 mg/m<sup>3</sup> za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) bezwodnika trimelitowego oraz stężenia 0,08 mg/m<sup>3</sup> za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) przez analogię do wartości normatywnych przyjętych w większości państw UE. Proponuje się także oznakowanie substancji w wykazie literami „A” – substancja uczulająca i „I” – substancja drażniąca.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN), (AGCIH 2008; HSDB 2009; SIDS 2002):

- |                     |   |
|---------------------|---|
| – nazwa chemiczna   | 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego |
| – wzór sumaryczny   | C <sub>9</sub> H <sub>4</sub> O <sub>5</sub>        |
| – wzór strukturalny |   |



- |                   |   |
|-------------------|---|
| – nazwa CAS       | 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego   |
| – numer CAS       | 552-30-7  |
| – numer RTECS     | DC2050000   |
| – numer indeksowy | 607-097-00-4  |
| – numer WE        | 209-008-0   |
| – synonimy:       | bezwodnik trimelitowy, bezwodnik kwasu trimelitowego, bezwodnik 4-karboksyftalowy, TMA, TMAN. |

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN), (IPCS 1992; SIDS 2002; AGCIH 2008; HSDB 2009):

– postać i wygląd	białe ciało stałe w postaci płatków
– masa cząsteczkowa	192,12
– temperatura topnienia	161 ÷ 163,5 °C
– temperatura wrzenia	390 °C
– prężność par (w temp. 25 °C)	9,86 · 10 <sup>-6</sup> mmHg
– gęstość par (powietrze = 1)	6,6
– rozpuszczalność w wodzie	brak danych ilościowych (w wodzie ulega uwodnieniu do kwasu trimelitowego)
– temperatura zapłonu	227 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda jako log Kow	1,95 (przy założeniu, że nie wystąpiła reakcja hydrolizy)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach (w temp. 25 °C):	0,002 g/100 g tetrachlorku węgla 0,06 g/100 g ligroiny 0,4 g/100 g mieszaniny ksilenów 15,5 g/100 g dimetyloformamidu 21,6 g/100 g octanu etylu 49,6 g/100 g acetonu
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 7,85 mg/m <sup>3</sup> i 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,13 ppm.

1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego, zgodnie z klasyfikacją substancji wg tabeli 3.2. 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1), zaklasyfikowano jako:

- Xi; R37-41
- R42/43.

Symbole i zwroty rodzaju zagrożenia oznaczają:

- Xi – substancja drażniąca
- R37 – działa drażniąco na drogi oddechowe
- R41 – ryzyko poważnego uszkodzenia oczu
- R42/43 – może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego, zgodnie z tabelą 3.1. 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. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz.Urz. WE L 353)**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
607-097-00-4	benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride; trimellitic anhydride	209-008-0	552-30-7	STOT SE 3 Eye Dam. 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H335 H318 H334 H317	GHS08 GHS05 GHS07 Dgr	H335 H318 H334 H317		

Objaśnienia:

- STOT SE 3 – działanie toksycznie na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie drażniące na drogi oddechowe
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 1.
- H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu
- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe, kategoria zagrożenia 1., 1.A, 1.B
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy, lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1., 1.A, 1.B
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.



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

### **Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe (SIDS 2002; ACGIH 2008; HSDB 2009)**

1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) jest otrzymywany w procesie utleniania pseudokumenu do kwasu trimelitowego, który następnie jest poddawany reakcji odwodnienia. Alternatywnie bezwodnik trimelitowy otrzymuje się przez ogrzewanie kwasu trimelitowego z tlenkiem wanadu. Na przestrzeni ostatnich lat wielkość światowej produkcji bezwodnika trimelitowego zwiększała się – w latach 70. wynosiła około 2,3 t, a w 1990 r. już 50 000 t. W 2000 r. ogóln światowa produkcja bezwodnika trimelitowego wynosiła nieco ponad 100 000 t, z czego około 65 000 t produkowano na terenie Stanów Zjednoczonych. Z dostępnych danych wynika, że na terenie Wspólnoty Europejskiej związek jest produkowany przez dwie firmy zlokalizowane na terenie Wielkiej Brytanii i Włoch, natomiast w USA jedna firma zajmuje się jego produkcją.

Bezwodnik trimelitowy jest wykorzystywany w syntezach plastyfikatorów żywic PCV, używanych następnie do wytwarzania izolacji kabli elektrycznych, części samochodowych i aparatury medycznej, jak również w procesach wytwarzania żywic poliestrowych stosowanych w produkcji

wodnych i rozpuszczalnych farb oraz powłok (w tym powłok antykorozyjnych), a ponadto do produkcji żywic do wytwarzania powłok proszkowych oraz jako czynnik wiążący włókna szklane, piasek i inne kruszywa. Używa się go również jako plastyfikatora materiałów wykorzystywanych do przechowywania i pakowania żywności – znajduje się on w wykazie dozwolonych monomerów i innych substancji wyjściowych w załączniku do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 22 czerwca 2007 r. w sprawie wykazu substancji, których stosowanie jest dozwolone w procesie wytwarzania lub przetwarzania materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych, a także sposobu sprawdzania zgodności tych materiałów i wyrobów z ustalonymi limitami (DzU nr 129, poz. 904).

Podczas narażenia zawodowego na bezwodnik trimelitowy większe znaczenie ma droga inhalacyjna niż kontakt ze skórą. Brak jest danych ilościowych dotyczących wielkości narażenia dermalnego na bezwodnik trimelitowy. Średnie i chwilowe stężenia związku rejestrowane w powietrzu środowiska pracy w latach 1983-1999 wynosiły  $0,0006 \div 20 \text{ mg/m}^3$  na stanowiskach związanych z jego produkcją i z dalszym jego przetwarzaniem.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie opisano przypadki chemicznego zapalenia płuc u dwóch pracowników narażonych przez 3 tygodnie (lub 6 tygodni) na 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) obecny w preparatach stosowanych do powlekania powierzchni elementów metalowych przez natryskiwanie. Nie podano informacji o wielkości narażenia, a żaden z pracowników nie był wyposażony w środki ochrony dróg oddechowych. U obu pracowników obserwowano takie objawy narażenia, jak: kaszel, duszność, krwioplucie, przesiek z pęcherzyków płucnych. U jednego z pacjentów stwierdzono zmniejszenie pojemności płuc, a po analizie materiału biopsyjnego z płuca – uszkodzenie pęcherzyków, uwolnienie makrofagów i zablokowanie naczyń włosowatych. U obu pacjentów wystąpiła także anemia hemolityczna oraz swoiste przeciwciała (IgE) przeciwko kompleksowi TMAN-HSA (ludzka albumina osoczowa). Wszystkie objawy ustąpiły całkowicie po miesiącu od ustania narażenia (*Ahmad i in. 1979; Rice i in. 1977*).

### Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

*Piirilä i in. (1997)* opisali przypadek alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych u 61-letniej niepalącej kobiety pracującej przy powlekanii części metalowych preparatami zawierającymi m.in. 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN). Nie podano informacji o czasie i wielkości narażenia. U pacjentki w trakcie dnia roboczego występowały: dreszcze, kaszel, spłycenie oddechu i gorączka. W obrazie RTG płuc obserwowano zacienienie, ponadto zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego (*PEF, peak expiratory flow*) w ciągu dnia roboczego oraz we krwi limfocytozę (67%).

U 54-letniego pracownika zatrudnionego w zakładach produkujących elementy metalowe powlekane żywicą epoksydową zawierającą bezwodnik trimelitowy wystąpiły duszności i kaszel po roku od momentu zatrudnienia. Objawy powtarzały się kilkakrotnie w ciągu następnego roku, zawsze po zastosowaniu farby zawierającej bezwodnik trimelitowy. Przeprowadzono test polegający na jednorazowym wdechu par farby zawierającej także bezwodnik trimelitowy. U pracownika obserwowano natychmiastową reakcję astmatyczną przejawiającą się 56-procentowym obniżeniem natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*FEV<sub>1</sub>*), która po 6,5 h zmniejszyła się

o 58%. W subiektywnej ocenie pacjenta sprowokowana reakcja astmatyczna była mniej nasiloną niż objawy pojawiające się w ciągu dnia roboczego (Fawcett i in. 1977).

## Badania epidemiologiczne

W dostępnych badaniach epidemiologicznych opisano kilka zespołów objawów związanych zarówno z działaniem drażniącym, jak i uczulającym 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) w warunkach narażenia inhalacyjnego. Analizowany związek wykazywał działanie drażniące na błonę śluzową górnych dróg oddechowych. Objawy obejmowały: kichanie, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, suchość gardła, łzawienie, skrócenie oddechu i sporadycznie ból w klatce piersiowej. Objawy związane z działaniem drażniącym związku pojawiały się zwykle już po pierwszym narażeniu na bezwodnik trimelitowy o stosunkowo dużym stężeniu  $0,1 \div 1 \text{ mg/m}^3$  (Letz i in. 1987; Zeiss i in. 1977; 1992).

Jeśli chodzi o działanie uczulające bezwodnika trimelitowego, to jako związek drobnocząsteczkowy nie indukuje on swoistej odpowiedzi immunologicznej bez połączenia z ludzką albuminą osoczną (HSA). Dopiero kompleksy TMAN-HSA zapoczątkowują jako antygeny tworzenie odpowiednich immunoglobulin. Reakcja immunologiczna organizmu podczas kolejnego kontaktu z bezwodnikiem trimelitowym prowadzi do wystąpienia widocznych objawów, które mogą się pojawić w różnym okresie od momentu narażenia – od kilku tygodni do kilku lat (Wittczak i in. 1997; ACGIH 2008).

W zależności od: typu wytwarzanych przeciwciał, objawów, czasu narażenia i okresów latencji opisano kilka typów zaburzeń o podłożu immunologicznym wywołanych narażeniem na bezwodnik trimelitowy, m.in.: późny zespół oddechowy (LRSS, *late respiratory systemic syndrome*), późną astmę (LA, *late asthma*), astmę oskrzelową z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (A/R, *asthma rhinitis*), chorobą płuc przebiegającą z niedokrwistością (PDA, *pulmonary disease anemia*) oraz późny zespół bólów stawowomięśniowych (LAMS, *late arthralgia myalgia syndrome*), (Wittczak i in. 1997; ACGIH 2008).

Spośród wymienionych zaburzeń, najczęściej opisywano astmę oskrzelową z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (A/R), która występowała po kilkuminutowym ponownym narażeniu u pracowników uczulonych na bezwodnik trimelitowy i przebiegała z podwyższeniem poziomów IgE przeciwko TMAN-HSA. Objawy pojawiały się po kilkutygodniowym (do kilkuletniego) okresie latencji. Opisano także przypadek, w którym krótkotrwałe 10-minutowe narażenie na związek o małym stężeniu wywołało zaburzenia funkcji płuc – obniżenie natężonej pojemności życiowej (FVC) i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ ), (Zeiss i in. 1977; Bernstein i in. 1983). Najczęściej objawy astmy poprzedzał nieżyt błony śluzowej nosa i zapalenie spojówek (Grammer i in. 2002).

Kolejny opisywany zespół objawów – późna astma (LA), był związany z podwyższeniem poziomu IgG w wyniku wtórnego narażenia na bezwodnik trimelitowy, a okres latencji do wystąpienia kaszlu i duszności wynosił  $6 \div 12 \text{ h}$  (ACGIH 2008).

Późny zespół oddechowy (LRSS) jest związany z podwyższeniem poziomu przeciwciał IgG i w mniejszym stopniu również IgA i IgM, a także z: kaszlem, dusznością, świszczącym oddechem, skróceniem oddechu, gorączką, złym samopoczuciem, bólem mięśni i stawów, które występowały od 4 do 12 h od momentu wtórnego narażenia na bezwodnik trimelitowy.

Najrzadziej opisywana choroba płuc przebiegająca z niedokrwistością (PDA) objawiała się: kaszlem, obrzękiem płuc, dusznością, przekrwieniami płuc, krwiopluciem, chemicznym zapaleniem płuc i niedokrwistością hemolityczną. W obrazie RTG płuc był widoczny przesącz pęcherzykowo-oskrzelikowy, a ponadto zanotowano podwyższone miano przeciwciał przeciwko kompleksom TMAN-HSA i kompleksom TMAN z erytrocytami (Wittczak i in. 1997).

Podłoże immunologiczne ma również późny zespół bólów stawowo-mięśniowych przebiegający bez objawów ze strony układu oddechowego (Zeiss i in. 1990). W dalszej części dokumentacji oraz w tabeli 2. opisano poszczególne badania epidemiologiczne pracowników zawodowo narażonych na bezwodnik trimelitowy.

Wśród 474 pracowników narażonych na związek o stężeniach  $0,00053 \div 0,17 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono: u 6,8% (32 osoby) zaburzenia o podłożu immunologicznym, u 31,6% (150 osób) podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, a u 61,6% nie wystąpiły żadne objawy. Wśród zaburzeń o podłożu immunologicznym obserwowano objawy A/R (12 osób), LRSS (10 osób), LA (4 osoby), ból stawów (1 osoba), ponadto opisano historycznie zdiagnozowane przypadki LRSS (5 osób), które nie dawały objawów podczas przeprowadzania badania (Zeiss i in. 1992). Pracowników (321 osób), których z braku wskazań zdrowotnych nie przeniesiono do prac na stanowiskach o mniejszym narażeniu na bezwodnik trimelitowy, opisano ponownie dokładniej. U pracowników narażonych na związek o największym stężeniu, u których wystąpiły objawy o podłożu immunologicznym, stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał zarówno całkowity (37,5%), jak i poziom przeciwciał IgE przeciwko TMAN-HSA (25%). Podwyższenie całkowitego poziomu przeciwciał było zależne od średniego stężenia bezwodnika trimelitowego w środowisku pracy. U pracowników, u których wystąpiło podrażnienie górnych dróg oddechowych lub nie wystąpiły żadne objawy narażenia, poziom całkowity przeciwciał i poziom specyficznych IgE był bardzo niski lub zerowy (Zeiss i in. 1992). W innej pracy, również opisującej tę samą populację pracowników (Zeiss i in. 1990), autorzy przeanalizowali pojedynczy przypadek pracownika narażonego na związek o dużym stężeniu, u którego wystąpiła PDA z poziomem immunoglobulin przeciwko TMAN-HSA wynoszącym 16 000 ng/ml. Poziom przeciwciał zmniejszył się po 6 latach od ustania narażenia do 1000 ng/ml.

**Tabela 2.**

**Badania epidemiologiczne osób zawodowo narażonych inhalacyjnie na 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN)**

Warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOEL	Skutki	Piśmiennictwo
Zakłady chemiczne – 474 pracowników opisy obserwacji pochodzą z okresu kilkunastu lat; stężenia TMAN: $0,00053 \div 0,17 \text{ mg/m}^3$ z wyznaczeniem 5 poziomów narażenia: – 1. 0,17 – 2. 0,087 – 3. 0,00055 – 4. 0,00041 – 5. 0,00053	nie określono	– 32 osoby (6,8%) – zaburzenia o podłożu immunologicznym, w tym: A/R (12 osób), LRSS (15 osób), LA (4 osoby), ból stawów (1 osoba); podwyższony całkowity poziom przeciwciał (37,5%) poziom IgE przeciwko TMAN-HSA (25%); podwyższenie całkowitego poziomu przeciwciał zależne od średniego stężenia TMAN; powyższe zmiany obserwowane głównie w poziomach narażenia 1. – 3. – 150 osób (31,6%) – podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych; poziomy przeciwciał całkowity i IgE – minimalny lub zerowy; powyższe zmiany obserwowane głównie w poziomach narażenia 1. – 3. – 1 osoba – PDA z poziomem immunoglobulin przeciwko TMAN-HSA 16000 ng/ml (pracownik narażony na duże stężenia TMAN); poziom przeciwciał spadł do 1000 ng/ml po 6 latach od ustania narażenia – stan pracowników z chorobami układu oddechowego o podłożu immunologicznym poprawiał się po przeniesieniu ich do środowisk pracy z mniejszym narażeniem	Zeiss i in. 1990; 1992; Grammer i in. 1993; 2000

cd. tab. 2.

Warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOEL	Skutki	Piśmiennictwo																																																																				
<p>Zakłady produkujące TMAN – 268 pracowników                      stężenia TMAN: &lt; 0,0005 to 0,13 mg/m<sup>3</sup>                      z wyznaczeniem 5 poziomów narażenia:                      poziom średnie stężenie TMAN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1. 0,13</li> <li>– 2. 0,036</li> <li>– 3. 0,002</li> <li>– 4. 0,00051</li> <li>– 5. &lt; 0,00053</li> </ul>	LOEL 0,002 mg/m <sup>3</sup>	<p>– podwyższony poziom IgG i IgE oraz podwyższona częstość występowania schorzeń układu oddechowego przebiegających z podwyższeniem poziomów IgG i IgE zależne od wielkości stężenia TMAN;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Poziom narażenia</th> <th rowspan="2">Liczba pracowników</th> <th colspan="2">Podwyższone IgG</th> <th colspan="2">Schorzenia IgG-zależne</th> <th colspan="2">Podwyższone IgE</th> <th colspan="2">Wzrost schorzeń IgE-zależnych</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>28</td> <td>12</td> <td>43</td> <td>3</td> <td>11</td> <td>7</td> <td>25</td> <td>5</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>57</td> <td>13</td> <td>23</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>79</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>98</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>– wyraźna zależność skutku od poziomu narażenia:                      0,13 mg/m<sup>3</sup> objawy wystąpiły u 29% narażonych                      0,036 mg/m<sup>3</sup> objawy wystąpiły u 4% narażonych                      0,002 mg/m<sup>3</sup> objawy wystąpiły u 5% narażonych                      0,00053 mg/m<sup>3</sup> objawy wystąpiły u 0% narażonych                      0,00051 mg/m<sup>3</sup> objawy wystąpiły u 0% narażonych</p> <p>– nie obserwowano objawów schorzeń układu oddechowego u osób narażonych na związek o stężeniach poniżej 0,002 mg/m<sup>3</sup> (grupa ze średnim zakresem narażenia poniżej 0,0005 mg/m<sup>3</sup>), przy czym u 9% tych osób stwierdzono podwyższony poziom IgG przeciwko TMAN-HSA</p>	Poziom narażenia	Liczba pracowników	Podwyższone IgG		Schorzenia IgG-zależne		Podwyższone IgE		Wzrost schorzeń IgE-zależnych		n	%	n	%	n	%	n	%	1.	28	12	43	3	11	7	25	5	18	2.	57	13	23	1	2	6	11	1	2	3.	79	10	13	3	4	5	6	1	1	4.	98	9	9	0	0	0	0	0	0	5.	24	0	0	0	0	0	0	0	0	<p><i>Grammer</i> i in. 1999</p>
Poziom narażenia	Liczba pracowników	Podwyższone IgG			Schorzenia IgG-zależne		Podwyższone IgE		Wzrost schorzeń IgE-zależnych																																																														
		n	%	n	%	n	%	n	%																																																														
1.	28	12	43	3	11	7	25	5	18																																																														
2.	57	13	23	1	2	6	11	1	2																																																														
3.	79	10	13	3	4	5	6	1	1																																																														
4.	98	9	9	0	0	0	0	0	0																																																														
5.	24	0	0	0	0	0	0	0	0																																																														
<p>Produkcja żywic epoksydowych – 20/46 pracowników                      narażenie okresowe – stężenia związku mierzone w zakładzie przez okres 15 lat obniżyły się od zakresu 0,001 ÷ 2,1 mg/m<sup>3</sup> do 0,006 ÷ 0,77 mg/m<sup>3</sup>;                      środki ochrony układu oddechowego dostępne 2 lata przed przeprowadzeniem badania</p>	nie określono	<p>1981 r. (obserwacja 20 pracowników)                      – 5 osób (25%) – schorzenia układu oddechowego o podłożu immunologicznym, z czego (2 osoby – A/R, 3 osoby – LRSS)                      1992 r. (obserwacja 46 pracowników)                      – 2 osoby (4%) – A/R                      – 11 osób (24%) – objawy podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych                      – 7 osób (15%) – podwyższony poziom IgE przeciwko TMAN-HSA                      – 14 osób (30%) -podwyższony poziom IgG przeciwko TMAN-HSA</p>	<p><i>Sale</i> i in. 1981;  <i>Grammer</i> i in. 1992</p>																																																																				
<p>Różne kategorie zawodowe – 18 pracowników                      stężenia TMAN początkowo 0,82 ÷ 2,1 mg/m<sup>3</sup>, następnie obniżone do 0,002 ÷ 0,006 mg/m<sup>3</sup></p>	nie określono	<p>– 3 osoby (z 18) – LRSS (z okresową dusznością, kaszlem, nadprodukcją śluzu w oskrzelach, gorączką, dreszczami, złym samopoczuciem, bólami mięśni i stawów i całkowitym poziomem przeciwciał przeciwko TMAN-HSA w osoczu podwyższonym do 9500 ÷ 100000 ng/ml; w momencie diagnozy poziom IgE nie podwyższony, w późniejszym badaniu poziom IgE przeciwko TMAN-HSA – 0,1 ÷ 0,4 ng/ml)                      – 4 osoby (z 18) – alergiczny nieżyt nosa, A/R, LA i astma; podwyższony poziom IgE przeciwko TMAN-HSA i całkowity poziom przeciwciał;                      po poprawie warunków pracy (obniżenie stężeń TMAN do 0,001 ÷ 0,18 mg/m<sup>3</sup>) nie stwierdzono nowych przypadków zachorowań; w grupie uprzednio zdiagnozowanych osób występowały nawroty objawów po ponownym narażeniu na TMAN</p>	<p><i>Bernstein</i> i in. 1983;  <i>McGrath</i> i in. 1984</p>																																																																				



cd. tab. 2.

Warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOEL	Skutki	Piśmiennictwo
Badanie retrospektywne wśród byłych pracowników narażonych na bezwodniki kwasowe, m.in. na TMAN	nie określono	– ryzyko (iloraz szans) pozytywnej odpowiedzi w skórnym teście punktowym (z zastosowaniem TMAN-HSA) dla stężenia TMAN $0,01 \div 0,04 \text{ mg/m}^3$ – równe 10,0 i 20,7 w stosunku do osób narażonych na TMAN o stężeniach $< 0,01 \text{ mg/m}^3$ – ryzyko (iloraz szans) wystąpienia zaburzeń ze strony układu oddechowego dla stężenia TMAN $0,01 \div 0,04 \text{ mg/m}^3$ – równe 5,9 w stosunku do grupy narażonych na TMAN o stężeniach $< 0,01 \text{ mg/m}^3$	<i>Barker i in.</i> 1998
Zakład produkujący becзки – 9 pracowników stężenie TMAN – $1,7 \div 3,6 \text{ mg/m}^3$	nie określono	– 4 osoby – objawy podrażnienia górnych dróg oddechowych – 3 osoby – LRSS z podwyższeniem poziomu IgG przeciwko TMAN-HSA, u 2 pracowników z LRSS po 12 $\div$ 18 h od narażenia – zmiany ( $> 20\%$ ) szczytowego przepływu wydechowego (PEF, <i>peak expiratory flow</i> )	<i>Letz i in.</i> 1987

Objaśnienia:

- LRSS, *late respiratory systemic syndrome* – późny zespół oddechowy
- LA, *late asthma* – późna astma
- A/R, *asthma rhinitis* – astma oskrzelowa z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa
- PDA, *pulmonary disease anemia* – choroba płuc przebiegająca z niedokrwistością.

W badaniu będącym kontynuacją opisanych w tabeli obserwacji stwierdzono, że stan grupy pracowników (29 osób) z chorobami układu oddechowego o podłożu immunologicznym zwykle poprawiał się po przeniesieniu ich do środowisk pracy o mniejszym stężeniu bezwodnika trimelitowego. Stan pracowników z LA i LRSS poprawił się po roku w zakresie: nasilenia objawów, parametrów funkcji płuc i poziomów przeciwciał przeciwko TMAN-HSA, a u większości dopiero po 5 latach od przeniesienia. Natomiast u ponad połowy pracowników z A/R nasilone objawy, zaburzone parametry funkcji płuc oraz podwyższony poziom IgE przeciwko TMAN-HSA, jednak się utrzymały. Poziom IgE był znacząco wyższy u pracowników z nasilonymi objawami A/R (6,5 ng/ml) w porównaniu z tymi, u których objawy były łagodne lub w ogóle nie wystąpiły (0,51 ng/ml), (*Grammer i in.* 1993; *Zeiss i in.* 1992). Kilka lat później (*Grammer i in.* 2000) przebadano 42 pracowników przeniesionych na stanowiska, na których stężenia bezwodnika trimelitowego wynosiły poniżej  $0,004 \text{ mg/m}^3$ . U pracowników z LA (4 osoby) objawy choroby ustąpiły, stan 18 z 21 osób z A/R poprawił się, przy czym u 3 z 21 osób utrzymały się łagodne objawy, a 7 osób, spośród 21, zostało przeniesionych do środowiska pozbawionego narażenia na bezwodnik trimelitowy, ze względu na powracające nasilone objawy A/R. Wśród 11 pracowników z LRSS objawy choroby ustąpiły całkowicie, przy czym u 2 z nich utrzymała się lekko obniżona wydolność oddechowa – 4 pracowników z objawami A/R i LRSS miało prawidłowe wyniki badań spirometrycznych, lecz u 1 z nich występowały łagodne objawy astmy po ponownym narażeniu na bezwodnik trimelitowy. Średnie stężenia IgE i IgG obniżyły się u wszystkich badanych pracowników.

*Grammer i in.* (1999), wykorzystując dane dotyczące 268 pracowników zatrudnionych w zakładach produkujących bezwodnik trimelitowy, badał zależność dawka-odpowiedź w celu określenia poziomu narażenia na bezwodnik trimelitowy, przy którym ryzyko reakcji uczuleniowej ze strony układu oddechowego będzie znikome. Na początku badania wszyscy pracownicy byli zdrowi. Wykonywane prace podzielono na 5 grup o różnych średnich poziomach narażenia od  $< 0,0005$  do  $0,13 \text{ mg/m}^3$ . Badania obejmowały: spirometrię, RTG klatki piersiowej oraz test ELISA w kierunku IgG i IgE przeciwko TMAN-HSA. Ponadto pozytywne wyniki ELISA i objawy ze strony układu oddechowego potwierdzano dodatkowo testami skórnymi. Autorzy opisali występowanie istotnej statystycznie zależności między: pogrupowanymi średnimi poziomami

narażenia a poziomem przeciwciał IgG, występowaniem IgG-zależnych dysfunkcji układu oddechowego oraz dysfunkcji IgE-zależnych. Obserwowany średni poziom IgG i IgE był prawie zerowy w grupie o najmniejszym narażeniu i odpowiednio wynosił 43 i 25% w grupach o największym narażeniu na bezwodnik trimelitowy. Również schorzenia przebiegające z podwyższeniem poziomów odpowiednich przeciwciał występowały u większej liczby pracowników w grupach o większym narażeniu. Schorzenia IgG-zależne wystąpiły u 11% osób, natomiast IgE-zależne u 18% osób z grup o największym narażeniu. W badaniu wystąpiła wyraźna zależność częstości występowania skutku od wielkości narażenia. Po narażeniu na związek o stężeniu  $0,13 \text{ mg/m}^3$  objawy wystąpiły u 29% narażonych i odpowiednio:  $0,036 \text{ mg/m}^3$  – objawy wystąpiły u 4% narażonych,  $0,002 \text{ mg/m}^3$  – objawy wystąpiły u 5% narażonych,  $0,00053 \text{ mg/m}^3$  – 0% narażonych i  $0,00051 \text{ mg/m}^3$  – 0% narażonych. Nie zaobserwowano objawów schorzeń układu oddechowego u osób narażonych na związek o stężeniu poniżej  $0,002 \text{ mg/m}^3$  (grupa ze średnim zakresem narażenia poniżej  $0,0005 \text{ mg/m}^3$ ), przy czym u 9% tych osób stwierdzono podwyższony poziom IgG przeciwko TMAN-HSA. Nie obserwowano istotnej statystycznie zależności między obserwowanymi skutkami narażenia a płcią badanych oraz faktem palenia przez nich tytoniu.

Obserwacji poddano pracowników zatrudnionych przy produkcji żywic epoksydowych, którzy byli okresowo narażeni na bezwodnik trimelitowy. Stężenia związku mierzone w zakładzie przez 15 lat zmniejszyły się od zakresu  $0,007 \div 2,1 \text{ mg/m}^3$  do  $0,006 \div 0,77 \text{ mg/m}^3$ , natomiast w środki ochrony układu oddechowego wyposażono pracowników w ostatnich 2 latach. Pierwotnie zdiagnozowano schorzenia układu oddechowego o podłożu immunologicznym u 5 z 20 pracowników (25%), z czego u 2 osób stwierdzono A/R, natomiast u 3 – LRSS (Sale i in. 1981). Następnie Grammer i in. (1992) po ponownym przebadaniu pracowników stwierdzili A/R u 2 z 46 pracowników (4%) oraz objawy podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych u 11 osób (24%). Na podstawie wyników badań serologicznych wykazano podwyższony poziom IgE przeciwko TMAN-HSA u 7 z 46 pracowników oraz podwyższony poziom IgG u 14 z 46 pracowników.

Bernstein i in. (1983) prowadzili kilkuletnią obserwację pracowników narażonych na bezwodnik trimelitowy o stężeniach wynoszących początkowo  $0,82 \div 2,1 \text{ mg/m}^3$ , a następnie zmniejszonych do  $0,002 \div 0,006 \text{ mg/m}^3$ . Prowadzono coroczne obserwacje kliniczne i testy radioimmunologiczne osocza krwi pod kątem poziomu przeciwciał przeciwko kompleksowi TMAN-HSA. U trzech osób, spośród 18, zdiagnozowano LRSS objawiający się takimi dolegliwościami, jak: okresową dusznością, kaszlem, nadprodukcją śluzu w oskrzelach, gorączką, dreszczami, złym samopoczuciem, bólami mięśni i stawów. Całkowity poziom przeciwciał przeciwko TMAN-HSA w osoczu tych osób był podwyższony do  $9500 \div 100\,000 \text{ ng/ml}$ . Podczas diagnozy nie stwierdzono podwyższenia poziomu IgE. W późniejszym badaniu poziom IgE przeciwko TMAN-HSA wynosił  $0,1 \div 0,4 \text{ ng/ml}$  (McGrath i in. 1984). U 4 pracowników, spośród 18 z poprzedniego badania, stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał IgE przeciwko TMAN-HSA i całkowity poziom przeciwciał. U pracowników zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa, A/R, LA i astmę. Po poprawie warunków pracy 11 pracownikom (obniżenie stężeń TMAN do  $1 \div 180 \mu\text{g/m}^3$ ) nie stwierdzono nowych przypadków zachorowań. W grupie uprzednio zdiagnozowanych osób występowały nawroty objawów po ponownym narażeniu na bezwodnik trimelitowy (Bernstein i in. 1983; McGrath i in. 1984).

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym wśród byłych pracowników narażonych na bezwodniki kwasowe (m.in. TMAN) stwierdzono zależność między wzrostem poziomu narażenia na bezwodnik trimelitowy a zwiększoną częstotliwością występowania przypadków alergii skórnych (potwierdzanych w testach punktowych z użyciem TMAN-HSA) oraz przypadków zaburzeń ze strony układu oddechowego (kwestionariusz zdrowotny wypełniło 106 osób). U osób zatrudnionych na stanowiskach, na których stężenie bezwodnika trimelitowego wynosiło  $0,01 \div 0,04 \text{ mg/m}^3$ , iloraz szans pozytywnej odpowiedzi w skórnym teście punktowym (z zastosowaniem TMAN-HSA)

wynosił 10,0 i 20,7 w stosunku do osób narażonych na związek o stężeniach  $< 0,01 \text{ mg/m}^3$ . Iloraz szans wystąpienia zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z narażeniem na bezwodnik trimelitowy wynosił 5,9 w grupie narażonej na związek o stężeniach  $0,01 \div 0,04 \text{ mg/m}^3$  w stosunku do grupy narażonych na związek o stężeniach  $< 0,01 \text{ mg/m}^3$ . Ryzyko wystąpienia skórnej reakcji uczuleniowej było również większe u palaczy z jednoczesną atopią skóry (Barker i in. 1998).

Spośród dziewięciu pracowników zakładu produkującego beczki narażonych na bezwodnik trimelitowy o stężeniach  $1,7 \div 3,6 \text{ mg/m}^3$  u 4 osób obserwowano objawy podrażnienia górnych dróg oddechowych, a u 3 osób objawy LRSS z podwyższeniem poziomu IgG przeciwko TMAN-HSA. U dwóch pracowników z LRSS po 12 ÷ 18 h od narażenia występowały znaczące zmiany ( $> 20\%$ ) szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*), (Letz i in. 1987).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN), które uzyskiwano w badaniach doświadczalnych na szczurach i królikach po podaniu związku: dożołądkowo, na skórę lub inhalacyjnie, wskazują, że związek jest substancją o stosunkowo małej toksyczności, bez względu na drogę podania. Wartość  $DL_{50}$  po podaniu dożołądkowo szczurom wynosiła  $3340 \text{ mg/kg m.c.}$  u samców,  $2030 \text{ mg/kg m.c.}$  u samic oraz  $2730 \text{ mg/kg m.c.}$  w grupie mieszanej (IITRI 1991a). Po aplikacji związku na skórę wartość  $DL_{50}$  określono na poziomie  $> 2000 \text{ mg/kg m.c.}$  (królik) i  $5600 \text{ mg/kg m.c.}$  (szczur), (IITRI 1991b; Rom 1992). Podczas narażenia inhalacyjnego szczurów na bezwodnik trimelitowy wartość  $CL_{50}$  określono na poziomie  $> 2330 \text{ mg/m}^3$  (IITRI 1988b; 1992a). Uzyskane wartości  $DL_{50}$  i  $CL_{50}$  przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.**

**Wartości  $DL_{50}$  uzyskane w badaniach toksyczności ostrej 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) u zwierząt**

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Wartość $DL_{50}$ / $CL_{50}$	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley	dożołądkowo	$2730 \text{ mg/kg}$	IITRI 1991a
Szczury Sprague-Dawley	inhalacyjnie	$> 2330 \text{ mg/m}^3$	IITRI 1992a
Króliki New Zealand	na skórę	$> 2000 \text{ mg/kg}$	IITRI 1991b
Szczury	na skórę	$5600 \text{ mg/kg}$	Environmental... 1992

W powyższych badaniach wśród skutków narażenia ostrego na bezwodnik trimelitowy u zwierząt, które padły, stwierdzono u szczurów narażanych dożołądkowo zmiany w obrębie żołądka (zmniejszenie grubości ścian, owrzodzenia, zmiany krwotoczne i ogniska martwicy) oraz u szczurów narażanych inhalacyjnie zmiany w płucach (przebarwienia i wypełnienie płynem).

Bezwodnik trimelitowy podawany na skórę królików wykazywał słabe działanie drażniące. Królikom New Zealand podano na nieuszkodzoną powierzchnię  $240 \text{ cm}^2$  zwilżonej skóry  $500 \text{ mg}$  związku na 4 h. Obserwowano objawy lekkiego podrażnienia, które ustały przed końcem 14-dniowego okresu obserwacji (IITRI 1991c).

U szczurów Brown Norway podanie sproszkowanego bezwodnika trimelitowego na skórę w ilości: 0,3; 1,25; 5 lub 20 mg, nie wywołało żadnych objawów podrażnienia (Zhang i in. 2002). Podanie

związku do worka spojówkowego królika wywołało objawy silnego podrażnienia z maksymalnym nasileniem po 24 h od podania (*Hatoum* i in. 1991).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących badań na zwierzętach poświęconych działaniu drażniącemu bezwodnika trimelitowego na układ oddechowy, natomiast istnieje znaczna liczba opisów badań dotyczących działania uczulającego bezwodnika trimelitowego na skórę i drogi oddechowe zwierząt. Bezwodnik trimelitowy podawany na skórę myszom, szczurom i świnkom morskim powodował wystąpienie reakcji alergicznej. Podanie na skórę świnek morskich zarówno 30-procentowego roztworu bezwodnika trimelitowego w DMSO, jak i 5-procentowego roztworu bezwodnika trimelitowego w acetonie wywołało reakcję alergiczną, natomiast nie obserwowano reakcji alergicznej po aplikacji na skórę świnek morskich 300 mg czystego związku w postaci sproszkowanej (IITRI 1987; 1993).

U szczurów Brown Norway podanie sproszkowanego bezwodnika trimelitowego na skórę w ilościach: 0,3; 1,25; 5 lub 20 mg w zerowym, 7., 14. i 21. dniu badania spowodowało zależny od dawki wzrost poziomu swoistych IgG i IgE, najwyższy między 3. i 4. tygodniem od pierwszej aplikacji (*Zhang* i in. 2002).

U myszy 10- ÷ 50-procentowe roztwory bezwodnika trimelitowego w acetonie i oliwie z oliwek również powodowały wystąpienie reakcji alergicznej (*Daerman* i in. 1992; 1996).

U szczurów Brown Norway reakcja uczuleniowa wystąpiła po aplikacji na skórę 25- ÷ 50-procentowych roztworów bezwodnika trimelitowego w acetonie i oliwie z oliwek (*Arts* i in. 1998).

Po jednorazowym 30-minutowym narażeniu szczurów samic Brown Norway i Wistar na bezwodnik trimelitowy o stężeniach: 10; 30; 50; 100 lub 200 mg/m<sup>3</sup>, obserwowano u zwierząt odwracalne zaburzenia oddychania, związane, zdaniem autorów, z podrażnieniem dolnych dróg oddechowych. Zmiany wystąpiły po narażeniu na związek o stężeniu 29 mg/m<sup>3</sup> u szczurów Brown Norway i 34 mg/m<sup>3</sup> u szczurów Wistar (*Arts* i in. 2001). Wartość NOEL określono na poziomie 14 mg/m<sup>3</sup>. Celem sprawdzenia, czy odpowiedź ze strony układu oddechowego w omówionym badaniu była zależna od wielkości stężenia bezwodnika trimelitowego i związana z jego działaniem drażniącym *Arts* i in. (2004) podali wcześniej uczulonym dermalnie szczurom kolejną dawkę związku drogą inhalacyjną. Szczury Brown Norway narażano na bezwodnik trimelitowy o stężeniach 0,2 ÷ 61 mg/m<sup>3</sup>, natomiast szczury Wistar o stężeniach 15 ÷ 250 mg/m<sup>3</sup> jednorazowo przez 7 min, a następnie wykonano pomiary parametrów oddechowych. W badaniu histopatologicznym uczulonych szczurów Brown Norway narażanych na bezwodnik trimelitowy o stężeniu 2 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono zapalenie krtani z metaplastią nabłonka płaskiego oraz zmiany krwotoczne w obrębie płuc. Narażenie na związek o takim stężeniu wywołało również zmiany parametrów oddechowych, co wskazywało na zaburzenia o charakterze astmatycznym. U szczurów Brown Norway, które nie były wcześniej uczulane, pierwszy kontakt z bezwodnikiem trimelitowym wywoływał zmiany oddechowe wskazujące na podrażnienie górnych dróg oddechowych oraz metaplastię nabłonka płaskiego krtani. Opisane zmiany obserwowano tylko wówczas, gdy stężenia związku były większe (46 ÷ 61 mg/m<sup>3</sup>) niż podczas narażania wcześniej uczulanych szczurów. U uczulanych szczurów Wistar stwierdzono zmiany zapalne w obrębie górnych dróg oddechowych i zmiany krwotoczne w płucach, natomiast żadnych zmian parametrów funkcji płuc nie obserwowano. Jeśli chodzi o reakcję skórną w powyższym badaniu, to w miejscu podania występował obrzęk (75% szczurów Brown Norway), natomiast procedura uczulania zwierząt przez podanie bezwodnika trimelitowego na skórę ucha prowadziła do łuszczenia skóry (*Arts* i in. 2004)

U myszy narażanych przez 5 dni na bezwodnik trimelitowy o stężeniach 2 ÷ 150 mg/m<sup>3</sup> w acetonie przez 30 min dziennie wystąpiły odwracalne nieistotnie statystycznie zaburzenia oddychania – wydłużenie czasu wdechu i wydechu oraz wydłużenie okresów bezdechu. Czysty aceton nie wywoływał analogicznych zmian (*Schaper* i in. 1991).

W jednym z badań toksyczności przedłużonej u szczurów samców Sprague-Dawley (30 zwierząt w grupie) – narażanych inhalacyjnie na bezwodnik trimelitowy o stężeniach: 0; 0,03 lub 0,3 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie – nie obserwowano żadnych niekorzystnych skutków narażenia w żadnej z grup (IITRI 1985).

W innym badaniu szczury samce Sprague-Dawley (15 osobników w grupie) narażano inhalacyjnie 6 h dziennie na bezwodnik trimelitowy o stężeniu 0,1 mg/m<sup>3</sup> przez: 2, 6 lub 10 dni. U zwierząt narażanych 2 dni nie obserwowano żadnych zmian. Po 6-dniowym okresie narażenia wystąpiły zmiany w obrębie płuc (obecność kryształów hemoglobinowych), które wyraźniej zaznaczyły się po 10 dniach narażenia. Podobnie poziom przeciwciał IgG, IgA i IgM w przesączu pęcherzykowo-oskrzelowym i osoczu podwyższał się zależnie od długości trwania narażenia. Poziom przeciwciał korelował ze stopniem zmian w obrębie płuc (Zeiss i in. 1988; Pien i in. 1988). Podobne wyniki opisał Zeiss i in. (1992) w badaniu na szczurach Sprague-Dawley narażanych na bezwodnik trimelitowy o stężeniu 0,5 mg/m<sup>3</sup>, 4 h dziennie, od jednego do 10 dni. Od 7. dnia narażenia zmiany (ogniska krwotoczne) w płucach nasilały się z jednoczesnym podwyższeniem poziomów IgG, IgA i IgM w osoczu.

Zależny od dawki wzrost poziomów przeciwciał i wzrost częstości występowania zmian ogniskowych w płucach obserwowano u szczurów narażanych inhalacyjnie na bezwodnik trimelitowy o stężeniach: 0,01; 0,03; 0,1 lub 0,3 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie 5 dni w tygodniu przez 1 tydzień lub 2 tygodnie (Zeiss i in. 1987; Leach i in. 1987). Po upływie 12 dni od ostatniego narażenia nie obserwowano zmian ogniskowych w płucach, natomiast przeprowadzona następnie próba prowokacji (narażenie jednorazowe) wywołała ponowne wystąpienie wcześniej obserwowanych zmian. W innym badaniu inhalacyjne narażenie szczurów na bezwodnik trimelitowy o stężeniu 0,5 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie również wywołało podwyższenie poziomów przeciwciał i wystąpienie ognisk krwotocznych w płucach (IITRI 1992b). W badaniu tym terapia estrogenami przyczyniła się do ustąpienia zmian w obrębie płuc u obu płci, natomiast podanie testosteronu nie przyniosło żadnego skutku.

Szczury Brown Norway uczulano na bezwodnik trimelitowy (w acetonie i oliwie z oliwek) podawany miejscowo na skórę (dawki całkowite: 0; 80; 790 mg/kg m.c.), a po 21 dniach narażano inhalacyjnie na związek o stężeniu 23 mg/m<sup>3</sup> przez 30 min. U zwierząt, które otrzymały największą dawkę bezwodnika trimelitowego, obserwowano największy wzrost względnej masy płuc (Pauluhn i in. 2002)

Ponowne narażenie inhalacyjne świnek morskich uczulanych wcześniej drogą dermalną na bezwodnik trimelitowy wywoływało: podwyższenie poziomu swoistych IgG w osoczu, skurcz/nadczynność oskrzeli, przesącz z naczyń włosowatych w drogach oddechowych i krwotoczne zapalenie płuc (Hayes i in. 1992a; 1992b; Tao i in. 1991)

Opisane wyniki badania toksyczności przedłużonej przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

**Toksyczność przedłużona 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) u zwierząt doświadczalnych, narażenie inhalacyjne**

Warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOEL	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 30 samców; 2 tyg., 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,03; 0,3 mg/m <sup>3</sup>	NOEL: 0,3 mg/m <sup>3</sup>	w żadnej z grup nie obserwowano: zmian w poziomie przeciwciał, klinicznych objawów narażenia, statystycznie istotnych zmian masy ciała, przyrostu masy ciała i masy organów, parametrów krwi, zmian histopatologicznych w badanych narządach	IITRI 1985

cd. tab. 4.

Warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOEL	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 10 samców i samic po gonadektomii (z wyjątkiem grupy kontrolnej), zwierzętom podano estrogen /testosteron; 2 tyg., 6 h/dzień, 5 dni/ tydz.; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,5 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,5 mg/m <sup>3</sup>	stężenie 0,5 mg/m <sup>3</sup> : – ogniska krwotoczne w płucach – zwiększenie masy płuc – pojawienie się IgG przeciwko TMAN; u zwierząt otrzymujących estrogen obserwowano wyraźnie mniejszą liczbę ognisk krwotocznych w płucach, a testosteron nie wpływał na liczbę zmian	IITRI 1992b
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 10 samców; 6,5 tyg., 6 h/dzień, 5 dni/ tydzień; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,002; 0,015; 0,05 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,002 mg/m <sup>3</sup>	stężenie 0,002 mg/m <sup>3</sup> : – zwiększenie masy i objętości płuc – ogniska krwotoczne w płucach – przesiek zapalny w płucach – odoskrzelowe zapalenie płuc – pojawienie się przeciwciał przeciwko TMAN; wszystkie wymienione zmiany nasilały się wraz ze wzrostem stężenia TMAN	Leach i in. 1989
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 15 samców; 1, 2 lub 10 dni, 6 h/dzień; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,1 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,1 mg/m <sup>3</sup>	narażenie 6-dniowe, stężenie 0,1 mg/m <sup>3</sup> : – minimalne zmiany w płucach – pojawienie się przeciwciał przeciwko TMAN; wszystkie wymienione zmiany nasilały się wraz z wydłużeniem czasu narażenia	Zeiss i in. 1988; Pien i in. 1988
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 40 samców i 20 samic; 1 ÷ 2 tyg., 6 h/dzień, 5 dni/ tydz.; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,01; 0,03; 0,1; 0,3 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,01 mg/m <sup>3</sup>	narażenie 10-dniowe, stężenie 0,01 mg/m <sup>3</sup> : – ogniska krwotoczne w płucach – pojawienie się przeciwciał przeciwko TMAN; nasilenie powyższych zmian zależne od stężenia TMAN; po 12 dniach zdrowienia zmiany ustąpiły, ale pojawiły się po jednorazowym ponownym narażeniu	Zeiss i in. 1987; Leach i in. 1987
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 6, 8 i 18 samców; 1, 5 lub 10 dni, 6 h/dzień (ponowna dawka 22. lub 29. dnia); narażenie na związek o stężeniach: 0,33; 0,5 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,33 mg/m <sup>3</sup>	stężenie 0,33 mg/m <sup>3</sup> : – pojawienie się IgG, IgM i IgA przeciwko TMAN – ogniska krwotoczne w płucach – zwiększenie masy płuc; poziomy przeciwciał korelowały z nasileniem zmian w płucach	Zeiss i in. 1989
Szczury Sprague-Dawley; grupy po 5 samców; 1, 10 dni, 4 h/dzień; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,5 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,5 mg/m <sup>3</sup>	stężenie 0,5 mg/m <sup>3</sup> : – pojawienie się IgG, IgM i IgA przeciwko TMAN – ogniska krwotoczne w płucach – zwiększenie masy płuc; poziomy przeciwciał korelowały z nasileniem zmian w płucach	Zeiss i in. 1992
Myszy Swiss-Webster, samce; 5 dni, 30 min/dzień; narażenie na związek o stężeniach: 0; 0,01; 0,07; 0,15 mg/m <sup>3</sup>	LOEL: 0,01 mg/m <sup>3</sup>	stężenie 0,01 mg/m <sup>3</sup> : – odwracalne nieistotnie statystycznie zaburzenia oddychania (wydłużenie czasu wdechu i wydechu, wydłużenie okresów bezdechu)	Schaper i in. 1991

## Objaśnienia:

– LOEL, *lowest-observed-effect-level* – najmniejsze stężenie lub najmniejsza ilość substancji ustalona na podstawie wyników badań doświadczalnych powodujące wystąpienie jakiegokolwiek zmiany w morfologii, funkcjonowaniu, wzroście czy rozwoju w narażanej populacji w stosunku do grupy kontrolnej

– NOEL, *no-observed-effect-level* – poziom narażenia, przy którym brak statystycznie lub biologicznie istotnego wzrostu częstości lub nasilenia skutku w narażanej populacji w porównaniu z grupą kontrolną.

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Skutki działania toksycznego 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego oceniano w badaniach na szczurach, myszach i psach. Zwierzęta narażano dożołądkowo i inhalacyjnie. Dostępne wyniki badań wskazują, że bezwodnik trimelitowy jest związkiem o stosunkowo małej toksyczności układowej. Szczegółowe informacje odnośnie do opisanych poniżej badań wraz z wartościami NOEL/LOEL przyjętymi przez autorów przedstawiono w tabeli 5.

Szczury albinosy (10 samców lub samic w grupie) otrzymywały, w dwóch badaniach o podobnym przebiegu, paszę zawierającą bezwodnik trimelitowy w dawkach: 0; 50 lub 500 mg/kg/dzień przez 13 tygodni w ciągu 90 dni. U zwierząt nie obserwowano niekorzystnych skutków narażenia na bezwodnik trimelitowy (Hill... 1969a; IBT 1970). W jednym z badań wystąpiło jedynie zależne od wielkości dawki zwiększenie liczby leukocytów we krwi, które zdaniem autorów eksperymentu było skutkiem zapalenia oskrzeli i ogniskowego zapalenia płuc występujących zarówno u zwierząt badanych, jak i w grupie kontrolnej.

**Tabela 5.**

**Toksyczność podprzewlekła i przewlekła 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) u zwierząt doświadczalnych**

Warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOEL	Skutki	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe – szczury			
Szczury albinosy grupa 10 samców i 10 samic 90 dni, dożołądkowo z dietą; dawki: 0; 500 mg/kg m.c./dzień	LOEL: 500 mg/kg m.c./dzień	dawka 500 mg/kg m.c./dzień: – zależny od dawki wzrost stężenia leukocytów	Hill ... 1969a
Szczury albinosy grupa 10 samców i 10 samic 13 tygodni, dożołądkowo z dietą; dawki: 0; 50; 250; 500 mg/kg m.c./dzień	NOEL: 500 mg/kg m.c./dzień	brak jakichkolwiek skutków narażenia	IBT 1970
Podanie dożołądkowe – psy			
Psy beagle grupy po 2 samce i samice; 13 tygodni, z paszą; dawki: 0; 25; 250; 500 mg/kg m.c./dzień	NOEL: 500 mg/kg m.c./dzień	dawka 500 mg/kg m.c./dzień: – niewielki wzrost masy nadnerczy	Hill... 1969b
Narażenie inhalacyjne – szczury			
Szczury Sprague-Dawley grupy po 10 samców i samic; 13 tygodni; narażenie inhalacyjne na związek o stężeniach: 0; 0,002; 0,015; 0,05 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL: 0,002 mg/m <sup>3</sup>	stężenie 0,05 mg/m <sup>3</sup> : – ogniska krwotoczne w płucach – zapalenie płuc – zwiększenie masy płuc; pojawienie się przeciwciał przeciwko TMAN (poziom zwiększał się wraz ze zwro- stem stężenia TMAN)	Leach i in. 1989

U psów rasy beagle (2 samce i 2 samice w grupie) otrzymujących bezwodnik trimelitowy z paszą w dawkach  $25 \div 500$  mg/kg m.c./dzień przez 13 tygodni obserwowano lekki wzrost masy nadnerczy. Z powodu zbyt małej liczby zwierząt badanych nie można było określić istotności statystycznej wspomnianej zmiany (Hill... 1969b).

Zależny od wielkości dawki wzrost częstości występowania zmian w płucach (ogniska krwotoczne, nacieki zapalne, odoskrzelowe zapalenie płuc) i wzrost poziomów przeciwciał, lecz również wystąpienie efektu tolerancji, obserwowano u szczurów narażanych inhalacyjnie na bezwodnik trimelitowy o stężeniach: 0,002; 0,015 lub 0,05 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie 5 dni w tygodniu przez okres do 13 tygodni (Leach i in. 1989). Powyższe zmiany były najbardziej nasilone po dwutygodniowym narażeniu, a następnie zmniejszyły się aż do stanu obserwowanego u zwierząt z grupy kontrolnej. Częstotliwość występowania zarówno zmian krwotocznych, jak i wielogniskowego odoskrzelowego zapalenia płuc oraz wzrost względnej masy i objętości płuc były zależne od wielkości dawki, przy czym wszystkie zmiany ustąpiły po upływie 38-tygodniowego okresu zdrowienia. Poziom przeciwciał przeciwko TMAN zwiększał się do 6. tygodnia narażenia, następnie się obniżył i utrzymywał na stałym poziomie do momentu przerwania narażenia, kiedy wzrósł ponownie i znów się obniżył, aby pozostać na stałym poziomie do końca okresu obserwacji zwierząt (45 tyg.), (Leach i in. 1989).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie opisano jedynie wyniki testów w warunkach in vitro prowadzonych na bakteriach i wybranych komórkach ssaków. 1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyowego (TMAN) nie wykazywał działania mutagennego. Wyniki dostępnych badań zostały przedstawione w tabeli 6.

**Tabela 6.**

#### Działanie mutagenne 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyowego (TMAN)

Rodzaj testu	Dawka	Wyniki	Piśmiennictwo
Testy w warunkach in vitro (bakterie)			
<i>Salmonella</i> Typhimurium szczepy: TA98, TA100, TA1535, TA1537 mutacje pierwotne z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	33 µg/płytką 100 µg/płytką 333 µg/płytką 1000 µg/płytką 3333 µg/płytką 10 000 µg/płytką	negatywne	<i>San</i> i in. 1991
<i>Salmonella</i> Typhimurium szczepy: TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538; mutacje pierwotne z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	33 µg/płytką 100 µg/płytką 333 µg/płytką 1000 µg/płytką 3333 µg/płytką 10 000 µg/płytką	negatywne	<i>Mortelmans</i> i in. 1986
Testy w warunkach in vitro (komórki ssaków)			
Komórki jajnika chomika chińskiego mutacje HGPRT z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	500 µg/ml 750 µg/ml 1000 µg/ml 1500 µg/ml 2000 µg/ml	negatywne	<i>Bigger</i> i in. 1991



cd. tab. 6.

Rodzaj testu	Dawka	Wyniki	Piśmiennictwo
Komórki jajnika chomika chińskiego aberracje chromosomowe z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	260 µg/ml 520 µg/ml 1040 µg/ml 2080 µg/ml	negatywne	<i>Putman i in. 1991</i>

### **Działanie rakotwórcze na ludzi**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących rakotwórczego działania 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) na ludzi.

### **Działanie rakotwórcze na zwierzęta**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących rakotwórczego działania 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) na zwierzęta.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) na rozrodczość ludzi.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość zwierząt**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma opisów typowych wielopokoleniowych badań działania 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) na rozrodczość zwierząt. Podprzewlekle inhalacyjne narażenie szczurów na bezwodnik trimelitowy o stężeniach: 0,002; 0,015 lub 0,05 mg/m<sup>3</sup>, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez okres do 13 tygodni, nie wywołało zmian w obrębie tkanek układu rozrodczego, zarówno samców, jak i samic (*Leach i in. 1989*). Podobnie nie obserwowano zmian w tkankach układu rozrodczego szczurów otrzymujących bezwodnik trimelitowy w dawce około 500 mg/kg m.c./dzień (związek podawany z paszą) przez 90 dni oraz psów rasy beagle otrzymujących z paszą związek w dawce około 500 mg/kg m.c./dzień przez 13 tygodni (*Hill... 1969b; IBT 1970*). Ponadto narażenie samic szczurów i świnek morskich od 6. do 15. dnia ciąży na bezwodnik trimelitowy o stężeniu 0,5 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h/dzień nie wpływało na przebieg ciąży. U świnek morskich nie obserwowano żadnych szkodliwych skutków narażenia, zarówno u matek, jak i u potomstwa. Natomiast u szczurów stwierdzono ogniskowe zmiany w płucach i podwyższenie poziomu przeciwciał zarówno u matek, jak i u potomstwa. Test prowokacji dał wynik pozytywny u matek oraz u tych młodych, u których matek zmiany w płucach miały charakter trwałe. Opisywane zmiany ustąpiły u wszystkich młodych zwierząt przed osiągnięciem dojrzałości (*Ryan 1988*).

## **TOKSYKOKINETYKA**

### **Wchłanianie i rozmieszczenie**

1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) tworzy kompleksy z białkami osocza i hemoglobina (*Zeiss i in. 1977*). Poziom i przebieg kumulacji związku w tkankach badano

u szczurów, które jednorazowo narażano na związek o stężeniu 0,95 mg/m<sup>3</sup> przez 45 min (IITRI 1988a). Zwierzęta zabijano: 3 h, dzień, 2, 4, 8, 16 i 32 dni po narażeniu. Największe stężenia związku w badanych tkankach występowały po 3 h od momentu narażenia oraz po 8 dniach w węzłach chłonnych płuc samców. Biologiczny okres półtrwania oszacowano od 3 ÷ 46 dni, przy czym w płucach oszacowano na poziomie 21 dni u samców i 16 dni u samic, natomiast w węzłach chłonnych – 13 dni u samców i 33 dni u samic.

## Metabolizm i wydalanie

1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) hydrolizuje w organizmie do kwasu trimelitowego, jednak w dostępnym piśmiennictwie nie ma szczegółowych danych dotyczących metabolizmu i wydalania tych związków. Z danych dotyczących biomonitoringu niektórych bezwodników kwasów aromatycznych wynika, że związki te są wydalane z moczem jako kwas dikarboksyłowy. Brak jest analogicznych danych w odniesieniu do bezwodnika trimelitowego (SIDS 2002).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie zostały wspomniane trzy możliwe mechanizmy wywoływania przez 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) reakcji alergicznej typu pierwszego (Wittczak i in. 1997).

W pierwszym mechanizmie, połączenie specyficznej determinanty kompleksu TMAN-HSA z cząsteczkami IgE związanymi z powierzchnią komórek tucznych i bazofilów powoduje uwolnienie mediatorów zapalenia alergicznego (histaminy, leukotrienów i aktywatorów kinin) i wystąpienie objawów klinicznych. Kolejny wspomniany przez Wittczaka i in. (1997) mechanizm reakcji alergicznej polega na tym, że bezwodnik trimelitowy reaguje z IgE na powierzchni komórek tucznych, a następnie IgG skierowane przeciwko zmodyfikowanym w ten sposób IgE łączą się z nimi, pobudzając do wydzielania mediatorów z komórek tucznych. Trzeci możliwy mechanizm polega na tym, że przeciwciała skierowane przeciwko receptorom dla IgE na komórkach tucznych i bazofilach jest modyfikowane przez bezwodnik trimelitowy, co ułatwia jego późniejsze połączenie z receptorami dla IgE z uwolnieniem mediatorów. Bez względu na dokładny przebieg reakcji prowadzącej do pobudzenia komórek tucznych i bazofilów do uwolnienia mediatorów związanych z wywołaniem objawów uczulenia, reakcja nadwrażliwości typu pierwszego jest odpowiedzialna za wystąpienie: astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa i spojówek (Wittczak i in. 1997).

Odpowiedź immunologiczna typu drugiego (cytotoksyczna) polega na niszczeniu komórek połączonych z kompleksem TMAN-HSA przez swoiste przeciwciała i następnie aktywacji układu dopełniacza i naciekiem leukocytów. Jest to mechanizm, który prawdopodobnie zachodzi w patogenezie choroby płuc przebiegającej z niedokrwistością PDA (*pulmonary disease anemia*).

Reakcja nadwrażliwości typu trzeciego polega na powstawaniu kompleksów immunologicznych cząsteczek TMAN i IgA pochodzących z dróg oddechowych. Do powyższego kompleksu przyłączają się IgG skierowane przeciwko zmodyfikowanemu w ten sposób IgA. Kompleksy takie mają zdolność uszkodzenia tkanek z udziałem układu dopełniacza oraz leukocytów. Mechanizm ten prawdopodobnie występuje w patogenezie późnego zespołu oddechowego (LRSS), (Wittczak i in. 1997)

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W badaniach epidemiologicznych opisanych wcześniej występowało narażenie na 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego (TMAN) będący składnikiem preparatów, a nie na czysty

związek. Autorzy tych badań nie precyzują jednak składów stosowanych mieszanin, dlatego opisanie działania łącznego bezwodnika trimelitowego nie jest możliwe.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia na 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyowego (TMAN) obserwowaną w badaniach epidemiologicznych i w badaniach na zwierzętach zostały przedstawione w tabelach 2., 4. i 5.

## 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 najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyowego (TMAN). Normatywy higieniczne związku obowiązujące na świecie podano w tabeli 7. W większości państw europejskich wartości TLV-TWA wynoszą 0,04 mg/m<sup>3</sup>, z wyjątkiem Belgii, w której wartość ta wynosi 0,059 mg/m<sup>3</sup>.

**Tabela 7.**

**Istniejące normatywy higieniczne 1,2-bezwodnika kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyowego TMAN (ACGIH 2009; RTECS 2009)**

Państwo/organizacja	Wartość TWA/NDS <sup>b</sup> , mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSC <sup>b</sup> /inne, mg/m <sup>3</sup>	Oznaczenia
Belgia	0,059	–	–
Dania	–	CL – 0,04	–
Finlandia	0,04	–	–
Francja	0,04	–	–
Niemcy	0,04	–	SEN
Norwegia	0,04	–	–
Szwecja	0,04	CL – 0,08	SEN
Wielka Brytania	0,04	STEL – 0,12	SEN
Nowa Zelandia	0,039	–	SEN
Szwajcaria	0,04	STEL – 0,04	–
Japonia	0,04	CL – 0,1	SEN
Korea	0,04	–	–
Australia	0,04	–	–
ACGIH <sup>a</sup> (2008)	0,0005	STEL – 0,002	SEN, Skin

Objaśnienia:

<sup>a</sup> za ACGIH wartości normatywów przyjęły: Argentyna, Bułgaria, Kolumbia, Jordan, Singapur i Wietnam

- <sup>b</sup> CL, *ceiling* – stężenie, które nie powinno być przekroczone w żadnym momencie zmiany roboczej  
 – MAK, *maximale arbeitsplatz-konzentration* – stężenie średnie ważone dla 8-godzinnego dnia pracy  
 – SEN – substancja uczulająca  
 – Skin – substancja wchłania się przez skórę

- STEL, *short-term exposure limit* – stężenie średnie ważone 15-minutowe, które nie powinno być przekroczone w żadnym czasie w ciągu zmiany roboczej, nawet wówczas, jeżeli stężenie średnie ważone w ciągu 8-godzinnej zmiany roboczej jest mniejsze od wartości TLV-TWA
- TWA, *time-weighted average* – stężenie średnie ważone dla 8-godzinnego dnia pracy w 40-godzinnym tygodniu pracy.

Wartość ustalona przez ACGIH znacząco odbiega od wszystkich wartości przyjętych na świecie. W 2008 r. ACGIH ustaliła wartość TLV-TWA dla bezwodnika trimelitowego na poziomie  $0,0005 \text{ mg/m}^3$  oraz TLV-STEL na poziomie  $0,002 \text{ mg/m}^3$  dla frakcji wdychalnej i par. Podstawą do wyznaczenia wartości TLV było działanie uczulające związku na układ oddechowy. W badaniach epidemiologicznych po narażeniu na bezwodnik trimelitowy o stężeniu poniżej  $0,002 \text{ mg/m}^3$  (średnie stężenie  $0,0005 \text{ mg/m}^3$ ) nie obserwowano występowania objawów związanych z podwyższeniem poziomu IgG, natomiast u 9% pracowników wystąpiło podwyższenie poziomu IgE przeciwko TMAN-HSA bez wystąpienia objawów (Grammer i in. 1999). Stan większości pracowników uczulanych uprzednio na bezwodnik trimelitowy poprawiał się całkowicie po przeniesieniu do środowiska pracy o stężeniach TMAN  $< 0,004 \text{ mg/m}^3$ , część osób wymagała jednak całkowitej eliminacji narażenia na ten związek (Grammer i in. 1993; 2000). Ponadto w badaniach na szczurach bezwodnik trimelitowy wywoływał zmiany w płucach i poziomem przeciwciał już wówczas, gdy stężenia wynosiły  $0,015 \div 0,05 \text{ mg/m}^3$  (Leach i in. 1987; 1989). Przyjęcie wartości TLV-STEL uzasadniono faktem, że sporadyczne narażenie na związek o większych stężeniach chwilowych (NDSCh) również może prowadzić do wzrostu poziomów IgG i IgE oraz wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym. U pracowników narażonych na bezwodnik trimelitowy o średnim stężeniu równym  $0,002 \text{ mg/m}^3$ , lecz również okresowo na związek o stężeniach sięgających  $0,12 \text{ mg/m}^3$ , diagnozowano wzrost częstości występowania chorób o charakterze immunologicznym (Grammer i in. 1993; 1999; Zeiss i in. 1992). Podobnie u zwierząt doświadczalnych reakcja alergiczna wraz ze zmianami w obrębie płuc występowały już po dwukrotnym narażeniu inhalacyjnym (Zeiss i in. 1989). Przyjęte wartości TLV mają, zdaniem autorów, zminimalizować ryzyko wystąpienia chorób o charakterze immunologicznym (astmę oskrzelową z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, późną astmę, późny zespół oddechowy, chorobę płuc przebiegającą z niedokrwistością i późny zespół bólów stawowo-mięśniowych) oraz ryzyko podrażnienia górnych dróg oddechowych. W ACGIH przyjęło również oznakowanie bezwodnika trimelitowego symbolami SEN – substancje o potwierdzonym działaniu uczulającym ludzi i zwierzęta oraz Skin – wyniki badań sugerują możliwość wystąpienia uczulenia układu oddechowego w wyniku kontaktu substancji ze skórą.

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

1,2-Bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylowego (TMAN) jest związkiem o stosunkowo małej toksyczności, bez względu na drogę narażenia. W opisanych w dostępnym piśmiennictwie badaniach epidemiologicznych i badaniach na zwierzętach potwierdzono głównie działanie uczulające związku zarówno w kontakcie ze skórą, jak i przez drogi oddechowe. W związku z tym, że charakter działania uczulającego związku nie pozwala na zastosowanie go jako skutku krytycznego przy wyznaczaniu wartości NDS, proponuje się przyjęcie wartości NDS i NDSCh przez analogię do wartości przyjętych w innych państwach Unii Europejskiej. Proponuje się przyjęcie wartości NDS bezwodnika trimellitowego na poziomie  $0,04 \text{ mg/m}^3$  oraz wartość NDSCh na poziomie  $0,08 \text{ mg/m}^3$ . Ponadto proponuje się oznakowanie substancji literami „A” – substancja o działaniu uczulającym oraz „I” – substancja o działaniu drażniącym.

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

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

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

### **Zakres badania okresowego**

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

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### **U w a g a**

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

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

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

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ oddechowy, aparat ochronny oczu i skóra.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

### **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na działanie uczulające, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych układu oddechowego, oczu i skóry.

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

Ze względu na działanie uczulające, nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na 1,2-bezwodnik kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksyłowego.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2008) Trimellitic anhydride. Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values.

ACGIH (2009) TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

*Ahmad D., Patterson R., Morgan W.K.C., Williams T., Zeiss R.* (1979) Pulmonary haemorrhage and haemolytic anaemia due to trimellitic anhydride. *Lancet* vol. 2 (8138), 328–30.

*Arts J.H., Bloksma N., Leusink-Mvis T., Kuper F.* (2001) Respiratory irritation by benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride in Brown Norway and Wistar rats. *Inhalation Toxicology* vol. 13 (8), 719–28.

*Arts J., de Koning M., Bloksma N., Kuper C.* (2004) Respiratory allergy to trimellitic anhydride in rats: concentration-response relationships during elicitation. *Inhalation Toxicology* vol. 16 (5), 259–69.

*Barker R.D., van Tongeren M.J.A., Harris J.M., Gardiner K., Venables K.M., Newman Taylor A.J.* (1998) Risk factors for sensitization and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. *Occupational and Environmental Medicine* vol 55 (10), 684–691.

*Bernstein D.I., Roach D.E., McGrath K.G., Larsen R.S., Zeiss C.R., Patterson R.* (1983) The relationship of airborne trimellitic anhydride concentrations to trimellitic anhydride-induced symptoms and immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72 (6), 709–713.

*Bigger C.A.* i in. (1991) CHO/HGPRT mutation assay with confirmation. Final Report. Microbiological Associates, Inc. Laboratory Study Number TA039.332001 [cyt. za SIDS 2002].

*Dearman R.J.* i in. (1991) Inhalation exposure of mice to trimellitic anhydride induces both IgG and IgE anti-hapten antibody. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 95, 70–76.

*Dearman R.J.* i in. (1992) Differential ability of occupational chemical contact and respiratory allergens to cause immediate and delayed dermal hypersensitivity reactions in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 97, 315–321.

*Environmental and occupational medicine* (1992) 2nd [Red.] W.N. Rom. Little, Brown and Co., Boston, MA.

*Fawcett I.W.* i in. (1977) Asthma due to inhaled chemical agents-epoxy resin systems containing phthalic acid anhydride, trimellitic acid anhydride and triethylene tetramine. *Clinical Allergy* vol. 7 (1), 1–14.

*Grammer L.C.* i in. (1992) A cross-sectional survey of 46 employees exposed to trimellitic anhydride. *Allerg. Proc.* 13(3), 139–142.

*Grammer L.C.* i in. (1993) A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *The American Review of Respiratory Disease* vol. 148 (1), 54–7.

*Grammer L.C.* i in. (1999) A clinical and immunologic study to assess risk of TMA-induced lung disease as related to exposure. *JOEM* vol. 41(12), 1048–1051.

*Grammer L.C.* i in. (2000) Clinical and immunologic outcome of 42 individuals with trimellitic anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure. *Allergy and Asthma Proceedings. The Official Journal of Regional and State Allergy Societies* vol. 21(6), 355–9.

*Grammer L.C.* i in. (2002) Prevalence and onset of rhinitis and conjunctivitis in subjects with occupational asthma caused by trimellitic anhydride (TMA). *Journal of Occupational And Environmental Medicine/ American College of Occupational And Environmental Medicine* vol. 44 (12), 1179–81.

*Hatoum N.* i in. (1991) Primary eye irritation study of trimellitic anhydride in rabbits. IITRI Study No. 1693, Test Article No. 128H [cyt. za SIDS 2002].

*Hayes J.P.* i in. (1992a) Bronchial hyperreactivity after inhalation of trimellitic anhydride dust in guinea pigs after intradermal sensitization to the free hapten. *The American Review of Respiratory Disease* vol. 146 (5 Pt 1), 1311–4.

*Hayes J.P.* i in. (1992b) Bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea pigs sensitized with trimellitic anhydride. *The American Review of Respiratory Disease* vol. 146 (5 Pt 1), 1306–10.

Hill Top Research (1969a) Thirteen week dietary administration of trimellitic anhydride to rats. Miami, OH. S-192 [cyt. za SIDS 2002].

Hill Top Research (1969b) Dietary administration of trimellitic anhydride to dogs for 13 weeks. Miami, OH. S-260 [cyt. za SIDS 2002].

HSDB (2009) Trimellitic anhydride. Hazardous Substance Database. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service. Dept of Health and Human Services. Atlanta, GA.

IBT (1970) Ninety-day subacute oral toxicity of LM 3813 (TMA) in albino rats. Northbrook, IL: Industrial Bio-Test Laboratories. No. B7989 [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1985) Two-week inhalation toxicity study of trimellitic acid in rats. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 698, Test Article No. 228 [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1987) Dermal sensitization study of trimellitic anhydride (TMA) in guinea pigs. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1196, Test Article No. 128 [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1988a) Distribution and kinetic study of <sup>14</sup>C-trimellitic anhydride in rats. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1021, Test Article No. 422.

IITRI (1988b) Acute inhalation toxicity study of trimellitic acid in rats. Final Report. IITRI Project No. L8100, Study No. 1423, Test Article No. 228C [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1991a) Acute oral toxicity study of trimellitic anhydride in rats. Final Report. IITRI Project NO. L08100, Study No. 1699, Test Article No. 128I [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1991b) Acute dermal toxicity study of trimellitic anhydride in rabbits. Final Report. IITRI Project No. L08100, Study No. 1700, Test Article No. 128I [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1991c) Acute dermal irritancy/corrosivity study of trimellitic anhydride in rabbits. Final Report. IITRI Project No. L08100, Study No. 1694, Test Article No. 128H [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1992a) Acute inhalation toxicity study of trimellitic anhydride (TMA) in rats. Final Report. IITRI Project No. L08100, Study No. 1749, Test Article No. 128L [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1992b) Inhalation study of sex-related differences associated with the respiratory sensitization response of trimellitic anhydride (TMA): a research project. Final Report. IITRI Project No. L08100, Study No. 1537, Test Article No. 128G [cyt. za SIDS 2002].

IITRI (1993) Dermal sensitization study of trimellitic anhydride in guinea pigs using the modified Buehler method. Final Report. IITRI Project No. L08429, Study No. 1 [cyt. za SIDS, 2002].

IPCS (1992) Health and safety guide No. 71 Trimellitic Anhydride World Health Organization for the International Programme on Chemical Safety (a collaborative programme of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization), Geneva Switzerland.

*Leach C.L.* i in. (1987) The pathologic and immunologic response to inhaled trimellitic anhydride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87(1), 67–80.

*Leach C.L.* i in. (1989) Immunologic tolerance in rats during 13 weeks of inhalation exposure to trimellitic anhydride. *Fundamental and Applied Toxicology* 12, 519–529.

*Letz G.* i in. (1987) Trimellitic anhydride exposure in a 55-gallon drum manufacturing plant: clinical, immunologic, and industrial hygiene evaluation. *American Journal of Industrial Medicine* 12, 407–417.

*McGrath K.G.* i in. (1984) Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. A brief report. *Journal of Occupational Medicine* vol. 26 (9), 671–5.

*Mortelmans K.* i in. (1986) Salmonella mutagenicity Tests: II. Results from Testing of 270 Chemicals *Environ Mutagen.* 8(Suppl. 7), 1–119.

*Putnam D.L.* i in. (1991) Chromosome aberrations in chinese hamster ovary (CHO) cells. Final Report. Microbiological Associates, Inc. Laboratory Study Number TA039.337100 [cyt. za SIDS 2002].

*Pauluhn J.* i in. (2002) Respiratory hypersensitivity to trimellitic anhydride in Brown Norway rats: a comparison of endpoints. *Journal of Applied Toxicology* vol. 22 (2), 89–97.

*Pien L.C.* i in. (1988) Antibody response to trimellityl hemoglobin in trimellitic anhydride-induced lung injury. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 82 (6), 1098–103.

*Piirilä P.* i in. (1997) Allergic alveolitis following exposure to epoxy polyester powder paint containing low amounts (< 1%) of acid anhydrides. *The European Respiratory Journal* vol. 10 (4), 948–51.

*Rice D.L.* i in. (1977) Chemical pneumonitis secondary to inhalation of epoxy pipe coating. *Archives of Environmental Health* vol. 32 (4), 173–8.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 22 czerwca 2007 r. w sprawie wykazu substancji, których stosowanie jest dozwolone w procesie wytwarzania lub przetwarzania materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych, a także sposobu sprawdzania zgodności tych materiałów i wyrobów z ustalonymi limitami. DzU nr 129, poz. 904.

Rozporządzenie 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz.Urz. UE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r.).

RTECS (2009) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances [komputerowa baza danych].

*Ryan B.M.* (1988) Teratological evaluation of trimellitic anhydride (TMA) in rats and guinea pigs. Submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science in Biology in the School of Advanced Studies of Illinois Institute of Technology, Chicago, Illinois [cyt. za SIDS 2002].

*Sale S.R.* i in. (1981) Clinical and immunologic correlations in trimellitic anhydride airway syndromes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 68(3), 188–93.

*San R.H.* i in. (1991) Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames Test) with a confirmatory assay. Microbiological Associates, Inc. Laboratory Study Number TA039.501014 [cyt. za SIDS 2002].

*Schaper M.* i in. (1991) Respiratory effects of trimellitic anhydride aerosols in mice. *Arch. Toxicol.* 65(8), 671–677.

SIDS (2002) Initial Assessment report for 15th SIAM. Trimellitic anhydride and trimellitic acid. Boston, OECD, Boston, USA, 22–25.

*Tao Y.* i in. (1991) Experimental lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation on guinea pigs. *International Archives Of Allergy And Applied Immunology* vol. 96(2), 119–27.

*Witczak T.* i in. (1997) Alergicznie uwarunkowane schorzenia dróg oddechowych spowodowane zawodowym narażeniem na bezwodniki kwaśne. *Medycyna Pracy* vol. 48(6), 687–94.

*Zeiss C.R.* i in. (1977) Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 60(2), 96–103.

*Zeiss C.R.* i in. (1987) Model of immunologic lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation. Antibody response. *J. Allergy. Clin Immunol.* 79(1), 59–63.

*Zeiss C.R.* i in. (1988) A Serial Immunologic and histopathologic study of lung injury induced by trimellitic anhydride. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137(1), 191–196.

*Zeiss C.R.* i in. (1989) Lung injury induced by short-term intermittent trimellitic anhydride (TMA) inhalation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 84(2), 219–23.



*Zeiss C.R.* i in. (1990) A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). *Allergy Proc.* 11(2), 71–77.

*Zeiss C.R.* i in. (1992) A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proc.* vol. 13(4), 193–198.

*Zhang X.D.* i in. (2002) Dose-response and time course of specific IgE and IgG after single and repeated topical skin exposure to dry trimellitic anhydride powder in a Brown Norway rat model. *Allergy* vol. 57(7), 620–6.

---

ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ, SŁAWOMIR CZERCZAK

### **Benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride**

#### **A b s t r a c t**

Benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride is a white crystal solid produced by the oxidation of pseudocumene to form trimellitic acid, this being subsequently dehydrated. It is mainly used in the synthesis of plasticizers for polyvinyl chloride resins, used subsequently in the production of wire and cable coatings, car interior linings and medical equipment parts. Moreover, it is used in the production of polyester resins for water and solvent-based paints and coatings (including anticorrosive ones), and resins for the production of powder coatings. Trimellitic anhydride is also used as a binding agent for glass fibres, sand and other aggregates and as a plasticizer in materials used to store and cover food.

In 2000, the worldwide production of trimellitic anhydride was over 100 000 tonnes, including 65 000 tonnes produced in the USA. According to available data, there are two producers of trimellitic anhydride within the EU, located in the UK and Italy, and one in the USA.

As far as occupational exposure to trimellitic anhydride is concerned, the inhalation route is more significant than dermal exposure.

Results of environmental animal studies revealed that trimellitic anhydride is a chemical of relatively low toxicity, regardless of exposure length and route. Results of both epidemiological and animal studies confirm sensitizing activity of this chemical in the contact with skin and respiratory tract and partly its irritating activity to the respiratory system. EU experts have classified trimellitic anhydride as a substance irritating to the respiratory system, posing a risk of serious damage to the eyes and potentially causing sensitization by inhalation and skin contact.

In Poland there is no OEL value. Because of shortage of data suitable for establishing OEL, it has been proposed to accept the values of 0.04 mg/m<sup>3</sup> as TWA and 0.08 mg/m<sup>3</sup> as STEL, similarly to most European countries. It has been also proposed to label the substance with 'A' (sensitizer) and 'I' (irritant) letters in the Polish OEL list.