

dr DANUTA LIGOCKA
prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Izocyjanian metylu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,03 mg/m³
NDSCh: –
DSB: –
Sk – substancja wchłania się przez skórę
I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 5.06.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

Słowa kluczowe: izocyjanian metylu, działanie toksyczne, wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS).

Key words: methyl isocyanate, toxicity, establishing, MAC (TWA) value, occupational exposure limit.

Izocyjanian metylu (MIC) jest lotną, bezbarwną cieczą o ostrym, nieprzyjemnym zapachu stosowaną głównie do syntezy insektycydów i herbicydów z grupy metylokarbaminianów (np.: Carbaryl i Aldicarb), pianek poliuretanowych, tworzyw sztucznych (w formie częściowo spolimeryzowanej) oraz niektórych leków. Z uwagi na dużą reaktywność oraz lotność izocyjanian metylu nie jest transportowany do innych zakładów, lecz jest wykorzystywany w miejscu jego produkcji.

Izocyjanian metylu może powodować silne podrażnienia skóry, błon śluzowych oczu, nosa i gardła oraz układu oddechowego. Efektem krytycznym po narażeniu na izocyjanian metylu jest działanie drażniące na drogi oddechowe, skórę i oczy. U ludzi narażonych na działanie tego związku mogą występować objawy podrażnienia oczu, nosa i gardła. Stężenie 49,7 mg/m³ MIC zostało uznane przez NIOSH za wartość IDLH. Na podstawie wyników z doświadczenia na myszach wyznaczono wartość RD₅₀ równą 3,1 mg/m³ oraz wartość RD_{50TC} równą 4,5 mg/m³.

Do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia izocyjanianu metylu (NDS) proponuje się zastosowanie wartości NOAEL równej 1,4 mg/m³, którą wyznaczono na podstawie wyników otrzymanych po 10-dniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów. Uwzględniając w obliczeniach wartość RD₅₀ = 3,1 mg/m³,

* Zaproponowana wartość NDS izocyjanianu metylu została przedłożona ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia izocyjanianu metylu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38).

uzyskano również taką samą wartość NDS. Proponujemy przyjęcie wartości NDS izocyjanianu metylu wynoszącej 0,03 mg/m³. Obliczona wartość NDS jest zbliżona do przyjętej przez ACGIH oraz przez inne państwa europejskie. Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym na drogi oddechowe, oczy i skórę. Ze względu na to, że związek wywołuje efekt letalny u królika po naniesieniu na skórę, proponujemy oznakowanie tej substancji symbolem „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, a ze względu na działanie drażniące izocyjanianu metylu proponujemy oznaczenie związku symbolem „I” – substancja o działaniu drażniącym. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) izocyjanianu metylu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (HSDB 2003):

– nazwa chemiczna	izocyjanian metylu
– wzór sumaryczny	C ₂ H ₃ NO
– wzór strukturalny	CH ₃ – N = C = O
– nazwa w rejestrze CAS	methyl isocyanate
– numer w rejestrze CAS	624-83-9
– numer indeksowy	615-001-00-7
– numer WE	210-866-3
– synonimy:	ester metylowy kwasu izocyjanowego; izocyjanometan; MIC; metylokarbony- loamina.

Klasyfikacja i oznakowywanie izocyjanianu metylu są zgodne z dyrektywą Komisji Europejskiej 2004/73/WE po raz 29. dostosowującą do postępu technicznego dyrektywę Rady 67/584/EEC dotyczącą ujednoczenia prawodawstwa, regulacji i przepisów administracyjnych o klasyfikacji, opakowaniach i oznakowaniach niebezpiecznych substancji: F+; T+; R: 12-24/25-26-37/38-41-42/43-63, co oznacza: F+ – produkt skrajnie łatwo palny, T+ – produkt bardzo toksyczny, R12 – produkt skrajnie łatwo palny, R24/25 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu, R26 – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, R37/38 – działa drażniąco na drogi oddechowe i skórę, R41 – ryzyko poważnego uszkodzenia oczu, R42/43 – może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą oraz R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki.

Przepisy zawarte w dyrektywie 2004/73/WE będą implementowane do prawa poszczególnych państw członkowskich UE do dnia 31 października 2005 r.

Właściwości fizykochemiczne (HSDB 2003):

– postać	lotna, bezbarwna ciecz o ostrym, nieprzyjemnym zapachu
– masa cząsteczkowa	57,06
– temperatura wrzenia	39 °C
– temperatura topnienia	-45 °C
– temperatura zapłonu	-7,2 °C (otwarte naczynie)
– temperatura samozapłonu	-18 °C
– gęstość	d ₄ ¹⁵ = 0,96 g/cm ³

– gęstość pary nasyconej	1,42 (powietrze = 1)
– ciśnienie pary nasyconej	0,46 hPa (w temp. 20 °C); 0,8 hPa (w temp. 30 °C)
– współczynnik parowania	26,8 (octan butylu = 1)
– granica wybuchowości	5,3 ÷ 26% (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność	węglowodory oraz ich chlorowane pochodne i DMSO
– rozpuszczalność w wodzie	6,7 g/100 ml; podczas rozpuszczania w wodzie zachodzi egzotermiczna (temp. 350 °C) reakcja rozkładu
– reaktywność:	ze względu na dużą reaktywność grupy N=C=O związek jest bardzo podatny na reakcje ze związkami elektrofilowymi podczas egzotermicznej reakcji z wodą, może ulegać przemianie do cyjanowodoru; gwałtownie reaguje też ze środkami utleniającymi, kwasami, alkoholami, aminami, żelazem, cyną, cynkiem i miedzią
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm odpowiada 2,35 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,42 ppm (w temp. 25 °C, 1 013 hPa).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (HSDB 2003)

Izocyjanian metylu jest otrzymywany w reakcji *N,N*-difenylu-*N'*-mocznika lub metyloaminy z fosgenem oraz podczas ogrzewania cyjanianów metali. Produkowany jest w USA, Japonii, Niemczech, Izraelu, Korei i Tajwanie (Union Carbide, Rhone-Poulenc i DuPont).

Izocyjanian metylu jest stosowany głównie do syntezy insektycydów i herbicydów z grupy metylokarbaminianów (np. Carbaryl, Aldicarb) pianek poliuretanowych, tworzyw sztucznych (w formie częściowo spolimeryzowanej) oraz niektórych leków.

Z uwagi na dużą reaktywność oraz lotność izocyjanian metylu nie jest transportowany do innych zakładów, lecz wykorzystywany w miejscu produkcji. Pracownicy zatrudnieni przy produkcji i przetwarzaniu MIC mogą być narażeni na ten związek o stężeniu do 46 µg/m³ (obowiązująca wartość TLV-TWA ACGIH), czyli około 460 µg podczas zmiany roboczej.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Izocyjanian metylu może powodować silne podrażnienia skóry, błon śluzowych oczu, nosa i gardła oraz układu oddechowego.

U ludzi narażonych przez 1 ÷ 5 min na MIC o stężeniu 0,94 mg/m³ nie obserwowano podrażnienia oczu, nosa i gardła, a po narażeniu na związek o stężeniu 4,7 mg/m³ obserwowano objawy podrażnienia błon śluzowych górnych dróg oddechowych i spojówek; które znacznie się nasiliły po narażeniu na MIC o stężeniu 9,4 mg/m³, natomiast objawy po narażeniu na MIC o stężeniu 49,7 mg/m³ były nie do zniesienia (Kimmerle, Eben 1964). Stężenie 49,7 mg/m³ MIC przyjęto za wartość IDLH.

W innym badaniu ośmiu ochotników poddano przez 1 min narażeniu na MIC o stężeniu 4,1 mg/m³. U narażonych wystąpiło łzawienie (7/8) oraz podrażnienie błony śluzowej nosa i gardła (3/8). Objawy te ustąpiły po upływie 30 min u siedmiu osób, natomiast jedna z osób odczuwała lekkie podrażnienie oka jeszcze przez 45 min po narażeniu. Żadna z narażonych osób nie wyczuwała zapachu MIC (ACGIH 2003).

Podczas awarii, do której doszło w 1984 r. w zakładach należących do Union Carbide w Bhopalu (Indie), ucierpiało około 200 000 ludzi. Przyczyną emisji toksycznych substancji było przedostanie się wody do zbiorników z izocyjanianem metylu, co wywołało egzotermiczną reakcję, której temperatura dochodziła do 350 °C. Oszacowane stężenia MIC wynosiły $31 \div 235 \text{ mg/m}^3$, a czas narażenia wynosił $30 \div 45 \text{ min}$. Główną przyczyną zgonów osób narażonych na MIC było zatrzymanie akcji serca spowodowane ciężkim obrzękiem płuc. U zatrutych osób obserwowano obrzęk, a także skurcz oskrzeli, uszkodzenie ścian pęcherzyków płucnych oraz objawy przypominające zespół ostrego wyczerpania oddechowego dorosłych. Pierwszego dnia udzielono porad ambulatoryjnych 6000 osób, a kolejne 2000 osób przyjęto do kliniki okulistycznej szpitala w Hamidia. U osób tych stwierdzono silne łzawienie, światłowstręt, silny obrzęk powiek i owrzodzenie rogówki (Mehta i in. 1990).

Misra i in. (1987) dokonali oceny historii choroby 978 pacjentów kliniki Hamida. U 99% osób spośród 544 wystąpiła duszność, u 95% kaszel, u 46% podrażnienie gardła, 25% osób zgłosiło bóle w klatce piersiowej, a u 12% osób wystąpiło krwiotłucie. W badaniu radiologicznym przeprowadzonym w ciągu pierwszych 3 dni u 500 zatrutych osób stwierdzono: obrzęk śródmiąższowy (41%), obrzęk śródmiąższowy i pęcherzykowy (41%) oraz uszkodzenie opłucnej lub rozedmę (8%). Dwa miesiące po narażeniu przeprowadzono badania kliniczne 783 osób i u 39% osób stwierdzono zmniejszenie wentylacji płuc (u 44% kobiet i 34% mężczyzn). W biopsji płuc wykonanej po $6 \div 8$ miesiącach u trzech pacjentów stwierdzono zgrubienie ścian pęcherzyków płucnych, zwłóknienie śródmiąższowe i zarostowe zwłóknienie oskrzeli (Misra i in. 1987).

Na podstawie wyników badań okulistycznych przeprowadzonych po około 15 tygodniach u 261 osób zamieszkałych w promieniu 2 km od miejsca katastrofy oraz 106 osób zamieszkałych w odległości 8 km (grupa kontrolna) stwierdzono: zaczerwienienie oczu – u 38% osób w porównaniu do 10% w grupie kontrolnej, zmniejszenie ostrości widzenia – 19% w porównaniu do 7,5%, zmętnienie rogówki – 6,5% w porównaniu do 2%, zaćmę – 4% w porównaniu do 2,8% i ślepotę nocną – 1,5% w porównaniu do 0% w grupie kontrolnej. Natomiast po $2 \div 3$ latach przebadano 2280 pacjentów po przebytych ostrym uszkodzeniu oka i stwierdzono: chroniczne zapalenie spojówek u 15% osób, zaburzenia refrakcji widzenia u 3,5% osób, zespół suchego oka u 6,7% osób oraz trwale zmętnienie rogówki u 9% osób.

W Bhopalu zgony nie następowały w ciągu $30 \div 45$ -minutowego narażenia, lecz w różnych okresach po jego zakończeniu. Kilka zgonów nastąpiło w ciągu pierwszych kilku godzin, maksimum zgonów przypadło na 2. \div 3. dzień, a pod koniec tygodnia zostało udokumentowanych około 2500 zgonów (Varma, Guest 1993). W jedynym z raportów sugerowano, że w ciągu 10 lat zmarło 6000 osób z powodu przebytego narażenia na MIC (Lepkowski 1994).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych izocyjanianu metylu u różnych gatunków zwierząt zestawiono w tabeli 1. (HSDB 2003). Związek ten działa drażniąco na błony śluzowe

górnym dróg oddechowych, oczy i skórę, a jego duże dawki mogą być przyczyną śmierci z powodu niewydolności oddechowej.

Na podstawie wartości medialnych dawek śmiertelnych związek zaklasyfikowano jako toksyczny po podaniu drogą dożołądkową i inhalacyjną.

Wartości LD₅₀ izocyjanianu metylu po podaniu dożołądkowym dla szczura i myszy wynoszą odpowiednio 51 i 120 mg/kg. Natomiast po narażeniu drogą inhalacyjną wartości LC₅₀ dla szczura i świnki morskiej były zbliżone i wynosiły około 13 mg/m³.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych izocyjanianu metylu (HSDB 2003; ACGIH 2003)

Gatunek zwierzęcia	Droga podania	Dawka	Skutek
Szczur	dożołądkowo	51,5 mg/kg	LD ₅₀
Szczur	inhalacyjnie	14,33 mg/m ³ / 6 h	LC ₅₀
Szczur	na skórę	2780 mg/kg	LD ₅₀
Szczur	podskórnice	261 mg/kg	LD ₅₀
Mysz	dożołądkowo	120 mg/kg	LD ₅₀
Mysz	na skórę	1820 mg/kg	LD ₅₀
Mysz	podskórnice	81,9 mg/kg	LD ₅₀
Królik	na skórę	211 mg/kg	LD ₅₀
Królik	podskórnice	126 mg/kg	LD ₅₀
Świnka morska	inhalacyjnie	12,69 mg/m ³ / 6 h	LC ₅₀

MIC naniesiony na małżowinę uszną królika spowodował silne podrażnienie, obrzęk, rumień, a następnie martwicę i perforację (HSDB 2001).

Na podstawie wyników badań na myszach Swiss-Webster, które narażano inhalacyjnie na izocyjanian metylu o stężeniach 1,12 ÷ 17,86 mg/m³ przez 90 min, wyznaczono wartość RD₅₀ = 3,1 mg/m³ oraz wartość RD_{50TC} = 4,5 mg/m³ (zmniejszenie częstości oddychania o 50% po inhalacji dotchawiczej), (Ferguson i in. 1988).

Dodd i Fowler (1986) narażali szczury obu płci na MIC o stężeniach: 0; 0,35; 1,4 lub 7,3 mg/m³ przez 4 dni w ciągu 6 h/dzień w dwóch cyklach z 2 dniami przerwy. W grupie szczurów, samców i samic narażanych na związek o największym stężeniu średnie spożycie paszy po 3 i 8 dniach narażenia było znacznie mniejsze w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. W grupie samców z tej grupy obserwowano 38-procentowy wzrost poziomu hemoglobiny (p < 0,001) oraz zmniejszenie saturacji tlenem o 26% (p < 0,001); u samic takich zmian nie obserwowano. U samców obserwowano zwiększenie masy płuc (28%, p < 0,001) oraz również u samic (49%, p < 0,001). W badaniu mikroskopowym stwierdzono ropne zapalenie, martwicę nabłonka, metaplastję płaskonabłonkową i rozrost nabłonka oskrzelików. Zapalenie oskrzelików występowało u szczurów obu płci, ale przybierało cięższą postać u samców. W tabeli 2. przedstawiono rodzaje uszkodzeń układu oddechowego, które występowały w układzie oddechowym po narażeniu na MIC.

U szczurów narażanych na izocyjanian metylu o stężeniach: 0; 0,35 lub 1,4 mg/m³ nie zaobserwowano żadnych zmian w spożyciu paszy, przyroście masy ciała ani zmian masy narządów i ich morfologii w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Wyznaczona w tym doświadczeniu wartość NOAEL wynosiła 1,4 mg/m³, a wartość LOAEL – 7,3 mg/m³.

Dodatkowym doświadczeniem przeprowadzonym przez *Dodda i Fowlera* (1986) było 4-dniowe narażenie inhalacyjne szczurów na MIC o stężeniu 7,3 mg/m³. Zmiany przyrostu masy ciała, masy płuc oraz obserwowane zmiany mikroskopowe były takie same jak po narażeniu 8-dniowym. W obu doświadczeniach nie odnotowano przypadków śmierci zwierząt podczas narażenia. Kumulacyjne krzywe przeżycia zwierząt w obu doświadczeniach były takie same. Śmiertelność między 2. i 15. dniem po narażeniu wynosiła 63% u samców i 6% u samic, a w grupie zwierząt, które przeżyły śmiertelność między 16. i 43. dniem, wynosiła odpowiednio 48 i 3%. Nie odnotowano żadnego przypadku śmierci zwierząt między 44. i 85. dniem po narażeniu.

Tabela 2.

Zmiany mikroskopowe w układzie oddechowym po 8-dniowym narażeniu szczurów Fischer 344 na izocyjanian metylu

Tkanka/obserwowana zmiana	Stężenie izocyjanianu metylu, mg/m ³							
	7,3		1,4		0,35		0	
	samce	samice	samce	samice	samce	samice	samce	samice
Drogi nosowe								
Liczba obserwacji	10	10	10	10	10	10	10	10
Zapalenie śluzówki nosa	9 ^a	10 ^a	1	2	0	2	1	1
Degeneracja/martwica nabłonka	4	0	0	0	0	0	0	0
Metaplazja płaskonabłonkowa	10 ^a	10 ^a	0	0	0	0	0	0
Gardło								
Liczba obserwacji	10	10	10	10	10	10	10	10
Zapalenie tchawicy	9 ^a	6 ^a	0	0	0	0	0	0
Owrzodzenie	1	0	0	0	0	0	0	0
Metaplazja płaskonabłonkowa	10 ^a	9 ^a	0	0	0	0	0	0
Rozrost regeneracyjny	1	1	0	0	0	0	0	0
Płuca/oskrzela								
Liczba obserwacji	10	10	10	10	10	10	10	10
Zapalenie oskrzelików	10 ^a	9 ^a	0	0	0	0	0	0
Zapalenie płuc	5 ^a	7 ^a	0	0	0	0	0	0
Rozrost regeneracyjny	4	9 ^a	0	0	0	0	0	0
Rozrost tkanki łącznej podśluzówkowy lub do światła oskrzeli	0	1	0	0	0	0	0	0
Okółoskrzelowe węzły chłonne								
Liczba obserwacji	8	7	5	9	7	7	7	6
Reaktywny rozrost	5 ^a	5 ^a	0	0	0	0	0	0

^ap < 0,05.

W innym doświadczeniu (Mitsumori i in. 1987) szczury F344 i myszy B6C3F1 obu płci poddawano 4-dniowemu narażeniu inhalacyjnemu na MIC o stężeniach: 0; 2,35 lub 7 mg/m³ przez 6 h/dzień, a następnie przeprowadzano sekcje: 7., 28., 49. i 90. dnia po zakończeniu narażenia. Tylko u tych szczurów i myszy obu płci, które były narażone na MIC o stężeniu 7,3 mg/m³, obserwowano zmiany wywołane narażeniem. Zmiany w obrębie jamy nosowej szczurów i myszy miały charakter zmian regeneracyjnych i obejmowały: nabłonek węchowy, nabłonek oddechowy płuc i oskrzeli oraz nadżerki nabłonka. U myszy po 28 dniach nastąpiła całkowita regeneracja nabłonka, natomiast u szczurów nadal trwał proces regeneracji nabłonka węchowego oraz nabłonka oddechowego tchawicy. Uszkodzenie układu oddechowego dotyczyło zwłóknienia ograniczającego światło oskrzeli i oskrzelików oraz rozległych nadżerek nabłonka. U szczurów, które padły 14. dnia po narażeniu, a także u tych samców szczura, które zabijano 28. dnia, obserwowano zwłóknienie pęcherzyków płuc. Do obserwowanych często zmian u szczurów, które padły po narażeniu na MIC, należały: atrofia grasy i śledziony, zakrzepica lewego przedsionka serca i martwica komórek wątroby. Zmiany w obrębie układu oddechowego występujące u myszy miały ten sam charakter, ale ich występowanie było ograniczone do oskrzeli, a po upływie 90 dni widoczne było już tylko minimalne zwłóknienie oskrzeli. U zwierząt narażanych na MIC o stężeniu 2,35 mg/m³ nie zanotowano żadnych zmian w spożyciu paszy, przyroście masy ciała ani żadnych zmian morfologicznych i histologicznych w obrębie narządów. Wyznaczona w tym doświadczeniu wartość NOAEL izocyjanianu metylu wynosiła 2,35 mg/m³, a wartość LOAEL – 7,3 mg/m³.

W żadnym doniesieniu nie znaleziono informacji na temat narażenia trwającego dłużej niż 10 dni.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej izocyjanianu metylu.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne (HSDB 2003)

W badaniach mutagenności przeprowadzonych na *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA97, TA1535 i TA1537) S9⁺/S9⁻ nie stwierdzono działania mutagennego izocyjanianu metylu. W teście wymiany chromatyd siostrzanych w hodowanych komórkach jajników odnotowano wynik pozytywny w zakresie stężeń 0,9 ÷ 3,1 µg/ml (z aktywacją i bez aktywacji). MIC nie działał mutagennie również w testach na samcach *Drosophila melanogaster*, teście mikrojądrowym (szpik kostny myszy) oraz teście aberracji chromosomowych in vivo (szpik kostny myszy).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne (HSDB 2003)

Samice myszy narażano na izocyjanian metylu o stężeniach: 0; 2,35 lub 7 mg/m³ między 14. i 17. dniem ciąży 6 h dziennie. W grupie narażanej na MIC o największym stężeniu (7 mg/m³) obserwowano zmniejszenie średniej liczby płodów w miocie w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono efektów toksycznych u ciężarnych samic. Narażenie nieciężarnych samic na MIC o tych samych stężeniach przez 4 dni, 6 h/dziennie nie wpłynęło na ich płodność. Również narażenie w tych samych warunkach samic i samców, które następnie kojarzono, nie spowodowało różnic masy ciała, płodności oraz wielkości miotów w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej.

Varma i Guest (1993) narażali ciężarne samice myszy (8. dnia ciąży) na MIC o stężeniach: 0; 4,7; 14; 21 lub 35 mg/m³. W grupach narażanych na MIC o stężeniach 4,7 lub 14 mg/m³ obserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej noworodków, jednak bez zależności od wielkości stężenia, natomiast w grupach narażanych na związek o stężeniach 21 lub 35 mg/m³ obserwowano 75 ÷ 80-procentową śmiertelność wewnątrzmaciczną, opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększoną śmiertelność matek.

Wpływ na funkcje rozrodcze badano po jednorazowym 8-minutowym narażeniu samców szczura na MIC o stężeniu 320 mg/m³, które następnie kojarzono z samicami w 8. ÷ 14. dniu po narażeniu. Nie wykazano wpływu MIC na płodność zwierząt (HSDB 2003).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego izocyjanianu metylu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Izocyjanian metylu wchłania się przez skórę w ilościach, które powodują efekt letalny. Po narażeniu zwierząt doświadczalnych (szczury, myszy i świnki morskie) na MIC znaczone węglem ¹⁴C na grupie metylowej lub izocyjanianowej stwierdzono szybkie wchłanianie tego związku, a jego obecność we krwi oznaczano już w ciągu kilku minut po narażeniu inhalacyjnym i po podaniu drogą dożylną (HSDB 2003).

Rozmieszczenie

Badanie rozmieszczenia w organizmie izocyjanianu metylu prowadzono na samicach szczurów rasy Wistar, którym podano drogą dootrzewnową jednorazowo ¹⁴C-MIC (znaczony w fragmencie izocyjanianowym) w dawce 15 lub 30 mg/kg. Już po 30 min oznaczono wysoki poziom radioaktywnego znacznika we wszystkich tkankach; kumulację stwierdzono głównie w: mózgu, nerkach i płucach, a nie stwierdzono wiązania we krwi (*Bhattacharya i in.* 1988 za HSDB 2003).

W badaniu przeprowadzonym przez *Ferguson* i in. (1988) świnki morskie i myszy narażano przez: 1, 2 lub 6 h na 1,1 mg/m³ ¹⁴C-MIC (znaczony na grupie metylowej). Po zakończeniu narażenia stwierdzono obecność preparatu radioaktywnego we krwi żyłnej i tętniczej oraz w żółci i moczu. Jeszcze 3 dni po zakończeniu narażenia w ustroju zwierząt pozostawało 2 ÷ 7% podanej dawki izotopu; głównie w obrębie nosa i gardła.

U myszy Swiss Webster – samców i ciężarnych samic narażanych przez 6 h na ¹⁴C-MIC o stężeniu 5 mg/m³ związek wydalał się głównie z moczem oraz w mniejszym stopniu z żółcią. U samców myszy 2 h po zakończeniu narażenia najwyższy poziom radioaktywności obserwowano w: płucach, mostku, przewodzie pokarmowym, śledzionie i nerkach, a po 24 h we krwi i w płucach. Natomiast u ciężarnych samic po 2 h najwięcej radioaktywnego znacznika stwierdzono w: płucach, śledzionie i nerkach, a po 24 h w płucach, śledzionie oraz płodach (HSDB 2003).

Szczurom rasy Wistar podawano MIC znaczone węglem ^{14}C drogą dożylną w dawkach 15 lub 30 mg/kg. Po 30 min najwyższy poziom wolnego i związanego związku znaleziono w: nerkach, wątrobie, płucach i mózgu, a najniższy – w hemolizacie krwi, gdzie wiązał się on zarówno z frakcją hydantoinową, jak i globinową. Poziom związanego MIC w mózgu pozostawał niezmienny przez 10 dni obserwacji, podczas gdy z pozostałych tkanek zmniejszał się (*Bhattacharya* i in. 1988).

Metabolizm

Izocyjanian metylu może wchodzić, jak większość izocyjanianów, w reakcje z wodą oraz ze związkami zawierającymi grupy aminowe, alkoholowe i sulfhydrylowe. Z żółci szczurów narażanych na MIC wyizolowano jego wysoce reaktywny metabolit *S*-(*N*-metylokarbamino)glutation.

Głównym metabolitem wydalonym w moczu była *S*-(*N*-metylokarbamino)-*N*-acetylocysteina, która stanowiła 24,8% podanej dawki. Metabolit ten jest również wysoce reaktywny i w warunkach fizjologicznych może uwalniać związek pierwotny (*Pearson* i in. 1990).

Wiązanie z białkami metabolitów MIC *S*-(*N*-metylokarbamino)-glutationu (SMG) oraz *S*-(*N*-metylokarbamino)-*N*-acetylocysteiny (SMC) było przedmiotem badań *in vitro*, w których wyniku stwierdzono, że SMG wiąże się z białkami surowicy bydłowej proporcjonalnie do stężenia oraz czasu reakcji. Natomiast SMC podczas reakcji *in vitro* z oksytocyną tworzy jedno-, dwu- lub trójpodstawione formy z preferencją w pozycji Cys-6, Cys-1 i/lub Tyr-2 (*Pearson* i in. 1991).

Z doświadczenia przeprowadzonego przez *Bhattacharya* i in. (1988) wynika, że MIC wiąże się kowalencyjnie z białkami krwi i przechodzi w formie aktywnej do tkanek. Badanie natury tych połączeń przeprowadzone na szczurach Wistar i królikach (krzyżówka nowozelandzko-duńska), którym podano MIC w dawkach równych wartości LD_{50} , pozwoliło zidentyfikować *N*-metylokarbamylhemoglobinę (około 2%), która obecna była we wszystkich próbach pobranych od narażanych zwierząt (*Ramachandran* i in. 1988). Pomimo tworzenia połączenia z glutationem nie stanowiło to eliminacji związku z organizmu.

Wydalenie

Z doświadczenia przeprowadzonego przez *Ferguson* i in. (1988) wynika, że izocyjanian metylu wydala się głównie z moczem (około 99%) oraz w niewielkim stopniu z żółcią (około 1%). Głównym zidentyfikowanym metabolitem jest *S*-(*N*-metylokarbamino)-*N*-acetylocysteina (około 25%), (*Pearson* i in. 1991). Większość podanej dawki (około 98%) wydalila się w ciągu pierwszych 3 dni.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W doświadczeniach *Dodda* i *Fowlera* (1986) oraz *Mitsumori* (1987) zauważono efekty działania toksycznego izocyjanianu metylu z opóźnieniem.

W organizmie szczura MIC wiąże się z glutationem, tworząc *S*-(*N*-metylokarbamino)-glutation, który następnie tworzy *S*-(*N*-metylokarbamino)-*N*-acetylocysteinę. Końcowy meta-

bolit jest bardzo reaktywny i w warunkach fizjologicznych może uwalniać związek pierwotny, co prawdopodobnie jest przyczyną dużej jego toksyczności.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Samce myszy Swiss Webster, które były narażane przez 3 h na pary izocyjanianu metylu o stężeniu 94 mg/m^3 , otrzymywały 3 h przed narażeniem lub godzinę po narażeniu deksametazon, atropinę, etanol lub tiosiarczan sodowy. Dodatkową grupę stanowiły zwierzęta głodzone przez 24 lub 48 h przed rozpoczęciem narażenia. Grupę kontrolną w tym doświadczeniu stanowiły zwierzęta narażane wyłącznie na MIC. Deksametazon podany przed narażeniem oraz 24-godzinne głodzenie wywierały ochronny wpływ na myszy; procent zwierząt, które przeżyły 8 dni narażenia, wynosił odpowiednio 100 i 90% (w grupie kontrolnej 56%), które przeżyły 21 dni – 50 i 20% (w grupie kontrolnej 10%), (Varma i in. 1988).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

U ludzi narażenie $1 \div 5$ -minutowe czterech ochotników na izocyjanian metylu o stężeniu $0,94 \text{ mg/m}^3$ nie powodowało podrażnienia oczu, nosa i gardła. Po narażeniu na MIC o stężeniu $4,7 \text{ mg/m}^3$ występowały objawy podrażnienia spojówek, błon śluzowych nosa i gardła, które po narażeniu na związek o stężeniu $9,4 \text{ mg/m}^3$ znacznie się nasiliły, a po narażeniu na związek o stężeniu $49,7 \text{ mg/m}^3$ występujące objawy były nie do zniesienia (Kimmerle, Eben 1964).

U zwierząt inhalacyjne narażenie na izocyjanian metylu o stężeniu $7,3 \text{ mg/m}^3$ (4 dni przez 6 h/dzień w dwóch cyklach z 2 dniami przerwy lub 4 dni przez 6 h/dzień) spowodowało zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała, zwiększenie masy płuc, a w badaniu mikroskopowym stwierdzono odwracalne zmiany w obrębie nabłonka nosa, gardła, tchawicy i oskrzeli oraz ropne zapalenie, martwicę nabłonka, metaplastyzę płaskonabłonkową i rozrost nabłonka oskrzelików (Dodd, Flower 1986; Mitsumori i in. 1987). Obserwowano również znaczną śmiertelność u samców do 43. dnia po zakończeniu narażenia. Narażenie na MIC o stężeniach: 0; 0,35; 1,4 lub $2,6 \text{ mg/m}^3$ (Dodd, Flower 1986; Mitsumori i in. 1987) nie spowodowało żadnych zmian w spożyciu paszy, przyroście masy ciała ani zmian masy narządów i ich morfologii. Wyznaczona w doświadczeniu Dodda i Flowera (1986) wartość NOAEL wynosi $1,4 \text{ mg/m}^3$, a w badaniu Mitsumori (1987) jest równa $2,6 \text{ mg/m}^3$. W obu doświadczeniach wartość LOAEL była taka sama i wynosiła $7,3 \text{ mg/m}^3$. W doświadczeniu na myszach wyznaczono wartość RD_{50} izocyjanianu metylu równą $3,1 \text{ mg/m}^3$ oraz wartość RD_{50TC} równą $4,5 \text{ mg/m}^3$ (zmniejszenie częstości oddychania o 50% po inhalacji dotchawiczej), (Ferguson i in. 1988).

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

Istniejące wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i ich podstawy

Istniejące wartości normatywne izocyjanianu metylu w różnych państwach przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.**Wartości normatywów higienicznych izocyjanianu metylu w różnych państwach**

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³	Uwagi
Austria	0,025	–	D, Sh, I
Szwajcaria	0,025	–	
Niemcy ^a	0,024	–	
Belgia	0,047	–	
Dania	0,03	–	
Francja, Holandia	0,05	–	
Norwegia	0,015	–	
Szwecja	0,015	–	
Wielka Brytania ^b	0,02 NCO	0,07 NCO	
USA:			
– ACGIH (1967)	0,047	–	Skin
– OSHA	0,05	–	Skin
– NIOSH	0,05	–	Skin
Polska	–	–	

^a D – nie ma wystarczających dowodów, aby związek zakwalifikować do grupy związków wpływających na rozrodczość, Sh – substancje uczulające na skórę, I – substancje, które wywołują miejscowo drażniący, również alergeny dróg oddechowych. Narażenie na związek o stężeniu maksymalnym nie może trwać dłużej niż 15 min. Maksymalnie 4 razy podczas zmiany roboczej i przerwy minimum 1 h.

^b NCO – w przeliczeniu na grupę izocyjanianową.

Wartość TLV-TWA równa 0,047 mg/m³ izocyjanianu metylu (ACGIH 2003) została przyjęta na podstawie wysokiej reaktywności związku, jego działania żrącego i drażniącego błony śluzowe oraz w celu zabezpieczenia osób narażanych przed możliwym wystąpieniem reakcji alergicznych układu oddechowego. Zalecane oznaczenie, że związek wchłania się przez skórę zostało spowodowane doniesieniami o efekcie letalnym u królików po naniesieniu MIC na skórę. Ponieważ nie znaleziono dowodów, że MIC jest związkiem uczulającym nie przyjęto w ACGIH oznaczenia „SE”.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Efektem krytycznym po narażeniu na izocyjanian metylu jest działanie drażniące na drogi oddechowe, skórę i oczy. Do wyliczenia wartości NDS MIC proponuje się zastosowanie wyznaczonej w 10-dniowym doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach wartości NOAEL równej 1,4 mg/m³. Wartość NDS obliczamy za pomocą wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEL}{A \cdot B \cdot C \cdot E},$$

gdzie:

- A = 2 – różnice wrażliwości osobniczej
- B = 2 – współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe
- C = 3 – współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych

– $E = 3$ – współczynnik eksperta przyjęty ze względu na opóźnienie oraz możliwość kumulacji efektów toksycznych na układ oddechowy.

Wartość NDS otrzymamy po podstawieniu wartości do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{1,4 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 3} = 0,03 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy przyjęcie stężenia $0,03 \text{ mg/m}^3$ izocyjanianu metylu za wartość NDS. Obliczona wartość NDS jest zbliżona do wartości przyjętej przez ACGIH oraz inne państwa europejskie. Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym na drogi oddechowe, oczy i skórę.

Ze względu na to, że związek wywołuje efekt letalny u królika po naniesieniu na skórę, proponujemy oznakowanie substancji symbolem „Sk”, co oznacza, że substancja wchłania się przez skórę, a także, ze względu na działanie drażniące MIC – symbolem „I” informującym, że jest to substancja o działaniu drażniącym. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh izocyjanianu metylu, ponieważ u ludzi skutek działania drażniącego obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu $0,94 \text{ mg/m}^3$, czyli 30 razy większym od proponowanej wartości NDS. Nie ma podstaw także do ustalenia wartości DSB izocyjanianu metylu.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki. Spirometria, a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badania okresowego

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

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

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

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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, aparat ochronny oczu i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, astma oskrzelowa, choroby górnych dróg oddechowych o etiologii alergicznej, przewlekłe zanikowe lub przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, nawrotowe stany zapalne skóry o charakterze atopowego zapalenia i wyprysku kontaktowego, czynna łuszczyca oraz przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

W badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry i układu oddechowego.

Jeżeli w badaniu okresowym stwierdzi się na skórze objawy wyprysku kontaktowego, wskazana diagnostyka w kierunku alergii kontaktowej z uwzględnieniem izocyjanianów.

Ze względu na działanie uczulające nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na izocyjaniany.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2003) Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices: methyl isocyanate. Cincinnati.

Bhattacharya B.K. i in. (1988) In vivo binding of [^{14}C]-methylisocyanate to various tissue proteins. *Biochem Pharmacol.* 37, 2489-2493.

Dodd E.D., Fowler E.H. (1986) Methyl isocyanate subchronic vapor inhalation studies with Fisher 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 7, 502-522.

Ferguson J.S. i in. (1986) Sensory and pulmonary irritation with exposure to methyl isocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82, 329-335.

Ferguson J.S. i in. (1988) Uptake and distribution ^{14}C during and after exposure to [^{14}C]methyl isocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 104-117.

HSDB (2003), (komputerowa baza danych).

IUCLID (2001), (komputerowa baza danych).

Kimmerle I., Eben A. (1964) Zur Toxizität von Methylisocyanat und dessen qualitativer Bestimmung in der Luft. *Archiv. Toxikol.* 20, 235-241.

Lepkowski W. (1994) Ten years later – Bhopal. *Chemical and Engineering News.* 19 December.

Mehta P.S. i in. (1990) Bhopal Tragedy's health effects. A review of methyl isocyanate toxicity. JAMA 264,(1), 2781-2787.

Misra N.P. i in. (1990) Clinical profile of gas leak victims in acute phase after Bhopal episode. Indian J. Med. Res. 86(suppl), 11-19, 1987 (cyt. za *Mehta* i in. 1990).

Mitsumori K. i in. (1987) Four-day repeated inhalation and recovery study of methyl isocyanate in F344 rats and B6C3F1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 9(3), 480-95.

Pearson P.G. i in. (1990) Biochem. Biophys. Res. Commun. 166(1), 245-250.

Pearson P.G. i in. (1991) Chem. Res. Toxicol. 4(4), 436-444.

Ramachandran P.K. i in. (1988) J. Chromatogr. Biomed. Appl. 426(2), 239-247 (za ACGIH 2003).

Varma D.R., Guest I. (1993) He bhopal accident and methyl isocyanate toxicity. J. Toxicol. Environ Health. 40, 513-529.

DANUTA LIGOCKA, MAREK JAKUBOWSKI

Methyl isocyanate

A b s t r a c t

Methyl isocyanate is a clear, flammable liquid with a strong odor. Methyl isocyanate is used in the preparation of carbamate insecticides, polyurethanes, polymers and some pharmaceuticals.

Methyl isocyanate is a skin, ocular, and respiratory tract irritant. The RD₅₀ (respiratory dose 50) value in mice is 3.1 mg/m³.

In a 10-day inhalation study on rats the concentration 1.4 mg/m³ 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/m³.

This value is intended to minimize the potential for reported eye, upper respiratory tract and skin irritation.