

Akrylan 2-etyloheksylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

*prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9*

NDS: 35 mg/m³

NDSCh: 70 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

I – substancja o działaniu drażniącym

A – substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6.10.2009 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.10.2010 r.

Słowa kluczowe: akrylan 2-etyloheksylu, związek drażniący, czynnik uczulający, NDS.

Keywords: 2-ethylhexyl acrylate, irritating compound, sensitizer, MAC.

Streszczenie

Akrylan 2-etyloheksylu (2-EHA) jest bezbarwną cieczą o charakterystycznym, przyjemnym zapachu, stosowaną jako komponent w klejach przylepcowych i farbach lateksowych oraz jako monomer do produkcji polimerów i kopolimerów. Produkcja tego związku ma charakter wielkotonażowy.

Według danych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy w 2007 r. nie zanotowano przekroczeń wartości NDS (35 mg/m³) tego związku na stanowiskach pracy w przedsiębiorstwach objętych nadzorem Państwowej Inspekcji Sanitarnej.

U ludzi narażenie na pary akrylanu 2-etyloheksylu może powodować: kaszel, ból gardła, zmiany w błonach śluzowych i zmiany skórne. Ze względu na ostre działanie toksyczne związku na zwierzęta związek ten lokuje się poza kategoriami 1-4. W warunkach powtarzanego narażenia dermalnego akrylan 2-etyloheksylu wywoływał zmiany skórne, których częstość występowania i nasilenie zależały od wielkości dawki. W warunkach narażenia drogą oddechową na akrylan 2-etyloheksylu obserwowano podrażnienie górnych dróg oddechowych oraz

¹ Wartości NDS i NDSCh akrylanu 2-etyloheksylu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16.12.2011 r. DzU nr 274, poz. 1621.

zmiany układowe, zwłaszcza w wątrobie. Nie wykazano działania mutagennego i genotoksycznego związku. Istnieje niewystarczający dowód na podstawie wyników badań ludzi i ograniczony dowód na podstawie wyników badań zwierząt na rakotwórcze działanie akrylanu 2-etyloheksyłu. Nie ma danych dotyczących działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego akrylanu 2-etyloheksyłu. Podstawą wartości NDS akrylanu 2-etyloheksyłu są wyniki badań na szczurach narażanych podprzewlekle. Za skutki krytyczne narażenia na akrylan 2-etyloheksyłu przyjęto zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku węchowym nosa, dla których wartość NOAEL określono na poziomie 76,5 mg/m³, a także takie zmiany układowe, jak: spadek masy ciała, stężenia białka całkowitego i glukozy we krwi oraz

wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej i fosfatazy zasadowej w surowicy. W przypadku zmian układowych wartość NOAEL akrylanu 2-etyloheksyłu wynosi 229,5 mg/m³. Jeśli przyjmujemy wartość NOAEL w przypadku zmian w nabłonku węchowym nosa i odpowiednich współczynników niepewności o łącznej wartości 2, to obliczona wartość NDS akrylanu 2-etyloheksyłu będzie wynosiła 38,3 mg/m³. Zaproponowano pozostawienie dotychczasowej wartości NDS związku na poziomie 35 mg/m³ i zmniejszenie wartości NDSCh ze 100 do 70 mg/m³. Zaproponowano także oznakowanie związku literami: „I”- substancja o działaniu drażniącym oraz „A”- substancja o działaniu uczulającym.

Summary

2-Ethylhexyl acrylate (2-EHA), an ester monomer of acrylic acid, has worldwide use as a chemical intermediate in the manufacture of various polymeric materials, including adhesives and polymer dispersions. Exposure to 2-EHA is usually limited to the industrial workplace, with skin contact the major route of exposure. In the workplace, closed systems for its manufacture, transportation and use, normally limit exposure to 2-EHA.

Results of animal studies revealed that 2-EHA is a chemical of relatively low toxicity. This chemical has sensitizing activity in the contact with skin and respiratory tract. Its irritating effect to the respiratory system and skin in humans and animals were observed. 2-EHA has shown neither mutagenic and

genotoxic effects. There has been no evidence of its influence on fertility either. There is inadequate evidence in humans and limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of 2-EHA. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has categorized 2-EHA as Group 3.

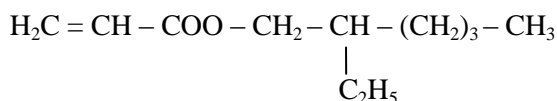
The recommended maximum admissible concentration (MAC) for 2-EHA of 35 mg/m³ is based on the NOAEL value (76,5 mg/m³) derived from 3 months experiment on rats, and relevant uncertainty factors (2). Degenerative alterations in the olfactory epithelium are the critical effects of this chemical. STEL value at 70 mg/m³ has been proposed. Moreover, “I” (irritating) and “A” (allergenic) notations are recommended.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka akrylanu 2-etyloheksyłu (2-EHA), (HSDB 2009; CHRIS 2009):

- wzór sumaryczny C₁₁H₂₀O₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna akrylan 2-etyloheksyłu
- nazwa CAS 2-propenoic acid, 2-ethylhexyl ester
- numer CAS 103-11-7
- numer EC 203-080-7

- synonimy: ester 2-etyloheksylowy kwasu akrylowego, 2-etyloheksylo-2-propenionian, akrylan 2-etyloheksanolu, ester oktylowy kwasu 2-propenowego, EHA, akrylan etyloheksylowy, akrylan oktylowy.

Akrylan 2-etyloheksyłu zakwalifikowano, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE

oraz zmieniającym rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE nr L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355, ze zm.) – jako substancję drażniącą (Xi), działającą drażniąco na układ oddechowy (R37) i na skórę (R38) oraz mogącą powodować uczulenie w przypadku kontaktu ze skórą (R43).

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozpo-

ządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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 31.12.2008, 1-1355, ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) 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		
607-107-00-7	2-ethylhexyl acrylate	203-080-7	103-11-7	STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Skin Sens. 1	H335 H315 H317	GHS07 Wng	H335 H315 H317		D

Objaśnienia:

- STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe
- narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie drażniące na drogi oddechowe
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych

- Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

GHS07



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

U w a g a D

Niektóre substancje, które są podatne na spontaniczną polimeryzację lub rozkład, są na ogół wprowadzane do obrotu w formie stabilizowanej. W tej właśnie formie są one wymienione w części 3. załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008.

Substancje takie są czasem wprowadzane do obrotu w formie niestabilizowanej. W takim przypadku dostawca wprowadzający taką substancję do obrotu musi umieścić na etykiecie nazwę substancji z następującym po niej wyrazem »niestabilizowany« (lub »niestabilizowana«).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne akrylanu 2-etyloheksyłu (2-EHA), (HSDB 2009; CHRIS 2009; MAK 2007):

- postać 2-etyloheksyloakrylan jest bezbarwną cieczą o charakterystycznym, przyjemnym zapachu
- masa cząsteczkowa 184,3
- próg zapachu 20 mg/m³
- temperatura topnienia -90 °C
- temperatura wrzenia 213,5 ÷ 218,0 °C (1013 hPa)
- gęstość względna (woda = 1) 0,87 (w temp. 20 °C)
- prężność par 19,0 Pa (w temp. 20 °C)
- gęstość par (powietrze = 1) 6,35
- temperatura zapłonu 82,0 °C (metoda tygła otwartego); 86,0 °C (metoda tygła zamkniętego)
- temperatura samozapłonu 252,0 °C
- granice stężeń wybuchowych 0,8 ÷ 6,4% obj. w powietrzu
- log K_{ow} 3,6 ÷ 4,67
- rozpuszczalność praktycznie nierozpuszczalny w wodzie (9,6 mg/l w temp. 25 °C); rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych
- reaktywność chemiczna nie reaguje z wodą oraz z kwasami i zasadami; łatwo polimeryzuje; inhibitorem polimeryzacji jest metoksyhydrochinon (13 ÷ 120 mg/kg)

lub hydrochinon (90 ÷ 120 mg/kg)

- współczynniki przeliczeniowe 1 ppm ≈ 7,65 mg/m³ i 1 mg/m³ ≈ 0,131ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Akrylan 2-etyloheksyłu (2-EHA) jest substancją syntetyczną otrzymywaną w procesie estryfikacji 2-etyloheksanolu kwasem akrylowym w reakcji katalizowanej kwasem (IARC 1999).

Akrylan 2-etyloheksyłu jest stosowany głównie jako monomer do produkcji polimerów i kopolimerów, które są następnie przetwarzane w wodne dyspersje polimerowe. Polimery i polimerowe dyspersje są stosowane do klejów i jako lepiszcze do farb. Ponadto są stosowane w klejach przyklepcowych, w farbach lateksowych i powłokach papierniczych oraz do wykończania materiałów włókienniczych (IARC 1999). Procentowe zużycie akrylanu 2-etyloheksyłu przedstawia się następująco: powlekanie (45%), materiały włókiennicze i wykończanie skór (16%), wykończanie papieru (9%), powlekanie papieru (9%), produkcja klejów (8%), synteza poliakrylanów (6%), włókna akrylowe (5%) i inne zastosowania (2%), (HSDB 2009).

Produkcja akrylanu 2-etyloheksyłu ma charakter wielkotonażowy. W 1985 r. produkcja ta wynosiła 36 020 t w USA, 50 000 t w Europie Zachodniej, a także 29 000 t w Japonii (HSDB 2009).

Narażenie zawodowe na akrylan 2-etyloheksyłu występuje podczas jego produkcji i stosowania. W Polsce w 2007 r. nie zanotowano narażenia na akrylan 2-etyloheksyłu powyżej wartości NDS, czyli 35 mg/m³.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Pożłknięcie akrylanów powodowało ostre zatrucie przejawiające się: zapaścią, ciężkimi zaburzeniami oddechowymi i pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego (Patty's... 1982).

Narażenie na pary akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) drogą oddechową może prowadzić do kaszlu i/lub bólu gardła oraz zaczerwienienia i/lub bólu skóry i oczu (IPCS 1996). Narażenie to może również powodować senność i drgawki.

Ciekły akrylan 2-etyloheksylu działa drażniąco na oczy i skórę (Lewis 1996; Patty's... 2001; CHRIS 2009).

Opisano również alergiczne zapalenie skóry w wyniku bezpośredniego kontaktu z akrylanem

2-etyloheksylu odpowiednio u 1/6 osób (Daecke i in. 1994) oraz u jednej osoby (Torchia i in. 2008).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat przewlekłego zatrucia akrylanem 2-etyloheksylu.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wyników badań epidemiologicznych dotyczących negatywnych skutków zdrowotnych u pracowników narażonych na akrylan 2-etyloheksylu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych akrylanu 2-etyloheksylu u różnych gatunków zwierząt poddanych narażeniu w różny sposób zamieszczono w tabeli 2. Zgodnie z kryteriami

klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin akrylan 2-etyloheksylu znajduje się poza kategoriami 1-4 (Rozporządzenie Parlamentu... 2008).

Tabela 2.

Medialne dawki i stężenia akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) u różnych gatunków zwierząt narażanych w różny sposób (Lewis 1996; IUCLID 2000; HSDB 2009)

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Wartość LD ₅₀ , mg/kg	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³
Mysz	dożołądkowo	4400	7713 (30 min)
	dootrzewnowo inhalacyjnie	1326	
Szczur	dożołądkowo	5785	
	dootrzewnowo	1670	
Świnka morska	na skórę	>8870	
Królik	dożołądkowo	>3548	
	na skórę	8480	
Kot	dożołądkowo	1774	

U szczurów (grupy liczące po 2 samce i 2 samice) narażanych przez 13 dni na akrylan 2-etyloheksylu o stężeniach 382,5 lub 994,5 mg/m³ (para nasycona) przez 6 h dziennie nie stwierdzono żadnych zmian w: moczu, badaniu histopatologicznym narządów wewnętrznych i we krwi obwodowej. Jedynie u zwierząt narażonych na związek o największym stężeniu (994,5 mg/m³) obserwowano: zmniejszenie masy ciała, senność i trudności w oddychaniu (Gage 1970).

Na podstawie wyników badań na świnkach morskich nie wykazano działania uczulającego akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach: 0,1; 0,25 lub 0,5%, natomiast stwierdzono bardzo słabe działanie uczulające po narażeniu na ten związek o stężeniach: 1 i 5% (Parker, Turk 1983). W innym doświadczeniu, przeprowadzonym również na świnkach morskich, zastosowano kompletny adjuwant Freund'a i wykazano działanie uczulające akrylanu 2-etyloheksylu. Stwierdzono ponadto reakcje krzyżowe akrylanu 2-etyloheksylu z innymi akrylanami: etylu, n-butylu i heksylu (Waegemaekers, Van der Walle 1983).

Toksyczność przewlekła

Powtarzane narażenie na akrylan 2-etyloheksylu (2-EHA) o dużym stężeniu (wartości stężeń nie podano) prowadziło do: przekrwienia płuc, krwotoków, przyćmienia mięszonego oraz zmian względnej masy wątroby i nerek (Patty's... 2001).

Źródłowe dane na temat toksyczności przewlekłej akrylanu 2-etyloheksylu pochodzą z wyników badań nad rakotwórczym działaniem związku po podaniu go na skórę. U myszy samców szczepu C3H/HeJ, otrzymujących na skórę grzbietu akrylan 2-etyloheksylu w ilości około 20 mg/mysz, 3 razy w tygodniu przez całe życie, stwierdzono wyraźnie częstsze występowanie zapalenia nerek (68% przypadków) w 11. miesiącu narażenia niż w grupie kontrolnej otrzymującej miejscowo aceton (15% przypadków). Liczba zwierząt badanych wynosiła po 33 myszy w grupie (DePass i in. 1985).

U myszy samców NMRI (40 zwierząt w grupie), które otrzymywały akrylan 2-etyloheksylu w roztworze acetonowym w dawkach: 5,4; 10,8 lub 21,6 mg lub sam aceton (grupa kontrolna) na skórę grzbietu 3 razy w tygodniu przez 2 lata, nie obserwowano zmian nowotworowych. Pod koniec doświadczenia przeżycie myszy w grupach narażonych wynosiło 13 ÷ 31%, podczas gdy w grupie kontrolnej, która otrzymywała tylko aceton – 19%. Ogniskowe lub wielogniskowe uszkodzenia skóry w miejscu podania acetonu lub akrylanu 2-etyloheksylu w roztworze acetonowym obejmowały: rogowacenie, rozrost (akantoza), nacieki limfocytarne, wzrost liczby makrofagów i zwłóknienie skóry właściwej. Zmiany te obserwowano w badaniu histopatologicznym skóry. Częstość występowania rogowacenia w grupie kontrolnej i kolejnych grupach narażonych na akrylan 2-etyloheksylu wynosiła odpowiednio: 6/41, 30/40, 35/39 i 36/39. Zmiany rozrostowe obserwowano u: 4/41, 33/40, 28/39 i 32/39 myszy, podczas gdy owrzodzenia u: 2/41, 7/40, 10/39 i 12/39 myszy (Mellert i in. 1994).

Białe myszy narażano na pary akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach 10 lub 103 mg/m³ przez 4,5 miesiąca (nie podano czasu dziennego narażenia). Tylko po narażeniu zwierząt na związek o większym stężeniu obserwowano: niewielkie, patologiczne zmiany odwracalne w płucach, sercu i mózgu w postaci rozszerzonych naczyń włosowatych, podrażnienia błony śluzowej oskrzeli, zaburzeń czynnościowych OUN, wyrażonych upośledzeniem orientacji i spontanicznej aktywności ruchowej, wzrostem liczby eozynofiliów we krwi obwodowej, podwyższeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, obniżoną aktywnością katalazy we krwi i upośledzoną diurezą (Łomonova i in. 1982).

Szczury Wistar obojga płci, po 10 zwierząt w grupie, narażano przez 3 miesiące na pary akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach: 0; 76,5; 229,5 lub 765 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. U narażonych zwierząt nie stwierdzono żadnych specyficznych zmian histopatologicznych. Technika mikroskopii elektronowej

nie wykazano proliferacji peroksyosomów. W grupach narażonych na akrylan 2-etyloheksylu o stężeniach 229,5 lub 765 mg/m³ obserwowano zwyrodnienie nabłonka węchowego w przedniej części jamy nosowej od minimalnego do słabego nasilenia odpowiednio u od 4/10 do 10/10 myszy obu płci. U pojedynczych szczerów, niezależnie od płci, narażonych na akrylan 2-etyloheksylu o największym stężeniu (765 mg/m³), zmiany te były średnio nasilone (u 1/10 samca i 1/10 samicy). U samic nara-

żonych na akrylan 2-etyloheksylu o stężeniu 765 mg/m³ obserwowano: zmniejszenie masy ciała, spadek stężenia białka całkowitego i glukozy oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) i fosfatazy alkalicznej (AP) w surowicy krwi wskazujące na zaburzenia funkcji wątroby. Wartość NOAEL obserwowanych zmian w układzie oddechowym określono na poziomie 76,5 mg/m³, podczas gdy dla pozostałych zaburzeń układowych na poziomie 229,5 mg/m³ (BASF AG 1989).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W testach bakteryjnych na *Salmonella* Typhimurium: TA100, TA1535, TA1537 i TA98 z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej (frakcja S9 wątroby szczura lub chomika po indukcji Aroclorem 1254) nie wykazano działania mutagennego akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) po dawkach do 10 mg/płytkę (Scrihner, O'Neill 1979; Zeiger i in. 1985).

Słabe działanie mutagenne akrylanu 2-etyloheksylu obserwowano na komórkach chłoniaka myszy L5178Y(TK+/-) w warunkach in vitro, w postaci 2,2- ÷ 4,6-krotnego wzrostu liczby rewertantów po aktywacji metabolicznej badanego związku (Cifone, Myhr 1984). Natomiast nie wykazano genotoksycznego działania akrylanu 2-etyloheksylu na komórkach L5178Y chłoniaka myszy w warunkach in vitro bez aktywacji metabolicznej (Dearfield i in. 1989) oraz mutagennego działania tego związku na komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), wyrażonego mutacjami na locus *hprt* (Moore i in. 1991). Nie obserwowano również klastrogeennego działania akrylanu 2-etyloheksylu w postaci aberracji chromosomowych u muszy CD1 po jednorazowym podaniu *per os* dawki 500 mg/kg związku lub po podawaniu tej samej dawki przez 5 kolejnych dni (Sames i in. 1984).

Na podstawie przytoczonych wyników badań można przyjąć, że akrylan 2-etyloheksylu nie działa mutagennie i genotoksycznie.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rakotwórczego działania akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) u ludzi.

Działanie rakotwórcze akrylanu 2-etyloheksylu oceniono w trzech niezależnych doświadczeniach po podaniu związku na skórę zwierząt. Grupie 40 myszy samców szczepu C3H/HeJ podawano na skórę grzbietu dawkę 20 mg acetonowego roztworu badanego związku o stężeniu 75-procentowym w/v 3 razy w tygodniu przez całe życie. Dawka ta nie powodowała podrażnienia skóry ani spadku masy ciała myszy. W grupie kontrolnej myszy otrzymywały dawkę 13 mg acetonu. W grupie referencyjnej (kontrola pozytywna) myszom podawano naskórnice 0,2-procentowy acetonowy roztwór 3-metylocholantrenu (3-MC) w dawce 0,03 mg/mysz. U myszy narażonych na akrylan 2-etyloheksylu stwierdzono: 2 przypadki raka płaskokomórkowego i 4 przypadki brodawczaka płaskokomórkowego skóry. Czas latencji tych nowotworów wynosił 11 miesięcy. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów skóry, podczas gdy w grupie referencyjnej wykazano obecność raka skóry u 34/40 myszy i brodawczaka u 1/40 myszy. Liczba myszy narażonych na akrylan 2-etyloheksylu, które przeżyły odpowiednio: rok, 1,5 roku i 2 lata doświadczenia, wynosiła: 30, 15 i 0 osobników (DePass i in. 1985).

W innym doświadczeniu na skórę grzbietu myszy samców C3H/HeJ (80 zwierząt w grupie) podawano acetonowe roztwory akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach: 2,5; 21 lub 86,5% w/v o objętości 25 μ l trzy razy w tygodniu przez całe życie. W dodatkowej grupie myszom podawano roztwór badanego związku o stężeniu 43-procentowym przez 24 tygodnie, a następnie obserwowano je do końca życia. We wszystkich grupach myszy, które narażano przez całe życie, występowały objawy podrażnienia skóry (łuszczenie się naskórka, strupy, nadmierne rogowacenie i rozrost), które u zwierząt narażonych tylko przez 24 tygodnie cofały się całkowicie. Również u myszy narażonych na akrylan 2-etyloheksylu o najmniejszym stężeniu (2,5% w/v) zmiany te były odwracalne w 11. tygodniu doświadczenia. Jedynie w grupach myszy narażonych na badany związek o stężeniu 86,5- i 21-procentowym w/v obserwowano zmiany nowotworowe skóry w postaci: brodawczaków, raków i czerniaków. Częstość występowania tych zmian nie zależała od wielkości dawki akrylanu 2-etyloheksylu. W grupie kontrolnej i w pozostałych grupach doświadczalnych (2,5 i 43% w/v) nie obserwowano nowotworów skóry (Wenzel-Hartung i in. 1989).

W dwuletnim badaniu akrylan 2-etyloheksylu podawano na skórę grzbietu myszy samców szczepu NMRI w postaci acetonowych roztworów o stężeniach: 21,5; 43 lub 85-procentowych w/v w ilości 25 μ l/mysz 3 razy w tygodniu. Grupa kontrolna otrzymywała sam aceton, podczas gdy w grupie referencyjnej (kontrola pozytywna) podawano 0,015-procentowy w/v acetonowy roztwór benzo[a]pirenu (B[a]P) w taki sam sposób jak w grupach badanych. Każda grupa liczyła po 80 myszy. Po 7 miesiącach narażenia u 50% zwierząt w każdej grupie przerywano narażenie na okres 2 miesiące, a następnie podawano im przez 20 tygodni octan 12-O-tetradekanoiloforbolu-13 (TPA) jako promotor kancerogenezy. Następnie prowadzono

obserwacje zwierząt do zakończenia doświadczenia. Pozostałe myszy (50%) były narażane odpowiednio na: akrylan 2-etyloheksylu, aceton lub B[a]P przez 17 miesięcy. We wszystkich grupach zwierząt narażonych na akrylan 2-etyloheksylu obserwowano zmiany skórne w miejscu podawania tego związku w postaci: rogowacenia naskórka, hiperplazji oraz powstawania strupów i owrzodzeń. U myszy narażonych na sam B[a]P lub B[a]P i TPA stwierdzono raka płaskokomórkowego skóry odpowiednio u 79 i 67% zwierząt. U myszy w grupie kontrolnej lub w grupie narażonej na sam akrylan 2-etyloheksylu nie obserwowano nowotworów skóry. W trzech podgrupach myszy narażonych najpierw na akrylan 2-etyloheksylu, a następnie na TPA, stwierdzono po jednym przypadku brodawczaka płaskokomórkowego skóry (Meller i in. 1994).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że istnieje niewystarczający dowód u ludzi oraz ograniczony dowód u zwierząt doświadczalnych na rakotwórcze działanie 2-etyloheksylu dlatego zaklasyfikowała ten związek do grupy 3, czyli do grupy substancji niezaklasyfikowanych jako ludzki kancerogen (IARC 1994).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Toksyczność rozwojową akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) oceniono u szczurów Sprague-Dawley, które narażano na pary związku o stężeniach: 380; 560 lub 750 mg/m³ przez 6 h dziennie między 6. a 20. dniem ciąży. W badaniu tym nie wykazano embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego działania badanego związku. Nie stwierdzono również toksycznego działania akrylanu 2-etyloheksylu na organizm matki (Saillenfait i in. 1999).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Akrylan 2-etyloheksylu (2-EHA) wchłania się do organizmu w drogach oddechowych, przez skórę i z przewodu pokarmowego. W dostępnym piśmiennictwie nie ma ilościowych danych na ten temat.

Rozmieszczenie

Po dootrzewnowym podaniu radioaktywnego akrylanu 2-etyloheksylu [2,3-¹⁴C]-2-EHA w dawce jednorazowej (100 mg/kg) największą ilość znacznika wykazano w: wątrobie, nerkach, osoczu, płucach, śledzionie, mózgu i nerwie kulszowym. Największą, łączną radioaktywność, wykazano 3 h po podaniu związku (odpowiadającą 6,5% dawki), a najmniejszą – 72 h (1,07% dawki), (*Sapota* 1988).

Po dożylnym lub dootrzewnowym podaniu [¹⁴C]-2-EHA w jednorazowej dawce 10 mg/kg, największą radioaktywność stwierdzono w: nerkach, wątrobie, śledzionie, płucach, mózgu i grasicy w pierwszej godzinie doświadczenia. W późniejszym czasie (2 ÷ 24 h) ilość znacznika malała, ale w wątrobie była większa niż w nerkach. W pierwszej godzinie doświadczenia po dożylnym lub dootrzewnowym podaniu znacznika jego ilości były największe w tkance tłuszczowej i wynosiły odpowiednio: 46,9 i 62,6% dawki. W tym samym czasie ilości rozpuszczalnych w wodzie metabolitów były największe w nerkach i wątrobie (*Gut* i in. 1988).

Metabolizm

Akrylan 2-etyloheksylu ulega prawdopodobnie, podobnie jak inne akrylany, hydrolizie do kwasu akrylowego i 2-etyloheksanolu przy udziale karboksyesterazy (*Delbressine* i in. 1981). Drugi tor metaboliczny polega na sprzęganiu akrylanu 2-etyloheksylu ze zredukowanym glutationem przy udziale S-alkenotransferazy oraz na przemianie powstałego konjugatu do odpowiedniego kwasu merkapturowego (*Silver* i in. 1981; *Delbressine* i in. 1981).

Powstawanie znacznych ilości ditlenku węgla (CO₂) podczas metabolizmu akrylanu 2-etyloheksylu wskazuje na możliwość utleniania 2-etyloheksanolu do odpowiedniego kwasu karboksylowego, który może być metabolizowany na drodze β-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Na podstawie wyników badań zwrócono uwagę na metabolizm [¹⁴C]-2-etyloheksanolu, potencjalnego metabolitu akrylanu 2-etyloheksylu. Stwierdzono, że po dożołądkowym lub naskórnym podaniu tego związku obserwowano w moczu glukuronidy produktów jego utleniania, a mianowicie: kwasu 2-etyloadypinowego, kwasu 2-etyloheksanowego, kwasu 5-hydrokso-2-etyloheksanowego i kwasu 6-hydrokso-2-etyloheksanowego (*Deisinger* i in. 1994).

Wydalanie

Eliminacja znacznika izotopowego z krwi samców szczurów Wistar, po dożylnym (i.v.) lub dootrzewnowym (i.p.) podaniu dawki 10 mg/kg radioaktywnego akrylanu 2-etyloheksylu ([¹⁴C]-2-EHA) miała przebieg dwufazowy. Czas biologicznego półtrwania (t_{1/2}) dla szybkiej fazy u 4-miesięcznych szczurów wynosił odpowiednio: 30 (i.v.) i 60 (i.p.) min., podczas gdy u szczurów 7-miesięcznych odpowiednio: 115 i 130 min. Dla wolnej fazy eliminacji wartości t_{1/2} wynosiły odpowiednio: 5 i 6 h oraz 14 i 14 h. Eliminacja radioaktywności z tkanek była podobna jak z krwi. Ponad 50% dawki znacznika było wydalone w postaci ditlenku węgla z powietrzem wydechowym. Związek macierzysty był wydalany przez płuca w niewielkich ilościach, tj. 0,05% po podaniu dożylnym i 0,3% po podaniu dootrzewnowym w przeliczeniu na dawkę. Wydalenie znacznika z moczem w pierwszych 24 h po podaniu [¹⁴C]-2-EHA stanowiło 7% (i.p.) i 14% (i.v.) dawki. Około 2% dawki związku macierzystego wydalonej z moczem stanowiły tioetery. Wydalenie to było największe w pierwszej dobie po podaniu i malało ze wzrostem dawki badanego związku. Wskazuje

to na możliwość hamowania aktywności enzymów biotransformujących przez związek macierzysty (Gut i in. 1988).

W innym badaniu stwierdzono, że ponad 50% znacznika akrylanu 2-etyloheksylu wydalana się z powietrzem wydechowym, natomiast 10 ÷ 50% z moczem (Sapota 1988).

Ponadto wykazano, że [¹⁴C]-2-EHA jest wydalany z żółcią w ilości 2,2% dawki/dobę, przy czym 83% tej ilości jest wydalana w pierwszych 3 h po podaniu (Cikrt i in. 1986).

Przytoczone dane z piśmiennictwa wskazują, że akrylan 2-etyloheksylu po podaniu do organizmu jest szybko metabolizowany i wydany przez: płuca, nerki i przewód pokarmowy. Należy jednak pamiętać, że badania toksykokinetyczne akrylanu 2-etyloheksylu prowadzono po jego podaniu drogą dożylną lub dootrzewnową, co odbiega od modelu narażenia ludzi w przemyśle drogą oddechową i skórą.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

U samców szczura Wistar wykazano, że akrylan 2-etyloheksylu (2-EHA), podobnie jak inne akrylany (akrylonitryl, akrylan metylu, akrylan etylu, akrylan *n*-butylu), bezpośrednio ulega sprzężaniu z glutationem, co prowadzi do spadku poziomu niebiałkowych grup tiolowych (NPSH) w tkankach i wzrostu wydalania tioteterów w moczu, zależnego od wielkości narażenia. Największy spadek poziomów NPSH obserwowano w wątrobie, mniejszy we krwi, zaś umiarkowany w mózgu i płucach. Ponadto wykazano wykładniczą zależność między stę-

żeniem NPSH w tkankach i wielkością narażenia, wyrażoną stężeniem akrylanu 2-etyloheksylu w powietrzu. Akrylan 2-etyloheksylu słabiej obniżał poziomy NPSH niż akrylonitryl, natomiast silniej od pozostałych akrylanów. Powinowactwo chemiczne akrylanu 2-etyloheksylu do glutationu było słabiej zaznaczone w porównaniu z pozostałymi akrylanami. W przeciwieństwie do kwasu akrylowego, wszystkie akrylany indukowały hipoglikemię (Vodička i in. 1990).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących łącznego działania akrylanu

2-etyloheksylu (2-EHA) z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat zależności między skutkami działania akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) i wielkością narażenia są nieliczne.

Białe myszy (nie podano płci) narażano na parę akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach 10 lub 103 mg/m³ przez 4,5 miesiąca (nie podano czasu dziennego i tygodniowego narażenia). Tylko po narażeniu na związek o większym stężeniu obserwowano odwracalne zmiany w: płucach, sercu i mózgu, w postaci: rozszerzonych naczyń włosowatych, podrażnienia błony śluzowej oskrzeli, zaburzeń ze strony OUN

wyrażonych upośledzeniem orientacji i spontanicznej aktywności ruchowej. Ponadto obserwowano: wzrost liczby eozynofili we krwi obwodowej, podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, zmniejszoną aktywność katalazy we krwi i upośledzoną diurezę (Łomonova i in. 1982).

Szczury Wistar, obojga płci, po 10 zwierząt w grupie narażano przez 3 miesiące na parę akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach: 0; 76,5; 229,5 lub 765 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Gdy stężenie badanego związku

było najmniejsze ($76,5 \text{ mg/m}^3$), nie stwierdzono u zwierząt żadnych zmian patologicznych. Po narażeniu na związek o większych stężeniach obserwowano zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku węchowym nosa, których nasilenie i liczba zwierząt, u których występowały te zmiany, narastały wraz ze wzrostem stężenia. Stężenie akrylanu 2-etyloheksylu wynoszące $76,5 \text{ mg/m}^3$ przyjęto za wartość NOAEC (NOAEL) dla tego rodzaju skutków. Po narażeniu na związek o największym stężeniu obserwowano ponadto zmiany układowe wyrażo-

ne podwyższonymi aktywnościami aminotransferazy asparaginowej (AST) i fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz spadkiem stężenia białka całkowitego i glukozy we krwi. W przypadku skutków układowych przyjęto stężenie $229,5 \text{ mg/m}^3$ akrylanu 2-etyloheksylu za wartość NOAEL (BASF AG 1989).

W piśmiennictwie istnieją także doniesienia o zmianach skórnych powstałych po narażeniu na akrylan 2-etyloheksylu, wykazujących zależność typu dawka-skutek (Mellert i in. 1994).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

Istniejące wartości NDS

W Polsce przyjęto wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) odpowiednio na poziomie 35 i 100 mg/m^3 . W innych państwach, z wyjątkiem Niemiec, tych wartości nie ustalono.

W Niemczech przyjęto w 2006 r. wartość MAK na poziomie 38 mg/m^3 . Podstawą tej wartości były wyniki badań przeprowadzonych na szczurach, które narażano na pary akrylanu 2-etyloheksylu o stężeniach $0 \div 765 \text{ mg/m}^3$ przez 3 miesiące (MAK 2007). Punktem wyjścia do ustalenia wartości MAK były zmiany w nabłonku węchowym nosa oraz zmiany układowe, zwłaszcza w wątrobie.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą wartości NDS akrylanu 2-etyloheksylu (2-EHA) są wyniki badań przeprowadzonych na szczurach obojga płci, które narażano przez 3 miesiące na pary tego związku o stężeniach: 0 ; $76,5$; $229,5$ lub 765 mg/m^3 . Krytycznymi skutkami narażenia były zmiany zwyrodnieniowe nabłonka węchowego nosa, dla

których określono wartość NOAEL na poziomie $76,5 \text{ mg/m}^3$. Drugim rodzajem zmian patologicznych określanymi jako zaburzenia układowe było zmniejszenie masy ciała, stężenia białka całkowitego i glukozy we krwi oraz podwyższone aktywności AST i AP w surowicy. W przypadku zmian układowych wartość NOAEL dla akrylanu 2-etyloheksylu przyjęto na poziomie $229,5 \text{ mg/m}^3$ (BASF AG 1989).

W obliczeniach wartości NDS akrylanu 2-etyloheksylu przyjęto zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku węchowym nosa za skutek krytyczny i określono wartość NOAEL na poziomie $76,5 \text{ mg/m}^3$, ustalając następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$ – różnice wrażliwości osobniczej
- $B = 0,5$ – różnice międzygatunkowe (szczury są bardziej wrażliwe niż ludzie na działanie drażniące związku)
- $C = 2$ – przejście z badań podprzewlekłych do badań przewlekłych (narażenie trwało 3 miesiące),
- $D = 1$ – przyjęcie wartości NOAEL
- $E = 1$ – współczynnik modyfikujący.

Wartość NDS akrylanu 2-etyloheksylu obliczono po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E$$

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= 76,5 \text{ mg/m}^3/2 \cdot 0,5 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \\ \text{NDS} &= 76,5 \text{ mg/m}^3/2 \\ \text{NDS} &= 38,3 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

W związku z przedstawionymi obliczeniami zaproponowano pozostawienie dotychczasowej wartości NDS akrylanu 2-etyloheksylu na po-

ziomie 35 mg/m^3 oraz zmniejszenie wartości NDSC_h ze 100 do 70 mg/m^3 . Ponadto podkreślono konieczność oznakowania akrylanu 2-etyloheksylu literami: „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz „A” (substancja o działaniu uczulającym).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA 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: górne drogi oddechowe, spojówki, skórę i wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, spojówki, skórę i wątrobę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP).

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: górne drogi oddechowe, spojówki, skórę i wątrobę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT, GGTP).

Narządy (układy) krytyczne

Błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, skóra, wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe zanikowe i przerostowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, a także 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 drażniące na układ oddechowy, należy uwzględnić w badaniu podmiotowym wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

PIŚMIENNICTWO

- BASF AG (1989) Bericht – Inhalationstoxizität von 2-Ethylhexylacrylat als Dampf an Ratten (3-Monate Versuch), Projekt-Nr. 50I081/8502, Abteilung Toxikologie, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht. [cyt. za MAK 2007].
- CHRIS, Chemical Hazard Response Information System (2009). 2-Ethylhexylacrylate [http://csi.micromedex.com/assm.asp?CHEAI].
- Cikrt M., Vodička P., Sapota A., Gut I., Stiborová A., Kopecký J. (1986) Biliary excretion and organ distribution of ¹⁴C radioactivity after ¹⁴C-2-ethylhexyl acrylate administration in rats. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. 30(4), 365–370.
- Cifone M.A., Myhr B.C. (1984) Mutagenicity evaluation of 2-ethylhexyl acrylate in the mouse lymphoma forward mutation assay. Report 81RC-152, Toxicology Department, Rohm and Haas Company, Spring House, Pennsylvania [cyt. za Lewis 1996].
- Daecke C., Schaller J., Goos M. (1994) Acrylates as potent allergens in occupational and domestic exposures. Contact Dermat. 30, 190–191.
- Dearfield K.L., Millis C.S., Harrington-Brock K., Doerr C.L., Moore M.M. (1989) Analysis of the genotoxicity of nine acrylate/methacrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. Mutagenesis 4(5), 381–393.
- Deisinger P.J., Boatman R.J., Guest D. (1994) Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to the female Fischer 344 rat. Xenobiotica 24(5), 429–440.
- DePass L.R., Maronpot R.R., Weil C.S. (1985) Dermal oncogenicity bioassays of monofunctional and multifunctional acrylates and acrylate-based oligomers. J. Toxicol. Environ. Health 16, 55–60.
- Delbressine L.P.C., Seutter-Berlage F., Seutter E. (1981) Identification of urinary mercapturic acids formed from acrylate, methacrylate and crotonate in the rat. Xenobiotica 11, 241–247.
- Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. Br. Ind. Med. 27, 1–18.
- Gut I., Vodička P., Cikrt M., Sapota A., Kavan I. (1988) Distribution and elimination of (¹⁴C)-2-ethylhexyl acrylate radioactivity in rats. Arch. Toxicol. 62, 346–350.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2009). 2-Ethylhexyl acrylate. [http://csi.micromedex.com/assm.asp?HS1121].
- IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (1994). Vol. 60. Some Industrial Chemicals. 2-Ethylhexyl acrylate. Lyon, 475.
- IPCS, CEC, International Programme on Chemical Safety (2003) International Chemical Safety Card on 2-Ethylhexyl acrylate. March 1996 [http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics 0478.htm] as of October 21.
- IUCLID Dataset (2003) 2-Ethylhexyl acrylate 103-11-7 (2000 CD-ROM edition) [http://ecb.jrc.it/esis/esis.php] as of November 4.
- Lewis R.J. (1996) Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed., vol. 1-3. New York, Van Nostrand Reinhold 59.
- Lomonowa G.V. (1982) Materiály k obosnovaniju PDK 2-etilgeksilakrilata v vozduhu rabočeji zony. Gig. Truda 9, 52–54.
20. MAK (2007) 2-Ethylhexylacrylat. MAK, 42. Lieferung.
- Mellert W., Kühborth B., Gemhardt C., Munk R. (1994) 2-Year carcinogenicity study in the male NMRI mouse with 2-ethylhexyl acrylate by epicutaneous administration. Food Chem. Toxicol. 32(3), 233–237.
- Moore M.M., Parker L., Huston J., Harrington-Brock K., Dearfield K.L. (1991) Comparison of mutagenicity results for nine compounds evaluated at the *hprt* locus in the standard and suspension CHO assays. Mutagenesis 6(1), 77–85.
- Parker D., Turk J.L. (1983) Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. Contact Dermat. 9, 55–60.

- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (1981-1982) [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. Vol. 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. John & Wiley Sons. New York, p. 2292.
- Patty's toxicology (2001) [Red.] E. Bingham, B. Cohns, C.H. Powell. Vol. 1-9, 5th ed. John Wiley & Sons. New York, V6, 599, 618.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008. Dz.Urz. UE nr L 353.
- Saillenfait A.M., Bonnet P., Gallissot F., Protois J.C., Peltier A., Fabriès J.F. (1999) Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 48, 240–254.
- Sames J.L., McLeod P.L., McCarthy K.L. (1984) 2-Ethylhexyl acrylate in vivo cytogenetic study in mice. Report Number 82 R-085. Rohm and Haas, Philadelphia, PA [cyt. za Mellert i in. 1994].
- Sapota A. (1988) The disposition of [2,3-¹⁴C]-methyl and 2,3-¹⁴C]-2-ethylhexyl acrylate in male wistar albino rats. *Arch. Toxicol.* 62, 181–184.
- Scrihner H.E., O'Neill P.J. (1979) 2-Ethylhexyl acrylate – Microbiol mutagen assay. Report Number 79. R-1010. Rohm and Haas. Philadelphia. Pa. [cyt. za Mellert i in. 1994].
- Silver E.H., Murphy S.D. (1981) Potentiation of acrylate ester toxicity by prior treatment with the carboxylesterase inhibitor triorthotolyl phosphate (TOTP). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 208–219.
- Torchia D., Giorgini S., Gola M., Francalanci S. (2008) Allergic contact dermatitis from 2-ethylhexyl acrylate contained in a wig-fixing adhesive tape and its 'incidental' therapeutic effect on alopecia areata. *Contact Dermat.* 58, 170–171.
- Vodička P., Gut I., Frantik E. (1990) Effects of inhaled acrylic acid derivatives in rats. *Toxicology* 65, 209–221.
- Waegemaekers T.H., van der Walle H.B. (1983) The sensitizing potential of 2-ethylhexyl acrylate in the guinea pig. *Contact Dermat.* 9, 372–376.
- Wenzel-Hartung R.P., Brune H., Klimisch H.J. (1989) Dermal oncogenicity study of 2-ethylhexyl acrylate by epicutaneous application in male C3H/HeJ mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 115, 543–549.
- Zeiger E., Howarth S., Mortelmans K., Speck W. (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)-phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ. Mutagen.* 7, 213–232.