

mgr ANNA
ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA
mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Metakrylan metylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 100 mg/m³

NDSCh: 300 mg/m³

DSB: -

I - substancja o działaniu drażniącym

A - substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6.10.2004

Weryfikacji dokumentacji dokonano: styczeń 2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.03.2006

Słowa kluczowe: metakrylan metylu, MMA, substancja drażniąca, substancja uczulająca, NDS.

Key words: methyl methacrylate, MMA, irritant, allergen, OEL.

Metakrylan metylu (MMA) jest bezbarwną, klarowną cieczą o ostrym, owocowym zapachu. Jest stosowany przy produkcji tworzyw sztucznych termoplastycznych, szkła organicznego, emulsji i żywic akrylowych. Zawodowe narażenie na metakrylan metylu występuje podczas produkcji monomeru metakrylanu metylu, produkcji polimeru, produkcji i obróbce tworzyw sztucznych, tworzyw termoplastycznych, a ponadto w szpitalach i w gabinetach dentystycznych. Narażenia na jego działanie mogą być nie tylko pracownicy laboratoriów chemicznych, lecz także chirurdzy i ich asystenci, pielęgniarki pracujące w salach operacyjnych, technicy dentystyczni, a także osoby zatrudnione w gabinetach kosmetycznych przy obróbce sztucznych paznokci akrylowych. Według danych zebranych przez Instytut Medycyny Pracy w Polsce kilka osób było narażonych w 2000 r. na metakrylan metylu o stężeniach większych od wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS 50 mg/m³).

Metakrylan metylu nie jest klasyfikowany jako szkodliwy po podaniu drogą inhalacyjną, pokarmową oraz na skórę. W postaci par działa drażniąco na drogi oddechowe oraz skórę. Jest silnym alergenem, w wyniku narażenia inhalacyjnego może dojść do uszkodzeń górnych dróg oddechowych: zapalenia śluzówki nosa, stanu zapalnego, martwicy, zwyrodnienia, a nawet utraty nabłonka węchowego w małżowinie nosowej. Metakrylan metylu po wchłonięciu przez

* Wartości NDS i NDSCh metakrylanu metylu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia metakrylanu metylu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-92/Z-04113.09.

płuca, przewód pokarmowy lub skórę jest w organizmie metabolizowany do kwasu metakrylowego, który powstaje na skutek szybkiej hydrolizy enzymatycznej w nabłonku węchowym lub w cyklu kwasów trójkarboksylowych do ditlenku węgla. Metakrylan metylu jest klasyfikowany ze względu na działanie rakotwórcze do grupy 3. przez IARC (nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi) i grupy A4 przez ACGIH (nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi).

W Polsce obowiązujące normatywy higieniczne metakrylanu metylu wynoszą: wartość NDS równa 50 mg/m³ oraz wartość NDSch (najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe) równa 400 mg/m³. Za podstawę do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki badań dwuletniego eksperymentu na szczurach (70 samic i 70 samców) narażanych drogą oddechową na metakrylan metylu o stężeniach: 104; 416 lub 1664 mg/m³, 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Narzędziem krytycznym działania związku jest błona śluzowa nosa. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych nabłonka węchowego u zwierząt narażanych na metakrylan metylu o stężeniu 104 mg/m³. Przyjmując stężenie 104 mg/m³ za wartość NOAEL dla zmian histopatologicznych w nabłonku węchowym i odpowiednie współczynniki niepewności, przyjęto stężenie 100 mg/m³ metakrylanu metylu za wartość NDS związku oraz stężenie 300 mg/m³ za wartość NDSch, wraz z oznaczeniami związku literą „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz literą „A” – substancja o działaniu uczulającym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka metakrylanu metylu (ECETOC 1995):

– wzór sumaryczny	C ₅ H ₈ O ₂
– wzór strukturalny	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
– nazwa chemiczna	metakrylan metylu
– nazwa CAS	methyl methacrylate
– numer CAS	80-62-6
– numer RTECS	OZ5075000
– numer indeksowy	607-035-00-6
– numer WE	201-297-1
– synonimy	ester metylowy kwasu metakrylowego i MMA.

Klasyfikacja substancji wg załącznika VI do Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 127/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz UE L 353 z 31.12.2008 r. str.1):

- wysoce łatwopalny (F; R11)
- drażniący, działa drażniąco na drogi oddechowe i skórę (Xi; R37/38)
- uczulający, może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą (R43).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne metakrylanu metylu (ECETOC 1995; HSDB 2005; IPCS 1998):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna, klarowna ciecz o ostrym, owocowym zapachu
– masa cząsteczkowa	100,1
– temperatura topnienia	-48 °C
– temperatura wrzenia	100 ÷ 101 °C
– ciepło polimeryzacji	544 ÷ 555 kJ/kg
– lepkość	0,58 ÷ 0,63 mPa·s (w temp. 20 °C)
– próg zapachu	0,12 ÷ 0,87 mg/m ³
– prężność par	36 ÷ 47 hPa (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	3,5 (w temp. 20 °C)
– względna gęstość nasyconych par w powietrzu (powietrze = 1)	1,09 (w temp. 20 °C, ciśn. 100 kPa)
– procentowa zawartość par nasyconych w powietrzu	3,8 (w temp. 20 °C, ciśn. 100 kPa)
– gęstość	0,94 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	1,6 g/100 ml
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	w glicerynie, glikolu etylenowym, acetonie etanolu i eterze dietylowym
– współczynnik podziału oktanol/woda, log P _{OW}	0,67 ÷ 1,38 (w temp. 20 °C)
– współczynnik podziału węgiel organiczny/woda, log K _{OC}	1,33 ÷ 1,53 (w temp. 20 °C)
– stała prawa Henry'ego, Pa·m ³ /mol	22,5 ÷ 29,4
– temperatura zapłonu	13 °C
– temperatura samozapłonu	421 ÷ 430 °C
– granice wybuchowości (%)	
- dolna	2,1
- górna	12,5
– współczynniki przeliczeniowe	1 mg/m ³ ≈ 0,24 ppm i 1 ppm ≈ 4,16 mg/m ³ .

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Metakrylan metylu można otrzymać w następujących procesach (ACGIH 2001; IARC 1994; HSE 1995):

- reakcji cyjanohydryny acetonu ze stężonym kwasem siarkowym i metanolem
- utleniania izobutenu do kwasu metakrylowego przy użyciu kwasu azotowego, a następnie estryfikacji metanolem
- przemiany izobutenu do metakrylonitrylu na drodze oksydacji, a następnie hydrolizy w kwasie siarkowym i reakcji z metanolem
- depolimeryzacji polimetakrylanu metylu – krakowania w temperaturze 350 ÷ 400 °C. Polimetakrylan metylu można spotkać pod takimi nazwami handlowymi, jak pleksiglas czy metapleks.

Zawodowe narażenie na metakrylan metylu może występować (ACGIH 2001; IARC 1994):

- przy produkcji monomeru metakrylanu metylu
- przy produkcji polimeru
- przy produkcji i obróbce tworzyw sztucznych, tworzyw termoplastycznych, szkła organicznego, emulsji i żywic akrylowych (z polimetakrylanu metylu są wykonywane między innymi klosze świateł sygnalizacyjnych, szyby okienne, samochodowe, lotnicze, urządzenia sanitarne, naczynia stołowe i inne przedmioty codziennego użytku)
- w lakiernictwie
- w protetyce dentystycznej i chirurgii (157 mg/m^3), (Nishiwaki i in. 2001)
- w kosmetyce.

Największe stężenia metakrylanu metylu w miejscu pracy zanotowano:

- w zakładach produkujących folię akrylową (średnie stężenie w ciągu 8 h pracy $1,7 \div 540 \text{ mg/m}^3$)
- przy produkcji elementów ozdobnych ($83 \div 374 \text{ mg/m}^3$)
- przy produkcji wzmocnionych folii plastikowych ($41,6 \text{ mg/m}^3$)
- przy syntezie monomeru (poniżej 20 mg/m^3)
- w sali operacyjnej wyposażonej w sprzęt umożliwiający laminarny przepływ powietrza, podczas rekonstrukcji stawu – chirurdzy ($5,8 \div 9,1 \text{ mg/m}^3$), anesteziolodzy (2 mg/m^3)
- w sali operacyjnej bez dodatkowego sprzętu umożliwiającego wymianę powietrza ($200 \div 400 \text{ mg/m}^3$).

Według danych zebranych przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Polsce kilka osób było w 2000 r. narażonych na metakrylan metylu o stężeniach powyżej wartości NDS wynoszącej 50 mg/m^3 (Dawydzik i in. 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o śmiertelnych przypadkach ostrych zatruc metakrylanem metylu (MMA). Skutki narażenia zawodowego ludzi na metakrylan metylu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Skutki narażenia zawodowego ludzi na metakrylan metylu (MMA)

Stężenie, mg/m^3	Warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
$707 \div 1040$		działanie drażniące	<i>Coleman</i> i in. 1963
$520 \div 832$		podrażnienie błony śluzowej	<i>Karpow</i> i in. 1955

cd. tab. 1.

Stężenie, mg/m ³	Warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
416		stężenie dobrze tolerowane w czasie 8 h pracy	<i>Coleman</i> i in. 1963
258 ÷ 2500	10 narażonych na MMA w odstępach 20 min	brak zmian w parametrach spirometrycznych funkcji płuc	<i>Andrews</i> i in. 1979
208	91 osób, jednorazowe narażenie na MMA	brak zmian w parametrach spirometrycznych funkcji płuc	<i>Andrews</i> i in. 1979
< 208 (ostatnie 6 lat) i < 416 wcześniej	175 pracowników narażonych na MMA; średnia długość pracy: 9,6 (+/-7,1) lat	brak różnicy między grupą narażonych pracowników a grupą kontrolną (powonienie)	<i>Muttray</i> i in. 1997
200	40 pracowników, w tym 32 ze stażem pracy powyżej 10 lat	u 19% podrażnienie gardła, kaszel, skurcz oskrzeli (obniżenie MEF ₅₀ -średniego przepływu wydechowego po wykonaniu ½ nasilonego wydechu), statystycznie znamienne	<i>Mizunuma</i> i in. 1993

Po narażeniu inhalacyjnym na pary metakrylanu metylu w zakresie stężeń 200 ÷ 2000 mg/m³ (48 ÷ 480 ppm), trwającym 20 ÷ 90 min zaobserwowano u narażanych osób: osłabienie, gorączkę, zawroty i ból głowy, senność oraz podrażnienie układu oddechowego (ECETOC 1985; *Karpov* 1955).

Ostre narażenie na pary metakrylanu metylu może powodować wystąpienie skutków działania drażniącego na błony śluzowe nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych przejawiające się bólem gardła, kaszlem, zaczerwienieniem skóry i oczu (ACGIH 2001).

Próg wyczuwalności zapachowej ustalono na poziomie:

- wykrywanie 0,2 ÷ 0,62 mg/m³
- rozpoznawanie 0,85 ÷ 1,9 mg/m³.

W okresie dwóch tygodni przeprowadzono badania percepcji węchowej wśród 731 pracowników zakładów chemicznych Rohm i Haas produkujących akrylany i metakrylany. Badanie obejmowało „Test identyfikacji węchowej” Uniwersytetu w Pensylwanii (UPSIT) oraz ankietę opisującą rodzaj pracy. Nie wykazano powiązania między narażeniem na akrylany a wynikami testu, znaleziono jednak korelację między wartościami narażenia skumulowanego a zaburzeniami węchowymi o charakterze dawka-odpowiedź (OR 13,5). Są to jednak symptomy bardziej fizjologiczne niż kliniczne (*Schwartz* i in. 1989).

Metakrylan metylu wykazuje działanie uczulające. W naskórkowych testach okluzyjnych przeprowadzonych na ochotnikach metakrylan metylu o stężeniu 5-procentowym wykazywał działanie uczulające w oleju parafinowym (*Nyquist* 1958; *Farli* i in. 1990). U 90% badanych obserwowano rumień, natomiast u 75% miejscowe podrażnienie. U 53% badanych występowało kontaktowe zapalenie skóry po aplikacji czystego metakrylanu metylu w okresie 48 h (*Fries* i in. 1975). W testach, w których metakrylan metylu наносzono łącznie z cementem dentystrycznym, u wszystkich narażonych obserwowano kontaktowe zapalenie skóry, rumień i obrzęk (*Fisher* 1954). Zanotowano także przypadki kontaktowego zapalenia skóry i parestezji po naniesieniu na skórę metakrylanu metylu o stężeniach 3- ÷ 5-procentowych w oleju parafinowym (*Pegum* i in. 1971; *Guil* i *Odom* 1978). Opisano również przypadki kontaktowego zapalenia skóry i reakcji krzyżowych z metakrylanem metylu (*Marks* i in. 1979).

Zanotowano przypadki reakcji alergicznych na metakrylan metylu wśród pracowników narażonych na ten związek. *Lee* opisał przypadek 25-letniej kobiety anesteziologa pracującej przy operacji implantacji biodra. Podczas operacji była ona narażona po raz pierwszy na metakrylan metylu. Po 30 min od narażenia zaczęła odczuwać ból głowy i ucisk w klatce piersiowej, ale nie mogła przerwać pracy. Sześć miesięcy później lekarka uczestniczyła w podobnej operacji, podczas której była po raz drugi narażona na metakrylan metylu. Objawy narażenia były wówczas ostrzejsze: silny ból i zawroty głowy, kołatanie serca oraz ucisk w klatce piersiowej. Ponadto zaobserwowano u niej rumień na twarzy, szyi i ramionach, a także wystąpiło przejściowe nadciśnienie. Po 30 min objawy ustąpiły bez żadnych komplikacji. Autorzy zinterpretowali powyższe obserwacje jako reakcję nadwrażliwości lekarki na metakrylan metylu (*Lee* 1984).

U pielęgniarki asystującej przy operacji ortopedycznej z zastosowaniem spoiwa akrylowego zaobserwowano ogólnoustrojową reakcję alergiczną na metakrylan metylu w postaci: nadciśnienia, bólu głowy, uczucia ciężkości kończyn, duszności i ogólnego przekrwienia. Zmierzone stężenie metakrylanu metylu na sali operacyjnej wynosiło: $1,6 \div 6,2 \text{ mg/m}^3$ ($0,4 \div 1,5 \text{ ppm}$), (*Scolnick* i in. 1986). Wiadomo, że podczas operacji w trakcie mieszania monomeru metakrylanu metylu w dość krótkim czasie mogą wystąpić duże stężenia związku. Tak silna reakcja w odpowiedzi na małe stężenia metakrylanu metylu może być również spowodowana wyjątkową nadwrażliwością pracownika.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Głównym skutkiem narażenia zawodowego na metakrylan metylu (MMA) jest działanie drażniące jego par na górne drogi oddechowe, skórę oraz działanie uczulające (IUCLID 2000; ACGIH 2001).

Przeprowadzono badania w Connecticut Labor Department wśród pracowników zawodowo narażonych na pary metakrylanu metylu o stężeniach $125 \div 270 \text{ mg/m}^3$, a w pojedynczych przypadkach nawet rzędu 9568 mg/m^3 . Skutki działania drażniącego obserwowano po narażeniu na metakrylan metylu o stężeniach $707 \div 1040 \text{ mg/m}^3$. Pracownicy nie uskarżali się na żadne dolegliwości po narażeniu na związek o stężeniu około 832 mg/m^3 . W opinii zatrudnionych narażenie na związek o stężeniu 416 mg/m^3 było dobrze tolerowane w czasie 8 h pracy (*Coleman* 1963).

Karpow podaje, że podrażnienie błony śluzowej występowało u osób zawodowo narażonych na metakrylan metylu o stężeniach $520 \div 832 \text{ mg/m}^3$ (*Karpow* i in. 1955).

Nie opisano zmian w parametrach spirometrycznych funkcji płuc u 91 osób badanych po powtarzanym narażeniu na metakrylan metylu o stężeniu 208 mg/m^3 oraz u 10 narażanych przewlekłe w 20-minutowych odstępach czasu na metakrylan metylu o stężeniach $258 \div 2500 \text{ mg/m}^3$ (*Andrews* i in. 1979).

W badaniach, którym poddano 40 pracowników (w tym 32 ze stażem pracy powyżej 10 lat) narażonych na metakrylan metylu o stężeniu 200 mg/m^3 , u 19% narażonych obserwowano: podrażnienie gardła oraz kaszel, a także skurcz oskrzeli przejawiający się znamienym obniżeniem MEF_{50} (średni przepływ wydechowy po wykonaniu $\frac{1}{2}$ nasilonego wydechu), (*Mizunuma* i in. 1993).

Zawodowe narażenie na metakrylan metylu może spowodować nadwrażliwość układu oddechowego prowadzącą do astmy. Zanotowano trzy przypadki osób zawodowo narażonych na metakrylan metylu: podczas klejenia (1), wytwarzania stoperów do uszu (2) oraz przygotowywania wypełnień dentystycznych (3). U wszystkich osób zdiagnozowano astmę, przy czym w przypadku grawera (1) pierwsze objawy wystąpiły po 92 miesiącach pracy w narażeniu, a diagnozę postawiono po 110 miesiącach, a w przy-

padku technika dentystycznego (3) pierwsze objawy astmy i diagnoza wystąpiły po ponad 150 miesiącach pracy w narażeniu, natomiast podczas wytwarzania stoperów do uszu (2) pierwsze objawy wystąpiły już po miesiącu, a diagnozę postawiono po 3 miesiącach pracy (Savonius i in. 1993). Wystąpienie objawów astmy na skutek długotrwałego narażenia na metakrylan metylu opisywano także u techników dentystycznych mających kontakt z tworzywami akrylanowymi zawierającymi metakrylan metylu podczas tworzenia protez dentystycznych (Wittczak i in. 1996; Lozewicz i in. 1985) oraz u pielęgniarki asystującej przy operacji ortopedycznej, narażonej na metakrylan metylu podczas mieszania sproszkowanego polimetakrylanu metylu z ciekłym monomerem (w wyniku czego powstawało utrzymujące się kilka minut duże stężenie metakrylanu metylu), (Pickering i in. 1986). W piśmiennictwie opisano przypadki występowania objawów astmy na skutek inhalacyjnego narażenia zawodowego na pyły polimetakrylanu metylu (PMMA), (Kennes i in. 1981).

Badano pracowników szpitala narażonych na metakrylan metylu podczas operacji ortopedycznych. Większość osób była narażana przez ponad 2 lata, przynajmniej trzy razy w tygodniu. Dziesięciu spośród 22 pracowników poddanych badaniu skarżyło się na subiektywne dolegliwości związane ze skórą, oczami, nosem oraz układem oddechowym, ale tylko u jednej osoby zaobserwowano podrażnienie oczu, które było wyraźnie związane z narażeniem na metakrylan metylu. Stężenie metakrylanu metylu mieściło się w granicach $0,13 \div 7,95 \text{ mg/m}^3$ ($0,04 \div 3,64 \text{ ppm}$ średnia ważona w czasie 8 h pracy), (Williams i in. 1996).

Badano również reakcje zmysłu powonienia wśród pracowników zakładów produkujących folie akrylowe. Testowi poddano 175 pracowników narażonych na metakrylan metylu oraz 88 pracowników z grup kontrolnych. Średnia długość pracy w narażeniu na metakrylan metylu wynosiła $9,6 (+/-7,1)$ lat, a średnie stężenie metakrylanu metylu w czasie 8 h pracy w czasie ostatnich 6 lat nie przekraczało 208 mg/m^3 (50 ppm), natomiast w latach wcześniejszych wynosiło 416 mg/m^3 (100 ppm). Nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy między pracownikami z grup narażonych a pracownikami z grupy kontrolnej (Muttray i in. 1997).

Metakrylan metylu powodował zaburzenia zmysłu węchu. W latach 1988-1992 kobieta technik dentystyczny miała kontakt z samopolimeryzującą żywicą akrylową na bazie metakrylanu metylu. O ile w 1988 r. zmysł węchu kobiety nie przejawiał żadnych nieprawidłowości, to w przeciągu 4 lat doszło do jego znacznego pogorszenia, stopniowej utraty powonienia i smaku, a także podrażnienia oczu podczas intensywnej pracy przy żywicy akrylowej. Nie ma jednak danych na temat wielkości stężenia metakrylanu metylu w powietrzu na tym stanowisku pracy (Braun i in. 2002).

Metakrylan metylu często wywołuje reakcje alergiczne. Opisano przypadek zapalenia jamy ustnej oraz reakcji ogólnoustrojowej jako reakcji alergicznej na akrylany u emerytowanego asystenta medycznego po wstawieniu mu protez górnej i dolnej szczęki. Obserwacje wskazują, iż pacjent uczulił się na żywice akrylanowe w czasie wykonywania swojej pracy i mimo, że nie wykonywał jej już od kilku lat, to kontakt z alergenem wywołał gwałtowną reakcję (Bauer i in. 1998).

Opisano wiele przypadków kontaktowego zapalenia skóry, głównie wśród techników dentystycznych, a także ortodontów mających kontakt z monomerem metakrylanu metylu podczas pracy przy protezach dentystycznych. Alergiczny charakter zmian skórnych potwierdzają pozytywne wyniki testu skórno-płatkowego z zastosowaniem metakrylanu metylu (Farli i in. 1990; Kanerva i in. 1993; Rustemeyer i in. 1996). Kontaktowe zapalenie skóry spowodowane metakrylanem metylu może nastąpić pomimo stosowania rękawic ochronnych, gdyż monomery akrylowe mają zdolność przenikania

przez rękawice gumowe (Pegum i in. 1971). Badano grupę pacjentów z podejrzeniem zawodowego kontaktowego zapalenia skóry. Zdiagnozowano dziewięć osób: czterech techników dentystycznych, czterech dentystów i jednego sitodrukarza. Porównanie wyników skórno-testu plasterkowego ujawniło tendencję do alergii u różnych grup zawodowych. Wśród dentystów zaobserwowano objawy alergii na różne rodzaje akrylanów, metakrylanów, a także inne nieakrylowe alergeny, natomiast sitodrukarze uczulają się głównie na akrylany, podczas gdy technicy dentystyczni głównie na alergeny spośród metakrylanów (Kieć-Świerczyńska 1996).

Kontaktowe zapalenie skóry wystąpiło już po dwóch miesiącach pracy u mężczyzny naprawiającego szyby samochodowe klejem na bazie akrylanów. Na podstawie skórno-testu plasterkowego zdiagnozowano alergię między innymi na metakrylan metylu (Pedersen 1997).

Badania epidemiologiczne

Dostępne wyniki badań epidemiologicznych dotyczą potencjalnych skutków działania rakotwórczego metakrylanu metylu (MMA). Zostały one opisane w rozdziale: Odległe skutki działania toksycznego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Metakrylan metylu (MMA) nie jest klasyfikowany jako szkodliwy po podaniu zwierzętom wszystkimi trzema drogami narażenia. Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych podano w tabeli 2., natomiast w tabeli 8. zamieszczono wartości LC₅₀ akrylanów i metakrylanów wraz z ustalonymi wartościami normatywów higienicznych w Polsce.

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych (LD₅₀ i LC₅₀) metakrylanu metylu (MMA), (RTECS 2005)

Gatunek zwierząt	Droga/sposób narażenia	Wartość
Mysz, szczur, szczur (<i>Oberly, Tansy</i> i in. 1985)	oddechowa	LC ₅₀ = 18 500 mg/m ³ /2 h
	oddechowa	LC ₅₀ = 78 000 mg/m ³ /4 h
	oddechowa	LC ₅₀ = 30 000 mg/m ³ /4 h
Świnka morska, mysz, szczur	dootrzewnowo	LD ₅₀ = 1890 mg/kg m.c.
	dootrzewnowo	LD ₅₀ = 945 mg/kg m.c.
	dootrzewnowo	LD ₅₀ = 1328 mg/kg m.c.
Pies, świnka morska, mysz, Szczur	<i>per os</i>	LD ₅₀ = 4725 mg/kg m.c.
	<i>per os</i>	LD ₅₀ = 5954 mg/kg m.c.
	<i>per os</i>	LD ₅₀ = 3625 mg/kg m.c.
	<i>per os</i>	LD ₅₀ = 7872 mg/kg m.c.
Królik	<i>per os</i>	LD ₅₀ = 8700 mg/kg m.c.
Królik	przez skórę	LD ₅₀ => 5000 mg/kg m.c.

Badania toksyczności ostrej przeprowadzono na grupie 70 szczurów rasy Sprague-Dawley. Zwierzęta były narażane na metakrylan metylu w zakresie stężeń 19,76 ÷ 56,07 g/m³ (4750 ÷ 13479 ppm) przez 4 h drogą oddechową i obserwowane przez kolejne 24 h. Za wartość LC₅₀ przyjęto stężenie 29 506 mg/m³ (7093 ppm), (Oberly, Tansy 1985).

Nie udało się wyznaczyć wartości RD₅₀ metakrylanu metylu w standardowym teście na myszach samcach Swiss Webster (4 grupy, czas narażenia 30 min). Myszy narażano na metakrylan metylu o stężeniach 3078 ÷ 133980 mg/m³. We wszystkich badanych grupach obserwowano jedynie nieznaczne zmniejszenie częstości oddychania, tj. poniżej 25% (Stadtler 1993).

Przeprowadzono szereg badań w kierunku działania drażniącego i uczulającego metakrylanu metylu. Wyniki okluzyjnych testów płatkowych i skórnych testów otwartych wykazały, że metakrylan metylu działa słabo lub umiarkowanie drażniąco na skórę zwierząt doświadczalnych (IUCLID 2000). W opisanych w piśmiennictwie testach Draize'a nie wykazano działania drażniącego metakrylan metylu na oko zwierząt. Wyniki testów na działanie uczulające są rozbieżne. Opisano wiele testów, w których nie wykazano działania uczulającego metakrylanu metylu na skórę zwierząt. W tabeli 3. zamieszczono zestawienie wyników testów, w których otrzymano potwierdzenie uczulającego działania metakrylanu metylu (IUCLID 2000).

Tabela 3.

Wyniki testów oceniających działanie uczulające metakrylanu metylu (MMA) na zwierzęta (IUCLID 2000)

Typ testu	Warunki	Stężenie MMA, %	Odpowiedź Pozytywna
Test maksymalizacji Magnussona-Kligmanna, świnki morskie	48 h roztwór MMA w glikolu propylenowym	5	0/5
		10	2/5
		15	2/5
		25	4/5
	48 h roztwór MMA w parafinie	100	20/26
		1	10% zwierząt
		5	50% zwierząt
24 h, roztwór MMA w parafinie	3	9/10	
	5	4/26	
Test obrzękowy myszy		50 MMA	znaczne obrzmienie uszu
Test Polaka		2; 5	8/8
		2; 5	13/13
		5	0/5

Białe króliki nowozelandzkie narażano inhalacyjnie na metakrylan metylu o stężeniach: 2080; 20 800 lub 208 000 mg/m³ (500; 5000; 50 000 ppm), obserwując zmiany w oku. Po narażeniu zwierząt na związek o największym stężeniu i częściowo po średnim zanotowano: przekrwienie obwodowej części rogówki, obrzęk rogówki, wrastanie nerwów i naczyń krwionośnych do rogówki, przekrwienie tęczówki, zapalenie przedniej komory oka oraz zanik tęczówki i zaćmę (Holyk i in. 1979).

Małpa *Macaca mulatta* została przypadkowo narażana na metakrylan metylu przez 22 h. Została znaleziona w stanie śpiączki i nie udało się już jej uratować. Wyniki sekcji wykazały: rozległe zwyrodnienie mięszu w wątrobie, obrzęk płuc i niedodmę. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono martwicę środkowej strefy zrazików wątroby, obrzęk płuc, rozedmę płuc i niedodmę. Analiza krwi pobranej na 1,5 h przed śmiercią małpy wykazała wzrost aktywności aminotransferazy asparagianowej i alaninowej w surowicy, dehydrogenazy mleczanowej, izomerazy glukozofosforanowej oraz poziomu azotu mocznikowego we krwi i sodu w surowicy (Kessler i in. 1977).

Przeprowadzono eksperymenty na trzech grupach szczurów rasy Sprague-Dawley (42 osobniki), wstrzykując im podskórnie 0,2 ml metakrylanu metylu przez 3, 7 i 14 dni. Zaobserwowano znaczny wzrost poziomu azotu mocznikowego we krwi (Miller i in. 1982).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Zestawienie wyników badań nad toksycznością podprzewlekłą i przewlekłą metakrylanu metylu przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Skutki działania toksycznego metakrylanu metylu (MMA) u zwierząt narażanych inhalacyjnie

Gatunek zwierzęcia	Warunki narażenia	Stężenie MMA, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur 10 samców 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	20 800	żadne zwierzę nie przeżyło (samce i samice) zanik grudek chłonnych śledziony (4/10), zanik szpiku (8/10), stan zapalny w małżowinie nosowej połączony z martwicą i utratą nabłonka węchowego w stopniu od łagodnego do znacznego (10/10) nasilone przekrwienie w mózdzku i wylewy krwawe w konarach mózdzku, rozmiękanie i gliozą mózgu, stan zapalny w małżowinie nosowej połączony z martwicą i utratą nabłonka węchowego w stopniu od łagodnego do średniego (10/10)	NTP 1986
Mysz 10 samców 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	20 800	metaplazja nabłonka węchowego u wszystkich zwierząt (samic i samców) 8/10 zwierząt nie przeżyło martwica kory nerek, zwyrodnienie kanalików nerkowych, ogniskowe złogi krystaliczne w nerkach (5/10), rozległa martwica wątroby (3/10), zapalenia małżowiny nosowej (8/10) 8/10 zwierząt nie przeżyło zapalenie małżowiny nosowej (8/10)	NTP 1986

cd. tab. 4.

Gatunek zwierzęcia	Warunki narażenia	Stężenie MMA, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur 10 samców 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	12 480	1/10 zwierząt nie przeżyło, zmniejszenie masy ciała o 20% stan zapalny w małżowinie nosowej połączony z martwicą i utratą nabłonka węchowego w stopniu od małego do łagodnego (7/10) 9/10 zwierząt nie przeżyło, zmniejszenie masy ciała o 25% nasilone przekrwienie w mózdzku i wylewy krwawe w konarach mózdzku, rozmiękanie i gliozą mózgu, stan zapalny w małżowinie nosowej połączony z martwicą i utratą nabłonka węchowego w stopniu od łagodnego do średniego (10/10)	NTP 1986
Mysz, 10 samców 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	12 480	metaplazja nabłonka węchowego u wszystkich zwierząt (samic i samców) 4/10 zwierząt nie przeżyło martwica kory nerek, zwyrodnienie kanalików nerkowych, ogniskowe złogi krystaliczne w nerkach (3/10), zapalenia małżowiny nosowej (5/10) zapalenia małżowiny nosowej (4/10)	NTP 1986
Szczur 10 samców 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	8320	1/10 zwierząt nie przeżyło, zmniejszenie masy ciała o 7% 3/10 zwierząt nie przeżyło, zmniejszenie masy ciała o 11% rozmiękanie i gliozą mózgu (5/9), stan zapalny w małżowinie nosowej połączony z martwicą i utratą nabłonka węchowego w średnim stopniu (1/10)	NTP 1986
Mysz 10 samców 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	8320	metaplazja nabłonka węchowego u wszystkich zwierząt (samic i samców) 2/10 zwierząt nie przeżyło martwica kory nerek, zwyrodnienie kanalików nerkowych, ogniskowe złogi krystaliczne w nerkach (1/10), zapalenia małżowiny nosowej (4/10) 1/10 zwierząt nie przeżyło zapalenia małżowiny nosowej (5/10)	NTP 1986
Szczur 10 samców, 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	4160	brak zmian rozmiękanie i gliozą mózgu (1/8), stan zapalny w małżowinie nosowej połączony z martwicą i utratą nabłonka węchowego w małym stopniu (1/10)	NTP 1986

cd. tab. 4.

Gatunek zwierzęcia	Warunki narażenia	Stężenie MMA, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz 10 samców, 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	4160	brak zmian	NTP 1986
Szczur 10 samców, 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	2080	brak zmian	NTP 1986
Mysz 10 samców, 10 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 14 tygodni	2080	brak zmian	NTP 1986
Szczur	8 h/dzień, 5 dni/tydzień 3 mies. 6 mies.	483	brak złogów tłuszczowych trzewiowych i podskórnych, mniejsza średnia masa całkowita ciała, płuc, śledziony, wzrost średniego stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi zmniejszenie masy ciała i masy podkołanowego ciała tłuszczowego, wzrost średniego stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost stężenia fosforanów nieorganicznych, zmniejszenie średniego całkowitego poziomu białek w surowicy, cholesterolu, azotu mocznikowego, aminotransferazy asparaginianowej i wskaźnika wapń/fosforan we krwi, mniejszy średni 15-minutowy, procentowy przepływ jelitowy	<i>Tansy i in.</i> 1976
Szczur	8 h/dzień, 5 dni/tydzień 3 mies. 6 mies.	483	uszkodzenie błony śluzowej tchawicy, ogniska martwicy w wątrobie i obrzęk płuc, zwłóknienie LOAEL	<i>Tansy i in.</i> 1980a; ACGIH 2001
Szczur 50 samców	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	4160	zmniejszenie masy ciała o 5 ÷ 10%, zapalenie jamy nosowej: zapalenie surowicze (44/50), zapalenie ropiejące (30/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (42/50), makrofagi pęcherzykowe (16/49)	NTP 1986
Mysz, 50 samców,	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	4160	zapalenie jamy nosowej (42/50), rozrost nabłonka (46/50), wtręty w cytoplazmie komórek śluzówki nosa (46/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (48/50), śródmiąższowe zapalenie płuc (8/50)	NTP 1986

cd. tab. 4.

Gatunek zwierzęcia	Warunki narażenia	Stężenie MMA, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
50 samic			zapalenie jamy nosowej (45/50), rozrost nabłonka (47/50), wtręty w cytoplazmie komórek śluzówki nosa (46/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (47/50), śródmiąższowe zapalenie płuc (1/50)	NTP 1986
Szczur 50 samców,	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 2 lata	2080	zapalenie jamy nosowej: zapalenie surowicze (37/50), zapalenie ropiejące (21/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (39/50), makrofagi pęcherzykowe (20/49)	NTP 1986
50 samic			zmniejszenie masy ciała o 6 ÷ 11%, zapalenie jamy nosowej: zapalenie surowicze (32/50), zapalenie ropiejące (12/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (44/50), makrofagi pęcherzykowe (16/49)	
Mysz, 50 samców,	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	2080	zapalenie jamy nosowej (37/50), rozrost nabłonka (44/50), wtręty w cytoplazmie komórek śluzówki nosa (46/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (48/50)	NTP 1986
50 samic			zapalenie jamy nosowej (42/50), rozrost nabłonka (43/50), w cytoplazmie komórek śluzówki nosa (44/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (44/50)	
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	1664	mikroskopowe zmiany w błonie śluzowej nosa w nabłonku węchowym: zwyrodnienie nabłonka nerwowego w przewodzie nosowym górnym (grzbietowym), (38/38), rozrost komórek podstawnych (33/38), zwiększenie komórek urzęsionych (15/38), zapalenie błony śluzowej (29/38), zanik gruczołów Bowmana; zmiany w nabłonku oddechowym: zapalenie błony śluzowej (26/42), rozrost komórek kubkowych, gruczołów podśluzówkowych (25/42)	<i>Lomax i in.</i> 1997
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	1664	zmniejszenie względnej i bezwzględnej masy tarczycy i nadnerczy u wszystkich zwierząt, zapalenie śluzówki nosa, polipy zapalne (2 samce) metaplasja płaskonabłonkowa (5 samców i 2 samice)	<i>Rohm, Haas</i> 1979

cd. tab. 4.

Gatunek zwierzęcia	Warunki narażenia	Stężenie MMA, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur, 50 samic	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	1040	zapalenie jamy nosowej: zapalenie surowicze (17/50), zapalenie ropiejące (12/50), zwyrodnienie nabłonka węchowego (39/50), makrofagi pęcherzykowe (14/49)	NTP 1986
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	416	mikroskopowe zmiany w błonie śluzowej nosa w nabłonku węchowym, zwyrodnienie nabłonka nerwowego w przewodzie nosowym górnym (grzbietowym), (42/48), rozrost komórek podstawnych (33/48), zapalenie błony śluzowej (17/48), zanik gruczołów Bowmana LOAEL	<i>Lomax</i> i in. 1997
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	416	zapalenie śluzówki nosa, polipy zapalne (1 samiec)	<i>Rohm, Haas</i> 1979
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	104	brak zmian	<i>Lomax</i> i in. 1997
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 lata	104	NOAEL dla działania drażniącego	<i>Rohm, Haas</i> 1979; ACGIH 2001

Grupa ekspertów NTP przeprowadziła 14-tygodniowe badania toksykologiczne na szczurach szczepu F344/N i myszach szczepu B6C3F₁. Zwierzęta narażano na metakrylan metylu drogą oddechową w grupach po 10 samic i 10 samców każdego gatunku a stężenia substancji wynosiły: 2080; 4160; 8320; 12 480 lub 20 800 mg/m³ (500; 1000; 2000; 3000; 5000 ppm). Zaobserwowano padnięcia wszystkich szczurów po narażeniu na związek o największym zastosowanym stężeniu oraz padnięcie 8/10 samców i 8/10 samic myszy. Po narażeniu na metakrylan metylu o stężeniu 12 480 mg/m³ nastąpiło padnięcie 1/10 samca i 9/10 samic szczura oraz 4/10 samców. Nie stwierdzono padnięcia żadnej samicy myszy narażanej na związek o tym stężeniu. Metakrylan metylu o stężeniu 8320 mg/m³ spowodował padnięcie 1/10 samca i 3/10 samic szczura oraz 2/10 samców i 1/10 samicy myszy. Wszystkie zwierzęta narażane na metakrylan metylu o stężeniach 4160 lub 2080 mg/m³ przeżyły eksperyment. U narażonych zwierząt zaobserwowano mniejszą masę ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zaobserwowano, zależne od wielkości stężenia, uszkodzenia związane z narażeniem na metakrylan metylu: zapalenie związane z martwicą i utratą nabłonka węchowego w błonie śluzowej nosa u samców i samic szczura, zapalenie małżowin nosowych i metaplastkę nabłonka węchowego u obu płci myszy. Stwierdzono też martwicę kory nerkowej,

zwyrodnienie kanalików kory nerkowej, ogniskowe pojawienie się złogów krystalicznych w nerkach oraz martwicę wątroby u samców myszy (NTP 1986).

Badania toksyczności przewlekłej przeprowadzono na podstawie 2-letniego eksperymentu. Narażano inhalacyjnie szczury F344/N i myszy B6C3F₁ na metakrylan metylu o stężeniu 2080 lub 4160 mg/m³ (500; 1000 ppm), (samce szczura); 1040 lub 2080 mg/m³ (250; 500 ppm), (samice szczura) oraz 2080 lub 4160 mg/m³ (500; 1000 ppm), (samce i samice myszy). Nie znaleziono różnicy w przeżywalności u samców i samic szczura w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Średnia masa ciała narażonych myszy była 5 ÷ 8% mniejsza niż masa myszy w grupie kontrolnej po 2 latach narażania, a podczas większej części drugiego roku eksperymentu masa ciała narażonych samców myszy i samic narażonych na związek o dużym stężeniu była 10 ÷ 18% mniejsza niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Przeżywalność narażonych i nienarażonych myszy była podobna. Przypadki zapalenia i rozrostu nabłonka jamy nosowej oraz zwyrodnienie nabłonka węchowego były znacząco częstsze we wszystkich narażonych grupach myszy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (NTP 1986).

Samce i samice szczura Fisher 344 narażano na pary metakrylanu metylu o stężeniach: 104; 416 lub 1664 mg/m³ (25; 100; 400 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 24 miesiące. Samce i samice chomika złocistego narażano na metakrylan metylu o podobnych stężeniach przez 18 miesięcy. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych między grupami narażonymi a grupą kontrolną w: liczbie zwierząt, które padły, parametrach hematologicznych, analizie krwi (glukoza, azot mocznikowy, aktywność enzymów: aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej, białko całkowite, albumina, cholesterol i triglicerydy) oraz moczu (pH, gęstość, glukoza, ketony, białko całkowite, bilirubina i krew utajona). Narażenie na metakrylan metylu nie wpłynęło na wielkość masy ciała samców szczura, u samic natomiast po 52 tygodniach narażenia na metakrylan metylu o stężeniu 1664 mg/m³ zaobserwowano zmniejszenie masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U samców i samic chomika złocistego nastąpiło zmniejszenie masy ciała o 9 ÷ 12% po 48 tygodniach narażenia na metakrylan metylu o stężeniu 1664 mg/m³. Za skutek krytyczny toksyczności przewlekłej u szczura po narażeniu na metakrylan metylu o stężeniach 416 ÷ 1664 mg/m³ uznano mikroskopowe zmiany w błonie śluzowej nosa, przede wszystkim w nabłonku węchowym leżącym w przewodzie grzbietowym, w postaci zwyrodnienia nabłonka węchowego, rozrostu komórek podstawnych oraz zaniku gruczołów Bowmana. U chomika nie zaobserwowano wyraźnych zmian mikroskopowych w błonie śluzowej nosa (Lomax i in. 1997). Zaproponowano przyjęcie stężenia 416 mg/m³ metakrylanu metylu za wartość LOAEL dla działania drażniącego związku.

Grupę 50 szczurów rasy Sprague-Dawley narażano na pary metakrylan metylu o stężeniu 483 mg/m³ (116 ppm), 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez okres 3 lub 6 miesięcy. Średnia masa całkowita ciała, płuc, śledziony była mniejsza w grupie zwierząt narażanych przez 3 miesiące na metakrylan metylu, a w grupie narażonych przez 6 miesięcy zauważono zmniejszenie masy ciała, a także zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej. Wyniki badań biochemicznych wskazywały na wyraźny wzrost średniego stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy u szczurów w obu grupach. U zwierząt narażanych przez 6 miesięcy zaobserwowano ponadto wzrost stężenia fosforanów nieorganicznych oraz obniżenie całkowitego poziomu białek w surowicy, cholesterolu, azotu mocznikowego, aminotransferazy asparaginianowej oraz wskaźnika wapń/fosforan we krwi (Tansy i in. 1976).

Szczury szczepu Sprague-Dawley narażano na metakrylan metylu o stężeniu 483 mg/m³ (116 ppm), 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 3 miesiące lub 6 miesięcy

oraz o stężeniu 4160 mg/m³ (1000 ppm) przez 56 h. We wszystkich badanych grupach nie stwierdzono padnięć zwierząt, powstawania nowotworów ani zaburzeń wzrostu. Po narażeniu na związek o największym stężeniu stwierdzono uszkodzenie pęcherzyków płuc. Skutek ten obserwowano także u niektórych zwierząt narażonych na metakrylan metylu o mniejszych stężeniach. Badanie histologiczne górnych dróg oddechowych szczurów narażonych na metakrylan metylu o stężeniu 483 mg/m³ przez 6 miesięcy wykazało uszkodzenie błony śluzowej tchawicy. U szczurów narażonych na metakrylan metylu o stężeniu 483 mg/m³ przez 3 miesiące stwierdzono ogniska martwicy w wątrobie i obrzęk płuc oraz zwłóknienie. Amerykańscy Higieniści Przemysłowi przyjęli stężenie 483 mg/m³ metakrylanu metylu za wartość LOAEL związku (*Tansy i in.* 1980b).

Grupy 70 samców i 70 samic szczurów F344 narażano na pary metakrylan metylu o stężeniach: 104; 416 lub 1664 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 2 lata. Nie stwierdzono różnic w liczbie zwierząt, które padły po narażeniu. U samców obserwowano zmiany dynamiki przyrostu masy ciała po narażeniu na związek o średnim i największym stężeniu, natomiast u samic po narażeniu na związek o wszystkich badanych stężeniach. U samic stwierdzono: wzrost bezwzględnej i względnej masy płuc, wątroby, nerek i jajników w 13. tygodniu narażenia, po narażeniu na związek o największym stężeniu, a ponadto zmniejszenie względnej i bezwzględnej masy tarczycy i nadnerczy u wszystkich zwierząt w 52. tygodniu narażenia. Badanie histopatologiczne błony śluzowej nosa wykazało zapalenie śluzówki nosa o różnym stopniu nasilenia we wszystkich grupach. Stwierdzono objawy podrażnienia przejawiające się występowaniem zmian zwyrodnieniowych w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplastji. Ogniska metaplastji obserwowano u 5 samców i 2 samic narażanych na związek o największym stężeniu. Polipy zapalne wystąpiły u 2 samców w grupie narażonej na związek o największym stężeniu i u 1 samca w grupie średniej. Amerykańscy Higieniści Przemysłowi przyjęli stężenie 104 mg/m³ za wartość NOAEL dla działania drażniącego metakrylanu metylu (*Rohm, Haas* 1979; ECETOC 1995).

Szczurom z wodą do picia podawano metakrylan metylu o stężeniach 6 ÷ 7; 60 ÷ 70 lub 2000 ppm, co odpowiada stężeniom: 10; 100 i 3000 ppm w pożywieniu (0,56; 5,65 i 169 mg/kg m.c) przez 2 lat. Nie stwierdzono różnic w liczbie zwierząt, które padły po narażeniu. Zmniejszenie masy ciała zaobserwowano przez pierwsze kilka tygodni eksperymentu u szczurów, którym podawano metakrylan metylu o stężeniu 2000 ppm. Zaobserwowano wzrost względnej masy nerek u samic szczurów otrzymujących metakrylan metylu o stężeniu 2000 ppm (*Borzelleca i in.* 1964).

Szczurom rasy Sprague-Dawley (10 osobników w grupie) podawano podskórnie metakrylan metylu o stężeniu 100 lub 200 µl przez 34 dni w celu zbadania wpływu metakrylanu metylu na nerki. Oznaczono poziom azotu mocznikowego we krwi, który okazał się znacznie wyższy u zwierząt narażanych. Po zbadaniu histologicznym nerek stwierdzono przewlekły stan zapalny związany z podwyższonym stężeniem azotu mocznikowego we krwi (*Miller* 1982).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Metakrylan metylu (MMA) nie wykazywał działania mutagennego w testach na bakteriach szczepu: TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA97 i TA98 *Salmonella* Typhimurium zarówno w obecności frakcji S9, jak i bez frakcji S9 wątroby szczura lub chomika

w teście z preinkubacją oraz w teście mikrojądrowym (Jensen i in. 1991; Waegemaekers i in. 1984). Natomiast w badaniach grupy pod kierunkiem Poss (1979) uzyskano wynik pozytywny działania metakrylanu metylu na bakterie dla szczepu TM677 z aktywacją metaboliczną (Poss i in. 1979).

W hodowli komórek jajnika chomika chińskiego metakrylan metylu wywoływał, zależny od wielkości stężenia, wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych zarówno w obecności, jak i braku frakcji S9 wątroby szczura. Zaobserwowano, zależny od wielkości stężenia, niewielki wzrost częstości aberracji chromosomowych indukowanych w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego przy braku frakcji S9, a w obecności frakcji S9 wzrost ten wystąpił tylko po narażeniu na związek o największym (5 mg/ml) stężeniu metakrylanu metylu (Anderson i in. 1990; NTP 1986). Metakrylan metylu wywoływał wzrost częstości występowania mutacji genowych w komórkach chłoniaka myszy linii L5178Y (Moore i in. 1988). Zaobserwowano zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach w warunkach in vitro (Cannas i in. 1987). Mimo że nie stwierdzono wzrostu częstości mutacji w teście Ames i dominujących mutacji letalnych u myszy, to jednak wykazano w teście cytogenetycznym, że metakrylan metylu powodował pewne uszkodzenia chromosomów u szczurów. Autorzy pracy (Anderson i in. 1979) podsumowując wyniki tych badań, uznali, że metakrylan metylu nie jest czynnikiem mutagennym.

W badaniach w warunkach in vivo przeprowadzonych na 38 pracownikach narażonych na metakrylan metylu o stężeniach $8 \div 300 \text{ mg/m}^3$ nie stwierdzono zwiększenia częstości aberracji chromosomowych, a zwiększona częstość wymian chromatyd siostrzanych w stosunku do populacji osób nienarażonych na metakrylan metylu może wiązać się, zdaniem autorów, z różnicą wieku – osoby w grupie kontrolnej były młodsze od osób w grupie osób narażonych. Porównanie częstości SCE w grupie kontrolnej i grupie osób narażonych na metakrylan metylu o stężeniach: 3,7; 16,6 lub 300 mg/m^3 , lecz niepalących tytoniu, nie wykazało u osób badanych różnic między grupami (Seiji i in. 1994). Zwiększoną częstość wymian chromatyd siostrzanych zaobserwowano u pracowników narażonych na metakrylan metylu o dużym stężeniu ($474 \div 1664 \text{ mg/m}^3$). Za ten wzrost częstości SCE odpowiadają jednak komórki HFCs z tak zwaną: wysoką częstością (*high frequency cells*). Zaznaczyć należy, że stężenia metakrylan metylu wahały się w dość szerokich granicach (Marez i in. 1991). Wyniki testów działania mutagennego i genotoksycznego metakrylanu metylu przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wyniki testów badań mutagenności i genotoksyczności metakrylanu metylu (MMA)

Typ testu	Wyniki			
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	stężenie MMA	Piśmiennictwo
<i>S. Typhimurium</i> TM677	–	+	5000 µg/ml	Poss i in. 1979
<i>S. Typhimurium</i> TA100	–	–	2300 µg/ml	Waegemaekers i in. 1984
<i>S. Typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98	–	–	5000 µg/ml	Waegemaekers i in. 1984

cd. tab. 5.

Typ testu	Wyniki			
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	stężenie MMA	Piśmiennictwo
<i>S. Typhimurium</i> test mikrojądrowy	–			<i>Jensen i in.</i> 1991
Mutacje genowe, komórki L5178Y- chłoniaka myszy	+	brak	2000 µg/ml	<i>Moore i in.</i> 1988
Test Ames, komórki szpiku kostnego szczura	–	–		<i>Anderson i in.</i> 1979
SCE, test wymiany chromatyd siostrza- nych, komórki jajnika chomika chińskiego	+ 16 µg/ml	+ 1600 µg/ml	5000 µg/ml	<i>Anderson i in.</i> 1990 NTP 1986
SCE, test wymiany chromatyd siostrza- nych ludzkie limfocyty in vitro	+		1000 µg/ml	<i>Cannas i in.</i> 1987
SCE, test wymiany chromatyd siostrza- nych in vivo 38 pracowników	+		8 ÷ 300 mg/m ³	<i>Seiji i in.</i> 1994
SCE, test wymiany chromatyd siostrza- nych in vivo 31 pracowników	+		474 ÷ 1664 mg/m ³	<i>Marez i in.</i> 1991
ABS aberracje chromosomowe, komórki jajnika chomika chińskiego	+ 1600 µg/ml	słaby 5000 µg/ml		<i>Anderson i in.</i> 1990
ABS aberracje chromosomowe, in vivo 38 pracowników	–		8 ÷ 300 mg/m ³	<i>Seiji i in.</i> 1994
Test dominujących mutacji letalnych, myszy	–	–		<i>Anderson i in.</i> 1979

Działanie rakotwórcze

Metakrylan metylu (MMA) pod kątem działania rakotwórczego jest klasyfikowany przez różne organizacje następująco:

- EPA-E – brak dowodów rakotwórczości u ludzi (brak dowodów rakotwórczości w przynajmniej dwóch testach na zwierzętach różnego gatunku lub zarówno w badaniach epidemiologicznych, jak i na zwierzętach)

- EPA-NL – prawdopodobnie nierakotwórczy dla ludzi
- IARC-3 – nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi
- ACGIH-A4 – nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Kohortę 2671 mężczyzn pracujących w dwóch amerykańskich zakładach chemicznych obserwowano w latach 1951-1983 w celu oceny różnic umieralności między 1561 pracownikami z grupy narażonej na metakrylan metylu (MMA) a grupą 1110 pracowników nienarażonych na ten związek. W badaniach wykorzystano dane o narażeniu na stanowiskach pracy, biorąc pod uwagę także informacje o paleniu tytoniu przez pracowników. Obliczono skumulowane narażenie na metakrylan metylu na podstawie liczby dni przepracowanych i przybliżonego średniego narażenia (w jednostkach ppm). Oszacowane średnie skumulowane narażenie mieściło się w badanym okresie w granicach $0,54 \div 4,16 \text{ mg/m}^3$ ($0,13 \div 1 \text{ ppm}$). Standaryzowane wskaźniki zgonów (SMR) obliczone dla omawianej kohorty nie wykazały różnic zarówno między grupami narażonych i nienarażonych na metakrylan metylu pracowników, jak i między pracownikami a populacją generalną USA. Umieralność na nowotwory złośliwe w populacji amerykańskiej i u pracowników nienarażonych była podobna (SMR odpowiednio: 1,04 i 1,01). Liczba zgonów z powodu nowotworów układu pokarmowego i otrzewnej (SMR = 0,74) oraz jelita grubego (SMR = 0,39) była mniejsza od oczekiwanej. Wystąpił jeden zgon z powodu nowotworu okrężnicy przy 2,6 oczekiwanych (SMR = 0,39), nie odnotowano zgonów z powodu nowotworów odbytu. W populacji pracowników narażonych na metakrylan metylu występowanie obu umiejscowień nowotworu było na wyższym poziomie (SMR = 1,2). Odnotowano także podwyższoną umieralność z powodu nienowotworowych chorób układu oddechowego (SMR = 2,16), (Collins i in. 1989).

Podobne badania były prowadzone w zakładach produkujących folię z polimetaakrylanu metylu. Obserwacją objęto 4324 pracowników dwóch angielskich zakładów w latach 1949-1970 (w zakładzie Wilton) i 1949-1988 (w zakładzie Darwen). Oceniono umieralność pracowników, w szczególności na skutek nowotworów okrężnicy i odbytnicy. Kohortę obserwowano do końca grudnia 1995 r. Średni czas zatrudnienia pracowników narażonych na metakrylan metylu oszacowano na 7,6 lat, a średnie stężenie metakrylanu metylu w czasie 8 h pracy wynosiło 55 mg/m^3 (13,2 ppm), chociaż stężenie maksymalne na niektórych stanowiskach wynosiło 416 mg/m^3 (100 ppm). W kohorcie Wilton odnotowano 700 zgonów, podczas gdy w kohorcie Darwen – 662. Wskaźniki umieralności porównywano ze wskaźnikami dla populacji lokalnej oraz generalnej USA i wyrażono w postaci standaryzowanych wskaźników zgonów (SMR). W kohorcie pracowników Darwen zaobserwowano mniejszą umieralność ogółem w porównaniu ze wskaźnikami lokalnymi i narodowymi (SMR = 94) oraz mniejszą umieralność na skutek nowotworów okrężnicy i odbytnicy (SMR = 92), natomiast umieralność z powodu wszystkich nowotworów łącznie była nieznacznie większa (SMR = 104). Nie znaleziono związku między narażeniem skumulowanym a poziomem zgonów. W kohorcie pracowników Wilton umieralność ogółem była także nieco mniejsza (SMR = 89), natomiast umieralność z powodu wszystkich nowotworów łącznie (SMR = 103) oraz z powodu nowotworów okrężnicy i odbytnicy (SMR = 124) była zwiększona. Co więcej, wzrost umieralności z powodu nowotworów okrężnicy i odbytnicy dotyczył głównie pracowników narażonych na metakrylan metylu przez okres krótszy niż 1 rok. Wyniki omówionych badań nie dostarczyły zatem wyraźnych dowodów potwierdzających wpływ metakrylanu metylu na zwiększenie umieralności osób zawodowo narażonych na ten związek (Tomenson i in. 2000).

Badania umieralności z powodu nowotworów okrężnicy i odbytnicy były przeprowadzane wśród pracowników narażonych na metakrylan metylu i akrylan etylu w zakładach produkcji i polimeryzacji akrylanów. Badano trzy kohorty pracowników zatrudnionych przy produkcji akrylanów w dwóch zakładach w latach: 1933-1982. W zakładzie I (Bristol) badanych podzielono na narażonych do 1946 r. i w latach późniejszych, a w zakładzie II (Knoxville) badano tylko jedną kohortę. Autorzy podali zakresy stężeń metakrylanu metylu jedynie w kohorcie pracowników narażonych w zakładzie I w późniejszym, po 1946 r. okresie (około $21 \div 104 \text{ mg/m}^3$), natomiast w pozostałych kohortach narażenie na metakrylan metylu było określane ilościowo, jako minimalne lub intensywniejsze. W obu kohortach w późniejszym okresie zatrudnienia nie zaobserwowano wzrostu umieralności. W kohorcie zatrudnionej przed 1946 r. zwiększone ryzyko zgonów z powodu nowotworów okrężnicy było ściśle związane z narażeniem na parę monomerów metakrylanu metylu i akrylanu etylu o dużych stężeniach oraz lotne produkty uboczne polimeryzacji obu akrylanów. Zwiększona umieralność występowała jedynie 20 lat po trzyletnim okresie intensywniejszego narażenia. Wzrost umieralności spowodowanej nowotworami okrężnicy, choć w mniejszym stopniu, zaobserwowano także w grupie osób wcześniej zatrudnionych, którzy byli narażeni na metakrylan metylu o mniejszym stężeniu. Wzrost zgonów z powodu nowotworów odbytnicy przejawiał podobne tendencje jak w przypadku nowotworów okrężnicy, jednak ze względu na małą liczebność narażonych tendencje te nie były istotne statystycznie (Walker i in. 1991).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Badania nad rakotwórczością metakrylanu metylu (MMA) przeprowadziła grupa badaczy NTP. Szczury F344/N i myszy B6C3F₁ narażano inhalacyjnie na metakrylan metylu o stężeniach: 2080 lub 4160 mg/m³ (500; 1000 ppm), (samce szczura), 1040 lub 2080 mg/m³ (250; 500 ppm), (samice szczura) oraz 2080 lub 4160 mg/m³ (500; 1000 ppm), (samce i samice myszy) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lat. Zaobserwowano zwiększenie występowania białaczki komórek jednojądrzastych u szczurów po narażeniu na metakrylan metylu o stężeniu 2080 mg/m³ w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej: 11/50; 1040 mg/m³ – 13/50; 2080 mg/m³ – 20/50. U myszy nie stwierdzono zmian nowotworowych związanych z narażeniem na metakrylan metylu. Zaobserwowano natomiast, zależne od wielkości stężenia, zmniejszenie częstości występowania nowotworów gruczołu przysadki mózgowej i gruczołu napletkowego u samców szczura oraz gruczolaków i raków (mieszanych) pęcherzykowych/oskrzelikowych u samców myszy, gruczolaków wątrobowokomórkowych u obu płci myszy, a także gruczolaków i gruczolakoraków gruczołu przysadki mózgowej i gruczolakoraków macicy u samic myszy. Eksperti NTP na podstawie wyników 2-letniego eksperymentu inhalacyjnego stwierdzili, że nie ma dowodów rakotwórczego działania metakrylanu metylu o stężeniu 1040 lub 2080 mg/m³ na samice szczura F344/N oraz metakrylanu metylu o stężeniu 2080 lub 4160 mg/m³ na samce szczura F344/N, a także myszy B6C3F₁ obu płci (NTP 1986).

Samce i samice szczura Fisher 344 narażano na parę metakrylanu metylu o stężeniach: 104; 416 lub 1664 mg/m³ (25; 100; 400 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 24 miesiące. Szczury badano pod kątem powstania nowotworów: gruczolaków i raków przysadki mózgowej, tarczycy, komórek wątrobowych, komórek wysp trzustkowych, gruczołu napletkowego, gruczolaków komórek pęcherzykowych, raków pęcherzykowych/oskrzelikowych, gruczolaków pęcherzykowych/oskrzelikowych płuc, a ponadto guzów chromochłonnych nadnerczy, włókniakogruczolaków sutka, włókniaków

skóry i tkanki podskórnej oraz białaczek i chłoniaków układu krwiotwórczego. Samce i samice chomika złocistego narażano na metakrylan metylu o podobnych stężeniach przez okres 18 miesięcy. Chomiki badano pod kątem powstania nowotworów: gruczolaków kory nadnerczy, naczynek krwionośnych wątroby i śledziony, torbielakogruczolaków brodawkowatych płuc, mięsaków krezki, chłoniakomięsaków (niesprecyzowane narządy), mięsaków naczyń krwionośnych skóry i tkanki podskórnej oraz raków tarczycy. Przewlekłe narażenie drogą oddechową na metakrylan metylu nie spowodowało powstania nowotworów ani u szczurów, ani u chomików (Lomax i in. 1997).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samicom szczura rasy Sprague-Dawley (5 osobników w grupie) podawano dootrzewnowo metakrylan metylu (MMA) w dawkach: 0,13; 0,27 lub 0,44 ml/kg m.c. (0,1; 0,2; 0,4 g/kg m.c.) w 5., 10. i 15. dniu ciąży. W każdej grupie zbadano od 43 do 50 płodów. We wszystkich grupach narażenia zaobserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała płodów. W zależności od wielkości stężenia metakrylanu metylu 4,4 ÷ 5,9% płodów uległo resorpcji. W przypadku dwóch największych dawek metakrylanu metylu zauważono ponadto zwiększoną liczbę krwiaków w różnych okolicach ciała oraz przypadki skręcenia kończyn tylnych u 8 ÷ 16,7% płodów. Nie stwierdzono przypadków nieprawidłowości szkieletowych (Singh i in. 1972).

Narażano 18 samic myszy ICR na metakrylan metylu o stężeniu 5453 mg/m³ (1330 ppm). Zwierzęta były poddawane 2-godzinnej inhalacji całego ciała 2 razy dziennie, w czasie od 6. do 15. dnia ciąży. Badano płody 18-dniowe. Nie zaobserwowano szkodliwych skutków narażenia na przebieg ciąży oraz rozwój płodów. Masa ciała płodów była nieznacznie większa (McLaughlin i in. 1978).

Narażano drogą inhalacyjną (tylko przez nos) na metakrylan metylu o stężeniu 110 000 mg/m³ 17 i 54 min dziennie (26800 ppm) 2 grupy (liczące 22 i 27 osobników) samic szczura rasy Sprague-Dawley w 6. i 15. dniu ciąży. Badano makroskopowo 20-dniowe płody pod względem nieprawidłowości w rozwoju szkieletu. W obu grupach stężeń, metakrylan metylu działał toksycznie na matki, powodując zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie dobowego spożycia paszy. W grupie, w której zastosowano większe narażenie na metakrylan metylu, zauważono niewielki, choć istotny, wzrost wczesnych resorpcji, a w obu grupach zaobserwowano mniejszą masę ciała oraz długość ciała płodów. Po zastosowaniu dłuższego czasu narażenia stwierdzono ponadto zwiększenie częstości przypadków krwiaków oraz w nielicznych przypadkach skrócony zagięty ogon. Skutkiem dłuższego narażenia było także opóźnione kostnienie kręgów i żeber oraz rzadsze przypadki zrośnięcia i istotnego skrócenia żeber. Opóźnione kostnienie żeber zaobserwowano również w grupie zwierząt narażonych w krótszym czasie, a ponadto zanotowano pojedyncze przypadki przepukliny brzusznej oraz wyraźny obrzęk ciała obejmujący również tkanki miękkie głowy (Nicholas i in. 1979).

Narażano inhalacyjnie 6 h dziennie 27 szczurów na metakrylan metylu o stężeniach: 406; 1246; 4830 lub 8315 mg/m³ w okresie od 6. do 15. dnia ciąży. Badaniom poddano 20-dniowe płody. Zaobserwowano przejściowe, w czasie narażenia, zmniejszenie masy ciała płodów narażanych na związek o dwóch największych stężeniach metakrylanu metylu. Nie stwierdzono żadnych szkodliwych skutków działania metakrylanu metylu na przebieg ciąży, nie stwierdzono także zwiększenia częstotliwości wad rozwojowych u płodów w grupie szczurów narażanych na metakrylan metylu o wszystkich stosowanych stężeniach (Solomon i in. 1993).

Metakrylan metylu nie wykazuje istotnego działania teratogenne na zwierzęta.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Metakrylan metylu (MMA) jest wchłaniany do krwi przez płuca, przewód pokarmowy i skórę. Wchłanianie metakrylan metylu drogą oddechową potwierdzają: wyniki szeregu badań, wyznaczenie stężeń śmiertelnych LC_{50} (tab. 2), a także liczne, opisane w rozdziale dotyczącym skutków działania toksycznego na ludzi, przypadki zatrucia parami metakrylanu metylu przez personel medyczny asystujący przy operacjach.

Wyniki badaczy *Bratta* i *Hathway'a* wskazują na intensywne wchłanianie metakrylanu metylu z przewodu pokarmowego u szczura. Dorosłym samcom szczura podano do żołądka (przez zgłębnik) dawkę 5,7 mg/kg m.c. metakrylanu metylu znakowanego izotopem węgla ^{14}C . Po 2 h w powietrzu wydychanym znalazło się prawie 65% dawki znacznika, natomiast w moczu i kale oznaczono tylko 7,4% podanej dawki, co wskazuje na dużą szybkość wchłaniania metakrylanu metylu (*Bratt* i in. 1977).

Wchłanianie związku przez skórę potwierdzają także wyniki badań toksyczności ostrej (LD_{50} u królika: tab. 2). Stwierdzono absorpcję 0,78 +/- 0,2 g metakrylan metylu w eksperymencie przeprowadzonym na szczurach rasy Wistar narażanych 3 h przez skórę (12 cm²) przy szybkości wchłaniania 0,02 g/cm²/h. W miejscu narażenia zaobserwowano keratolizę bez owrzodzenia (*Verkkala* i in. 1983). Wchłanianie metakrylan metylu przez skórę stwierdzono także u techników dentystycznych na podstawie obecności metakrylanu metylu w moczu po 24 h od narażenia (*Rajaniemi* i in. 1989).

Metakrylan metylu po wchłonięciu jest w dużej części metabolizowany do kwasu metakrylowego, a następnie w cyklu kwasów trójkarboksylowych do ditlenku węgla. Już po 10 dniach jedynie niewielka część metakrylan metylu pozostaje w organizmie (4,1 ÷ 6,6% wchłoniętej dawki), (*Bratt* i in. 1977). Metakrylan metylu, który nie został zmetabolizowany do ditlenku węgla ani wydany z wydychanym powietrzem, moczem lub kałem, trafia przede wszystkim do wątroby i tkanki tłuszczowej, chociaż niewielkie jego ilości mogą się również znaleźć w mózgu i płucach (*Raje* i in. 1985). Stężenie metakrylan metylu w tkankach szczurów po narażeniu inhalacyjnym przedstawiono w tabeli 6. (EPA 1998).

Tabela 6.

Stężenie metakrylanu metylu w tkankach szczurów po narażeniu inhalacyjnym na metakrylan metylu (MMA) o stężeniu 416 mg/m³ przez 1 ÷ 4 h (100 ppm), (*Raje* i in. 1985)

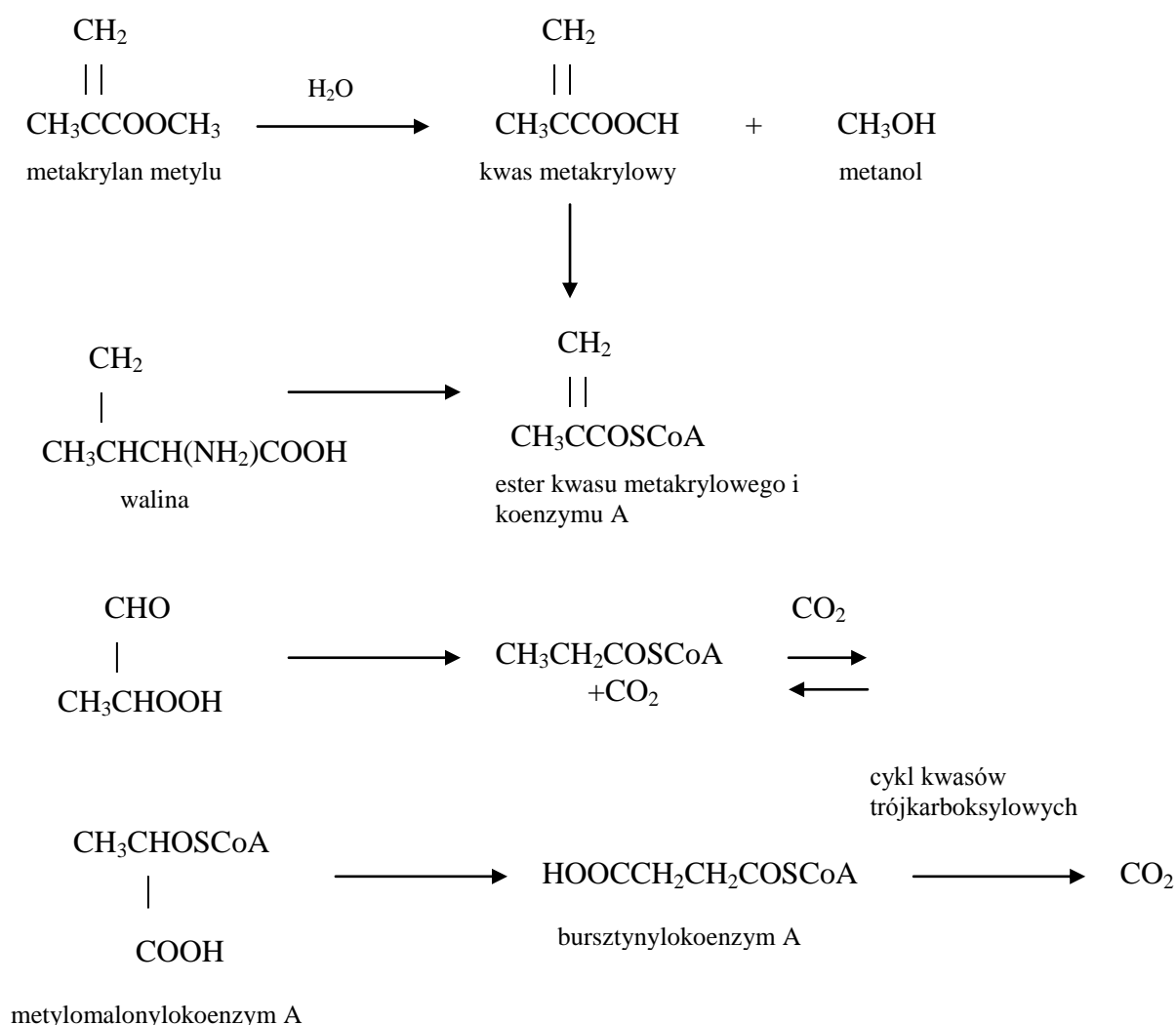
Czas narażenia, h	Stężenie MMA		
	we krwi, mg/100 ml	w mózgu, µg/g	w płucach, µg/g
1	10,15	24,36	23,24
2	14,28	30,42	18,63
3	9,78	25,67	19,98
4	10,34	20,52	20,58

Metabolizm i wydalanie

W moczu szczurów Wistar narażonych na znakowany izotopem ^{14}C MMA metakrylan metylu (MMA) zidentyfikowano: kwas metylomalonowy, kwas metakrylowy, kwas bursztynowy, semialdehyd metylomalonowy i kwas β -hydroksyizomasłowy (*Bratt* i in.

1977; *Crout* i in. 1982). Kwas metylomalonowy znaleziono również w moczu ochotników narażonych na metakrylan metylu (*Crout* i in. 1982). Na podstawie powyższych eksperymentów postawiono hipotezę, że metakrylan metylu jest metabolizowany w taki sam sposób jak kwas metakrylowy, którego niewielkie ilości powstają na szlaku metabolicznym waliny. Zgodnie z tą hipotezą, metakrylan metylu jest enzymatycznie przekształcany do kwasu metakrylowego i podlega dalej estryfikacji z koenzymem A (CoA), tworząc naturalny metabolit waliny. Ester kwasu metakrylowego i CoA jest następnie hydroksylowany do kwasu β-hydroksyizobutyloвого, a dalej ulega utlenieniu i estryfikacji z CoA, tworząc metylomalonylo CoA, po czym włącza się do cyklu kwasów trójkarboksylowych jako bursztynylo CoA (rys. 1), (*Crout* i in. 1982).

W wyniku metabolizmu metakrylanu metylu w wydychanym powietrzu wydala się ditlenek węgla, a w moczu: kwas metylomalonowy, kwas metakrylowy, metanol, kwas bursztynowy, semialdehyd metylomalonowy i kwas β-hydroksyizomasłowy.



Rys. 1. Metabolizm metakrylanu metylu (*Crout* i in. 1982)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego metakrylanu metylu (MMA)

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono danych na temat działania łącznego metakrylanu metylu (MMA)

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Metakrylan metylu (MMA) działa drażniąco. W wyniku narażenia inhalacyjnego dochodzi do uszkodzeń górnych dróg oddechowych: zapalenia śluzówki nosa, stanu zapalnego, martwicy, zwyrodnienia, a nawet utraty nabłonka węchowego w małżowinie nosowej oraz przekrwienia płuc.

Zależność skutków narażenia od jego wielkości u ludzi narażonych zawodowo na metakrylan metylu przedstawiono w tabeli 1. Niektóre źródła podają, że po narażeniu zwierząt na metakrylan metylu o stężeniu 416 mg/m^3 nie obserwuje się objawów narażenia lub, że jest to stężenie tolerowane podczas 8-godzinnego dnia pracy

Skutki działania metakrylan metylu u zwierząt przedstawiono w tabeli 4. Higienicy Amerykańscy przyjęli za wartość NOAEL dla działania drażniącego związku stężenie 104 mg/m^3 , natomiast za wartość LOAEL stężenie 483 mg/m^3 , przy którym obserwowano uszkodzenia błony śluzowej tchawicy. Z badań *Lomaxa* przeprowadzonych pod koniec lat 90. na szczurach wynika, że wartość LOAEL dla działania drażniącego metakrylanu metylu powinna wynosić 416 mg/m^3 (*Lomax i in.* 1997).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Istniejące normatywy higieniczne metakrylanu metylu (MMA) przedstawiono w tabeli 7. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) w różnych państwach wynoszą $50 \div 410 \text{ mg/m}^3$, a wartości chwilowe (NDSCh) – $150 \div 820 \text{ mg/m}^3$. W Polsce obowiązujące normatywy higieniczne wynoszą NDS – 50 mg/m^3 i NDSCh – 400 mg/m^3 .

W ACGIH zaproponowano przyjęcie wartości TLV-TWA dla metakrylanu metylu na poziomie 205 mg/m^3 (50 ppm) i wartości chwilowej TLV-STEL 410 mg/m^3 (100 ppm) wraz z oznaczeniem SEN (potwierdzone właściwości uczulające w warunkach zawodowego narażenia na skutek kontaktu ze skórą i/lub drogą oddechową, oparte na dowodach naukowych) oraz A4 (nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi).

Tabela 7.

Istniejące normatywy higieniczne metakrylanu metylu (MMA) w różnych państwach
(ACGIH 2005; RTECS 2005; DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833 z późn. zm.)

Państwo/organizacja/ instytucja	NDS		NDSCh		Oznaczenia
	Ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Holandia	–	40	–	–	
Niemcy (2008)	50	210	I (2)		Sh; C
Polska (2002)		50		400	
Szwecja (2005)	50	200	150	600	Skin
Dania (2002)	25	102	–	–	Skin
Wielka Brytania	50	208	100	420	
UE (propozycja SCOEL, projekt 3 wykazu IOELV)	50	205	100	416	–
USA:					
– ACGIH (2000)	50	205	100	410	SEN
– OSHA	100	410	–	–	
– NIOSH	100	410	–	–	
Kategoria rakotwórczości					
EPA					E
EPA					NL
IARC					3
ACGIH					A4

Niemcy – C – jeżeli wartości normatywów higienicznych nie są przekroczone, to nie ma podstaw do obaw przed wystąpieniem ryzyka uszkodzeń płodu .

Niemcy – (Sh) –niebezpieczeństwo uczulenia skóry.

Niemcy – I (2) – substancje, dla których miejscowe skutki drażniące warunkują wartość normatywu higienicznego.

SEN – potwierdzone właściwości uczulające w warunkach zawodowego narażenia na skutek kontaktu ze skórą i/lub drogą oddechową, oparte na dowodach naukowych.

EPA – E – brak dowodów rakotwórczości dla ludzi (brak dowodów rakotwórczości w przynajmniej dwóch testach na zwierzętach różnego gatunku lub zarówno w badaniach epidemiologicznych, jak i na zwierzętach).

EPA – NL – prawdopodobnie nierakotwórczy dla ludzi.

IARC – 3– nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi.

ACGIH – A4 – nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za podstawę wyliczenia wartości NDS metakrylanu metylu (MMA) przyjęto wyniki badań na szczurach (70 samic i 70 samców) narażanych drogą oddechową na metakrylan metylu o stężeniach: 104; 416 lub 1664 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata (Lomax i in. 1997; Rohm... 1979). Narządem krytycznym działania związku jest błona śluzowa nosa. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych nabłonka węchowego u zwierząt narażanych na metakrylan metylu o stężeniu 104 mg/m³. Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL dla działania drażniącego związku. Przyjęto następujące współczynniki niepewności:

– A = 2 – współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka

- $B = 0,5$ – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi – szczur jest gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie substancji drażniących niż człowiek, co wiąże się z jego sposobem oddychania (wyłącznie przez nos)
- $C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$ – w przypadku stosowania wartość LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz o potencjalnych skutkach odległych).

Wartość NDS metakrylanu metylu obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{U_F},$$

w którym:

– U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi przyjętych współczynników niepewności.

Biorąc pod uwagę także wyniki badań 175 pracowników narażonych na metakrylan metylu o stężeniu 208 mg/m^3 , przy średniej długości pracy około 9 lat, w których nie wykazano różnic w badaniu zmysłu węchu między grupą osób narażonych zawodowo na metakrylan metylu a osobami z grupy kontrolnej, proponuje się przyjąć stężenie 100 mg/m^3 związku za obowiązującą w Polsce wartość NDS metakrylanu metylu. Wyliczona w ten sposób wartość NDS dla metakrylanu metylu odpowiada szeregowi wartości LC_{50} akrylanów i metakrylanów wraz z ich normatywami higienicznymi (tab. 8).

Tabela 8.

Wartości LC_{50} akrylanów i metakrylanów wraz z normatywami higienicznym (RTECS 2005; DzU 2002 r. nr 217, poz. 1833; DzU 2005 r. nr 212, poz. 1769)

Związek	Wartość LC_{50} (4 h), (ppm)	NDS, mg/m^3	NDSCh, mg/m^3
Akrylan metylu	1350	14	28
Akrylan etylu	2180	20	40
Akrylan butylu	2730	11	30
Metakrylan butylu	4910	100	300
Metakrylan metylu	7093	wartość obowiązująca 50 wartość proponowana 100	400 300
Metakrylan etylu	8300	–	–

Ze względu na działanie drażniące metakrylanu metylu proponuje się ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie niższym niż obecnie obowiązujący.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh przyjęto równanie:

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

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

w którym:

- $u(P) = 1,53$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej
- Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach $1,5 \div 2$)
- Log Sg – w granicach $0,18 \div 0,3$
- uFs – współczynniki niepewności.

Podstawiając wartości do wzoru, obliczamy wartość NDSCh metakrylanu metylu:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 100 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 100 \text{ mg/m}^3 = 186 \text{ mg/m}^3 \div 289 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Wartość NDSCh metakrylanu metylu ustalono na poziomie 300 mg/m^3 ze względu na umiarkowane działanie drażniące związku (nie udało się wyznaczyć wartości RD_{50} dla tej substancji w badaniach na myszach). Wartość NDSCh zabezpiecza osoby zawodowo narażone na drażniące działanie metakrylanu metylu.

Normatywy metakrylanu metylu oznakowano także literą „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz literą „A” (substancja o działaniu uczulającym).

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Institut 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, skórę, wątrobę i układ krążenia. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.
Badania pomocnicze: spirometria, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT) oraz EKG. W zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.
Badania pomocnicze: spirometria, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT) oraz EKG. W zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co $2 \div 3$ lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także

wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT, AspAT) oraz EKG. W zależności od wskazań testy alergologiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, skóra, wątroba i układ bódźcoprzewodzący serca.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego, czynna łuszczyca, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby oraz zaburzenia rytmu serca.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach podczas trwania 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 skóry i układu oddechowego.

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Threshold limit values for chemical substances in the work environment.

Anderson B.E. i in. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16, 55–137.

Anderson D., Longstaff E., Ashby J. (1979) An assessment of the carcinogenic and mutagenic potential of methylmethacrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48, A29.

Andrews C.P. i in. (1979) Pulmonary effects of methyl methacrylate vapor exposure in dental students. *Clin. Res.* 27, 759A.

Bauer A., Wollina U. (1998) Denture-induced local and systemic reactions to acrylate. *Allergy* 53, 722–723.

Borzelleca J.F. i in. (1964) Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 29–36.

Bratt H., Hathway D.E. (1977) Fate of methyl methacrylate in rats. *Br. J. Cancer* 36, 114–119.

Braun D. i in. (2002) Disabling disturbance of olfaction in dental technician following exposure to methyl methacrylate. *Int. Arch. Occup. Health* 75, S73–S74.

Canadian Environmental Protection Act (1993) Priority Substances List. Assessment Report. Methyl Methacrylate.

Cannas M. i in. (1987) In vitro research on the possibility of chromosomal damage caused by polymethyl methacrylate in orthopaedics. A preliminary report. *Ital. J. Orthop. Traumatol.* 13, 387–391.

Coleman A.L. (1963) Letter to the TLV Committee from State of Connecticut Labor Department. OHS [cyt. za ACGIH 2001].

Collins J.J. i in. (1989) Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. *J. Occup. Med.* 31, 41–46.

Crout D.H.G., Lloyd E.J., Singh J. (1982) Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of catabolism in rat and in man. *Xenobiotica* 12, 821–829.

Dawydzik L. i in. (2001) Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.

ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (1995) Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 30. Methyl methacrylate. JACC Report No. 30, Brussels, Belgium.

EPA (1998) Toxicological review of methyl methacrylate, in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). Washington, U.S. Environmental Protection Agency, DC.

Farli M. i in. (1990) Occupational contact dermatitis in 2 dental technicians. *Contact Dermatitis* 22, 282–287.

Fisher A.A. (1954) Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic denture materials. *JAMA* 156, 238–242.

Fries I.B., Fisher A., Salvati E.A. (1975) Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J. Bone Joint Surg.* 7, 547–549.

Guill M.A., Odom R.B. (1978) Hearing aid dermatitis. *Arch. Dermatol.* 114, 1050–1051.

Holyk P.R., Eifrig D.E. (1979) Effects of monomeric methylmethacrylate on ocular tissues. *Am. J. Ophthalmol.* 88, 385–395.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2005) [komputerowa baza danych].

HSE (1995) Methyl methacrylate. Criteria document for an occupational exposure limit.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) Methyl methacrylate. [W:] IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 60. Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. Lyon, World Health Organization 445–474.

IPCS (1998) Concise International Chemical Assessment Document 4. Methyl methacrylate. Geneva, WHO.

IUCLID (2000) [komputerowa baza danych].

Jensen J.S. i in. (1991) Genotoxicity of acrylic bone cement. *Pharm. and Toxicol.* 69, 386–389.

- Kanerva L.* i in. (1993). Occupational allergic contact dermatitis caused by exposure to acrylates during work with dental prostheses. *Contact Dermatitis* 28, 268–275.
- Karpov B.D.* (1955) Effect of small concentrations of methyl methacrylate vapours on the processes of checking and excitation in the brain. *Trudy Leningrad Sanit. Gigien. Med. Inst.* 14, 43–48 [cyt. za ECETOC 1995].
- Kennes B., Garcia Herreros P., Diercx P.* (1981) Asthma from plexiglas products. *Clin Allergy* 11, 49–54.
- Kessler M.J., Kupper J.L., Brown Z.R.J.* (1977) Accidental methylacrylate inhalation toxicity in rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Lab. Anim. Sc.* 27, 388–390.
- Kieć-Świerczyńska M.* (1996) Occupational allergic dermatitis due to acrylates in Lodz. *Contact Dermatitis*. Vol. 34, 6, 419–422.
- Lee C. M.* (1984) Unusual reaction to methyl methacrylate monomer, *anesth. Analg.* 63, 371–376.
- Lomax L.G., Krivanek N.D., Frame S.R.* (1997). Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem. Toxicol.* 35, 393–407.
- Lozewicz S.* i in. (1985) Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax.* 40(11), 836–839.
- Marez T., Hildebrand H.F., Haguenoer J.M.* (1991) Increased frequency of sister chromatid exchange in workers exposed to high doses of methylmethacrylate. *Mutagenesis* 6, 127–129.
- Marks M.J.G., Bishop M.E., Willis W.F.* (1979) Allergic contact dermatitis to sculptured nails. *Arch. Dermatol.* 115, 100.
- McLaughlin R.E.* i in. (1978) Methylmethacrylate: a study of teratogenicity and fetal toxicity of the vapor in the mouse. *J. Bone. Jt. Surg. Am.* 60-A, 355–358.
- Miller R.A.* i in. (1982) Some effects of methyl methacrylate monomer upon renal function. *J. Dent. Res.* 61, 202.
- Mizunuma K., Kawai T., Yasugi T.* (1993) Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methyl methacrylate. *Int. Arch. Environ. Health* 65, 227–232.
- Moore M.M.* i in. (1988) Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Molec. Mutagen.* 11, 49–63.
- Muttray A., Schmitt B., Klimek L.* (1997) Effects of methyl methacrylate on the sense of smell. *Cent. Euro. J. Occup. Environ. Med.* 3(1), 58–66.
- Nicholas C.A., Lawrence W.H., Autian J.* (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity from maternal inhalation of methyl methacrylate monomer in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 451–458.
- Nishiwaki Y.* i in. (2001) Cross-sectional study of health effects of methyl methacrylate monomer among Dental Laboratory Technicians. *J. Occup. Health* 43, 375–378.
- NTP, National Toxicology Program (1986) Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate (CAS No. 80-62-6) in F344/N Rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, NTP TR3 14, Research Triangle Park, NC, 202.
- Nyquist G.* (1958) Sensitivity to methyl methacrylate. *Trans. Rogal. Sch. Dent.* 1, 36–51 [cyt. za ACGIH 2001].
- Oberly R., Tansy M.F.* (1985) LC₅₀ values for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic acid esters. *J. Toxicol. Environ. Health* 16(6), 811–822.

- Pedersen N.B.* (1997) Allergic contact dermatitis from acrylic resin repair of windscreens. *Contact Dermatitis* 39, 99.
- Pegum J.S., Medhurst F.A.* (1971) Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *Brit. Med. J.* 2, 141–143.
- Pickering C.A.C.* i in. (1986) Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Brit. Med. J.* 292, 1362–1363.
- Poss R.* i in. (1979) Methyl methacrylate is a mutagen for *Salmonella typhimurium*. *J. Bone Joint Surg.* 61-A, 1203–1207.
- Rajaniemi R., Pfaffli P., Savolainen H.* (1989) Percutaneous absorption of methyl methacrylate by dental technicians *British Journal Industrial Medicine* 46, 5, 356–357.
- Raje R.R., Ahmad S., Weisbroth S.H.* (1985). Methyl methacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 50, 151–154.
- Rohm and Haas (1979) A two year vapor inhalation safety evaluation study of methyl methacrylate in rats, histopathology of the nasal turbinates. Prepared by Research Pathology Services. Rohm and Haas, Spring House PA [cyt. za ECETOC 1995].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 217, poz. 1833 z późn. zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 127/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. str.1)
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2005) [baza komputerowa].
- Rustemeyer T., Frosch P.J.* (1996) Occupational skin diseases in dental laboratory technicians. Clinical picture and causative factors. *Contact dermatitis* 34, 2, 125–133.
- Savonius B.* i in. (1993) Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin. Exp. Allergy* 23, 416–424.
- Schwartz B.S.* i in. (1989) Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methylacrylate vapors. *Am. J. Pub. Health* 79, 613–618.
- Scolnick B., Collins J.* (1986) Systemic reaction to methylmethacrylate in an operating room nurse. *J. Occup. Med.* 28(3), 196–198.
- Seiji K.* i in. (1994) Absence of mutagenicity in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to methyl methacrylate. *Ind. Health* 32, 97–105.
- Singh A.R., Lawrence W.H., Autian J.* (1972) Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of a group of methacrylate esters in rats. *J. Dent. Res.* 51, 1632–1638.
- Solomon H.M.* i in. (1993) Methyl methacrylate: inhalation developmental toxicity study in rats. *Teratology* 48, 115–125.
- Stadtler J.C.* (1993) Inhalation sensory irritation (RD₅₀) study in mice with selected methacrylates and methacrylic acid. Haskell Lab. Methacrylate Producers Association, Washington, DC. [cyt. za ECETOC 1995].
- Tansy M.F.* i in. (1980a) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor: II. Body and tissue weights, blood chemistries, and gross metabolic performance in the rat. *Environ. Res.* 21, 108–116.

Tansy M.F. i in. (1980b) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. III. Histopathology, blood chemistries, and hepatic and ciliary function in the rat. *Environ. Res.* 21, 117–125.

Tansy M.F. i in. (1976) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. I. Body and tissue weights, blood chemistries, and intestinal transit in the rat. *Environ. Res.* 11, 66–77.

Tomenson J.A. i in. (2000) Study of two cohorts of workers exposed to methyl methacrylate in acrylic sheet production. *Occup. Environ. Med.* 57, 810–817.

Verkkala E., Rajaniemi R., Savolainen H. (1983) Local neurotoxicity of methylmethacrylate monomer. *Toxicol. Lett.* 18, 111–114.

Waegemaekers T.H.J.M., Bensink M.P.M. (1984) Nonmutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the *Salmonella Microsome* test. *Mutat. Res.* 137, 95–102.

Walker A.M. i in. (1991) Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethylacrylate and methyl methacrylate. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 7–19.

Wittczak T. i in. (1996) Astma oskrzelowa z zapaleniem błony śluzowej nosa w następstwie zawodowej ekspozycji na metakrylan metylu u technika dentystycznego. *Med. Pr.* 3, 259–266.

Williams S., Syderham N. (1996) Exposure to methylacrylate in an orthopaedic theatre. *Occup. Med.* 46, 322–323.

ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA, MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

Methyl methacrylate

Abstract

Methyl methacrylate (MMA) is a colourless, clear liquid with an acrid, fruity odour. It is used in the production of thermoplastics, clear plastics, acrylic emulsion and resins. Occupational exposure to methyl methacrylate occurs in the manufacturing of monomers, polymers and plastics and in the manufacturing and processing of thermoplastics. Moreover, it is used in hospitals and dental surgery. Chemical laboratory workers, surgeons and their assistants, operating room nurses, dental technicians and people processing acrylic nails can be exposed. According to NIOM data, in 2000, in Poland, several people were exposed to MMA of greater concentration than the Threshold Limit Value (TLV-TWA: 50 mg/m³).

Methyl methacrylate is not classified as harmful after inhalation, ingestion or in contact with the skin. MMA vapours are irritating to the respiratory system and eyes. MMA is a strong allergen; exposure by inhalation can cause upper respiratory tracts damage: nasal mucositis, inflammation, necrosis, degeneration and even loss of olfactory epithelium in the nasal turbinates. Methyl methacrylate can be absorbed by inhalation, ingestion and through the skin and metabolised to methacrylic acid, by rapid enzymatic hydrolysis in olfactory epithelium or via citric acid cycle to carbon dioxide. Methyl methacrylate is classified by IARC to Group 3 (not classifiable as to its carcinogenicity to humans) and to Group A4 (not classifiable as a human carcinogen) by AC-GIH.

TLV of methyl methacrylate in Poland has been established as TWA: 50 mg/m³ and STEL: 400 mg/m³. Two-year experimental results in rats (70 male, 70 female) exposed by inhalation to MMA (104, 416 or 1664 mg/m³; 6 h per day, 5 days per week) were used as a basis for reassessing TLV. Histopathological changes in nasal mucosa are the critical effect of this compound. There were no effects in animals exposed to 104 mg/m³ of MMA (NOAEL). Based on the NOAEL value and relevant uncertainty factors, a TWA value has been established as 100 mg/m³, the STEL value as 300 mg/m³, with symbols: "I" (irritant) and "A" (allergen).

