

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO
mgr AGNIESZKA ZABOROWSKA
prof. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Azirydyna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,62 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

Rakotw. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako rakotwórcza dla człowieka

Muta. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka

Sk – substancja wchłania się przez skórę

C – substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2007

Weryfikacja dokumentu dokonano: 20.05.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.06.2008

Słowa kluczowe: azirydyna, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie, środowisko pracy.

Key words: aziridine, occupational exposure, maximum admissible concentration, working environment.

Azirydyna jest bezbarwną, lotną, wysoce łatwopalną cieczą o zapachu podobnym do amoniaku. Jest stosowana do produkcji trietylenomelaminy i 2-azirydynyloetanolu oraz jako monomer do produkcji polimerów (głównie polietylenoiminy). Polimery te są powszechnie stosowane w przemyśle papierniczym, w rafinacji olejów napędowych i smarów, w przemyśle tekstylnym, do produkcji leków i kosmetyków, środków powierzchniowo czynnych oraz jako stabilizatory innych polimerów, a tzw. wielofunkcyjne azirydyny wytwarzane w reakcji azirydyny i akrylanów są stosowane m.in. jako utwardzacze do farb.

Opisywane w piśmiennictwie objawy ostrego narażenia inhalacyjnego ludzi na azirydynę obejmują: wymioty, zawroty i bóle głowy, ból w okolicach skroni, podrażnienie błon śluzowych ust i górnych dróg oddechowych, wydzielinę z nosa, obrzęk twarzy, krtani, tchawicy, wysięk w płucach, wtórne odoskrzelowe zapalenie płuc, a także uszkodzenie ośrodkowego układu

* Wartość NDS azirydyny jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

nerwowego, wątroby i nerek. Substancja działa żrąco na oczy i skórę. Powoduje oparzenia skóry i poważne uszkodzenia oczu.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach w warunkach narażenia ostrego oceniono, że substancja działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu, a jej pary działają silnie drażniąco na błony śluzowe dróg oddechowych i oczu (duże trudności w oddychaniu zaobserwowano u szczurów narażonych na azirydynę o stężeniu 17,6 mg/m³). U szczurów narażanych inhalacyjnie na azirydynę o stężeniu około 10 mg/m³, 4 h/dzień przez 1,5 miesiąca zaobserwowano zahamowanie przyrostu masy ciała, osłabienie siły mięśniowej, we krwi leukopenię i retikulocytozę, nieżyt oskrzeli, przyćmienie miąższowe wątroby, zmiany w nerkach, zmniejszenie liczby komórek limfatycznych w węzłach chłonnych, a także zaburzenie procesu spermatogenezy, działanie gonadotropowe, zmiany degeneracyjne w jądrach oraz zmniejszenie ruchliwości plemników i zdolności reprodukcyjnej.

Azirydyna działa rakotwórczo na zwierzęta. Podawana dożołądkowo dwóm szczepom myszy powodowała u obu płci wzrost liczby przypadków nowotworów wątroby i płuca. Pojedyncza dawka azirydyny podana podskórnie ośeskom myszy spowodowała wzrost częstości występowania nowotworów (głównie płuca) u samców. U szczurów powtarzane podanie podskórne azirydyny powodowało wzrost częstości występowania nowotworów w miejscu wstrzyknięcia.

Unia Europejska zaklasyfikowała azirydynę do substancji, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka (Rakotw. kat. 2.), taka sama klasyfikacja obowiązuje obecnie w Polsce. Azirydyna jest uznana za kancerogen także przez IARC (grupa 2B), ACGIH (grupa A3), NIOSH, NTP i w Niemczech (grupa 2.). W uzasadnieniach podkreśla się, że działanie rakotwórcze azirydyny występuje u zwierząt, nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji o badaniach epidemiologicznych dotyczących skutków przewlekłego narażenia na azirydynę i nie jest znane odniesienie wyników badań na zwierzętach do ludzi.

Azirydyna jest bardzo reaktywnym, bezpośrednim czynnikiem alkilującym, wykazującym silne działanie mutagenne i genotoksyczne. Eksperti Unii Europejskiej zaklasyfikowali azirydynę jako substancję mutagenną kat. 2., czyli substancję, którą rozważa się jako mutagenną dla człowieka. Ta klasyfikacja obowiązuje również prawnie w Polsce.

Uwzględniając działanie drażniące i układowe azirydyny obserwowane w badaniach na zwierzętach, zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia azirydyny na poziomie 0,62 mg/m³. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma informacji pozwalających na zaproponowanie określenia wartości NDSC_h i DSB azirydyny. Proponuje się dodatkowe oznakowanie związku: Rakotw. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako rakotwórcza dla ludzi; Muta. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako mutagenna dla ludzi; Sk – substancja wchłania się przez skórę; C – substancja o działaniu żrącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka azirydyny (HSDB 2008; IUCLID 2008; RTECS 2008; Sax's... 2004):

- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

azirydyna
C₂H₅N



– numer CAS	151-56-4
– numer WE	205-793-9
– numer indeksowy	613-001-00-1
– numer RTECS	KX5075000
– synonimy:	etylenoimina, dimetylenoimina, dihydroaziryna i azacyklopropan.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzU UE z dnia 31.12.2008 r. – L 353) azirydyna została zaklasyfikowana następująco:

- substancja wysoce łatwopalna (F; R11)
- substancja rakotwórcza kategorii 2. (czyli substancja, która powinna być rozpatrywana jako rakotwórcza dla człowieka) z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „może powodować raka“ (R45)
- substancja mutagenna kategorii 2. (czyli substancja, która powinna być rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka) z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „może powodować dziedziczne wady genetyczne“ (R46)
- substancja bardzo toksyczna z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu” (T+; R26/27/28)
- substancja żrąca z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „powoduje oparzenia” (C; R34)
- substancja niebezpieczna dla środowiska z przypisanym symbolem N i zwrotami wskazującymi rodzaj zagrożenia „działa toksycznie na organizmy wodne” (R51) i „może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym” (R53).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne azirydyny (ACGIH 2001; ChemIDplus 2008; HSDB 2008; Patty's... 2001; Sax's... 2004):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna, lotna, wysoce łatwopalna ciecz o ostrym zapachu podobnym do amoniaku
– masa cząsteczkowa	43,08
– temperatura topnienia	(-71,5) °C
– temperatura wrzenia	56 °C
– prężność par	213 mmHg /28,4 kPa (w temp. 25 °C) i 160 mmHg/21,3 kPa (w temp. 20 °C)
– gęstość względna par (powietrze = 1)	1,48
– gęstość względna cieczy	0,832 (20 °C/4 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	miesza się z wodą (około 1 kg/1 dm ³)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalna w alkaliach i w większości rozpuszczalników organicznych; alkoholu, eterze, acetonie i benzenie
– temperatura zapłonu	(-11) °C (metoda tygła zamkniętego)

– temperatura samozapłonu	320 °C
– granice wybuchowości:	
– dolna	3,3%
– górna	46%
– współczynnik podziału oktanol-woda	(-0,28) wartość oszacowana
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C)	1 ppm \approx 1,77 mg/m ³ i 1 mg/m ³ \approx 0,57 ppm.

Azirydyna jest mocną zasadą. W kontakcie z kwasami, utleniaczami lub aktywnymi metalami stwarza niebezpieczeństwo pożaru i wybuchu. Bardzo łatwo polimeryzuje. Podczas ogrzewania ulega rozkładowi, emitując toksyczne i żrące dymy zawierające m.in. tlenki azotu.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Azirydyna nie występuje jako produkt naturalny. Jest otrzymywana w reakcji 2-chloroetyloaminy z wodorotlenkiem sodu, a na skalę przemysłową w reakcji amoniaku z dichlorkiem etylenu (ACGIH 2001; IARC 1999; Patty's ...1981).

Azirydyna jest stosowana w produkcji trietylenomelaminy i 2-azirydynyloetanolu oraz jako monomer do produkcji polimerów (głównie polietylenoiminy). Polimery te są powszechnie stosowane w przemyśle papierniczym (do poprawy wytrzymałości papieru na wilgoć i zgniatanie), w rafinacji olejów napędowych i smarów, w przemyśle tekstylnym (w procesach wykańczania tkanin), do produkcji leków i kosmetyków, środków powierzchniowo czynnych oraz jako stabilizatory innych polimerów, a tzw. wielofunkcyjne azirydyny wytwarzane w reakcji azirydyny i akrylanów są stosowane m.in. jako utwardzacze do farb.

Narażenie zawodowe na azirydynę może wystąpić podczas syntezy substancji lub jej polimeryzacji, jak również podczas przetwórstwa i stosowania polimerów.

Według danych National Occupational Exposure Survey (NOES) w latach 1981-1983 w USA było około 1000 pracowników narażonych na azirydynę. Oszacowano, że światowa produkcja azirydyny w 1995 r. wynosiła 12 000 t, głównie w Niemczech, Japonii i w Rosji (IARC 1999). W Polsce azirydyna została umieszczona w wykazie substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy dopiero na mocy rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. Do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi zgłoszono narażenie zawodowe na azirydynę jedynie w jednostkach naukowo-badawczych – 25 osób w 2005 r. i 24 osoby w 2006 r. (dane niepublikowane). Brak informacji z przemysłu wskazuje, że prawdopodobnie dane te są niepełne.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przewlekła

Azirydyna działa bardzo toksycznie w wyniku wchłaniania drogą inhalacyjną, przez skórę i drogą pokarmową. Przypuszczalna dawka śmiertelna dla człowieka drogą pokarmową wynosi 5 ÷ 50 mg/kg masy ciała (Sittig 1991).

W okresie od 30 do 120 min po narażeniu inhalacyjnym na azirydynę w zależności od stężenia wdychanej substancji u ludzi obserwowano: wymioty, zawroty i ból głowy, ból w okolicach skroni oraz podrażnienie błon śluzowych ust i górnych dróg oddechowych. Innymi objawami zatrucia azirydyną były: wydzielina z nosa, obrzęk twarzy, krtani, tchawicy, wysięk w płucach i wtórne odoskrzelowe zapalenie płuc (ILO 1983). Skutki narażenia inhalacyjnego lub dermalnego obejmują również uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, wątroby i nerek (ACGIH 2001). Opisano dwa przypadki śmiertelne (jeden w wyniku narażenia inhalacyjnego, a drugi w wyniku narażenia przez skórę), jednakże w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat wielkości stężenia/dawki azirydyny, które spowodowały zgon (Patty's... 1981).

Jednorazowe (2 ÷ 3 min), a także narażenie na pary azirydyny (nie podano wielkości stężenia) nie spowodowało szkodliwych skutków, dopiero narażenie 3-godzinne wywołało: podrażnienie oczu, nosa, gardła oraz silne wymioty, które ustępowały po jednym dniu lub po dwóch dniach (*Danehy, Flaum* 1938).

Weightmann i Hoyle (1964) opisali skutki ostrego narażenia pięciu studentów narażanych na azirydynę, przebywających ponad 2 h w słabo wentylowanym pomieszczeniu (brak danych o wielkości stężenia związku). Obserwowane objawy zatrucia obejmowały: wymioty, zapalenie spojówek oczu (utrzymujące się do 3 miesięcy po narażeniu), kaszel, zaburzenia czynności płuc oraz owrzodzenie górnych dróg oddechowych.

Azirydyna działa żrąco na skórę i nawet po bardzo krótkim kontakcie wywołuje silny stan zapalny, powstanie pęcherzy i głęboką martwicę skóry. W zależności od długości narażenia i wielkości stężenia substancji ustępowanie objawów podrażnienia trwało wiele dni, a oparzenia i owrzodzenia goiły się bardzo wolno (ILO 1983; *Sittig* 1991).

Azirydyna działa żrąco na oczy. Obserwowano długotrwałe zapalenie spojówek, poważnego stopnia owrzodzenia prowadzące do trwałego uszkodzenia oka w postaci zmętnienia rogówki i bliznowacenia spojówek (ILO 1983; *Sittig* 1991).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat skutków działania przewlekłego azirydyny na ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przewlekła

Zestawione w tabeli 1. wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych azirydyny wskazują na bardzo toksyczne działanie tej substancji drogą pokarmową, inhalacyjną i dermalną.

Medialna dawka śmiertelna (DL₅₀) azirydyny dla szczura po podaniu dożołądkowym wynosi 15 mg/kg masy ciała, medialne stężenie śmiertelne (CL₅₀) w przypadku szczurów wynosi 100 mg/m³/2 h, w przypadku myszy – 400 mg/m³/2 h, a w przypadku świnek morskich – 44 mg/m³/8 h. Medialne dawki śmiertelne azirydyny po podaniu na skórę są zbliżone dla różnych gatunków zwierząt (szczur, królik, świnka morska) i wynoszą 12,5 ÷ 14 mg/kg m.c. (*Carpenter i in.* 1948; IARC 1999; IUCLID 2008; RTECS

2008; *Smyth* i in. 1941). W przypadku myszy narażanych inhalacyjnie przez 10 min wyznaczona wartość CL_{50} wynosi około 3900 mg/m^3 (2200 ppm). Bezpośrednio po narażeniu u wszystkich myszy obserwowano podrażnienie oczu i nosa, a padnięcia zwierząt nastąpiło po upływie 24 h od narażenia w wyniku silnych zaburzeń oddychania (*Silver, McGrath* 1948). *Carpenter* i in. (1948) stwierdzili, że u szczurów i u świnek morskich narażanych inhalacyjnie na azirydynę o stężeniach powyżej $17,6 \text{ mg/m}^3$ (10 ppm) od 5 do 480 min wystąpiły trudności w oddychaniu, a po narażeniu na azirydynę o stężeniu 176 mg/m^3 (100 ppm) i większym u badanych zwierząt dochodziło do podrażnienia oczu i nosa (*Carpenter* i in. 1948; *Patty's...* 2001).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych azirydyny

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości CL_{50}/DL_{50}	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	$100 \text{ mg/m}^3/2 \text{ h}$	RTECS 2008
Mysz		$400 \text{ mg/m}^3/2 \text{ h}$	RTECS 2008
Mysz		$3900 \text{ mg/m}^3/10 \text{ min}$	<i>Silver, McGrath</i> 1948
Świnka morska		$44 \text{ mg/m}^3/8 \text{ h}$	IARC 1999
Królik		$88 \text{ mg/m}^3/30 \text{ min}$	HSDB 2008
Kot		$450 \text{ mg/m}^3/30 \text{ min}$	HSDB 2008
Szczur	dożołądkowa	15 mg/kg m.c.	<i>Smyth</i> i in. 1941; RTECS 2008
Szczur,	dermalna	$12,5 \text{ mg/kg m.c.}$	IUCLID 2008
Królik,		13 mg/kg m.c.	ACGIH 2001
świnka morska		14 mg/kg m.c.	<i>Carpenter</i> i in. 1948
Szczur,	dootrzewnowa	$3,5 \text{ mg/kg m.c.}$	RTECS 2008
mysz		4 mg/kg m.c.	RTECS 2008

Azirydyna jest również zaklasyfikowana jako substancja żrąca, a jej pary działają silnie drażniąco na skórę oraz błony śluzowe nosa i oczu (ACGIH 2001; *Silver, McGrath* 1948). W wyniku wkroplenia do worka spojówkowego szczura 0,005 ml czystej azirydyny lub w postaci 15-procentowego roztworu wodnego dochodziło do silnego stanu zapalnego z uszkodzeniem rogówki oka (*Hardy* 1950).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury narażano inhalacyjnie na azirydynę o stężeniu 10 mg/m^3 przez 1,5 miesiąca. U narażanych szczurów zaobserwowano: zahamowanie przyrostu masy ciała, osłabienie siły mięśniowej, we krwi leukopenię i retikulocytozę, nieżyt oskrzeli, przyćmienie miąższowe wątroby, zmiany w nerkach, zmniejszenie liczby komórek limfatycznych w węzłach chłonnych, a także zaburzenie procesu spermatogenezy, działanie gonadotropowe, zmiany degeneracyjne w jądrach, zmniejszenie ruchliwości plemników i zmniejszenie zdolności reprodukcyjnej (*Zaeva* i in. 1966).

Powtarzane narażenie szczurów na azirydynę (brak dokładnych danych o czasie narażenia) o stężeniu 10 mg/m^3 (6 ppm) wywoływało we krwi leukopenię. Obserwowano

również działanie gonadotropowe związku. Autorzy stwierdzili, że zmiany we krwi były znamienne już po narażeniu na azirydynę o stężeniu 1 mg/m^3 (0,6 ppm), (*Latavet, Korbakova* 1967).

Według innej informacji nie obserwowano skutków szkodliwego działania azirydyny u różnych gatunków zwierząt narażanych na azirydynę o stężeniu około 3 mg/m^3 (1,65 ppm), 7 h dziennie przez kilka miesięcy (nie podano dokładnego czasu narażenia). Natomiast narażenie na związek o stężeniu około 6 mg/m^3 (3,5 ppm) w tym samym czasie wywołało objawy zatrucia, a nawet padnięcia badanych zwierząt. Obserwowano uszkodzenie płuc z przekrwieniem i obrzękiem oraz uszkodzenie nerek, które spowodowało: wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi, krwimocz oraz białkomocz, a badanie histopatologiczne wykazało martwicę nabłonka kanalików nerkowych. Zaobserwowano ponadto także zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytów obojętnochłonnych) oraz limfocytów we krwi obwodowej (*Ethyleneimine...* 1976). Ze względu na niewielką różnicę między dawką niedziałającą a dawką powodującą poważne objawy zatrucia dane te uznano za mało wiarygodne.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych znaleziono tylko jedną, słabo udokumentowaną informację o badaniu epidemiologicznym oceniającym działanie rakotwórcze azirydyny u ludzi. Wyniki badań 144 osób narażonych na azirydynę w Badische Anilin and Soda Fabrik (część osób pracowała przez 40 lat) nie dostarczyły dowodów świadczących o kancerogennym działaniu azirydyny (*Kilian* 1973). Ze względu jednak na brak dokładniejszych danych, trudno jest ocenić wiarygodność tych badań.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Rakotwórcze działanie azirydyny badano na dwóch szczepach myszy po podaniu dożołądkowym i na szczurach po podskórnym wstrzyknięciu związku. Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w tabeli 2.

Do badania wybrano dwa szczepy myszy – (C57BL/6xC3HAnf) F_1 i (C57BL/6xAKR) F_1 , po 18 zwierząt obu płci w grupie. Początkowo azirydynę podawano dożołądkowo przez zgłębnik w dawce $4,64 \text{ mg/kg}$ masy ciała codziennie przez 21 dni, a następnie w dawce 22 mg/kg masy ciała (13 ppm) w paszy przez okres $77 \div 78$ tygodni. U myszy szczepu (C57BL/6xC3HAnf) F_1 wykryto nowotwory wątroby (u samców 15/16, a u samic 11/15) i gruczolaki płuca (u samców 15/16, u samic 15/15).

U myszy szczepu (C57BL/6xAKR) F_1 również zaobserwowano wątrobiaki (u samców 9/16, u samic 2/11) i gruczolaki płuca (u samców 12/16, u samic 10/11), a ponadto u dwóch samic wykryto chłoniaka. Łączna liczba wątrobiaków i gruczolaków w grupach narażanych była istotnie większa niż w grupach kontrolnych ($p < 0,01$), (*Innes* i in. 1969).

Osekom mysim (po 18 samców i samic w grupie, w dwóch wcześniej wymienionych szczepach myszy) w 7. dniu życia podano jednorazowo podskórną azirydynę w dawce $4,64 \text{ mg/kg}$ masy ciała. Po 80 tygodniach zaobserwowano nowotwory u 7 samców (C57BL/6xC3HAnf) F_1 (2 wątrobiaki, 5 nowotworów płuca i 2 chłoniaki) i u 6

samców (C57BL/6xAKR)F₁ (nowotwory płuca). U narażonych samic wykryto po jednym przypadku nowotworu płuca (IARC 1975).

Rakotwórcze działanie azirydyny badano również na szczurach (6 samic i 6 samców), którym podawano substancję rozpuszczoną w oleju arachidowym podskórnie dwa razy w tygodniu. Całkowita dawka azirydyny 20 mg/kg masy ciała była podana w 67 wstrzyknięciach. U pięciu samców i jednej samicy rozwinął się mięsak w miejscu podania w okresie 355 ÷ 511 dni. W grupie 19 szczurów z grup kontrolnych u 1/10 samców rozwinął się mięsak w miejscu wstrzyknięcia oleju (w 568. dniu), a u 1/9 samic włókniak w miejscu iniekcji (w 643. dniu). Dodatkowo 6 samcom i 6 samicom podawano podskórnie (2 razy w tygodniu) azirydynę rozpuszczoną w wodzie. Całkowita dawka azirydyny wynosiła 12 mg/kg masy ciała dla samców i 10 mg/kg masy ciała dla samic w 59 wstrzyknięciach. U jednego samca wykryto nowotwór nerek (w 456. dniu), a u dwóch samic – mięsaki w miejscu iniekcji w 166. i 447. dniu narażenia (Walpole 1954).

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że azirydyna wykazuje działanie rakotwórcze na zwierzęta. Podawana dożołądkowo dwóm szczepom myszy powodowała u obu płci wzrost liczby przypadków nowotworów wątroby i płuca. Pojedyncza dawka azirydyny podana podskórnie oseskom myszy spowodowała wzrost częstości występowania nowotworów (głównie płuca) u samców. U szczurów powtarzane podanie podskórne azirydyny powodowało wzrost częstości występowania nowotworów w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 2.

Działanie rakotwórcze azirydyny na zwierzęta (wg Szymczyk i in. 2003)

Gatunek, szczep, wiek, płeć, liczba zwierząt	Droga podania	Dawka	Okres narażenia i/lub obserwacji	Umiejscowienie, typ histologiczny nowotworu, częstość występowania	Piśmiennictwo
Myszy (C57BL/6xC3HAnf)F ₁ : samce, samice (18 zwierząt w grupie)	przez zgłębnik	4,64 mg/kg m.c./dzień (w postaci zawiesiny w 0,5% żelatynie)	przez 21 dni	wątrobiaki: samce 15/16, samice 11/15 gruczolaki płuc: samce 15/16, samice 15/15, $p = 0,01$	<i>Innes</i> i in. 1969
Grupa kontrolna: samce, samice (90 zwierząt w grupie)	później z paszą	22 mg/kg m.c. (13 ppm)	przez następne 77÷78 tygodni (obserwacja przez 18 miesięcy)	wątrobiaki: samce 8/79, samice 0/87 gruczolaki płuc: samce 5/79, samice 3/87	

cd. tab. 2.

Gatunek, szczep, wiek, płeć, liczba zwierząt	Droga podania	Dawka	Okres narażenia i/lub obserwacji	Umiejscowienie, typ histologiczny nowotworu, częstość występowania	Piśmiennictwo
<p>Myszy (C57BL/6xAKR)_F₁: samce, samice (18 zwierząt w grupie)</p> <p>Grupa kontrolna: samce, samice (90 zwierząt w grupie)</p>	przez zgłębnik później z paszą	4,64 mg/kg m.c./dzień (w postaci zawiesiny w 0,5% żelatynie) 22 mg/kg m.c. (13 ppm)	przez 21 dni przez następne 77 ÷ 78 tyg. (obserwacja przez 18 miesięcy)	<p>wątrobiaki: samce 9/16, samice 2/11 gruczołaki płuc: samce 12/16, samice 10/11; chłoniaki: samce 0/16, samice 2/11, $p = 0,01$</p> <p>wątrobiaki: samce 5/90, samice 1/82; gruczołaki płuc: samce 10/90, samice 3/82</p>	<i>Innes i in.</i> 1969
<p>Myszy – oeski (C57BL/6xC3HAnf)_F₁: samce, samice (18 zwierząt w grupie)</p> <p>Grupa kontrolna: samce, samice b.d.^a</p>	podskórnie	4,64 mg/kg m.c. jednorazowo w 7. dniu życia	obserwacja przez 80 tygodni	<p>wątrobiaki: samce 2/18, samice 0/18; nowotwory płuc: samce 5/18, samice 1/18; chłoniaki: samce 2/18, samice 0/18 b.d.</p>	IARC 1975
<p>Myszy – oeski (C57BL/6xAKR)_F₁ samce, samice (18 zwierząt w grupie)</p> <p>Grupa kontrolna: samce, samice – b.d.</p>	podskórnie	4,64 mg/kg m.c. jednorazowo w 7. dniu życia	obserwacja przez 80 tygodni	<p>nowotwory płuc: samce 6/18, samice 1/18 b.d.</p>	IARC 1975
<p>Szczury <i>Stock albino</i> samce, samice (6 zwierząt w grupie, waga 80 ÷ 120 g)</p>	podskórnie	dawka całkowita 20 mg/kg/m.c. (w oleju arachidowym)	2 razy tygodniowo (67 wstrzyknięć) obserwacja całe życie	<p>mięśaki podskórne: samce 5/6 (w 355. ÷ 511. dniu) w miejscu podania, samice 1/6 (w 355. dniu)</p>	<i>Walpole i in.</i> 1954

cd. tab. 2.

Gatunek, szczep, wiek, płeć, liczba zwierząt	Droga podania	Dawka	Okres narażenia i/lub obserwacji	Umiejscowienie, typ histologiczny nowotworu, częstość występowania	Piśmiennictwo
Grupa kontrolna: samce, samice (19 zwierząt w grupie)	podskórnice	olej arachidowy		mięsak w miejscu podania: samce 1/10 (w 568. dniu), samice 0/10; włókniak w miejscu podania: samce 0/10, samice 1/9 (w 643. dniu) (14 osobników z grup kontrolnych padło w okresie 209 ÷ 676 dni obserwacji)	<i>Walpole</i> i in. 1954
Szczury Stock albino: samce, samice (6 zwierząt w grupie, waga 80 ÷ 120 g)	podskórnice	dawka całkowita: samce 12 mg/kg m.c., samice 10 mg/kg m.c. (roztwór wodny)	2 razy/tydz. (67 wstrzyknięć) obserwacja całe życie	nowotwór z komórek przejściowych nerek: samce 1/6 (w 456. dniu) mięsaki w miejscu podania: samice 2/6 (w 166. i 447. dniu)	<i>Walpole</i> i in. 1954
Grupa kontrolna: samce, samice – b.d.				b.d.	

^a b.d. – brak danych.

Zespół Ekspertów ds. Czynników Rakotwórczych stwierdził jednak, że problematyczne jest wykorzystanie opisanych wyników do jakościowej oceny ryzyka nowotworów u ludzi. U ludzi nie występują nowotwory typu gruczolaków oskrzelowo-pęcherzykowych obserwowane u myszy (*Innes* i in. 1969), natomiast nowotwory typu rozrostu mięszu wątroby obserwuje się w przypadku myszy sporadycznie, lecz znacznie częściej niż u ludzi. Uznano zatem, że obliczenia ryzyka nowotworów dla człowieka na podstawie tych wyników należy traktować wyłącznie jako rozważania teoretyczne (*Szymczyk, Szymczak* 2003).

W piśmiennictwie dostępna jest ilościowa ocena działania rakotwórczego azirydiny przeprowadzona przez Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych (DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards 2000). Do oszacowania ryzyka wzięto pod uwagę wyniki tych samych badań przeprowadzonych przez

Innes i in. (1969). Podstawowa różnica w stosunku do stosowanej w Polsce metody szacowania ryzyka nowotworów polega na tym, że eksperci DECOS nie wyliczają ryzyka dla konkretnego typu nowotworu, lecz biorą pod uwagę łączną liczbę zwierząt, u których stwierdzono nowotwory, nie rozpatrując możliwości wystąpienia tych nowotworów u ludzi. Oszacowane w ten sposób ryzyko powstania nowotworów wynosi $4 \cdot 10^{-3}$ przy narażeniu przez 40 lat pracy na azirydynę o stężeniu $0,09 \text{ mg/m}^3$ i $4 \cdot 10^{-5}$, gdy stężenie związku wynosi $0,0009 \text{ mg/m}^3$. W terminach populacyjnych oznacza to, że na 1000 osób zatrudnionych w narażeniu na azirydynę o stężeniu $0,09 \text{ mg/m}^3$ przez 40 lat wystąpią dodatkowe cztery przypadki nowotworów spowodowane narażeniem zawodowym (odpowiednio w przypadku stężenia azirydyny $0,0009 \text{ mg/m}^3$ wystąpią cztery dodatkowe przypadki nowotworów u 100 tys. osób zatrudnionych w opisanych warunkach).

Azirydyna znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych (tabela 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzU UE z dnia 31.12.2008 r. – L 353) i jest zaklasyfikowana do kategorii 2. substancji rakotwórczych, czyli do substancji rozpatrywanych jako rakotwórcze dla ludzi z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie R45 – „może powodować raka”. Jest to klasyfikacja zgodna z klasyfikacją obowiązującą w Unii Europejskiej (Dyrektywa Rady 67/548/EWG z późniejszymi poprawkami do 29 ATP włącznie). W związku z powyższą klasyfikacją azirydyna znajduje się również w wykazie substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy stanowiącym załącznik do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (DzU nr 280, poz. 2771, ze zm. DzU 2005, nr 160, poz. 1356) i podlega wszelkim uregulowaniom zawartym w tym rozporządzeniu.

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 1999) uznali, że istnieją ograniczone dowody rakotwórczego działania azirydyny na zwierzęta laboratoryjne, natomiast nie ma danych epidemiologicznych potwierdzających działanie rakotwórcze związku na ludzi. Podkreślono fakt, iż azirydyna jest bezpośrednim czynnikiem alkilującym, wykazuje działanie mutagenne w wielu systemach badawczych i tworzy addukty z DNA. Azirydynę zaliczono na podstawie tych danych do grupy 2B – substancji przypuszczalnie kancerogennych dla ludzi (IARC 1999).

Eksperti Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH 2001) zaklasyfikowali azirydynę do grupy A3, czyli do substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta, dla których brak jest dowodów działania rakotwórczego na ludzi. Również OSHA i NIOSH uznają azirydynę za kancerogen (ACGIH 2001; 2007).

W Niemczech azirydyna jest zaliczona do kancerogenów grupy 2., czyli do substancji, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi na podstawie wyników badań na zwierzętach (DFG 2006). Azirydyna jest oznakowana jako kancerogen zawodowy (tab. 3.) także w: Australii, Finlandii, Szwecji i w Szwajcarii (RTECS 2008).

Działanie mutagenne

Azirydyna jest bardzo reaktywnym, bezpośrednim czynnikiem alkilującym, który wykazuje silne działanie mutagenne i genotoksyczne. Wyniki badań azirydyny przedstawiono w tabeli 3.

Azirydyna indukuje mutacje u wirusów, bakterii i roślin (McCann i in. 1975; Verschaeve, Kirsch-Valders 1990). Badania nad organizmami prokariotycznymi przeprowadzono na podstawie badań z bakteriami następujących gatunków i szczepów: *Azobacter chroococcum*, *Salmonella Typhimurium* TA100, TA1535, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericum*, *Bacillus thuringiensis*, *Escherichia coli*, *Streptomyces fradiae*, *Streptococcus species* i *Micrococcus species*. Ponadto wykazano, iż azirydyna wykazuje działanie mutagenne również w stosunku do takich organizmów roślinnych, jak: *Cepis capillaris*, jęczmień, pszenica oraz nasion. Aktywność mutagenna związku jest zależna od takich czynników, jak: temperatura, stężenie i faza cyklu komórkowego organizmu, na który oddziałuje, etap organogenezy oraz czas magazynowania nasion.

U drożdży *Saccharomyces cerevisiae* azirydyna indukowała rekombinacje mitotyczne (Zimmerman, von Laer 1967) oraz konwersje genu (Zimmermann 1971). Badania przeprowadzone na muszce owocowej *Drosophila melanogaster* wykazują, iż azirydyna może indukować dominujące mutacje letalne (Shvartsman, Romashkina 1995; Shvartsman, Sharygina 1982; Šrám 1970) oraz recesywne mutacje związane z płcią (Shvartsman i in. 1985; Zijlstra, Vogel 1988).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* azirydyna indukowała mutacje genowe w komórkach jajnika chomika chińskiego (Gupta, Singh 1982; Cussac, Laval 1996), pęknięcie nici DNA w hodowanych liniach komórkowych HeLaS3 (Painter 1978) oraz aberracje chromosomowe w komórkach W-36 i leukocytach ludzkich (Chang, Elequin 1967).

Azirydyna reaguje z DNA – z atomem azotu w pozycji 7 (N7) guaniny oraz z atomem azotu w pozycji 3 (N3) adeniny (Preuss i in. 1997). Dowiedziono również, że tworzy addukty ze znakowaną ^{14}C lub ^3H guanozyną przy pH 5-8. Zidentyfikowano dwa addukty: 7-alkiloguanozynę (80%) i 1-alkiloguanozynę (14%), (Hemminki 1984). Utworzone addukty z DNA są promutagenami (IARC 1999).

Eksperti Unii Europejskiej zaklasyfikowali azirydynę jako substancję mutagenną kat. 2., czyli substancję, którą rozważa się jako mutagenną dla człowieka z przypisanym zwrotem R46 – może powodować dziedziczne wady genetyczne. Ta klasyfikacja obowiązuje również prawnie w Polsce.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania embriotoksycznego, teratogenne azirydyny oraz jej wpływu na rozrodczość ludzi.

Jedynie informacje o działaniu embriotoksycznym i wpływie na rozrodczość azirydyny pochodzą z przełomu lat 60. i 70. i są słabo udokumentowane. U szczurów, które narażano inhalacyjnie na azirydynę o stężeniu 10 mg/m^3 przez 20 dni, odnotowano znaczne, istotne statystycznie, zmniejszenie przyrostu masy ciała ciężarnych samic, a także zmniejszenie liczby ciąży i wystąpienie krwiaków u płodów (brak dokładniejszych informacji), (Silantjeva 1973). U szczurów narażanych inhalacyjnie na azirydynę o stężeniu około 10 mg/m^3 , 4 h dziennie przez 1,5 miesiąca wystąpiło zaburzenie procesu spermatogenezy, działanie gonadotropowe, zmiany degeneracyjne w jądrach, zmniejszenie ruchliwości plemników oraz zmniejszenie zdolności reprodukcyjnej (Zaeva i in.

1966). *Latavet i Korbakova* (1967) donoszą, że powtarzane narażenie na azirydynę o stężeniu 10 mg/m^3 może powodować skutek gonadotropowy, a zmiany były zauważalne już po narażeniu na azirydynę o stężeniu 1 mg/m^3 .

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W warunkach narażenia zawodowego azirydyna może wchłaniać się do organizmu drogą inhalacyjną i dermalną. Potwierdzeniem łatwości wchłaniania się tego związku przez skórę szczurów jest wartość DL_{50} równa $12,5 \text{ mg/kg m.c.}$ (IUCLID 2008).

Po dootrzewnowym podaniu szczurom szczepu Dow-Wistar $0,30 \div 0,42 \text{ mg/kg m.c.}$ azirydyny znakowanej węglem ^{14}C najwyższą aktywność ^{14}C obserwowano w: wątrobie, jelitach, śledzionie i nerkach (*Wright, Rowe* 1967).

Metabolizm i wydalanie

Wydalanie azirydyny badano na szczurach szczepu Dow-Wistar, którym podano dootrzewnowo substancję znakowaną węglem ^{14}C w dawkach $0,30 \div 0,42 \text{ mg/kg m.c.}$ Po 96 h od podania zostało wydalone z moczem około 50% radioaktywnego izotopu w postaci niezidentyfikowanego produktu, natomiast z kałem – $2 \div 6\%$. Również niewielkie ilości (około $3 \div 5\%$) zostały wydalone z organizmu wraz z powietrzem wydychanym w postaci CO_2 i około $1 \div 3\%$ w formie niezmienionej (*Wright, Rowe* 1967).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat mechanizmu działania toksycznego azirydyny.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania łącznego azirydyny z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wyniki badań *Carpentera* i in. (1948) na szczurach wskazują na działanie drażniące par azirydyny w warunkach narażenia ostrego. Azirydyna o stężeniu $17,6 \text{ mg/m}^3$ (10 ppm) w czasie $60 \div 480 \text{ min}$ może powodować trudności w oddychaniu, a zwiększenie stężenia do 176 mg/m^3 (100 ppm) przy jednoczesnym skróceniu czasu narażania wywołuje podrażnienie nosa, oczu i gardła.

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów 4 h dziennie na działanie azirydyny o stężeniu około 10 mg/m^3 przez 1,5 miesiąca stwierdzono: zahamowanie przyrostu masy ciała i osłabienie siły mięśniowej, niezbyt oskrzeli, przyćmienie miąższowe wątroby,

zmiany w nerkach, zmniejszenie liczby komórek limfatycznych w węzłach chłonnych, zaburzenia procesu spermatogenezy, działanie gonadotropowe, zmiany degeneracyjne w jądrach, zmniejszenie ruchliwości plemników i zmniejszenie zdolności reprodukcyjnej, a we krwi obwodowej – leukopenię i retikulocytozę (Zaeva i in. 1966).

Powtarzane narażenie szczurów na azirydynę o stężeniu 10 mg/m^3 wywoływało we krwi obwodowej leukopenię (brak informacji o czasie narażenia) oraz skutek gonadotropowy. Autorzy stwierdzili, że zmiany we krwi były już znamienne, gdy stężenie związku wynosiło 1 mg/m^3 (Latavet, Korbakova 1967).

W innym doświadczeniu narażano różne gatunki zwierząt (brak dokładnej informacji jakie) na działanie azirydyny o stężeniu 3 lub 6 mg/m^3 , 7 h dziennie przez kilka miesięcy (nie podano dokładnego czasu trwania eksperymentu). Po narażeniu na związek o stężeniu 6 mg/m^3 obserwowano u zwierząt objawy zatrucia, a nawet padnięcia, gdy stężenie wynosiło 3 mg/m^3 , ale skutków narażenia nie obserwowano (Ethyleneimine... 1976). Ze względu na brak w dostępnym piśmiennictwie podstawowych danych dotyczących tego eksperymentu, nie może on być podstawą do wyznaczenia wartości dopuszczalnych normatywów higienicznych dla azirydyny w środowisku pracy.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) azirydyny. Normatywy higieniczne obowiązujące w poszczególnych państwach zestawiono w tabeli 3.

W większości państw najwyższe dopuszczalne stężenie azirydyny w środowisku pracy ustalono na poziomie 0,5 ppm czyli $0,88 \div 1 \text{ mg/m}^3$, przy czym różnice w wartości wynikają jedynie z różnego przeliczenia. Jedynie w Finlandii stężenie to przyjęto za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) azirydyny. W Szwecji i w Niemczech azirydynę uznano za kancerogen bez ustalania wartości NDS, a w większości państw oznakowano azirydynę jako substancję wchłaniającą się przez skórę.

Podstawą wyznaczenia normatywu higienicznego przez ACGIH były badania na zwierzętach doświadczalnych, które narażano inhalacyjnie na azirydynę o stężeniu około 10 mg/m^3 (5 ppm) przez 1,5 miesiąca (obserwowano zahamowanie przyrostu masy ciała, osłabienie siły mięśniowej, we krwi obwodowej leukopenię i retikulocytozę, niezbyt oskrzeli, przyćmienie miąższowe wątroby, zmiany w nerkach, zmniejszenie liczby komórek limfatycznych w węzłach chłonnych, a także zaburzenia procesu spermatogenezy, działanie gonadotropowe, zmiany degeneracyjne w jądrach, zmniejszenie ruchliwości plemników i zdolności reprodukcyjnej) oraz wyniki badań uzyskanych z doświadczenia na szczurach i świnkach morskich, które narażano inhalacyjnie na azirydynę o stężeniu $17,6 \text{ mg/m}^3$ (10 ppm) przez $60 \div 480 \text{ min}$ (obserwowano duże trudności w oddychaniu). W 2008 r. ACGIH zaproponowała zmianę wartości dla azirydyny: TLV – $0,088 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm) i STEL – $0,18 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm). Wartości te zostały przyjęte w 2009 r. Podstawą zaproponowania wartości było działanie drażniące związku na górne drogi oddechowe oraz uszkodzenie wątroby i nerek. Azirydynę zaliczono do grupy

rakotwórczości A3 (związki o działaniu rakotwórczym na zwierzęta bez dowodów takiego działania u ludzi) oraz oznakowano literami „skin”.

Tabela 3.

Normatywy higieniczne azirydyny w środowisku pracy (ACGIH 2007; DFG 2006; RTECS 2008)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDS, ppm	Wartość NDSCh, mg/m ³	Wartość NDSCh, ppm	Uwagi
Australia	1	0,5	–	–	Ca / Sk
Austria	0,9	0,5	–	–	–
Dania	1	0,5	–	–	–
Finlandia	–	–	1	0,5	Ca / Sk
Japonia	0,88	0,5	–	–	Sk
Korea	1	0,5	–	–	Sk
Meksyk	1	0,5	–	–	Sk
Niemcy	–	–	–	–	Ca (2) / Sk
Norwegia	1	0,5	–	–	–
Nowa Zelandia	1	0,5	–	–	Sk
Szwajcaria	0,9	0,5	–	–	Ca / Sk
Szwecja	–	–	–	–	Ca
Turcja	1	0,5	–	–	Sk
USA:					
– ACGIH (1996)	0,88	0,5	–	–	Ca (A3) / Ca
– ACGIH (2009)	0,088	0,05	0,18	0,1	(A3)/Sk działanie drażniące na górne drogi od- dechowe, uszkodze- nie wątro- by i nerek
– OSHA	–	–	–	–	Ca
– NIOSH	–	–	–	–	Ca

Ca – kancerogen.

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Jakościową i ilościową ocenę rakotwórczości azirydyny szczegółowo omówiono w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego związku. Proponując wartość NDS azirydyny, wzięto pod uwagę fakt, że większość organizacji zajmujących się oceną działania rakotwórczego uznała, iż istnieją dowody działania rakotwórczego azirydyny na zwierzęta doświadczalne (choć eksperci IARC uznali je za ograniczone), ale nie ma wyników badań epidemiologicznych potwierdzających rakotwórcze działanie związku

na ludzi. Należy również podkreślić, że badania rakotwórczości na zwierzętach były przeprowadzone w latach 1954-1975 i niezgodnie z obowiązującymi obecnie zasadami. Działanie rakotwórcze obserwowano po podaniu dożołądkowym lub podskórnym substancji, a wyniki te nie mają odniesienia do warunków narażenia zawodowego ludzi. Ponadto u ludzi nie występują nowotwory typu gruczolaków oskrzelowo-pęcherzykowych obserwowane u myszy, a nowotwory typu rozrostu mięszu wątroby obserwuje się w przypadku myszy z większą częstością niż u ludzi. Przeprowadzone na podstawie opisanych wyników badań oceny ryzyka nowotworów nie mogą więc być podstawą ustalania normatywów higienicznych w środowisku pracy.

Rozważając możliwość obliczenia wartości NDS azirydyny na podstawie dostępnych w piśmiennictwie wyników badań, wzięto pod uwagę dwa efekty krytyczne. Rozpatrując jako efekt krytyczny działanie drażniące substancji w warunkach narażenia ostrego (Carpenter i in. 1948), za wartość LOAEL należy przyjąć stężenie $17,6 \text{ mg/m}^3$ azirydyny, przy którym u szczurów narażanych przez $60 \div 480$ min obserwowano duże trudności w oddychaniu. Przyjmując następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
 - $B = 2$, różnice międzygatunkowe
 - $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
 - $D = 3$, stosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
- uzyskano wartość NDS azirydyny:

$$\text{NDS} = \frac{17,6 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 3} = 1,47 \text{ mg/m}^3.$$

Natomiast rozpatrując jako efekt krytyczny działanie układowe azirydyny obserwowane u szczurów narażanych inhalacyjnie na azirydynę 4 h dziennie przez 1,5 miesiąca (Zaeva i in. 1966), za wartość LOAEL przyjęto stężenie 10 mg/m^3 , przy którym stwierdzono: zahamowanie wzrostu masy ciała, zmniejszenie siły mięśniowej, leukopenię, retikulocytozę, nieżyt oskrzeli, przyćmienie miąższowe wątroby, zmiany w nerkach, zmniejszenie liczby komórek limfatycznych w węzłach chłonnych, zaburzenia procesu spermatogenezy, działanie gonadotropowe, zmiany degeneracyjne w jądrach, zmniejszenie ruchliwości plemników i zmniejszenie zdolności reprodukcyjnej. Przyjmując następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
 - $B = 2$, różnice międzygatunkowe
 - $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
 - $D = 2$, stosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
- uzyskano wartość NDS azirydyny:

$$\text{NDS} = \frac{10 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2} = 0,62 \text{ mg/m}^3.$$

Należy podkreślić, że obydwie uwzględnione badania były przeprowadzone dawno, ale w dostępnym piśmiennictwie nie ma nowszych i lepiej udokumentowanych informacji. Na podstawie powyższych obliczeń zaproponowano ustalenie wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) azirydyny na poziomie $0,62 \text{ mg/m}^3$. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma informacji pozwalających na zaproponowanie wartości NDSCh (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) i wartości DSB (najwyższego dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym) azirydyny.

Ze względu na fakt, iż substancja może wchłaniać się przez skórę (LD_{50sk} dla szczura wynosi 12,5 mg/kg), należy związek oznaczyć literami „Sk”.

Proponuje się także następujące dodatkowe oznakowanie azirydyny:

- Rakotw. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako rakotwórcza dla ludzi
- Muta. Kat. 2. – substancja rozpatrywana jako mutagenna dla ludzi
- Sk – substancja wchłania się przez skórę
- C – substancja o działaniu żrącym.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy i układ oddechowy, wątrobę, nerki oraz błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT, AspAT i GGTP), badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy i układ oddechowy, wątrobę, nerki oraz błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT, AspAT i GGTP), badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 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 nerwowy, układ oddechowy, wątrobę, nerki, błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT, AspAT i GGTP), badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, układ nerwowy, wątroba, nerki i ośrodkowy układ nerwowy oraz skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby i funkcji nerek oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła obturacyjna choroba płuc i przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

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.

Zgodnie z odrębnymi przepisami nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na etylenoiminę.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Documentation of the TLVs and BEIs. Etylenoimine.

ACGIH (2007) Guide to occupational exposure values.

Carpenter C.P., Smyth Jr H.F., Shaffer C.B. (1948) The acute toxicity of ethylene imine to small animals. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 2–6 [cyt. za Patty's... 1981; ACGIH 2001].

Chang T.H., Elequin F.T. (1967) Induction of chromosome aberrations in cultured human cells by ethylenimine and its relation to cell cycle. *Mutat. Res.* 4, 83–89.

ChemIDplus (2008) [komputerowa baza danych on-line: <http://toxnet.nlm.nih.gov>].

Cussac C., Laval F. (1996) Reduction of the toxicity and mutagenicity of aziridine in mammalian cells harboring the *Escherichia coli* fpg gene. *Nucleic. Acids. Res.* 24(9), 1742–1746.

Danehy J.P., Pflaum J. (1938) Toxicity of ethylene imine. *Ind. Eng. Chem.* 30, 778 [cyt. za Patty's... 1981; ACGIH 2001].

ILO (1983) Encyclopaedia of occupational health and safety. [Red.] L. Parmeggiani, 3rd ed. ILO Geneva 1, 228–230.

DECOS (1999) 2-Methylaziridine (propylene imine). Health based calculated occupational cancer risk values.

DECOS (2000) Aziridine (ethylene imine). Health based calculated occupational cancer risk values.

DFG (2006) List of MAK and BAT Values.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. o ujednoczeniu ustaw, rozporządzeń i innych przepisów prawnych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji, pakowania i oznakowania niebezpiecznych substancji chemicznych wraz z późn. zm. do 29 ATP włącznie (Dyrektywa Komisji 2004/73/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r.). DzU WE L 196 z dnia 16.08.1967, 1; z późn. zm.

Ethyleneimine (1976) Tech. Rep. Form No. 192-521-76 The Dow Chemical Company [cyt. za Patty's... 1981; 2001].

Gupta R.S., Singh B. (1982) Mutagenic responses of five independent genetic loci in CHO cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on selection for multiple drug-resistant markers. *Mutat. Res.* 94, 449–46.

Hardy H., Jeffries M.D. (1950) *New J. Med.* 968–972 [cyt. za Patty's... 2001].

Hemminki K. (1984) Reactions of ethyleneimine with guanosine and deoxyguanosine. *Chem.-biol. Interact.* 48, 249–260.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2008) [komputerowa baza danych on-line: <http://toxnet.nlm.nih.gov>].

IARC (1975) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, aziridine. Vol. 9, 37–46.

IARC (1999) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human, aziridine. Vol. 71, 337–344.

Innes J.R.M. i in. (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Nat. Cancer Inst.* 42, 1101–1114.

IUCLID (2008) [komputerowa baza danych on-line <http://ecb.jrc.it>].

Kilian D.J. (1973) Letter to ACGIH from director, industrial medicine, toxicology and biomedical research. Dow Chemical U.S.A., Freeport, TX [cyt. za ACGIH 2001].

Latavet A.A., Korbakova A.I. (1981) Industrial toxicology and prophylaxis of occupational poisoning in the chemical industry. *Mendeleev All-Union Chem. Soc. J.* 12, 242–253 [cyt. za ACGIH 2001; Patty's 2001].

McCann J. i in. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 5135–5139.

Painter R.B. (1978) Inhibition of DNA replicon initiation by 4-nitroquinoline 1-oxide, adriamycin, and ethyleneimine. *Cancer Res.* 38, 4445–4449.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981) [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 3rd ed., vol. 2A Toxicology 2672–2676.

Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. 5th ed.

Preuss T. i in. (1997) Comparison of two different methods for inactivation of viruses in serum. *Clin. and Diagn. Lab. Immunology* 4(5), 504–508.

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* nr 217, poz. 1833 ze zm.; *DzU* 2005 nr 212, poz. 1769.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. *DzU* nr 280, poz. 2771 ze zm.; *DzU* 2005 nr 160, poz. 1356.

Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *DzU UE* z dnia 31.12.2008 r. (L 353).

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2008) [komputerowa baza danych on-line TOMES Plus System (Thomson Micromedex)].

Sax's dangerous properties of industrial materials (2004). [Red.] Richard J. Lewis. 11th ed.

- Silver S.D., McGrath F.P. (1948) A comparison of acute toxicities of ethyleneimine and ammonia to mice. *J. Industr. Hyg. Toxicol.* 30, 7–9.
- Sittig M. (1991) Handbook of toxic and hazardous chemicals carcinogens. Noyes Publication, Park Ridge, 3th ed., vol. 1, 769–771.
- Smyth H.F. jr., Seaton J., Fischer L. (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23, 259–268.
- Shvartsmann P.Y., Bondarenko L.V., Romashkina T.B. (1985) Differential cell mutability during oogenesis and exposure to ethyleneimine and ethylmethane sulfonate in different *Drosophila melanogaster* lines. *Genetika* 21(6), 958–963.
- Shvartsmann P.Y., Romashkina T.B. (1995) Maternal effect of the mutagen – sensitive mutation mus (2) 201G1 on mutagenesis in *Drosophila melanogaster* spermatozoid genome induced by ethyleneimine and methylmethane sulfonate. *Genetika* 31(2), 205–208.
- Shvartsmann P.Y., Sharygina N.V. (1982) Study of the mechanism of inactivation and mutagenesis under the effect of ethyleneimine in the germ cells of *Drosophila*. 8. Protective action of formaldehyde and acetic acid. *Soviet. Genetics* 18, 718–726.
- Šrám R.J. (1970) The effect of storage on the frequency of translations in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Res.* 9, 243–244.
- Sylantyeva J.V. (1973) Investigation of action of ethyleneimine. *Toxicol New Ind. Chemicals* 13, 67–71 [cyt. za ACGIH 2001; Patty's... 2001].
- Szymczyk I., Szymczak W. (2003) Aziridina [W:] Wytuczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych 16. Łódź, IMP 5–24.
- Verschaeve L., Kirsh-Volders M. (1990) Mutagenicity of ethyleneimine. *Mutation Research* 238, 39–55.
- Walpole A.L. i in. (1954) Cytotoxic agents: IV, the carcinogenic actions of some monofunctional ethyleneimine derivatives. *Br. J. Pharmacol.* 9, 306–323.
- Weightmann J., Hoyle J.P. (1964) Accidental exposure to ethyleneimine and N-ethyleneimine vapors. *J. Am. Med. Assoc.* 28, 564–567.
- Wright L., Rowe V.K. (1967) Studies of distribution and metabolism in the rat using carbon-14. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 11, 575–584.
- Zaeva G.N. i in. (1966) An evaluation of acute and subacute toxicity of ethyleneimine. *Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Veshchestv* 8, 41–60.
- Zijlstra J.A., Vogel E.W. (1988) The ratio of induced recessive lethals to ring-X loss has prognostic value in terms of functionality of chemical mutagens in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 201, 27–28.
- Zimmerman F.K., von Laer U. (1967) Induction of mitotic recombination with ethyleneimine in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Res.* 4, 377–379.
- Zimmerman F.K. (1971) Induction of mitotic gene conversion by mutagens. *Mutation Res.* 11, 327–337.

Aziridine

Abstract

Aziridine is a clear, colorless, highly flammable liquid with an amine odour. It is used in the production of triethylenemelamine, 2-aziridinyethanol and as monomer for polymers (mainly polyethyleneimine). It is also used in its polymeric form in paper, textile and oil industries and in the production of pharmaceuticals, cosmetics, surfactants, stabilizers and hardeners for paints.

Acute inhalation human exposure causes vomiting, headache, dizziness, mouth and upper respiratory tract irritation, nasal secretion, swelling of the face, throat and larynx, edema of the lungs and secondary bronchial pneumonia, and also CNS, renal and liver damage. Aziridine is corrosive to the eyes and skin, causes skin burns and serious eye damage.

Acute experiments on animals show the substance is very toxic by inhalation, skin contact and if swallowed. Its vapours cause strong irritation of the respiratory tract and eyes (extreme respiratory difficulty after exposure at concentrations over 17.6 mg/m³ in rats). Daily inhalation of 10 mg/m³, 4 h/day for 1.5 months caused reduced weight gain, leucopenia, reticulocytosis, catarrhal bronchitis, a reduction of lymphoid elements in the lymph glands, degenerative changes in the liver and testes of exposed rats and a reprotoxic effect.

Aziridine is carcinogenic to animals. Oral exposure causes liver and lung cancer in mice. Local (in site of injection) neoplasms were observed in rats.

In the European Union aziridine is classified as a substance which should be regarded as carcinogenic to human (Carc. Cat. 2), the same classification is obligatory in Poland. IARC concluded that aziridine is possibly carcinogenic to humans (group 2B). Aziridine is classified as a confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans (A3) by ACGIH, it is also considered a carcinogen by NIOSH, NTP and in Germany (category 2).

Aziridine is carcinogenic to animals, however there are no data about carcinogenic effects to humans chronically exposed to it, and the relevance of animal data to humans is unknown.

Aziridine is a highly reactive direct alkylating agent with strong mutagenic and genotoxic activity. In the European Union aziridine is classified as a substance which should be regarded as mutagenic to human (Muta. Cat. 2), the same classification is obligatory in Poland.

On the basis of the irritating and systemic activity of aziridine, a maximum admissible concentration of 0.62 mg/m³ was proposed. Additional notations for aziridine is Carc. Cat. 2, a substance which should be regarded as carcinogenic to human; Muta. Cat. 2, a substance which should be regarded as mutagenic to human; Sk, a substance which can be absorbed through the skin; and C, a corrosive substance.