

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
dr CZESŁAW ORŁOWSKI
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Trimetoksyfosfan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³

NDSCh: 10 mg/m³

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.03.2002

Słowa kluczowe: trimetoksyfosfan, fosforyn trimetylu, TMP, toksyczność, ustalenie wartości NDS.

Key words trimethyl phosphite, TMP, toxicity, establishing MAC (TWA).

Trimetoksyfosfan (fosforyn trimetylu, TMP) jest bezbarwną cieczą o charakterystycznym ostrym zapachu, która w wodzie ulega hydrolizie do fosforynu dimetylu (dimetoksyfosfiny) i metanolu. Główne zastosowanie trimetoksyfosfanu jest związane z produkcją pestycydów.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o toksycznym działaniu trimetoksyfosfanu na ludzi. Jedyną informacją dotyczy braku skutków szkodliwych u pracowników narażonych na trimetoksyfosfan o stężeniach 1,5 ÷ 21 mg/m³.

Wartość medialnej dawki śmiertelnej (LD₅₀) trimetoksyfosfanu po narażeniu *per os* u szczurów wynosi 2450 ÷ 2890 mg/kg masy ciała. Zbliżone wartości LD₅₀ trimetoksyfosfanu otrzymano po narażeniu dermalnym oraz dootrzewnowym, co świadczy o dużej wydajności wchłaniania związku drogą dermalną.

U szczurów narażanych inhalacyjnie na trimetoksyfosfan o stężeniu 3100 mg/m³ (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu w ciągu 4 tygodni) stwierdzono dużą liczbę (ponad 70%) padnięć zwierząt. Po narażeniu na trimetoksyfosfan o stężeniu 1550 mg/m³ padło 10% zwierząt, a po narażeniu na związek o stężeniach mniejszych obserwowano objawy szkodliwego działania związku na oczy: podrażnienie, zaćmę i zmętnienie soczewek. Po narażeniu zwierząt na trimetoksyfosfan o stężeniu równym 260 mg/m³ obserwowano u zwierząt skutki szkodliwe (wartość LOAEL), tj. podrażnienie rogówki u obu płci oraz zaćmę u samic, natomiast związek o stężeniu 52 mg/m³ nie powodował u zwierząt żadnych skutków (wartość NOAEL).

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania rakotwórczego trimetoksyfosfanu. Wykazano mu-

* Wartości NDS i NDSCh trimetoksyfosfanu są zgodne z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metodę oznaczania stężenia trimetoksyfosfanu w powietrzu środowiska pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2006, nr 4(50).

tagenne działanie związku w testach u *Drosophila melanogaster* oraz w komórkach chłoniaka myszy. Negatywny wynik działania mutagennego uzyskano w teście Amesa u *Salmonella typhimurium* oraz w teście naprawy DNA u *Escherichia coli* i *Salmonella typhimurium*.

Działanie teratogenne trimetoksyfosfanu obserwowano u szczurów po dawce 164 mg/kg/dzień podawanej między 6. a 15. dniem ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego związku po dawkach 15 i 49 mg/kg/dzień.

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących toksykokinetyki i mechanizmu działania toksycznego trimetoksyfosfanu.

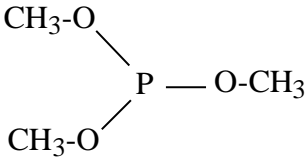
W większości państw za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjęto stężenie 10 mg/m³, co według ACGIH powinno zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym związku. W Finlandii i Danii przyjęto wartość nieco mniejszą wynoszącą 2,6 mg/m³, natomiast w Niemczech, ze względu na działanie teratogenne i mutagenne trimetoksyfosfanu oraz z uwagi na brak danych o działaniu rakotwórczym, wartości MAK nie ustalono.

Za wartość NOAEL dla działania drażniącego trimetoksyfosfanu na oczy przyjęto stężenie 52 mg/m³. Po zastosowaniu współczynników niepewności za wartość NDS trimetoksyfosfanu przyjęto stężenie 5 mg/m³, a za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) trimetoksyfosfanu – 10 mg/m³. Ponadto proponuje się substancję oznaczyć literami „Sk”, które oznaczają substancje wchłaniające się przez skórę.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE I NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólne informacje charakteryzujące trimetoksyfosfan (CHEMINFO 2002; HSDB 2001):

– nazwa chemiczna	trimetoksyfosfan
– wzór sumaryczny	C ₃ H ₉ O ₃ P
– wzór strukturalny	
– numer CAS	121-45-9
– numer EINECS/ELINCS	204-471-5
– numer RTECS	TH1400000
– numer CHEMINFO	2020
– numer HSDB	1007
– oznakowanie	trimetoksyfosfan nie jest klasyfikowany ani oznakowany jako niebezpieczny, zgodnie z ustawą z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych
– synonimy:	trimetoksyfosfan, trimetoksyfosfina, trimetoksyfosfor, trimethyl phosphite; phosphorus acid trimethyl ester; methyl phosphite; trimethoxyphosphine i trimethylphosphit.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne trimetoksyfosfanu (CHEMINFO 2002; HSDB 2001):

– postać	bezbarna ciecz o charakterystycznym ostrym zapachu
----------	--

– masa cząsteczkowa	124,08
– temperatura topnienia	od –78 °C
– temperatura wrzenia	111 ÷ 112 °C
– temperatura zapłonu	37,8 °C
– gęstość (w temp. 20 °C)	1,52
– gęstość par (powietrze = 1)	4,3
– prężność par (w temp. 25 °C)	24 torr (mmHg)
– stężenie pary nasyconej (w temp. 25 °C)	165 000 mg/m ³
– współczynnik podziału oktanol:woda	brak (w wodzie ulega hydrolizie)
– rozpuszczalność:	miesza się (<i>miscible</i>) z etanolem, acetonem, eterem dietylowym, tetrachlorkiem węgla, benzolem i innymi rozpuszczalnikami organicznymi; nierozpuszczalny w wodzie (ulega hydrolizie do fosforynu dimetylu (dimetoksyfosfiny i metanolu)
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C):	1 ppm = 5,157 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,193 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Trimetoksyfosfan otrzymuje się w reakcji trójchlorku fosforu z alkoholem metylowym w obecności amin czwartorzędowych (HSDB 2001).

Trimetoksyfosfan jest używany głównie jako związek pośredni przy produkcji pestycydów, a ponadto jako czynnik zwiększający ogniotrwałość w przemyśle tekstylnym i jako półprodukt przy produkcji polimerów uniepalniających w piankach poliuretanowych, a także jako katalizator (ACGIH 1996).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

Toksyczność przewlekła

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie, a jedyna informacja dotyczy niewystępowania skutków szkodliwych po narażeniu.

Badano 179 pracowników zatrudnionych przez wiele lat (brak dokładnych danych o czasie narażenia) przy produkcji trimetoksyfosfanu, gdy stężenia związku wynosiły 1,5 ÷ 21 mg/m³, a tylko sporadycznie występowało stężenie 77 mg/m³. U przebadanych osób nie stwierdzono zmian w narządzie wzroku ani innych skutków szkodliwych (Mobil... 1980a; 1980b).

Badania epidemiologiczne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Po podaniu dożołądkowym szczurom trimetoksyfosfanu wartość LD_{50} wynosi od 2450 mg/kg m.c. (Czajkowska i in. 1978) do 2890 mg/kg m. c. (ACGIH 1996). Zbliżoną wartość LD_{50} stwierdzono po podaniu dootrzewnowym 2250 mg/kg trimetoksyfosfanu (Czajkowska i in. 1978). Również po narażeniu dermalnym, na które narażono króliki, wartość LD_{50} trimetoksyfosfanu mieści się w tym samym przedziale (2600 mg/kg), (ACGIH 1996), co świadczy o dużej wydajności wchłaniania związku drogą dermalną. Po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na trimetoksyfosfan oszacowana wartość LC_{50} dla szczurów wynosi powyżej 52 000 mg/m³ (Levin, Gabriel 1973).

U szczurów otrzymujących dożołądkowo dawki trimetoksyfosfanu bliskie wartości LD_{50} obserwowano porażenie wiotkie kończyn – początkowo tylnych, a później przednich. W większości przypadków zwierzęta padały w czasie pierwszych 24 h od podania trimetoksyfosfanu. U zwierząt, które przeżyły, porażenie kończyn ustępowało w odwrotnej kolejności – najpierw ustępowało porażenie kończyn przednich, a później tylnych. Ponadto obserwowano u zwierząt przekrwienie narządów wewnętrznych (zwłaszcza wątroby i nerek). W badaniach mikroskopowych wątroby stwierdzono, oprócz przekrwienia, także ostre zwyrodnienie hepatocytów pod postacią zwyrodnienia wodniczkowego oraz częściowej lub całkowitej utraty ziarnistości zasadochłonnych. W nerkach obserwowano uszkodzenie nabłonka kanalików o typie zwyrodnienia wodniczkowego lub kwasochłonnego cytoplazmy. W żołądku obserwowano martwicę i owrzodzenie oraz wysięk włóknikoworopny odwarstwiający śluzówkę. Nasilenie tych zmian było większe u szczurów, które padły w okresie 20 ÷ 28 h, w porównaniu ze zmianami stwierdzanymi u szczurów zabijanych po 48 h od podania trimetoksyfosfanu (Czajkowska i in. 1978).

U szczurów zabitych po 14 dniach od dożołądkowego podania trimetoksyfosfanu stwierdzono w żołądku cechy regeneracji nabłonka wielowarstwowego płaskiego, a pod śluzówką rozrost młodej włóknistej tkanki łącznej. W pozostałych narządach nie stwierdzono uchwytanych zmian patologicznych (Czajkowska i in. 1978). Autorzy tej pracy badali ponadto siłę działania trimetoksyfosfanu pierwotnie drażniącego na skórę, oko i spojówki królików. Zmiany oceniano po 24, 48, 72 i 96 h od podania związku. Na skórze w miejscu przyłożenia trimetoksyfosfanu, po 24 h obserwowano przekrwienie naskórka zarówno w miejscu skaryfikowanym, jak i nieskaryfikowanym. Po 72 h przekrwienie było mniejsze, a naskórek wysuszony i łuszczący się (Czajkowska i in. 1978).

Trimetoksyfosfan wkroplony do worka spojówkowego królika powodował szybkie przekrwienie spojówek i trzeciej powieki oraz zwężenie szpary powiekowej; po 24 h stwierdzono obrzęk powiek i utrzymujące się przekrwienie spojówek. Zmiany te zmniejszyły się po 48 h, a po 96 h całkowicie ustąpiły (Czajkowska i in. 1978).

W badaniach na świnkach morskich nie stwierdzono uczulającego działania trimetoksyfosfanu (Czajkowska i in. 1978). Należy jednak zauważyć, że w badaniu tym autorzy stosowali wodny roztwór trimetoksyfosfanu.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Levin i Gabriel (1973) narażali samce szczurów inhalacyjnie (7,5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 8 tygodni) na trimetoksyfosfan o stężeniach 1580 ± 387 mg/m³. Chociaż wszystkie zwierzęta przeżyły, to w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej obserwowano u narażanych

zwierząt zmniejszenie przyrostu masy ciała, a ponadto egzemy i zapalenie skóry oraz rozedmę i zapalenie płuc. Autorzy badań przypuszczają, że zmiany te wynikają z miejscowego działania drażniącego związku.

W innym badaniu szczury narażano inhalacyjnie na trimetoksyfosfan o stężeniu 3100 mg/m³ (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie) i w badaniu tym stwierdzono bardzo dużą liczbę padnięć zwierząt (> 70%). Gdy szczury narażano na związek o stężeniu o połowę mniejszym (1550 mg/m³), padło 10% zwierząt. W grupie narażanych na trimetoksyfosfan o stężeniu 3100 mg/m³ stwierdzono wiele histologicznych objawów zapalenia płuc, a zmian takich nie obserwowano w grupach narażonych na związki o stężeniach 1550 i 516 mg/m³. Kliniczne objawy podrażnienia oczu obserwowano w grupie zwierząt narażanych na związek o stężeniu 516 mg/m³ i większych. Całkowita zaćma wystąpiła w grupie zwierząt narażanych na związek o stężeniu 3100 mg/m³, a także, choć słabiej nasiloną, w grupie narażanej na związek o stężeniu 1550 mg/m³. U zwierząt narażonych na związek o stężeniu 516 mg/m³ stwierdzono odwracalne zmętnienie soczewek u niewielkiej części zwierząt. W dalszych badaniach narażano zwierzęta na trimetoksyfosfan o stężeniach: 52; 260 oraz 516 mg/m³. Powierzchniowe podrażnienie rogówki obserwowano w grupach narażanych na związki o stężeniach: 260 i 516 mg/m³, a ponadto, wyłącznie u samic, obserwowano częściową zaćmę. Nie wykryto żadnych skutków szkodliwych u zwierząt narażonych na trimetoksyfosfan o stężeniu 52 mg/m³ (EPA 1982).

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących przewlekłej toksyczności trimetoksyfosfanu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących działania rakotwórczego trimetoksyfosfanu.

Działanie mutagenne, genotoksyczne i klastogenne

Mutagenne działanie trimetoksyfosfanu wykazano na podstawie wyników testów u *Drosophila melanogaster*: test utraty chromosomu Y, test dominującej mutacji letalnej oraz test recesywnej mutacji letalnej związanej z płcią. Negatywny wynik obserwowano w mozaikowym teście (EPA 1979a).

Ponadto w trzech niezależnych badaniach wykazano mutagenne działanie trimetoksyfosfanu w komórkach chłoniaka myszy w linii komórkowej L55178Y (*mouse lymphoma mutagenicity assay*) zarówno po aktywacji metabolicznej (frakcja S9 wątroby szczura po indukcji Aroclorem), jak również bez aktywacji metabolicznej. W badaniach tych obserwowano ilościową zależność między dawką a częstością mutacji genu kinazy tymidynowej (TK loci), (EPA 1979c; 1979d; 1979f).

Negatywny wynik działania mutagennego uzyskano w teście Amesa u *Salmonella typhimurium* (szczyepy: TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538), (EPA 1979b; 1979e), a także w teście naprawy DNA u *Escherichia coli* (szczyepy WP2uvrA+recA+ i WP100uvrA-recA-) oraz *Salmonella typhimurium* (szczyepy TA1978uvrB+ i TA1538uvrB-) zarówno po aktywacji metabolicznej (frakcja S9 wątroby szczura po indukcji Aroclorem), jak i bez aktywacji metabolicznej (EPA 1979g).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Badania nad embriotoksycznym i teratogennym działaniem trimetoksyfosfanu prowadzono na samicach szczurów rasy Sprague-Dawley. W okresie między 6. a 15. dniem ciąży samicom podawano trimetoksyfosfan *per os* w dawkach: 15; 49 oraz 164 mg/kg/dzień, a w grupie kontrolnej podawano zwierzętom olej kukurydziany. W 20. dniu ciąży samice zabijano i badano zmiany u płodów. Po dwóch najmniejszych dawkach trimetoksyfosfanu nie stwierdzono zmian rozwojowych u płodów, natomiast po największej dawce (164 mg/kg m.c.) obserwowano: przepuklinę mózgową, rozszczepienie kręgosłupa, boczne skrzywienie kręgosłupa, rozszczepienie podniebienia, brak żuchwy oraz zaburzenia kostnienia. Ponadto trimetoksyfosfan powodował: wodonercze, rozszczepienie półkul mózgowych, wnetrostwo oraz obrzęk płodu. Po największej dawce obserwowano ponadto zwiększoną liczbę resorpcji płodów. Nie obserwowano skutków szkodliwych u ciężarnych samic, jakkolwiek po dawce 164 mg/kg, po której wystąpiły zmiany teratogenne, stwierdzono 11-procentowe zmniejszenie masy macicy (Mehlman i in. 1984).

Dawka 164 mg/kg m.c. trimetoksyfosfanu, która spowodowała wymienione skutki szkodliwe, jest w przybliżeniu równoważna stężeniu 1250 mg/m^3 związku w powietrzu dla 6-godzinnego narażenia (przy założeniu jego 100-procentowej retencji w płucach). Nie można wykluczyć (jakkolwiek nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych), że po narażeniu na trimetoksyfosfan o tym stężeniu mogły już wystąpić skutki szkodliwe u samic, np. zmniejszenie masy macicy u ciężarnych.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Nie ma danych ilościowych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących wchłaniania trimetoksyfosfanu. Porównując wartości LD_{50} dla różnych dróg narażenia, można wnioskować, że trimetoksyfosfan wchłania się wydajnie drogą dermalną oraz inhalacyjną.

Rozmieszczenie w organizmie

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat rozmieszczenia trimetoksyfosfanu w organizmie.

Metabolizm

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat metabolizmu trimetoksyfosfanu. Ponieważ w środowisku wodnym trimetoksyfosfan szybko hydrolizuje do fosforynu dimetylu i metanolu, można oczekiwać, że taka przemiana zachodzi samoczynnie bezpośrednio po wchłonięciu do ustroju.

Wydalenie

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat wydalania trimetoksyfosfanu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat mechanizmu działania toksycznego trimetoksyfosfanu.

Istnieje pogląd, że fosforany organiczne zawierające fosfor na +3 stopniu utlenienia (fosforyny) nie wykazują zdolności indukowania 2 typowych skutków, charakterystycznych dla fosforanów organicznych z fosforem na +5 stopniu utlenienia – hamowania cholinoesterazy oraz paraliżu kończyn dolnych (Kodama i in. 1955), jednakże stwierdzenie to można podważyć w świetle innych danych (ACGIH 1996; Padilla i in. 1987; Czajkowska i in. 1978).

W doświadczeniach nad podprzewlekłym działaniem trimetoksyfosfanu stwierdzono, że efektem krytycznym jest uszkodzenie narządu wzroku (podrażnienie, zaćma). W środowisku wodnym trimetoksyfosfan ulega wprawdzie hydrolizie do dimetylofosforynu oraz metanolu, jednakże nie wiadomo, w jakim stopniu zjawisko to ma wpływ na zmiany obserwowane w narządzie wzroku.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania trimetoksyfosfanu z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego u zwierząt od wielkości narażenia na trimetoksyfosfan można ocenić na podstawie wyników narażenia inhalacyjnego podprzewlekłego, które przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia inhalacyjnego u szczurów

Stężenie, mg/m ³	Narażenie	Skutek	Piśmiennictwo
> 52 000	4 h	wartość LC ₅₀	<i>Levin, Gabriel 1973</i>
3100	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, 4 tygodnie	> 70% padnięć zwierząt, zmiany w płucach; całkowita zaćma	EPA 1982
2580	7,5 h dziennie, 5 dni w tygodniu, 8 tygodni	zmniejszenie przyrostu masy ciała; zmiany w płucach i na skórze	<i>Levin, Gabriel 1973</i>
1550	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, 4 tygodnie	10% padnięć zwierząt zaćma	EPA 1982
516	jw.	zmętnienie soczewki oka u niewielkiej liczby zwierząt; po- drażnienie rogówki	EPA 1982
260	jw.	podrażnienie rogówki; u samic częściowa zaćma	EPA 1982
52	jw.	wartość NOAEL dla wymienionych skutków	EPA 1982

Efekt letalny po jednorazowym narażeniu inhalacyjnym (wartość LC_{50}) uzyskano dopiero po narażeniu na trimetoksyfosfan o bardzo dużym stężeniu $> 52\ 000\ \text{mg}/\text{m}^3$, podczas gdy w eksperymencie podprzewlekłym narażenia na trimetoksyfosfan o stężeniu $3100\ \text{mg}/\text{m}^3$ padnięcia zwierząt wynosiły $> 70\%$. Może to świadczyć o zachodzącej kumulacji skutków z czasem narażenia. W związku z tym można uznać, że czas narażenia odgrywa podstawową rolę w powstawaniu efektów toksycznych. Dolną granicą pozwalającą na obserwowanie efektu letalnego jest narażenie na trimetoksyfosfan o stężeniu $1550\ \text{mg}/\text{m}^3$. W zakresie stężeń $1550 \div 260\ \text{mg}/\text{m}^3$ trimetoksyfosfanu obserwowano skutki podrażnienia oczu oraz innych zmian w oku (zaćma i podrażnienie rogówki). Najmniejsze badane stężenie trimetoksyfosfanu, na które narażenie nie powodowało żadnych skutków (wartość NOAEL), wynosiło $52\ \text{mg}/\text{m}^3$.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości NDS trimetoksyfosfanu w różnych państwach zamieszczono w tabeli 2. W większości państw za wartość NDS trimetoksyfosfanu przyjęto stężenie $10\ \text{mg}/\text{m}^3$, co według ACGIH powinno zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym związku. W Finlandii i Danii przyjęto wartość stężenia trimetoksyfosfanu równą $2,6\ \text{mg}/\text{m}^3$, natomiast w Niemczech wartości MAK trimetoksyfosfanu nie ustalono, ze względu na brak wystarczających danych (DFG 2006).

Tabela 2.

Istniejące wartości normatywne trimetoksyfosfanu przyjęte w różnych państwach (RTECS 2006)

Państwo/organizacja/institucja	Wartość NDS, mg/m^3	Interpretacja
Australia	10	TWA
Belgia	10	TWA
Dania	2,6	TWA
Finlandia	2,6	TWA
Francja	10	TWA
Holandia	10	TWA
Niemcy	nie ustalono	MAK
Szwajcaria	10	TWA
UK	10	TWA
USA:		
– ACGIH ^a (1982)	10	TLV-TWA
– ACGIH (1985)	26	STEL
– OSHA-PEL	10	8H TWA
– OSHA-PEL	nie ustalono	STEL
– NIOSH	10	10H TWA
– NIOSH	nie ustalono	STEL

^a W Argentynie, Bułgarii, Kolumbii, Jordanii, Korei, Nowej Zelandii, Singapurze oraz Wietnamie przyjęto za ACGIH wartość trimetoksyfosfanu równą $10\ \text{mg}/\text{m}^3$.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę proponowanej wartości NDS trimetoksyfosfanu przyjęto wyniki 4-tygodniowych badań inhalacyjnych na szczurach, na podstawie których stwierdzono u zwierząt działanie drażniące związku na oczy, a u samic również zaćmę (wartość NOAEL = 52 mg/m³).

Wartość NDS trimetoksyfosfanu wyliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL/LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{52}{2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = \frac{52}{8} = 6,5 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$, zastosowano wartość NOAEL zamiast wartości LOAEL
- $E = 2$, współczynnik związany z potencjalnymi odległymi skutkami narażenia.

Współczynnik E , który wyraża potencjalne skutki odległe, jest uzasadniony działaniem mutagennym i teratogennym trimetoksyfosfanu, a także brakiem danych na temat jego działania rakotwórczego.

Z uwagi na przedstawione narażenie, autorzy dokumentacji proponują przyjęcie za wartość NDS trimetoksyfosfanu stężenia równego 5 mg/m³. Ponieważ są dane, że trimetoksyfosfan dobrze wchłania się przez skórę, proponuje się oznaczyć go także literami „Sk”.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh (najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe) trimetoksyfosfanu, niezbędnej do ustalenia ze względu na jego działanie drażniące, przyjęto równanie:

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

w którym:

- $u(P)$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej – 1,53
- S_g , standardowe geometryczne odchylenie – w granicach 1,5 ÷ 2,0
- $\log S_g$ – w granicach 0,18 ÷ 0,30.

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} = 1,859 \cdot 5 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 5 \text{ mg/m}^3 = \\ \text{NDSCh} &= 7,945 \div 14,44 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie stężenia równego 10 mg/m³ za wartość NDSCh trimetoksyfosfanu.

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

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny prac
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na obwodowy układ nerwowy. Badanie okulistyczne w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na obwodowy układ nerwowy. Badanie okulistyczne w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na obwodowy układ nerwowy. Badanie okulistyczne.

Układy (narządy) krytyczne

Spojówki i aparat przezierny oka.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe nieżyty spojówek, zaćma i polineuropatie.

U w a g a

Trimetoksyfosfan wchłania się przez skórę.

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu 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.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1982) TLV's and other occupational exposure values.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1985) TLV's and other occupational exposure values.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1996) TLV's and other occupational exposure values.

DFG (2006) List of MAK and BAT Values 2006. Report nr 37. Weinheim, Wiley-VHC.

CHEMINFO (February 2002) Canadian Centre for Occupational Health and Safety [komputerowa baza faktograficzna].

Czajkowska T. i in. (1978) Ocena ostrego toksycznego działania fosforynu trójmetylowego i fosforynu trójetylowego. *Medycyna Pracy* 29(5), 393-398.

EPA (1979a) *Drosophila* mutagenicity assays of trimethyl phosphite. EG&G Manson Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1979b) *Salmonella/Mammalian-Microsome* pre-incubation mutagenesis assay. EG&G Manson Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1979c) An evaluation of the mutagenic potential of trimethyl phosphite employing the L5178Y TK+/- mouse lymphoma assay. EG&G Mason Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1979d) Evaluation of trimethyl phosphite (distilled) for mutagenic potential employing the L5178Y TK+/- mutagenesis assay. EG&G Mason Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1979e) *Salmonella/Microsome* pre-incubation mutagenesis assay. EG&G Manson Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1979f) Evaluation of trimethyl phosphite for mutagenic potential employing the L5178Y TK+/- mutagenesis assay. EG&G Manson Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1979g) Bacterial DNA repair assay of mobil chemical company compound, trimethyl phosphite. EG&G Mason Research Institute. EPA Document nr 88-7900291, fiche nr OTS0200634 (cyt. za HSDB 2001).

EPA (1982) Chemical hazard information profile (draft report) trimethyl phosphite. Office of toxic substances, office of pesticides and toxic substances. Washington, US Environmental Protection Agency DC (cyt. za ACGIH 1996).

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (August 2001) National Library of Medicine, USA [komputerowa baza faktograficzna].

Kodama J.K. i in. (1955) Toxicity of organophosphorous compounds. *AMA Arch. Ind. Health* 11, 487-493 (cyt. za ACGIH 1996).

Levin L., Gabriel K.L. (1973) The vapor toxicity of trimethyl phosphite. *American Industrial Hygiene Association Journal* 34, 7, 286-291.

Mehlman M.A., Craig P.H., Gallo M.A. (1984) Teratological evaluation of trimethyl phosphite in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72(1), 119-123 (cyt. za HSDB 2001).

Mobil Chemical Company. Communication to TLV Committee (1980a), (cyt. za ACGIH 1996).

Mobil Chemical Company. Interoffice memorandum (1980b) Medical Dept., Richmond, VA (cyt. za ACGIH 1996).

Padilla S.S., Grizzle T.B., Lyerly D. (1987) Triphenyl phosphite: in vivo and in vitro inhibition of rat neurotoxic esterase. Toxicol. Appl. Pharmacol. 87, 249-256.

RTECS (January, 2006) National Institute for Occupational Safety and Health [komputerowa baza danych].

JERZY PIOTROWSKI, CZESŁAW ORŁOWSKI

Trimethyl phosphite

A b s t r a c t

Trimethyl phosphite (TMP) is a colorless liquid with a distinctive, pungent odor. It is mainly used as an intermediate in the manufacture of pesticides. Acute oral LD50 values for rats are between 2450 and 2890 mg/kg b.w. Superficial irritation of the cornea was observed in rats exposed at 50 and 100 ppm, and mild cataracts developed in female rats only. No effects were detected in animals exposed at 10 ppm (52 mg/m³). The substance was positive in a battery of *Drosophila melanogaster* mutagenicity assays and in a bacterial DNA damage/repair suspension assay using various strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*.

The Expert Group for Chemical Agent established an 8-hour TWA value of 5 mg/m³, and a STEL value of 10 mg/m³.