

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-
GAWRYSIAK
Akademia Medyczna w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Nitroetan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 75 mg/m³
NDSch: –
NDSP: –
DSB: 2% mg methemoglobiny (MetHb) we krwi

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25. 06.2009
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.11.2009

Słowa kluczowe: nitroetan, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: nitroethane, toxicity, occupational exposure, MAC.

Nitroetan jest bezbarwną oleistą cieczą o łagodnym, owocowym zapachu. Stosowany jest jako propellant (materiał pędny np. w silnikach rakietowych), a ponadto jako: rozpuszczalnik estrów celulozy, żywic (winylowych i alkidowych), wosków oraz w syntezie chemicznej.

Zawodowe narażenie na nitroetan może występować w procesie produkcji i konfekcjonowania tego związku. Według danych Stacji Sanitarno Epidemiologicznej w Bydgoszczy w 2007 r. nie zanotowano w przemyśle polskim narażenia pracowników na nitroetan o stężeniach, które by przekraczały obowiązujące wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 30 mg/m³.

Nitroetan może wchłaniać się do organizmu w drogach oddechowych i z przewodu pokarmowego.

Opisane przypadki ostrych zatruc nitroetanem dotyczyły dzieci poniżej 3 roku życia, które przypadkowo wypily zmywacz do sztucznych paznokci zawierający czysty nitroetan. Po kilku godzinach od spożycia u dzieci wystąpiła sinica i czasem wymioty, a poziom methemoglobiny osiągał kilkadziesiąt procent (około 40 ÷ 50%).

Brak jest danych dotyczących zatruc przewlekłych nitroetanem u ludzi oraz danych epidemiologicznych.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej zaklasyfikowano nitroetan do związków szkodliwych. Nie wykazano działania drażniącego związku na oczy i skórę oraz jego działania uczulającego.

¹ Wartości NDS i DSB nitroetanu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia nitroetanu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN85/Z-04143.02.

W badaniach podprzewlekłych (narażenie trwało 4 lub 90 dni) i przewlekłych (narażenie trwało 2 lata) przeprowadzonych na szczurach i myszach w zakresie stężeń 310 ÷ 12 400 mg/m³ nitroetanu stwierdzono działanie methemoglobinotwórcze związku oraz niewielkiego stopnia uszkodzenie: wątroby, śledziony, ślinianek oraz małżowin nosowych.

Nitroetan nie wykazywał działania mutagennego, rakotwórczego oraz nie wpływał na rozrodczość.

Po przewlekłym narażeniu szczurów (2 lata) na nitroetan o stężeniu 620 mg/m³ (LOAEL) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała zwierząt narażanych oraz brak zmian w wynikach badań hematologicznych, biochemicznych i histopatologicznych.

Stosując wartość LOAEL równą 620 mg/m³, a także odpowiednie współczynniki niepewności, zaproponowano przyjęcie stężenia 75 mg/m³ nitroetanu za wartość NDS związku. Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) nitroetanu. Zaproponowano, ze względu na działanie methemoglobinotwórcze związku, przyjęcie dla nitroetanu wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) równej 2% MetHb we krwi, która została ustalona dla wszystkich substancji methemoglobinotwórczych.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka nitroetanu:

- | | |
|---------------------|---|
| - wzór sumaryczny | C ₂ H ₅ NO ₂ |
| - wzór strukturalny | CH ₃ – CH ₂ – NO ₂ |
| - numer CAS | 79-24-3 |
| - synonimy: | nitroethane, ethane, nitro-. |

Nitroetan, 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwane rozporządzeniem GHS), (Dz. Urz. Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. (L 353), zaklasyfikowano jako:

- R10 – produkt łatwo palny
- Xn; R20/22 – produkt szkodliwy, działający szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. 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 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

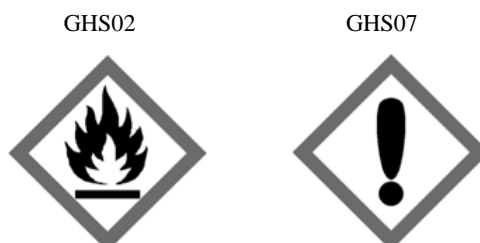
Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 (Dz.Urz. L353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
609-035-00-1	nitroethane	201-188-9	79-24-3	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 *	H226 H332 H302	GHS02 GHS07 Wng	H226 H332 H302		

Objaśnienia:

- Flam. Liq. 3 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 3.
- H226 – łatwopalna ciecz i pary
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu.



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Uwaga”. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne nitroetanu (ACGIH 2001; HSDB 2005, Health... 2004):

- | | |
|---------------------------|---------------------------------|
| - wygląd | bezbarwna, oleista ciecz |
| - zapach | łagodny, owocowy |
| - próg wyczuwania zapachu | 6,6 mg/m ³ (2,1 ppm) |
| - masa cząsteczkowa | 75,07 |
| - temperatura krzepnięcia | -90 °C |
| - temperatura wrzenia | 114 °C |
| - gęstość właściwa | 1,045 |
| - prężność par | 2,9 kPa w temp. 25 °C |
| - względna gęstość par | 2,58 (powietrze = 1) |

- temperatura zapłonu	28,3 °C (metoda tygła zamkniętego); 41 °C (metoda tygła otwartego)
- log Pow	0,18 (wyznaczony), 0,45 (obliczony)
- rozpuszczalność:	
- w wodzie	4,5 ml/100 ml w temp. 20 °C
- w rozp. organicznych	dobrze rozpuszczalny w alkoholu, acetonie, eterze
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C i ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm odpowiada 3,1 mg/m ³ i 1 mg/m ³ odpowiada 0,32 ppm.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Nitroetan jest otrzymywany w reakcji nitrowania kwasem azotowym etanu (lub propanu) w fazie gazowej (HSDB 2005).

Nitroetan jest substancją niskotonażową produkowaną w Europie, Niemczech i we Francji (ESIS on line).

Stosuje się go jako propelent (materiał pędny np. w silnikach raketowych), a ponadto jako rozpuszczalnik estrów celulozy, żywic (winylowych i alkidowych), wosków oraz w syntezie chemicznej (ACGIH 2001; HSDB 2005).

Zawodowe narażenie na nitroetan może występować w procesie produkcji i konfekcjonowania tego związku. Brak jest danych dotyczących wielkości stężeń nitroetanu w powietrzu w warunkach narażenia zawodowego. Według danych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy nie zanotowano w przemyśle polskim w 2007 r. narażenia pracowników na nitroetan o stężeniach, które przekraczałyby obowiązującą obecnie wartość NDS równą 30 mg/m³ (Dane... 2007).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W NIOSH dla nitroetanu przyjęto stężenie 3100 mg/m³ (1000 ppm) za IDLH, czyli stężenie powodujące bezpośrednie zagrożenie dla życia i wymagające zastosowania środków ochrony indywidualnej (HDSB 2005).

W dostępnym piśmiennictwie jest kilka doniesień na temat ostrych zatruc nitroetanem u dzieci. Zatrucia takie występowały zwykle na skutek przypadkowego spożycia nitroetanu. Najmniejsza opublikowana dawka toksyczna wynosiła około 1,5 ml/kg m.c. (RTECS).

Opisane przypadki ostrych zatruc nitroetanem dotyczyły dzieci poniżej 3 roku życia, które przypadkowo wypily zmywacz do sztucznych paznokci zawierający czysty nitroetan. Po kilku godzinach od spożycia u dzieci obserwowano sinicę i czasem wymioty, a poziom methemoglobiny osiągał kilkadziesiąt procent (około 40 ÷ 50%). Pomimo podania błękitu metylenowego w niektórych przypadkach wystąpił ponowny wzrost stężenia MetHb (powyżej 50%), co wymagało dalszej terapii (Hornfeldt, Rabe 1994; Osterhoudt i in. 1995; Shepherd i in. 1998). Sugeruje się, że osoby, które zatruly się nitroetanem, powinny być monitorowane przez co najmniej 24 h, ze względu na opóźnione występowanie objawów (Osterhoudt i in. 1995; HSDB 2005).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu objawów klinicznych przewlekłego zatrucia ludzi nitroetanem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących badań epidemiologicznych ludzi narażonych na nitroetan w warunkach przemysłowych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości dawek letalnych nitroetanu dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Dawki letalne nitroetanu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg	Wartość LDL ₀ , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo dootrzewnowo	1100	1600	RTECS RTECS
Mysz	dożołądkowo dootrzewnowo	860 310		RTECS RTECS
Królik	dożołądkowo	500 ÷ 750	500	MEDITEXT RTECS

Dootrzewnowe podanie szczurom Wistar nitroetanu jednorazowo w dawce 200 mg/kg spowodowało niewielkie uszkodzenie wątroby (*Zitting* i in. 1982). Uszkodzenia wątroby nie obserwowano natomiast u myszy otrzymujących dootrzewnowo nitroetan w dawkach 338 ÷ 676 mg/kg (*Dayal* i in. 1989).

Wartości stężeń letalnych nitroetanu dla zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Stężenia letalne par nitroetanu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie letalne LCL ₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur	6 h	40 300	RTECS
Mysz	2 h	19 500	RTECS
Świnka morska	3 h	31 000	RTECS
Królik	2 h	15 500	RTECS

U królików i świnek morskich (2/grupę) narażanych na nitroetan o stężeniach 1555 ÷ 93 300 mg/m³ (500 ÷ 30 000 ppm) przez 0,5 do 140 h (6 h/dzień) obserwowano padnięcia zwi-

rząt w zależności od wielkości dawki. Zwierzęta przeżywały narażenie na pary nitroetanu o stężeniu 7775 mg/m³ (2500 ppm) przez 3 h lub 3110 mg/m³ (1000 ppm) przez 6 h, natomiast narażenie na związek o stężeniu 3110 mg/m³ (1000 ppm) przez 12 h lub 93 300 mg/m³ (30 000 ppm) przez 0,5 h spowodowało padnięcie jednego z dwóch królików. Podobnie padły króliki narażane na związek o stężeniu 15 550 mg/m³ (5000 ppm) przez 3 h. Autopsja wykazała uszkodzenie wątroby. Nitroetan wykazywał także działanie narkotyczne u zwierząt narażanych na związek o stężeniu 93 300 mg/m³ (30 000 ppm) przez okres dłuższy niż 1 h lub narażanych na związek o stężeniu 3110 mg/m³ (1000 ppm) od 5 do 6 h. Narażenie na nitroetan o stężeniu 1555 mg/m³ (500 ppm) przez 140 h przeżyły wszystkie zwierzęta (*Machle* i in. 1940).

Narażenie królików i świnek morskich na nitroetan o stężeniu 1555 mg/m³ (500 ppm) spowodowało podrażnienie dróg oddechowych i spojówek. Powieki zwierząt były zaczerwienione, oczy zażawione i zamknięte. Nie stwierdzono natomiast podrażnienia skóry po 4 h nanoszenia na skórę nitroetanu przez 5 dni (nie podano wielkości stężenia), (*Machle* i in. 1940).

Badanie działania drażniącego nitroetanu na oko prowadzono testem Draize'a (indeks działania drażniącego). Sześciu królikom wstrzykiwano do worka spojówkowego po 0,1 ml nierozcieńczonego nitroetanu. Obserwacje prowadzono przez 72 h. U żadnego zwierzęcia nie stwierdzono podrażnień oczu – zaczerwienienia, obrzęku spojówek czy uszkodzenia rogówki i tęczówki (*Angus...* 1982).

Badanie działania drażniącego na skórę prowadzono na sześciu królikach, którym наносzono na skórę (uszkodzoną i nieuszkodzoną) 0,5 ml nierozcieńczonego nitroetanu. Średni wskaźnik podrażnienia (AII) po 24 i 48 h wynosił 0,1 i dlatego autorzy uznali nitroetan za związek niedrażniący skóry (*Angus...* 1982).

Działanie uczulające nitroetanu badano na świnkach morskich (10/grupę), którym podawano śródskórnie 0,05 ml 10-procentowego nitroetanu (w soli fizjologicznej) w 10 kolejnych iniekcjach wykonywanych 2 lub 3 razy w tygodniu (faza indukcji). Po trzech iniekcjach stężenie nitroetanu zmniejszono z 10- do 1-procentowego, ze względu na odczyn zapalny w miejscu podania. Po 2 tygodniach od zakończenia fazy indukcji podano śródskórnie w innym miejscu 0,1 ml nitroetanu (faza wywołania). U żadnego ze zwierząt nie zaobserwowano reakcji uczuleniowej (*Angus...* 1982).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki z doświadczeń po podaniu podprzewlekłym lub przewlekłym nitroetanu zwierzętom doświadczalnym drogą inhalacyjną zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 4.

Skutki toksyczne obserwowane u zwierząt doświadczalnych po podprzewlekłym i przewlekłym narażeniu na nitroetan drogą inhalacyjną

Gatunek, płeć, liczebność grup	Czas narażenia	Stężenie nitroetanu, mg/m ³	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury F344, samce i samice, 5/grupę	4 dni 6 h/dzień	12 400 (4000 ppm)	wszystkie zwierzęta padły po 2. dniu narażenia; obserwowane skutki: objawy znieczulenia, zaburzenia koordynacji ruchowej, utrudnione oddychanie, matowe ciemnoczerwone oczy z wysiękiem wokół oczu, ciemnosine zabarwienie kończyn, a u niektórych zwierząt zanik grasicy	<i>Gushow</i> i in. 1982a

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczebność grup	Czas narażenia	Stężenie nitroetanu, mg/m ³	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Myszy BC3F1, samce i samice, 5/grupę	4 dni 6 h/dzień	6200 (2000 ppm)	w trakcie 1. dnia narażenia: ospałość, matowe ciemnoczerwone oczy, objawy podrażnienia oczu i nosa, zjeżona sierść, spadek masy ciała;	<i>Gushow</i> i in. 1982a
		3100 (1000 ppm)	u części zwierząt przekrwienie i zanik grasicy w trakcie 1. dnia narażenia: ospałość, matowe ciemnoczerwone oczy, objawy podrażnienia nosa, spadek masy ciała (jedynie po 1. narażeniu);	
		1085 (350 ppm)	u części zwierząt zanik grasicy	
		12 400 (4000 ppm)	przypadki zaniku grasicy; brak innych objawów	
Szczury F344, samce i samice, 15/grupę	90 dni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	6200 (2000 ppm)	wszystkie zwierzęta padły po 2. dniu narażenia; w trakcie narażenia obserwowano: utrudnione oddychanie, ospałość, zaburzenia koordynacji; zanik grasicy, zmniejszenie tkanki tłuszczowej, obecność żółci lub zhemolizowanej krwi w żołądku i/lub jelicie cienkim, zmniejszenie ilości treści w przewodzie pokarmowym	<i>Gushow</i> i in. 1982ab
		3010 (1000 ppm)	1 samiec i 1 samica padły po 3. dniu narażenia; w trakcie narażenia obserwowano utrudnione oddychanie (tylko w 1. dniu), ospałość, zaburzenia koordynacji;	
		1085 (350 ppm)	zanik grasicy, zmniejszenie tkanki tłuszczowej, obecność żółci lub zhemolizowanej krwi w żołądku i/lub jelicie cienkim, zmniejszenie ilości treści w przewodzie pokarmowym	
		3100 (1000 ppm)	przypadki zaniku grasicy; brak innych objawów	
		1085 (350 ppm)	przypadki zaniku grasicy; brak innych objawów	
		310 (100 ppm)	matowe, ciemnoczerwone oczy, sinica kończyn, zmniejszenie przyrostu masy ciała; wzrost liczby retikulocytów, ciała Heinza, hematopoeza w śledzionie; umiarkowana degeneracja i zmiany zapalne nabłonka węchowego, niewielkiego stopnia wakuolizacja hepatocytów, przekrwienie śledziony, niewielkie zmniejszenie ziarnistości cytoplazmatycznych w komórkach nabłonkowych przewodów ślinianek, niewielkie zmniejszenie ziarnistości cytoplazmatycznych nabłonka korowych kanalików nerkowych;	
Myszy BC3F1, samce i samice, 15/grupę	90 dni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	1085 (350 ppm)	zmiany patologiczne w śledzionie, małżowinach nosowych i śliniankach; wzrost poziomu MetHb, zmniejszony przyrost masy ciała;	<i>Gushow</i> i in. 1982ab
		310 (100 ppm)	minimalne do niewielkich zmiany patologiczne w śledzionie i śliniankach; minimalny wzrost poziomu MetHb;	
		3100 (1000 ppm)	wzrost poziomu MetHb, wzrost liczby retikulocytów i ciałek Heinza; umiarkowana degeneracja śluzówki węchowej, słabo wyrażone ujednostajnienie struktury cytoplazmy hepatocytów, przejściowe zaburzenia w śliniankach, obecność wielojądrowych spermatyd w jądrach;	

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczebność grup	Czas narażenia	Stężenie nitroetanu, mg/m ³	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury Long Evans, samce i samice, 40/grupę	2 lata 5 dni/tydz. 7 h/dzień	1085 (350 ppm) 310 (100 ppm) 620 (200 ppm) 310 (100 ppm)	wzrost poziomu MetHb; zmiany w wątrobie i małżowinach nosowych minimalne zmiany w małżowinach nosowych jedynie u samic niewielkie zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; brak zmian związanych z narażeniem w parametrach hematologicznych, biochemicznych, masie narządów wewnętrznych i obrazie histopatologicznym narządów; MetHb nie oznaczano, LOAEL; niewielkie (istotne dla samców) zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; brak zmian parametrów hematologicznych, biochemicznych, masy narządów wewnętrznych i w obrazie histopatologicznym narządów; MetHb nie oznaczano	Griffin i in. 1988

Methemoglobinemia była najważniejszym skutkiem obserwowanym po inhalacyjnym narażeniu szczurów i myszy na pary nitroetanu o stężeniach 310 ÷ 1085 mg/m³. Po narażeniu na związek o dużym stężeniu wystąpiła sinica i ciemnoczerwone zabarwienie oczu, a po narażeniu na związek o większych stężeniach stwierdzono, oprócz podwyższonego poziomu MetHb we krwi: obecność ciałek Heinz'a, wzrost liczby retikulocytów i w śledzionie pozaszpikową hematopoezę jako skutek wtórny spowodowany wzrostem poziomu MetHb we krwi. Obserwowano ponadto zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt oraz niewielkiego stopnia zmiany w wątrobie, śledzionie, śliniankach i małżowinach nosowych. Skutki takie występowały u szczurów i myszy, przy czym u szczurów ich nasilenie było większe.

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Badania działania mutagennego nitroetanu przeprowadzono zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez NTP na: *Salmonella* Typhimurium, szczepach TA1535, TA1537, TA97, TA98 i TA100 bez aktywacji oraz w obecności frakcji S9 wątroby szczura lub chomika. Stosowane dawki nitroetanu wynosiły: 0,1; 0,3; 1,0; 3,3 lub 10 mg/płytkę. W badaniach tych nitroetan nie działał mutagenie (Mortelmans i in. 1986).

W innych badaniach nitroetan także nie wykazywał działania mutagennego w testach bakteryjnych przeprowadzanych na: *Salmonella* Typhimurium, szczepach TA92, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 i TA1538, zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej (Dayal i in. 1989; Hite, Skeggs 1979; Lofroth i in. 1986; Warner i in. 1988).

W badaniach wykonanych w warunkach in vivo nitroetan nie wykazywał działania w teście mikrojądrowym przeprowadzonym na myszach otrzymujących *per os* dwie kolejne dawki dzienne wynoszące: 282; 565 lub 1130 mg/kg m.c. (Hite, Skeggs 1979).

Działanie rakotwórcze

U szczurów narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na nitroetan o stężeniach: 310 lub 620 mg/m³ (100 lub 200 ppm) nie stwierdzono wzrostu częstości występowania zmian nowotworowych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (*Griffin* i in. 1988).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

U myszy narażanych na nitroetan o stężeniu 3100 mg/m³ (1000 ppm) przez 90 dni stwierdzono jedynie występowanie wielojądrzastych spermacytów w jądrach (*Gushow* i in. 1982ab).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Brak jest danych dotyczących wchłaniania nitroetanu u ludzi. Nitroetan u zwierząt doświadczalnych wchłaniał się z dróg oddechowych, z przewodu pokarmowego i bardzo słabo przez skórę.

Wydajność wchłaniania nitroetanu w drogach oddechowych u szczurów F344 wynosiła około 58%, gdy stężenie związku wynosiło 3100 mg/m³ (1000 ppm), (*Stott, McKenna* 1984).

Wchłanianie nitroetanu przez skórę zachodziło z bardzo małą wydajnością – 72 h po podaniu nitroetanu znakowanego ¹⁴C na skórę dwóm małpom z gatunku Rhesus w jednorazowej dawce (4,9% nitroetanu w 300 µl roztworu eterowoetanolowego) stwierdzono, że z moczem i kałem wydalono się jedynie 0,117% podanej dawki. Wydalania nitroetanu z powietrzem wydychanym nie badano (*Angus*... 1990).

Rozmieszczanie

Po dożyłkowym podaniu królikom 3150 mg nitroetanu obserwowano po około 4 h pik nitroetanu we krwi o stężeniu 1,2 mg/ml. Podobnie po narażeniu inhalacyjnym królików na nitroetan o stężeniu 41 850 mg/m³ (13 500 ppm) lub 8370 mg/m³ (2700 ppm) maksymalne stężenia tego związku we krwi występowały odpowiednio po 360 min (2,7 mg/ml) oraz po 500 min (0,36 mg/ml), (*Scott* 1943).

Na podstawie wyników badań dystrybucji nitroetanu u zwierząt doświadczanych wykazano szybki zanik związku z organizmu. Niezależnie od gatunku (szczury, króliki) i drogi podania (dożyłkowa czy dożylna) po 30 h od podania związek ulega całkowitej eliminacji z organizmu (*Machle* i in. 1942).

Metabolizm

U królików otrzymujących nitroetan różnymi drogami (inhalacyjną lub dożyłkową) obserwowano we krwi obecność azotanów(III) i azotanów(V), (azotynów i azotanów), co wskazuje, że azotany(III) powstają w wyniku metabolizmu nitroetanu, a następnie są utleniane do azotanów(V) (*Scott* 1943).

Nitroetan w warunkach in vitro jest szybko metabolizowany do: aldehydu octowego, azotan(III), azotan(V), nadtlenu wodoru i dinitroetanu (HSDB 2005). Oksydacyjna denitryfikacja

nitroetanu (jak i innych nitroalkanów) zachodzi przy udziale monoooksygenaz związanych z cytochromem P-450 oraz przez inne enzymy flawinowe z grupy oksydaz (Health... 2004).

Wydalenie

Dane dotyczące wydalania nitroetanu są bardzo nieliczne. Wydalanie niezmiennego związku zachodzi częściowo przez płuca (*Machle* i in. 1942), a także z moczem (*Scott* 1943), (w dostępnym piśmiennictwie brak jest danych ilościowych).

Z bardzo niewielkiej ilości nitroetanu (0,117% dawki) wchłoniętej przez skórę u małą wydalaniu z moczem uległo 77%, a z kałem 23% związku (*Angus...* 1990).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem działania nitroetanu obserwowanym zarówno u ludzi, jak i zwierząt jest methemoglobinemia. Mechanizm powstawania methemoglobiny pod wpływem nitroetanu jest podobny jak w przypadku innych pochodnych nitrowych czy aminowych. W wyniku metabolizmu nitroetanu powstaje m.in. azotan(III). Związek ten utlenia żelazo w hemoglobinie, w wyniku czego powstaje methemoglobina. Kiedy wydolność mechanizmów naprawczych w organizmie zostaje przekroczona, methemoglobinemia może prowadzić do skutków wtórnych, w tym niedotlenienia. Obecność methemoglobiny powoduje tworzenie agregatów produktów rozpadu hemoglobiny, tzw. ciałek Heinza. Wysokie poziomy methemoglobiny są usuwane z krwinek czerwonych na drodze katabolizmu. Organizm kompensuje rozpad czerwonych krwinek przez wzmożone wytwarzanie erytrocytów, a to powoduje zwiększenie liczby retikulocytów we krwi. Zaburzonej funkcji układu erytrocytarnego towarzyszy kompensacyjny wzrost pozaszpikowej hematopoezy, głównie w śledzionie (*Osterhoudt* i in. 1995; Health... 2004).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie brak danych dotyczących działania łącznego nitroetanu z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Narażenie na nitroetan o stężeniach powyżej 3100 mg/m³ (1000 ppm) wywoływało u zwierząt doświadczalnych kliniczne objawy methemoglobinemii (sinicę i ciemnoczerwone zabarwienie oczu), a ponadto wywoływało objawy podrażnienia oczu i dróg oddechowych. U zwierząt, które padły w czasie narażenia, stwierdzano uszkodzenie wątroby.

Nitroetanu o mniejszym stężeniu (poniżej 3100 mg/m³) powodował także methemoglobinemię i skutki z tym związane oraz zmiany histopatologiczne w: wątrobie, śledzionie, śliniankach i nabłonku węchowym.

W wyniku narażenia zwierząt na nitroetan o stężeniu 310 mg/m³ w badaniach podprzewlekłych (90 dni) obserwowano niewielki wzrost poziomu MetHb oraz niewielkiego stopnia zmiany patologiczne w: śliniankach, śledzionie i małżowinach nosowych. U szczurów narażanych na nitroetan o stężeniu 620 mg/m³ (200 ppm) 7 h/dzień, 5 dni /tydzień przez 2 lata stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U zwierząt

narażanych nie obserwowano zmian związanych z narażeniem w: parametrach hematologicznych, biochemicznych, masie narządów wewnętrznych i obrazie histopatologicznym narządów (Griffin i in. 1988). Należy jednak zaznaczyć, że w doświadczeniu tym poziom MetHb nie był oznaczany.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) nitroetanu w powietrzu środowiska pracy w Polsce wynosi 30 mg/m³, a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 240 mg/m³ (DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 z późn. zm.).

Istniejące wartości normatywów higienicznych nitroetanu w innych państwach zebrano w tabeli 5.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych nitroetanu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2008; RTECS 2005)

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Australia (1993)	310	–	–
Austria (2006)	310	–	–
Belgia (2002)	311	–	–
Dania (2002)	310	–	–
Finlandia (2005)	310	470	–
Francja (2006)	310	–	–
Holandia (2003)	60	–	–
Irlandia (2002)	310	–	–
Niemcy (2008)	310	II(4)	D; BAT nie ustalono
Szwajcaria (2006)	310	1240	–
Szwecja (2005)	60	150	–
USA:			
– ACGIH (2008)	307	–	–
– OSHA	310	–	–
– NIOSH	310	–	–

Objaśnienia:

- II(4) – w wykazie niemieckim, kat. II substancji o działaniu układowym, współczynnik = 2, tzn. 2 razy wartość MAK, 4 razy w ciągu zmiany roboczej w odstępnie 1 h
- D (Niemcy) – grupa D pod względem zagrożenia dla zarodków i płodów (na podstawie istniejących danych nie można zaklasyfikować związku do grupy A, B lub C).

W ACGIH (2001) zarekomendowano dla nitroetanu wartość TLV-TWA równą 307 mg/m³ (100 ppm). Przestrzeganie tego normatywu powinno zminimalizować u pracowników ryzyko wystąpienia: podrażnienia skóry, błon śluzowych i górnych dróg oddechowych. Nitroetan o stężeniach powyżej 1550 mg/m³ (500 ppm) u zwierząt wykazywał działanie narkotyczne oraz powodował uszkodzenie wątroby. Rekomendowana wartość TLV-TWA powinna być traktowana z dużą

ostrożnością, ponieważ dwa pokrewne strukturalnie związki (nitrometan i 2-nitropropan) mają istotnie mniejsze wartości TLV-TWA, a ponadto są zaklasyfikowane do grupy A3, czyli do związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym znaczeniu dla człowieka. Nie ma podstaw do ustalenia dla nitroetanu wartości TLV-STEL oraz oznaczeń: Skin, SEN lub kategorii działania rakotwórczego.

W ostatnich latach w Holandii przeprowadzono weryfikację wartości TLV, wynoszącej 60 mg/m³. Nowa zaproponowana wartość wynosząca 20 mg/m³ została ustalona przy założeniu, że krytycznym skutkiem narażenia na nitroetan, obserwowanym po inhalacyjnym narażeniu szczurów i myszy, jest methemoglobinemia. Ponadto nitroetan wpływa na zmniejszenie masy ciała oraz powoduje zmiany patologiczne w: śledzionie, wątrobie, śliniankach i małżowinach nosowych (Heath... 2004).

W SCOEL rozpoczęto prace nad określeniem wartości OEL dla nitroetanu.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Zarówno na podstawie wyników badań na zwierzętach, jak i z opisu przypadków ostrych zatruc u ludzi (dzieci) można stwierdzić, że krytycznym skutkiem działania nitroetanu jest powstawanie methemoglobinemii. Ponadto u zwierząt doświadczalnych (szczury, myszy) nitroetan powodował zmniejszenie masy ciała oraz niewielkiego stopnia zmiany w: wątrobie, śliniankach i małżowinach nosowych.

Stężenie 620 mg/m³ nitroetanu było najmniejszym stężeniem, po którym w badaniach przewlekłych prowadzonych na szczurach i myszach stwierdzano skutki działania tego związku. Przy tym stężeniu u szczurów szczepu Long Evans (samce i samice, 40/grupe) narażanych przez 2 lata, 5 dni w tygodniu, 7 h/dzień, stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Nie obserwowano u zwierząt zmian związanych z narażeniem w parametrach hematologicznych, biochemicznych, masie narządów wewnętrznych i obrazie histopatologicznym narządów (Griffin i in. 1988). Stężenie 620 mg/m³ nitroetanu można więc przyjąć za wartość LOAEL związku w badaniu przewlekłym.

Do wyliczenia ostatecznej wartości NDS nitroetanu zaproponowano przyjęcie następujących współczynników niepewności:

- współczynnik dotyczący różnic wrażliwości osobniczej u ludzi, $A = 2$
- współczynnik dotyczący różnic międzygatunkowych i różnej drogi podania, $B = 2$
- wykorzystanie wyników badań długoterminowych (narażenie trwało 2 lata), $C = 1$
- przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL, $D = 2$
- współczynnik modyfikacyjny, $E = 1$.

Po podstawieniu wartości liczbowych do wzoru, obliczamy wartość NDS nitroetanu:

$$\text{NDS} = 620 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1) \approx 77 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczona wartość NDS wynosi około 77 mg/m³. Proponujemy przyjęcie stężenia 75 mg/m³ nitroetanu za wartość NDS związku. Zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym wystąpieniem szkodliwych skutków działania nitroetanu. Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) nitroetanu.

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie dla nitroetanu, ze względu na jego działanie methemoglobinotwórcze, wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) równej 2% MetHb we krwi, która została ustalona dla wszystkich substancji methemoglobinotwórczych.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę.

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

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów, stężenie methemoglobiny we krwi, a w zależności od wskazań badanie na obecność ciałek Heinza w erytrocytach oraz badania czynności wątroby (ALT i GGTP).

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z odsetkiem retikulocytów, stężenie methemoglobiny we krwi, a w zależności od wskazań badanie na obecność ciałek Heinza w erytrocytach oraz badania czynności wątroby (ALT i GGTP).

Narządy (układy) krytyczne

Krwinki czerwone i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia:

Niedokrwistości, methemoglobinemia wrodzone i nabyte oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Nitroethane.

ACGIH (2008) Guide to occupational exposure values.

Angus Chem Co (1982) Acute toxicity profile, inhalation studies, epidemiological data, and environmental fate studies (Nitroethane). EPA Doc No 86-890000233 [cyt. za HSDB 2005].

Angus Chem Co (1990) Skin absorption and metabolism/toxicokinetic study of ¹⁴C-nitroethane in female rhesus monkeys. EPA/OTS; Doc #86-900000436 [cyt. za HSDB 2005].

Beliles R.P. i in. (1978) Teratology study in mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ. Res.* 17, 165–176 [cyt. za Health... 2004].

Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy. Główny Inspektor Sanitarny [dane niepublikowane].

Dayal R. i in. (1989) Comparison of the hepatotoxicity in mice and the mutagenicity of three nitroalkanes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13, 341–348.

ESIS, European Chemical Substances Information System. Nitroethane [<http://ecb.jrc.it/esis-pgm>].

Griffin T.B. i in. (1988) Chronic inhalation exposure of rats to vapors of nitroethane. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 16, 11–24.

Gushow T.S. i in. (1982a) Nitroethane: a 4-day and 13-week inhalation study in rats and mice. Dow Chemical, Health Environ. Sci. Toxicol. Res. Lab. NTIS/OTS0520703 [cyt. za Health... 2004].

Gushow i in. (1982b) Nitroethane: a 13-week inhalation toxicity study in rats and mice. *Toxicologist* 2, 561.

Heicklen J. i in. (1979) Three-generation reproduction study in mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ. Res.* 20, 450–454 [cyt. za Health... 2004].

Heicklen J. i in. (1981) Toxicological testing of rats subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ. Res.* 26, 259–273 [cyt. za Health... 2004].

Heicklen J. i in. (1982) Chronic inhalation study of mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ. Res.* 27, 277–289 [cyt. za Health... 2004].

Health Council of the Netherlands Committee on Updating of Occupational Exposure Limits (2004) Nitroethane; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague, Health Council of Netherlands 2000/15OSH/124.

Hite M., Skeggs H. (1979) Mutagenic evaluation of nitroparaffins in the *Salmonella* Typhimurium/mammalian microsome test and the micronucleus test. *Environ. Mutagen.* 1, 383–389.

Hornfeldt C.S., Rabe W.H. (1994) Nitroethane poisoning from an artificial fingernail remover. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 32, 321–324.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Nitroethane. Last revision date 14.11.2005.

Legator M. i in. (1979) Mutagenic testing of diethylhydroxylamine, nitroethane and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ. Res.* 20, 99–124 [cyt. za Health... 2004].

Lofroth G. i in. (1986) Structure-activity relationship of nitroalkane-induced mutagenicity in the Ames *Salmonella* assay. *Prog. Clin. Biol. Res.* 209B, 149–155 [cyt. za Health... 2004].

Machle W. i in. (1940) The physiological response of animals to some simple mononitroparaffins and to certain derivatives of these compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 315–332 [cyt. za Health... 2004].

Machle W. i in. (1942) The metabolism of mononitroparaffins. I. Recovery of nitroethane from the animal organism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24, 5–9.

MEDITEXT – Medical Management. Nitroethane [<http://csi.micromedex.com>].

Mortelmans K. i in. (1986) *Salmonella* mutagenicity tests. II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8, Suppl. 7, 1–119.

Osterhoudt K.C. i in. (1995) Rebound severe methemoglobinemia from ingestion of a nitroethane artificial-fingernail remover. *J. Pediatr.* 126, 819–821.

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 z późn. zm.

Rozporządzenie 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 (zwanego rozporządzeniem CLP). Dz. Urz. UE (L 353), załącznik VI (2008).

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Ethane, nitro-

Scott E.W. (1943) The metabolism of mononitroparaffins. III. The concentration of nitroethane, nitrite and nitrate in the blood of rabbits during exposure by inhalation and oral administration. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 20–25.

Shepherd G. i in. (1998) Prolonged formation of methemoglobin following nitroethane ingestion. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 36, 613–616.

Stott W.T., McKenna M.J. (1984) The comparative absorption and excretion of chemical vapors by the upper, lower and intact respiratory tract of rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 4, 594–602 [cyt. za Health... 2004; HSDB 2005].

Warner J.R. i in. (1988) Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporization technique with *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ. Mutagen.* 11 (Suppl. 11), 111–112 [cyt. za Health... 2004].

Zitting A. i in. (1982) Comparison of acute toxic effects of intraperitoneally injected nitromethane and nitroethane in rats. *Toxicol. Lett.* 13, 189–194.

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

Nitroethane

Abstract

Nitroethane is a colorless oily liquid with a mildly fruity odor. It is used mainly as a propellant (e.g., fuel for rockets), as well as a solvent or a dissolvent agent for cellulose esters, resins (vinyl and alkyd) and waxes, and also in chemical synthesis.

Occupational exposure to nitroethane may occur in the processes of its production and processing. According to data provided by the Sanitary and Epidemiological Station in Bydgoszcz, Poland, as of 2007 there had been no cases in the Polish industry of workers' exposure to this compound that would exceed the maximum admissible concentration (MAC) value of 30 mg/m³.

Nitroethane can be absorbed into the body via inhalation of its vapors or by ingestion.

The discussed cases of nitroethane acute poisoning applied to children under three years of age caused by an accidental ingestion of artificial fingernail remover containing pure nitroethane. A few hours after ingestion cyanosis and sporadic vomiting were observed in children and the methemoglobin level reached 40-50%.

There are no data on chronic nitroethane poisoning in humans or data obtained from epidemiological studies.

On the basis of the results of acute toxicity studies, nitroethane has been classified as a hazardous compounds. However, there has been no evidence of its eye and dermal irritation or allergic effects.

The studies of sub-chronic (exposure lasting from 4 to 90 days) and chronic (2-year) exposure to nitroethane, carried out on rats and mice (concentration range, 310-12 400 mg/m³), revealed the methemoglobinogenic effect, as well as minor damage to the liver, spleen, salivary gland and nasal turbinates caused by nitroethane.

Nitroethane has shown neither mutagenic nor carcinogenic effects. There has been no evidence of its influence on fertility either.

After chronic (2-year) exposure of rats to nitroethane at 620 mg/m³ (the lowest observed adverse effect level - LOAEL), there was a slight change in the body mass of exposed animals, but there were no anomalies in hematological, biochemical and histopathological examinations.

By applying the LOAEL value of 620 mg/m³ and relevant coefficients of uncertainty, the value of 75 mg/m³ has been suggested to be adopted as the MAC value for this compound. There are no grounds for setting the value of short-term exposure limit (STEL) for nitroethane. On account of its methemoglobinogenic effect, 2% Met-Hb has been suggested to be adopted as the value of the biological exposure index (BEI), a value already adopted for all methemoglobinogenic substances.