

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

1,1-Dichloro-1-nitroetan

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 30 mg/m³

NDSCh: 60 mg/m³

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09. 1999

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.12.1999

Słowa kluczowe: dichloronitroetan, działanie drażniące, działanie układowe, ustalenie wartości NDS.

Key words: dichloronitroethane, irritation action, systemic action, establishing MAC (TWA).

1,1-Dichloro-1-nitroetan (DCNE) jest cieczą o przykrym zapachu, stosowaną do syntezy organicznej i jako środek do odymiania ziarna (fumigant). Związek ten jest substancją toksyczną, działającą drażniąco na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz skórę. Wywiera również toksyczne działanie układowe, powodując rozległe zmiany patologiczne w układzie oddechowym, mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach. Najmniejsze stężenie DCNE, które nie działa drażniąco na górne drogi oddechowe (NOAEL) w warunkach narażenia 204-godzinnego, wynosi 144 mg/m³.

Wykazano, że DCNE wywołuje mutacje powrotne u *Salmonella typhimurium*. Natomiast nie ma wyników badań nad kancerogennym działaniem i wpływem tego związku na rozrodczość.

Do obliczenia wartości NDS uznano wymienioną wyżej wartość NOAEL dla działania drażniącego górne drogi oddechowe za efekt krytyczny. Po zastosowaniu współczynnika niepewności równego 5 zaproponowano pozostawienie wartości NDS na dotychczas obowiązującym poziomie, tj. 30 mg/m³, a wartości NDSCh na poziomie 60 mg/m³ oraz oznakowanie związku literą „I” oznaczającą substancję o działaniu drażniącym.

* Wartości normatywne 1,1-dichloro-1-nitroetanu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodą oznaczania 1,1-dichloro-1-nitroetanu w powietrzu na stanowiskach pracy jest metoda zalecana przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 1998; Pocket... 1997; U.S. Department of Labour ...1989):

– wzór sumaryczny	$C_2H_3O_2N_1Cl_2$
– wzór strukturalny	$CH_3CCl_2NO_2$
– masa cząsteczkowa	143,96
– nazwa chemiczna CAS	1, 1-dichloro-1-nitroetan
– nazwa w rejestrze	1, 1-dichloro-1-nitroetan
– numer w rejestrze CAS	594-72-9
– numer w rejestrze RTEC	KI 1050000
– synonimy:	dichloronitroetan, dichloro-1-nitroeta i Etide.

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 1998; Pocket ... 1997; U.S. Department of Labour... 1989):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna ciecz o przykrym zapachu
– próg zapachu	brak danych
– temperatura wrzenia	124 °C (1013 hPa)
– gęstość (woda = 1)	1,427 (w temp. 20 °C)
– gęstość pary (powietrze = 1)	4,97
– prężność pary	21,3 hPa (w temp. 20 °C)
– temperatura zapłonu	57,8 °C (tygiel zamknięty); 75,6 °C (tygiel otwarty)
– rozpuszczalność	słabo rozpuszczalny w wodzie (0,36 g/100 ml)
– informacje dodatkowe:	silny utleniacz, łatwo palny, produktami rozkładu są: chlorowodór, tlenek węgla i tlenki azotu
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm \approx 5,89 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ \approx 0,17 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie 1,1-dichloro-1-nitroetanu są zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia (DzU nr 105 poz. 671): T – substancja toksyczna, R23/24/25 – działa toksycznie w przypadku narażenia drogą oddechową, kontaktu ze skórą i po spożyciu.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,1- Dichloro-1-nitroetan (DCNE) jest otrzymywany przez chlorowanie soli sodowej nitroetanu (Spencer 1973).

DCNE jest głównie stosowany w syntezie organicznej oraz jako środek do odrywania pomieszczeń magazynowych i ziarna. Stosowano go również do produkcji klejów kauczukowych i insektycydów (ACGIH 1998).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących symptomatologii ostrego zatrucia 1,1-dichloro-1-nitroetanem u ludzi.

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat przewlekłego zatrucia 1,1-dichloro-1-nitroetanem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma opisu i wyników badań epidemiologicznych pracowników narażonych na 1,1-dichloro-1-nitroetan.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartość LD₅₀ po podaniu dożołądkowym królikom oraz najmniejsze stężenia śmiertelne (LCL₀) u świnek morskich i królików (tab. 1) wskazują, że 1,1-dichloro-1-nitroetan jest substancją toksyczną zgodnie z klasyfikacją i oznakowaniem wg rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenia dla zdrowia lub życia (DzU nr 105, poz. 671).

Tabela 1.

Wartości dawek i stężeń śmiertelnych 1,1- dichloro-1-nitroetanu u różnych gatunków

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ , mg/kg	Wartość LCL ₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Świnka morska	inhalacyjna		590 (6 h)	<i>Machle</i> i in. 1945
Królik	dożołądkowa	150 ÷ 200		<i>Stockinger</i> 1982
	inhalacyjna		310 (18,75 h)	<i>Machle</i> i in. 1945

LCL₀ – najmniejsze stężenie śmiertelne w powietrzu.

Ostra toksyczność inhalacyjna, wyrażona śmiertelnością zwierząt, jest ściśle związana ze stężeniem DCNE i czasem trwania narażenia (tab. 2). Stwierdzono, że najmniejsze stężenie śmiertelne tego związku u królików wynosi 310 mg/m³, a u świnek morskich 590 mg/m³, odpowiednio dla 18,75 i 6 h narażenia (*Stockinger* 1982). Narażenie na związek o większym stężeniu było tolerowane bez skutku śmiertelnego przez krótszy czas, tj. 2 i 4 h. Najmniejsze badane stężenie DCNE (144 mg/m³) było tolerowane przez obydwa gatunki przez 204 h.

Tabela 2.

Ostre działanie toksyczne 1,1-dichloro-1-nitroetanu w warunkach narażenia inhalacyjnego na świnki morskie i króliki (Machle i in. 1945; Stockinger 1982)

Stężenie, mg/m ³	Czas trwania narażenia, h	Śmiertelność ^a	
		świnki morskie	króliki
28 900	0,5	2/2	2/2
5800	3,5	1/2	2/2
3500	2,5	0/2	½
1500	1,0	0/2	0/2
1000	2,0	1/2	½
590	6,0	2/2	2/2
350	2,0	0/2	0/2
310	18,75	0/2	2/2
200	4,0	0/2	0/2
144	204,0	0/2	0/2

^a Każda grupa liczyła po 2 zwierzęta. Wyniki wyrażono stosunkiem zwierząt padłych do zwierząt ogółem.

DCNE wywiera silne działanie drażniące na błony śluzowe oraz działa toksycznie głównie na układ oddechowy, mięsień sercowy, wątrobę i nerki. Objawami działania drażniącego na oczy i drogi oddechowe są: zamykanie oczu, łzawienie, kichanie, kaszel i obecność wydzieliny z nosa. Większe stężenia DCNE i dłuższy czas narażenia powodował u zwierząt nadmierne wydzielanie oskrzelowe, osłabienie i zły stan ogólny bez objawów depresji lub pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego.

W układzie oddechowym królików i świnek morskich narażonych na DCNE o stężeniu powyżej 1000 mg/m³ przez ponad 30 min obserwowano obrzęk, przekrwienie, krwotoki oraz ostre zapalenie oskrzeli o różnym nasileniu. W płucach obserwowano przekrwienie, wylewy krwawe, ogniskowe nacieki śródmiąższowe, wysięk włóknikowy, zwyrodnienie lub martwicę nabłonka pęcherzyków płucnych i zapalenie płuc (Machle i in. 1945).

Zmiany w mięśniu sercowym obejmowały: ostre zwyrodnienie, popękanie sarkolemy oraz uszkodzenie miofibryli. We wszystkich badanych narządach występowały zmiany w naczyniach krwionośnych. Polegały one na okołonaczyniowym obrzęku ścian naczyń z przyćmieniem miąższowym lub martwicą komórek mięśniowych warstwy pośredniej naczyń oraz rozpadzie i fragmentacji ściany naczyniowej. Ponadto obserwowano zakrzepicę. W wątrobie występowały rozległe zmiany, zwłaszcza w centralnej części zrazików. Obserwowano przyćmienie miąższowe, uszkodzenie jąder hepatocytów i zaburzenie struktury wątroby, spowodowane przekrwieniem i wylewami krwawymi. W nerkach występowały zmiany głównie w kłębuszkach w postaci obrzęku, rozpadu torebki kłębka, rzadziej martwicy lub rozrostu komórek torebki. Ponadto obserwowano zmiany zwyrodnieniowe komórek nabłonka kanalików nerkowych, śródmiąższowy obrzęk nerek oraz wałeczki ziarniste w świetle kanalików (Machle i in. 1945).

Po narażeniu zwierząt na DCNE o stężeniu 590 mg/m³ przez 6 h obserwowano niewielki, przejściowy spadek stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów we krwi obwodowej. Wyniki badań hematologicznych nie wykazały methemoglobinotwórczego działania DCNE (Machle i in. 1945).

U zwierząt narażonych na DCNE o stężeniu 144 mg/m³ przez 204 h (8,5 dnia) nie obserwowano objawów podrażnienia górnych dróg oddechowych, w tym także wydzieliny oskrzelowej i wydzieliny z nosa, dlatego stężenie 144 mg/m³ można przyjąć za wartość NOAEL.

Bezpośredni kontakt skóry z DCNE prowadzi do obrzęku i rumienia, lecz nie powoduje śmierci zwierząt (*Machle* i in. 1945).

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W badaniach przeprowadzonych w ramach Narodowego Programu Toksykologicznego (NTP) w USA stwierdzono mutagenne działania 1,1-dichloro-1-nitroetanu u *Salmonella typhimurium* (ACGIH 1998).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących tego zagadnienia.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie danych na temat ostrego działania toksycznego 1,1-dichloro-1-nitroetanu u zwierząt laboratoryjnych (*Machle* i in. 1945; *Stockinger* 1973) można przyjąć, że związek ten wchłania się do organizmu w drogach oddechowych i z przewodu pokarmowego. Wydaje się, że skóra nie odgrywa istotnej roli w procesie wchłaniania tego związku (*Machle* i in. 1945). Nie ma w dostępnym piśmiennictwie ilościowej oceny procesów wchłaniania DCNE.

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

Metabolizm

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących tego zagadnienia.

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Toksyczność 1,1-dichloro-1-nitroetanu wynika z obecności atomów chloru na węglu pierwszorzędowym nitroetanu. Przemawia za tym kilkakrotnie większa toksyczność chloronitroalkanów w stosunku do nitroalkanów o tej samej długości łańcucha alkilowego. Obecność dwóch atomów chloru w cząsteczce sprawia, że DCNE działa silniej drażniąco na skórę i błony śluzowe niż 1-chloronitropropan (*Stockinger* 1982).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat działania łącznego 1,1-dichloro-1-nitroetanu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie jest tylko jedna informacja dotycząca badania doświadczalnego, w którym ustalono zależność między ostrym działaniem toksycznym 1,1-dichloro-1-nitroetanu, wyrażonym śmiertelnością zwierząt, a wielkością narażenia (*Machle* i in. 1945).

Stwierdzono, że związek ten o stężeniach powyżej 1000 mg/m³, podczas narażenia trwającego 2 h i dłużej, powodował śmierć świnek morskich i królików. Najmniejsze stężenie śmiertelne tego związku u świnek morskich wynosiło 590 mg/m³ (narażenie 6 h), a u królików – 310 mg/m³ (narażenie 18,75 h).

Stężenie DCNE, które nie powoduje podrażnienia górnych dróg oddechowych oraz śmierci zwierząt w warunkach narażenia trwającego 204 h, wynosi 144 mg/m³ (NOAEL).

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

Istniejące wartości NDS

Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego dla 1,1-dichloro-1-nitroetanu istniejące w Polsce (Rozporządzenie...1998) oraz w innych państwach (ACGIH 1998; Deutsche... 1996) przedstawiono w tabeli 3.

Podstawą normatywów amerykańskich było drażniące działanie DCNE na górne drogi oddechowe (ACGIH 1998).

Tabela 3.**Wartości normatywne 1,1- dichloro-1-nitroetanu w różnych państwach**

Państwo/instytucja /organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Polska	30	60
Australia	12	–
RFN	60	–
USA:		
– ACGIH (1986)	12	–
– NIOSH	12	–
– OSHA	12	–

Podstawy proponowanej wartości NDS

1,1-Dichloro-1-nitroetan jest cieczą stosowaną do syntezy organicznej i jako środek do odymiania ziarna. Związek ten jest substancją toksyczną, działającą drażniąco na oczy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i skórę. Wywiera również toksyczne działanie układowe – prowadzi do rozległych zmian patologicznych w układzie oddechowym, mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach.

Podstawą wartości NDS jest działanie drażniące na górne drogi oddechowe u zwierząt, które można przyjąć za efekt krytyczny w warunkach narażenia na DCNE. Najmniejsze stężenie tego związku bez widocznego działania drażniącego na górne drogi oddechowe wynosi 144 mg/m³ w warunkach 204-godzinnej narażenia jednorazowego. Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL.

Podstawą wartości NDS jest działanie drażniące na górne drogi oddechowe u zwierząt, które można przyjąć za efekt krytyczny w warunkach narażenia na DCNE (*Machle* i in. 1945).

Do obliczania wartości NDS zastosowano jeden łączny współczynnik niepewności równy: A = 5 dla różnic wrażliwości osobniczej i różnic międzygatunkowych. Zatem podstawiając do wzoru, otrzymujemy wartość NDS 1,1-dichloro-1-nitroetanu:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A} = \frac{144 \text{ mg/m}^3}{5} = 28,8 \text{ mg/m}^3 = 30 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczona wartość NDS wynosi 30 mg/m³, a ponieważ jest taka sama jak obowiązująca w Polsce wartość, dlatego proponuje się niezmienną dotychczasową wartość NDS i NDSCh 1,1- dichloro-1-nitroetanu. Ze względu na dobrze udokumentowane dane wskazujące na działanie drażniące DCNE proponujemy oznakowanie związku literą „I”.

Obecnie nie ma podstaw merytorycznych do zaproponowania wartości DSB 1,1-dichloro-1-nitroetanu.

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

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i spojówki.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa dórnych dróg oddechowych, spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe nieżyty górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1998) 1,1-Dichloro-1-nitroethane. TLVs and Other Occupational Exposure Values. Cincinnati OH, ACGIH.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996) List of MAK and BAT Values. Weinheim (FRG), VCH Verlagsgesellschaft mbH.
- Machle W.* i in. (1945) The physiological response of animals to certain chlorinated mononitroparaffins. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 27, 95-102 (cyt. za American Conference...1998).
- Pocket guide to chemical hazards (1997) DHHS, Publication No. 97-140 Washington, D.C. 20402, NIOSH June 100.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 79, poz. 513.
- Spencer E.Y.* (1973) Guide to the chemicals used in crop protection. 6th ed. publications 1090, Research Institute, Agriculture Canada, Ottawa, Information Canada 187.
- Stockinger H.E.* (1982) Aliphatic nitro compounds, nitrates, nitrites. W: *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. 3th Rev. ed., Vol. 2C, Toxicology. Red. G.D. Clayton. New York, Wiley 4162-4164.
- U.S. Department of Labour, Occupational Safety and Health Administration (January 19, 1989). 29 CFR Part 1910, Air Contaminants, Final Rule. Fed. Reg. 44(12), 2625-2626.

ANDRZEJ STAREK

1,1-Dichloro-1-nitroethane

A b s t r a c t

1,1-Dichloro-1-nitroethane (DCNE), (CAS Registry No. 594-72-9) is a colourless liquid with an unpleasant odour. It is used as a fumigant and as a chemical intermediate in organic synthesis.

DCNE is toxic substance in laboratory animals. Irritation of the eyes, skin, and upper respiratory tract have been observed. This chemical exerts systemic toxic action on parenchymal organs (lung, liver, kidney, heart). DCNE is mutagenic in *Salmonella typhimurium*. In the available literature no data on the toxicity in humans, or carcinogenicity, embryotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity of DCNE in laboratory animals have been found.

On the basis of the no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for irritation effect of the upper respiratory tract from experiments on animals and appropriate uncertainty factor the MAC (TWA) value was calculated at 30 mg/m³. STEL value of 60 mg/m³ and irritant (I) notation are recommended

