

prof. dr hab. SŁAWOMIR GRALEWICZ
dr DOROTA WIADERNA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Bromoetan

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 50 mg/m³
NDSCh: 100 mg/m³
NDSP: –
DSB: –
SK: substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2000
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 11.04.2001

Bromoetan jest bezbarwną, lotną, łatwo palną cieczą o eterycznym zapachu. W ubiegłym wieku bromoetan był używany podczas zabiegów chirurgicznych jako środek znieczulający. Obecnie jest wykorzystywany w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym jako rozpuszczalnik oraz związek alkilujący w procesie syntezy związków organicznych. Do niedawna był również stosowany w systemach chłodniczych jako środek chłodzący.

Bromoetan działa drażniąco na skórę, śluzówkę górnych dróg oddechowych i oczy. Wywiera szkodliwe działanie na układ nerwowy, krążenia i oddechowy, a także na wątrobę i nerki. Działa mutagenie na szczepki TA100 i TA1535 *Salmonella typhimurium* w warunkach aktywacji metabolicznej i bez aktywacji metabolicznej. Mutagenne właściwości bromoetanu stwierdzono także w badaniach na komórkach *Escherichia coli* ze szczepu WP2(hc-). U szczurów i myszy narażanych chronicznie (dwa lata) na bromoetan o stężeniach 445 ÷ 1780 mg/m³ (100 ÷ 400 ppm) stwierdzono częstsze występowanie nowotworów nadnerczy, płuc i macicy. Pod względem kancerogenności bromoetan został zaklasyfikowany do grupy A2 przez NTP (Narodowy Program Toksykologiczny, USA) i do grupy A3 przez ACGIH.

Ze względu na fakt, iż niewątpliwie kancerogenne działanie bromoetanu wykazano tylko u myszy, a nie ma dowodów kancerogennego działania tego związku u człowieka, nie zostały uwzględnione, w wyliczeniach proponowanej wartości NDS, wyniki badania kancerogenności. Podstawę wyliczeń stanowiły wyniki badań toksyczności ogólnej w doświadczeniu długoterminowym (2 lata) na szczurach i myszach. Na podstawie uzyskanych w tym doświadczeniu wyników można sądzić, że u szczurów i myszy narażenie na bromoetan o stężeniu 890 mg/m³ 5 dni w tygodniu, 6 h/dzień przez dwa lata nie wywołuje efektów toksycznych. Przyjmując stężenie 890 mg/m³ za wartość NOAEL, a także następujące współczynniki niepewności: B = 2 (różnice we wrażliwości

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

W normie PN-79/Z-04121/01 określono metodę oznaczania stężenia bromoetanu w powietrzu na stanowiskach pracy.

osobniczej), $A = 2$ (różnice we wrażliwości gatunkowej) oraz $E = 3$ (współczynnik modyfikujący udokumentowane działanie kancerogenne u niektórych szczepów gryzoni), wyliczona wartość NDS bromoetanu wyniesie $74,2 \text{ mg/m}^3$. Ponieważ jest ona zbliżona do obowiązującej w Polsce wartości NDS bromoetanu (50 mg/m^3), dokonywanie zmiany tej wartości nie jest uzasadnione.

Wartość NDSCh bromoetanu proponuje się ustalić tak jak dla substancji o działaniu drażniącym (2 razy wartość NDS), tj. na poziomie 100 mg/m^3 . Związek powinien zostać oznaczony literami „Sk”, wskazującymi na wchłanianie się substancji przez skórę.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

– wzór sumaryczny	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$
– nazwa polska	bromoetan
– nazwa wg CAS	ethyl bromide
– numer CAS	74-96-4
– numer RTECS	KH6475000
– synonimy:	bromoethane, monobromoethane, hydrobromic ether i halon 2001.

Właściwości fizykochemiczne (Handbook...1951; Łazariew 1954; The Merck... 1996):

– ciężar cząsteczkowy	108,98
– temperatura topnienia	$-119 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura wrzenia	$38,4 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura zapłonu	$< -20 \text{ }^\circ\text{C}$
– gęstość właściwa	$1,47 \text{ g/cm}^3$ (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$)
– gęstość par	3,76
– prężność par	475 mmHg (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$)
– rozpuszczalność	słabo rozpuszczalny w wodzie (0,9 g/100 g), dobrze rozpuszczalny w chloroformie i etanolu
– współczynnik przeliczeniowy	1 ppm ($4,45 \text{ mg/m}^3$); 1 mg/m^3 (0,22 ppm)
– reaktywność	reaguje z parą wodną, tworząc toksyczny, żrący gaz (bromowodór).

Gwałtownie reaguje z utleniaczami. Reaguje z silnymi zasadami oraz aktywnymi chemicznie metalami: sodem, potasem, wapniem, sproszkowanym glinem, cynkiem i magnezem. Rozkłada niektóre tworzywa sztuczne, gumę i materiały izolacyjne.

W czystej formie bromoetan jest bezbarwną, lotną, łatwo palną cieczą o zapachu eterycznym; wystawiony na działanie powietrza lub światła przyjmuje zabarwienie żółte.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

W ubiegłym wieku bromoetan stosowano podczas zabiegów chirurgicznych do ogólnego znieczulenia. Obecnie jest wykorzystywany w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym jako rozpuszczalnik oraz jako związek alkilujący w procesie syntezy związków organicznych (zwłaszcza pochodnych kwasu barbiturowego). Do niedawna stosowano go w systemach chłodniczych jako środek chłodzący (NIOSH 1977; Stenger 1978).

Bromoetan powstaje w reakcji trójtlenku siarki, etanu i bromku potasu w temperaturze $300 \div 320 \text{ }^\circ\text{C}$ (Stenger 1976) oraz podczas destylacji mieszaniny bromowodoru, etanolu i kwasu siarkowego (Torkelson, Rowe 1981).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Bromoetan działa drażniąco na skórę, oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Na układ nerwowy działa depresyjnie i powoduje wystąpienie efektu narkotycznego. Działa także toksycznie na wątrobę, nerki, układ krążenia i oddechowy. Nie ma dowodów, potwierdzających właściwości kancerogenne tego związku u ludzi (NTP 1988).

Zatrucia ostre

W XIX wieku bromoetan był stosowany jako anestetyk (do narkozy ogólnej). Stężenia bromoetanu w powietrzu wdychanym przez pacjentów podczas zabiegów dochodziły prawdopodobnie do $445\ 000 \text{ mg/m}^3$ (100 000 ppm). Szczegółowy opis skutków powodowanych takim użyciem tego związku przedstawili *von Oettingen* (1937; 1955) oraz *Scherbatscheff* (1902). Przed wystąpieniem skutków przewidywanych – stłumienie czynności układu nerwowego i znieczulenie, wdychanie par bromoetanu wywołuje stan podniecenia – początkowo występuje przyspieszenie, a następnie zwolnienie tętna, ze znacznym rozszerzeniem naczyń. Badani uskarżali się na szum w uszach, palpację serca, sztywność i przykurcze mięśni kończyn, skurcze mięśni ściany brzucha oraz zapach czosnku w wydychanym powietrzu. Notowano przypadki zgonów wskutek zatrzymania oddechu lub akcji serca. Zgony następowały bezpośrednio po znieczuleniu lub też w czasie 24 h po zabiegu. Objawy, poprzedzające zgon, obejmowały: zawroty głowy, osłabienie, ciężki oddech, słabe i szybkie tętno, utratę świadomości i zapaść. Badanie sekcyjne jednego z przypadków śmiertelnych wykazało wylew do jamy osierdziowej, przekrwienie i obrzęk płuc, stłuszczenie wątroby i mięśnia sercowego. U pacjentów operowanych w narkozie z użyciem bromoetanu obserwowano przekrwienie lub krwawienia ze spojówek. Odnotowano także wypadek utraty wzroku.

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach *Sayers* i in. (1929) stwierdzili, że bromoetan o stężeniu $53\ 400 \text{ mg/m}^3$ (12 000 ppm) wywołuje natychmiastowe podrażnienie oczu. Pięciominutowe narażenie na związek o stężeniu $28\ 925 \text{ mg/m}^3$ (6 500 ppm) powodowało, obok podrażnienia oczu, bóle i zawroty głowy.

Bromoetan podany naskórnym wywołuje miejscowe podrażnienie i wnika do organizmu (NTP 1988; *Thomson* i in. 1958).

W latach 1937-1942 *Reznikov* (1945) przedstawił opisy klinicznych przypadków zatrucia bromoetanem. Zdaniem tego autora, w obrazie ostrego zatrucia można wyróżnić trzy fazy: w fazie pierwszej, obejmującej okres 2 ÷ 4 dni, zgłaszane przez pacjentów dolegliwości obejmują: męczący zapach czosnku, uczucie senności i zmęczenia, niepewny chód, bóle i parestezje w dolnych częściach nóg (stopy i podudzia). W fazie drugiej, obejmującej okres od 2. do 5. dnia po narażeniu, wymienione objawy nasilają się. W fazie trzeciej występują zaburzenia czynnościowe w obwodowym układzie nerwowym – spastyczne parestezje mięśniowe w kończynach dolnych.

Objawy, wskazujące na zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, występowały tylko w przypadkach narażenia na bromoetan o dużym stężeniu. W większości wypadków rokowanie było pomyślne.

Zatrucia przewlekłe

W zatruciach przewlekłych bromoetanem występują bóle i zawroty głowy, senność oraz osłabienie. Stan taki może trwać od kilku dni do kilku miesięcy (Łazariew 1954).

Watrous (1947) doniósł, że pracownicy, narażeni sporadycznie na bromoetan o stężeniach do 6675 mg/m^3 (1500 ppm), nie zgłaszali dolegliwości w okresie kilku lat obserwacji, które można byłoby wiązać z narażeniem. Nie wykluczył jednak możliwości pewnych skutków chronicznych, nieuchwytnych w przeprowadzonym badaniu.

Petrova i Wischniewski (1972) zbadali 262 ciężarne kobiety, pracujące w narażeniu na bromoetan (brak danych o poziomie narażenia), i stwierdzili istotny wzrost przypadków zatruc ciężowych. Pracownicy te były narażone również na toluen, chlorek etylu, alkohol butylowy i inne związki, dlatego też zauważony wzrost przypadków zatruc nie może być z całą pewnością przypisany narażeniu tylko na bromoetan.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych epidemiologicznych, dotyczących przeprowadzenia badań.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Według raportu National Toxicology Programme (1988) do ostrych skutków inhalacyjnego narażenia szczurów na bromoetan o stężeniu $12117 \div 20830 \text{ mg/m}^3$ ($2723 \div 4681 \text{ ppm}$) zalicza się wzrost częstości oddechów, pobudzenie ruchowe, zaburzenia koordynacji ruchów, duszność oraz śpiączkę. Raport nie zawiera wyników badań patomorfologicznych.

Na podstawie wyników badań na królikach wykazano, że bromoetan działa drażniąco na skórę i oczy (Patty's 1981-1982). Podany do worka spojówkowego powoduje zapalenie spojówki i twardówki. U myszy podrażnienie skóry obserwowano także po podaniu dootrzewnowym związku (Kosenko, Salyaev 1975).

Wartości LC_{50} i LD_{50} bromoetanu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wielkość medialnych dawek śmiertelnych (wartości LC_{50} i LD_{50}) bromoetanu

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Dawka /stężenie
Szczur	inhalacyjnie	$120061 \text{ mg/m}^3/1 \text{ h}$
Szczur	dootrzewnowo	1750 mg/kg
Szczur	dożołądkowo	1350 mg/kg
Mysz	inhalacyjnie	$72224 \text{ mg/m}^3/1 \text{ h}$
Mysz	dootrzewnowo	2850 mg/kg

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Bromoetan podawany dożołądkowo w dawce 200 mg/kg masy ciała przez 61 dni (raz dziennie) nie wywołuje obserwowalnych skutków u królika. Podawany w dawce 300 lub 600 mg/kg masy ciała przez 62 dni wywołuje paraliż (Patty`s 1981-1982).

Narażenie świnek morskich na pary bromoetanu o stężeniu 106 800 mg/m³ (24 000 ppm) przez 30 min dziennie (przez trzy kolejne dni) powoduje uszkodzenie układu oddechowego i zmiany martwicze w wątrobie (NTP 1988).

Inhalacyjne narażenie szczurów na bromoetan o stężeniu 2 394 mg/m³ (538 ppm), 4 h dziennie, przez 6 miesięcy upośledza czynność wątroby, o czym świadczy spadek poziomu glikogenu i tłuszczów w tym narządzie oraz wydłużenie snu barbituranowego (*Karimullina, Gizatullina* 1969). Na podstawie wyników innych badań (*Eliseev* 1974) stwierdzono, że narażenie na tym poziomie powoduje przerost przysadki mózgowej i kory nadnerczy oraz wzrost poziomu lipidów w nadnerczach.

Według raportu NTP (1988), 14-tygodniowe inhalacyjne narażenie szczurów i myszy na pary bromoetanu o stężeniu 7 120 mg/m³ (1 600 ppm) powodowało śmierć 30% szczurów i 20% myszy przed końcem doświadczenia. U pozostałych zwierząt obserwowano: niezborność ruchów, duszność, drgawki, łzawienie i utratę wagi. U niektórych spośród badanych zwierząt wyniki badań histopatologicznych wykazały mineralizację komórek ziarnistych kory mózdzku, zmiany zwyrodnieniowe w lędźwiowym odcinku rdzenia kręgowego, hemosyderozę śledziony, zmniejszenie liczby komórek szpiku, atrofię mięśni udowych, jąder i macicy, zanik jajników oraz metaplastę płaskonabłonkową gruczołów ślinowych. W podobnych warunkach narażenia na bromoetan, ale o stężeniu 3 560 mg/m³ (800 ppm) i mniejszym, nie obserwowano takich zmian (NTP 1988).

W doświadczeniu 2-letnim na szczurach i myszach, opisanym we wspomnianym wcześniej raporcie NTP (1988), inhalacyjne narażenie na bromoetan o stężeniu 1 780 mg/m³ (400 ppm) przez 6 h dziennie i 5 dni w tygodniu powodowało u samic obu gatunków zwiększenie częstości przypadków zapalenia spojówek, zapalenia płuc oraz spadek masy ciała u samców i samic obu gatunków w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zaobserwowano także przerost nabłonka pęcherzyków płucnych i jamy nosa. Po narażeniu na bromoetan o stężeniach 445 i 890 mg/m³ (100 i 200 ppm) nie zanotowano istotnych zmian.

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła bromoetanu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Stężenie/dawka	Czas narażenia	Sposób narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Świnki morskie	1 068 000 mg/m ³	30 min/dzień, 3 dni	inhalacyjnie	uszkodzenie układu oddechowego	NIOSH 1981
Króliki	200 mg/kg	61 dni	dożołądkowo	nie stwierdzono zmian	<i>Bucher</i> i in. 1995
Króliki	300 mg/kg	62 dni	dożołądkowo	paraliż kończyn	<i>Bucher</i> i in. 1995
Króliki	600 mg/kg	62 dni	dożołądkowo	paraliż kończyn	<i>Bucher</i> i in. 1995
Myszy (samice), szczury (samice)	445 mg/m ³	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 2 lata	inhalacyjnie	nie stwierdzono zmian	NTP 1988

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie/dawka	Czas narażenia	Sposób narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy (samice), szczury (samice)	890 mg/m ³	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 2 lata	inhalacyjnie	nie stwierdzono zmian	NTP 1988
Myszy (samice), szczury (samice)	1 780 mg/m ³	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 2 lata	inhalacyjnie	zapalenie płuc, zapalenie spojówek, spadek masy ciała	NTP 1988
Szczury	2 394 mg/m ³	4 h/dziennie, 6 mies.	inhalacyjnie	zaburzenie funkcji wątroby i nerek, przerost przysadki mózgowej i kory mózgu	NTP 1988
Szczury, myszy	3 560 mg/m ³	14 tygodni	inhalacyjnie	nie stwierdzono zmian	NTP 1988
Szczury, myszy	7 120 mg/m ³	14 tygodni	inhalacyjnie	duszność, łzawienie, drgawki, ataksja, utrata wagi, śmierć części zwierząt	NTP 1988

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie rakotwórcze

Większość znanych kancerogenów chemicznych to związki elektrofilne. Również bromoetan jest związkiem elektrofilnym, co pozwala podejrzewać, że narażenie na ten związek może indukować proces nowotworowy (NIOSH 1981; Rosenkranz, Klopman 1993; Swirski i in. 1993; Material...1988).

Działanie kancerogenne bromoetanu badał Poirier i in. na myszach (1975). Trzem grupom zwierząt (po 20 zwierząt w każdej z grup) podawano bromoetan dootrzewnowo w dawkach: 55; 27,5 i 11 mg/kg masy ciała raz w tygodniu, przez 24 tygodnie. Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów płuc u zwierząt w grupach narażonych w porównaniu z wynikami otrzymanymi z grupy kontrolnej (w tej ostatniej odsetek zwierząt z nowotworami płuc wynosił 20%). Zdaniem autorów, powodem braku działania kancerogennego bromoetanu mogła być inaktywacja metaboliczna bromoetanu wskutek podania dootrzewnowego.

W jednym z doświadczeń (Dipple i in. 1981) trzem grupom szczurów (po 20 zwierząt w każdej) podawano bromoetan podskórnym w dawkach: 1,36; 0,46 i 0,14 g/kg. W żadnej z grup nie stwierdzono powstawania mięsaków w miejscu iniekcji.

Według badań przeprowadzonych w USA w ramach NTP (1988), u szczurów i myszy narażenie inhalacyjne na bromoetan o stężeniu: 445; 890 i 1 780 mg/m³ (100; 200 i 400 ppm) 6 h dziennie, 5 dni tygodniowo, przez 2 lata, wywoływało pewne skutki, świadczące o kancerogennym działaniu tego związku. Stwierdzono u samic myszy szczepu B6C3FI wystąpienie nowotworów (gruczolaków, gruczolakoraków i raka płaskonabłonkowego macicy) u 56%

zwierząt narażanych na związek o stężeniu 1 780 mg/m³ (400 ppm), 11% zwierząt narażanych na związek o stężeniu 890 mg/m³ (200 ppm) i 8% zwierząt narażanych na związek o stężeniu 445 mg/m³ (100 ppm). W grupie kontrolnej nie zanotowano przypadków występowania wymienionych nowotworów. W podobnym doświadczeniu, które przeprowadzono na samcach szczurów szczepu F344/N, zanotowano u zwierząt narażanych na bromoetan o stężeniu 445 mg/m³ (100 ppm) wzrost pojawiania się guzów chromochłonnych rdzenia nadnerczy i nowotworów, wywodzących się z komórek ziarnistych mózgu.

U zwierząt narażanych na związek o stężeniu 890 mg/m³ (200 ppm) stwierdzono częstsze występowanie gruczolaków i raków płuc. Zachorowalność na każdy z tych nowotworów nie była skorelowana ze stężeniem bromoetanu we wdychanym powietrzu i nie różniła się istotnie od zachorowalności obserwowanej u zwierząt z grupy kontrolnej. U samic szczurów szczepu F344/N narażanych na bromoetan o stężeniu 1 780 mg/m³ (400 ppm) stwierdzono zwiększenie częstości występowania guzów komórek ziarnistych mózgu i gruczolaków płuc. Zmiany te były jednak nieistotne statystycznie. Częstsze niż u zwierząt z grupy kontrolnej występowanie gruczolaków i raka płuc zaobserwowano także u samców myszy szczepu B6C3F1 narażanych na związek o stężeniu 890 i 1 780 mg/m³ (200 i 400 ppm). Różnice te były statystycznie znamienne.

W podsumowaniu raportu NTP (USA) autorzy stwierdzili, że w wyniku dwuletniego narażenia na bromoetan w powyższych warunkach uzyskano częściowe dowody rakotwórczego działania tego związku u samców szczurów szczepu F344/N. Na takie działanie wskazuje częstsze występowanie guzów chromochłonnych nadnerczy. Również rozrosty nowotworowe stwierdzane w mózgu i płucach mogły być związane z narażeniem na bromoetan. W wypadku samic szczurów szczepu F344/N, a także samców myszy szczepu B6CF1 nie uzyskano jednoznacznych dowodów działania rakotwórczego bromoetanu (wzrost częstości występowania nowotworów mózgu i płuc nie był znamieny). Niewątpliwe dowody działania rakotwórczego (nowotwory macicy) uzyskano tylko u narażanych samic myszy B6C3F1.

W tabeli 3. przedstawiono wyniki badań nad kancerogennością bromoetanu, prowadzonych w ramach NTP; podano liczbę zwierząt z nowotworami w stosunku do całkowitej liczby zwierząt.

Tabela 3.

Wyniki 2-letnich badań nad kancerogennym działaniem bromoetanu (NTP 1988)

Zwierzęta	Lokalizacja nowotworu	Grupa kontrolna	Wielkość narażenia		
			100 ppm	200 ppm	400 ppm
Samce szczurów	nerki	8/40	a23/45	a18/46	a21/46
Samce szczurów	mózg	0/49	3/50	1/50	1/50
Samce szczurów	płuca	3/48	7/49	7/48	18/48
Samice szczurów	mózg	0/50	1/50	1/48	3/50
Samice szczurów	płuca	5/50	4/48	5/47	3/49
Samce myszy	płuca	7/50	6/50	12/50	15/50
Samice myszy	macica	0/50	4/50	5/47	a27/48

a – statystycznie znamieny wzrost przypadków nowotworowych w grupach narażonych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania mutagenności bromoetanu w układzie zamkniętym na komórkach *Salmonella typhimurium* wykazały działanie mutagenne związku na szczep TA100 i TA1535 zarówno w warunkach aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji oraz brak działania mutagennego na szczep TA98 (Barber, Donish 1981; 1982; 1983; Bucher i in. 1995).

Na podstawie wyników innych badań (Simon, Poirier 1976) stwierdzono, iż bromoetan działa mutagennie na zależny od tryptofanu szczep *Escherichia coli* WP2(hc-).

Bromoetan indukuje wymianę chromatyd siostrzanych bez aberracji chromosomowych w komórkach jajników chomików chińskich (NTP 1988).

Bromoetan nie indukuje mutacji u *Drosophila melanogaster* (Vogel, Chandler 1974). W trzech kolejnych generacjach nie stwierdzono wzrostu częstości pojawiania się letalnych, recesywnych genów w komórkach płciowych narażonych samców.

Wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień, świadczących o działaniu embriotoksycznym i teratogennym bromoetanu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Bromoetan jest wchłaniany do organizmu z dróg oddechowych, przez skórę oraz z przewodu pokarmowego (NIOSH 1981; Material... 1988). Nie ma danych, dotyczących szybkości i stopnia wchłaniania tego związku w zależności od drogi narażenia.

Rozmieszczenie w organizmie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia bromoetanu w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

W dostępnej literaturze nie ma szczegółowych danych na temat metabolizmu bromoetanu. Z istniejących doniesień wynika, że większość wchłoniętego bromoetanu jest szybko wydalana z wydychanym powietrzem w postaci niezmienionej (van Oettingen 1937; 1955). Pozostała część jest usuwana z moczem w postaci bromku sodu (Abrev i in. 1944; Dreser 1995; van Oettingen 1937). Sugerowano, że w organizmie pacjentów znieczulanych bromoetanem związek ten przekształca się do siarczku etylu, o czym miałyby świadczyć charakterystyczny zapach czosnku w oddechu, utrzymujący się kilka dni po narażeniu. Po dożylnym podaniu szczurom bromoetanu w dawce 1,25 g/kg masy ciała w moczu zwierząt wykryto kwas etylomerkapturowy (Thomson i in. 1958).

Wykazano, że ekstrakty z wątroby szczura powodują dehalogenację bromoetanu (Hepple, Portefield 1946). W warunkach in vitro biotransformacja następuje w wątrobie, przy udziale glutationu (Johnson 1965; Khan, O'Brien 1991). Bromoetan zmniejsza aktywność cytochromu p-450 wskutek degradacji grupy hemowej (Ivanetich i in. 1978).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego bromoetanu nie jest znany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze nie ma danych na temat działania łącznego bromoetanu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

U zwierząt doświadczalnych wielkość i zakres skutków inhalacyjnego narażenia na bromoetan wykazuje zależność od stężenia związku we wdychanym powietrzu, a także od czasu trwania narażenia. Głównym miejscem działania bromoetanu w organizmie jest niewątpliwie układ nerwowy, lecz w badaniach poświęconych ocenie toksyczności tego związku najmniej uwagi poświęcono skutkom neurotoksycznym. Z posiadanych danych, dotyczących skutków ostrych, wynika, że zwierzęta (świnki morskie) mogą przeżyć nawet 90-minutowe narażenie na bromek etylu nawet o bardzo dużych stężeniach ($53\ 400\ \text{mg}/\text{m}^3$), lecz wydłużenie narażenia do 270 min powoduje śmierć części zwierząt (Sayers i in. 1929).

Na podstawie wyników badań nad toksycznością podchroniczną można stwierdzić, że 14-tygodniowe narażenie szczurów i myszy na bromoetan o stężeniu $3\ 560\ \text{mg}/\text{m}^3$ lub mniejszym nie wywołuje oznak zatrucia, natomiast 14-tygodniowe narażenie na związek o stężeniu $7\ 120\ \text{mg}/\text{m}^3$ przeżywa tylko część zwierząt, zaś u wszystkich zwierząt badanie patomorfologiczne ujawnia obecność rozległych zmian w wielu narządach i układach (NTP 1988), co sugeruje, że w wypadku bromoetanu przedział między związkiem o stężeniu nie działającym na zwierzęta, a związkiem o stężeniu działającym na zwierzęta jest bardzo mały.

Wyniki badań nad toksycznością chroniczną wskazują, że szczury i myszy narażone inhalacyjnie na bromoetan o stężeniach 445 lub $890\ \text{mg}/\text{m}^3$ (100 i 200 ppm) 6h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata nie wykazują oznak zatrucia. Narażenie szczurów i myszy w tych samych warunkach na bromoetan o stężeniu $1\ 780\ \text{mg}/\text{m}^3$ (400 ppm) powoduje zapalenie spojówek oraz płuc i spadek masy ciała narażanych zwierząt (NTP 1988). Z danych tych wynika, że wydłużenie okresu narażenia na bromoetan do dwóch lat powoduje, iż szkodliwe skutki pojawią się nawet w wypadku stosowania związku o stężeniu dwukrotnie mniejszym niż związku o stężeniu, które nie dawało szkodliwych skutków w badaniu 14-tygodniowym.

Na podstawie wyników badania chronicznego, wspomnianego wcześniej, ujawniono wyraźną zależność między częstością pojawiania się nowotworów macicy u myszy a wielkością narażenia na bromoetan; odsetek zwierząt z nowotworami w grupach narażanych był tym większy, im większe było stężenie związku we wdychanym powietrzu (tab. 3).

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

Istniejące wartości NDS

Dostępne dane na temat wartości normatywnych dla bromoetanu, obowiązujące w innych państwach, zebrano w tabeli 4. W większości przypadków wartości te zostały przyjęte na podstawie działania drażniącego, hepatotoksycznego i nefrotoksycznego bromoetanu.

Wyjątkiem jest propozycja ACGIH. Na podstawie wyników dwuletnich badań nad kancerogennością bromoetanu, przeprowadzonych w ramach NTP (1988), w 1992 r. ACGIH

ustaliła wartości TLV-TWA dla bromoetanu na poziomie 5 ppm (22,25 mg/m³) i oznakowanie dodatkowe związku: A2 (podejrzanie działania kancerogennego u człowieka) oraz literami „Sk” (ze względu na dobrą wchłanianość bromoetanu przez skórę). W 1996 r. ACGIH podtrzymała wcześniejsze ustalenia dotyczące wartości TLV-TWA i oznakowania literami „Sk”. Zaproponowano jednocześnie zmianę klasyfikacji kancerogenności z A2 na A3 (kancerogeny dla zwierząt, brak danych o działaniu kancerogennym u człowieka). Powodem tej zmiany był fakt, iż od 1988 r. nie pojawiły się żadne dodatkowe dowody kancerogennego działania bromoetanu zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. W 1999 r. ACGIH podtrzymała propozycje z 1996 r.

Tabela 4.

Obowiązujące wartości NDS oraz NDSCh bromoetanu w różnych państwach

Państwo/ organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Dawka, ppm	Wartość NDSCh, mg/m ³	Dawka, ppm
Australia	890	200	1110	250
Austria	890	200	–	–
Belgia	890	200	1115	250
Dania	890	200	–	–
Finlandia	890	200	1115	250
Francja	890	200	–	–
Węgry	50	–	100	–
Holandia	890	200	–	–
Polska	50	–	–	–
WNP	–	–	5	–
Szwajcaria	890	200	4460	1000
USA:	890	200	1115	250
– OSHA (1993)				
– ACGIH (1990-1999)	22	5	–	–

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę wyliczeń przyjęto wyniki badania skutków przewlekłego narażenia inhalacyjnego (2 lata) na myszach i szczurach. Stężenia bromoetanu stosowane w tym doświadczeniu wynosiły: 445; 890 lub 1780 mg/m³ (100; 200 lub 400 ppm). Skutki toksyczne w postaci zapalenia spojówek, zapalenia płuc czy zmniejszenia tempa przyrostu masy ciała obserwowano tylko po narażeniu na związek o stężeniu 1780 mg/m³.

Najmniejszym stężeniem, wywołującym u myszy i szczurów skutki, świadczące o działaniu drażniącym (zapalenie spojówek, zapalenie płuc) oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała, było stężenie 1780 mg/m³. Narażenie na bromoetan o stężeniu 890 mg/m³ nie powodowało podobnych skutków ani też statystycznie wiarygodnego wzrostu częstości pojawiania się nowotworów. Stężenie 890 mg/m³ proponujemy więc uznać za wartość NOAEL i przyjmując następujące cząstkowe współczynniki niepewności: B = 2 (różnice międzygatunkowe); A = 2 (różnice we wrażliwości osobniczej) oraz E = 3 (współczynnik modyfikujący udokumentowane działanie kancerogenne u niektórych szczepów gryzoni).

Wartość NDS bromoetanu obliczamy na podstawie wzoru:

$$\frac{890 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 3} = 74,2 \text{ mg/m}^3.$$

Ponieważ wyliczona wartość NDS nie różni się w sposób zasadniczy od obowiązującej w Polsce wartości NDS bromoetanu, która wynosi 50 mg/m^3 , uważamy, że nie ma potrzeby dokonywania zmian wartości normatywnej.

Proponujemy ustalenie wartości NDSCh bromoetanu w taki sposób, jaki został przyjęty w wypadku substancji o działaniu drażniącym, czyli 2 razy wartość NDS, tj. na poziomie 100 mg/m^3 i oznakowanie związku literami „Sk”, co oznacza, że substancja wchłania się przez skórę.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWSKAZANIA 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 układ oddechowy, wątrobę, skórę i spojówki, w zależności od wskazań badanie neurologicznych, a także spirometria i badanie czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, wątrobę, skórę i spojówki, w zależności od wskazań badanie neurologiczne, a także spirometria i badanie czynności wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki i wątrobę, w zależności od wskazań badanie neurologiczne, a także spirometria i badanie czynności wątroby.

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.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, skóra, spojówki, wątroba i układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekłe stany zapalne spojówek, choroby, które przebiegają z upośledzeniem funkcji wątroby, przewlekłe choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

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 narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

Abreu B. i in. (1944). Chronic and delayed toxic effects of certain saturated and unsaturated halogenated hydrocarbons in white rats and mice. *J. Pharm.* 80, 139 (cyt. za ACGIH 1998).

ACGIH, American Conference Governmental Industrial Hygienists (1998). Documentation of the threshold limit values. Ed. 6. Cincinnati.

Barber E., Donish W.A. (1981). Procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. *Mut. Res.* 90, 31.

Barber E., Donish W. (1982). An exposure system for qualitative measurements of microbial mutagenicity of volatile liquids. *Environ. Sci. Res.* 25, 3-18.

Barber E., Donish W.A. (1983). The relationship between growth and reversion in the Ames *Salmonella* plate incorporation assay. *Mut. Res.* 113, 89.

Bucher J.R. i in. (1995). Early changes in sex hormones are not evident in mice exposed to the uterine carcinogens chloroethane and bromoethane. *Tox. Appl. Pharmacol.* 130, 169-173.

Dipple A., Levy L.S., Lowley P.D. (1981). Comparative carcinogenicity of alkylating agents: comparison of a series of alkyl and aralkyl bromides of differing chemical reactivities of sarcoma at the site of a single injection in the rat. *Carcinogenesis* 2, 103 (cyt. za ACGIH 1998).

Dresler H. (1895). Pharmacology of bromoethane. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 36, 285 (cyt. za ACGIH 1998).

Eliseev A. (1974). Morphological changes in the endocrine glands as an index of adaptation during occupational poisoning. W: Problems in the reactivity of the body in normal and pathological conditions. Materials of scientific conference, 53-54. Chemical Abstracts Service 87, 146591m.

Glasser E., Frisch S. (1929). The action of hygienically and technologically important gases and vapours on the organism. The bromine compounds of the aliphatic hydrocarbons. *Arch. Hyg.* 101, 48 (cyt. za ACGIH 1998).

Handbook of dangerous materials (1951). New York, Reinhold Publishing Corporation 160.

Hepple L., Portefield V. (1946). Enzymatic dehalogenation of certain brominated and chlorinated compounds. *J. Bio. Chem.* 176, 763 (cyt. za ACGIH 1998).

Hermann H. (1939). Syncope of the adrenaline-chloroform type obtained with 15 volatile halogen compounds of the saturated hydrocarbon series. *Anesthesie et Analgesie* 5,1. Chemical Abstracts Service 33, 78959.

Hermann H., Vial J. (1935). New examples of cardiac syncope by the combined toxic action of adrenaline and various volatile organic compounds. *Complete Rendus des Seances de la Societe de Biologie et des Ses Filiales* 119, 1316 (cyt. za ACGIH 1998).

Ivanetich K. i in. (1978). Organic compounds, their interaction with and degradation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in vitro. *Drug Metabolism and Disposition* 6 (3), 218-225.

Johnson M. (1965). The influence of some aliphatic compounds on rat liver glutathione levels. *Biochem. Pharmacol.* 14, 1383.

Karimullina N.K., Gizatullina A.A. (1969). Effect of ethyl bromide on the liver. *Pharmacol. Toxicol. (Moscow)* 32(2), 165-167. *Chemical Abstracts Service* 70, 113460.

Khan S., O'Brien P.J. (1991). 1-Bromoalkanes as new potent nontoxic glutathione depletors in isolated rat hepatocytes. *Bioch. Biophys. Res. Com.*, vol. 179, 436-441.

Kosenko A. (1973). Toxicology of some bromine containing aliphatic hydrocarbons. W: *Volga Region Conference of Physiologists with Participation of Biochemists, Pharmacologists and Morphopatologists* 36-37. *Chemical Abstracts Service* 82, 81353k.

Kosenko A., Salyaev V. (1975). Disturbation and excretion of alkyl bromides from the body. *Pharmacol. Toxicol.* 3, 174. *Chemical Abstracts Service* 87, 79171j.

Leuze E. (1922). Theory of narcosis. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 92, 145.

Lucas G. (1928). A study of the fate and toxicity of bromine and chlorine containing anesthetics. *J. Pharm.* 34, 223 (cyt. za ACGIH 1998).

Łazariew N.W. (1954). *Szkodliwe substancje w przemyśle. T. II. Związki organiczne.* Warszawa, PWT 193-194.

Material safety data sheet for ethyl bromide (1988). The Dow Chemical Company, Midland, MI. 1-5.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1977). Occupational diseases – a guide to their recognition, 205-207. DHEW (NIOSH) Pub. No. 77-181, Cincinnati, OH.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1981). Occupational Safety and Health Administration. Occupational health guidelines for chemicals hazards. Guideline for ethyl bromide, 1-4. DHHS (NIOSH) Pub. No. 81 - 123. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.

NTP, National Toxicology Program (1988). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of bromoethane. NTP/NIH Pub. No. 89-2818. NTP, Research Triangle Park, NC.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981-1982). (Red.) C.D. Clayton, F.E. Clayton. V. 2A, 2B, 2C Toxicology. 3rd ed. New York, Wiley.

Petrova N., Vishnevskii A. (1972). Course of pregnancy and deliveries in women working in the organosilicon varnish and enamel industries. *Scientific Works. Irkutsk State Medical Institute* 115, 102. *Chemical Abstracts Service* 81, 5308j.

Poirier L., Gary D., Shimkin M.B. (1975). Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogues by pulmonary tumor response in strain a mice. *Cancer Res.* 35, 1411-1415.

Reznikov A. (1945). Toxicology of ethyl bromide. *Pharmacol. Toxicol. (Moscow)* 8, 58 (cyt. za ACGIH 1998).

Rosenkranz H.S., Klopman G. (1993). Structural relationships between mutagenicity, maximum tolerated dose and carcinogenicity in rodents. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 21, 193-206.

Sayers R. i in. (1929). Physiological response attending exposure to vapors of methyl bromide, methyl chloride. USTD/PHS, U.S. Public Health Bulletin 185, 1-56. U.S. Government Printing Office, Washington, DC (cyt. za ACGIH 1998).

Scherbatscheff D. (1902). The effect and after effects of ethylene dibromide and bromoethane. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 36, 285 (cyt. za ACGIH 1998).

Simmon V., Poirier L. (1976). Mutagenicity of alkyl halides to *S. typhimurium* TA 1535 and TA 100 and *E. coli* WP2(hcr-). *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 17, 85.

Simmons D. i in. (1986). Effect of preincubation time on mutagenic activity in the Ames/*Salmonella* assay. *Environ. Mutagenesis* 8, 78.

Stenger V. (1976). Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology. Ed. 3rd. Vol. 4, 253. New York, Wiley.

Swirski Gold L. i in. (1993). Comparison of target organs of carcinogenicity for mutagenic and non-mutagenic chemicals. Mutation Research 286, 75-100.

Tennant R.W., Ashby J. (1991). Classification according to chemical structure, mutagenicity to *Salmonella* and level of carcinogenicity of a further 39 chemicals tested for carcinogenicity by the U.S. National Toxicology Program. Mutation Research 157, 209-227.

The Merck Index (1996). 12-th ed. published by Merck Research Laboratories. Division of Merck and Co., 643-644.

Thomson A. i in. (1958). Ethylmercapturic acid and its formation in vivo. Biochem. J. 69, 23P (cyt. za ACGIH 1998).

Torkelson T., Rowe T. (1981). W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3rd ed., vol. 2B, 3483-3486. (Red.) G. Clayton, F. Clayton. New York, Wiley.

United States International Trade Commission: Synthetic Organic Chemicals, U.S. Production and Sales 1986 (1987). USITC No.2009. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.

Vogel E., Chandler J. (1974) Mutagenicity testing of cyclamates and some pesticides in *drosophila melanogaster*. Experientia 30, 621.

von Oettingen W. (1955). The halogenated aliphatic, olefinic, cyclic, aromatic, and aliphatic aromatic hydrocarbons including the halogenated insecticides, their toxicity and potential dangers, 134-138, DHEW/NIH Pub. No. 414. USPHS/NIH, Bethesda, MD (cyt. za ACGIH 4998).

von Oettingen W. (1937). The halogenated hydrocarbons: their toxicity and potential dangers. J. Ind. Hyg. Toxicol. 19, 391 (cyt. za ACGIH 1998).

Wait C., Yant W. (1927). Microscopic pathology attending exposure of guinea pigs to vapors of ethyl bromide, Public Health Reports 43, 417-423. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.

Watrous R. (1947). Health hazards of the pharmaceutical industry. Br. J. Ind. Med. 4, 111.

ŚLAWOMIR GRALEWICZ, DOROTA WIADERNA

Bromoethane

A b s t r a c t

Bromoethane is a colorless, volatile, flammable liquid. Bromoethane is an alkylating agent used in organic synthesis, in the manufacture of pharmaceuticals. It has been used as a refrigerant and solvent. In the last century bromoethane was used as an anesthetic.

Bromoethane is the eyes, skin and mucous membranes tract irritant. The vapor can cause hepatic, cardiovascular and nervous system damage. The substance is mutagenic to *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535 strain and *Escherichia coli* both with and without metabolic activation.

The results of 2-year studies showed that inhalation exposure to bromoethane at the concentration of 445 ÷ 1780 mg/m³ (100 ÷ 400 ppm) significantly increases the number of adrenal glands, lungs and uterus tumors. Bromoethane is classified by ACGIH to A3 group and by NTP to A2 group.

The TLV value for bromoethane was estimated on the basis of 2-year studies (rats and mice). The concentration of 890 mg/m³, 5 days/week, and 6h/day is a NOAEL value. The following uncertainty factors were used: 2 for differences between individuals, 2 for differences between species and modifying factor-3. Based on these data, the TLV value for bromoethane is proposed as 50 mgm/m³, STEL value as 100 mg/m³. Due to dermal absorption bromoethane should be mark as Sk.