

1987:

15. **Bengt-Olov Wikström, Anders Kjellberg och Margareta Örelius:**  
Helkroppsvibrationer: En prövning av olika metoder för utvärdering av stötar.
16. **Francesco Gamberale, Ann-Sofie Ljungberg, Görel Annwall och Åsa Kilbom:**  
En experimentell utvärdering av psykofysiska kriterier vid repetitivt lyftarbete.
17. **Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.**
18. **Åke Swenson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 74. Metylbromid.
19. **Jan-Erik Hansson:**  
Förarmiljön i skogsmaskiner.
20. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma:**  
Exponering och lungpåverkan hos ytbehandlare inom träindustrin.
21. **Pertti Kuusisto, Göran Lidén, Birgit Rousch och Sven Holmquist:**  
Uppladdat trädamms inverkan på provtagning med filtermetoden.
22. **Christine Brulin, Bengt Jonsson och Sigvard Karlehagen:**  
Besvär i rörelseorganen bland SJ-anställda bussförare.
23. **Peter Söderkvist:**  
Kriteriedokument för gränsvärden: Terpentiner/Terpener ( $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen,  $\Delta^3$ -carenen).
24. **Peter Westerholm, Ulf Bergqvist, Lennart Dencker, Bernhard Frankenhaeuser, Bengt Knave, Carola Lidén, Krister Stendahl, Kajsa Sundström-Feigenberg, Gunnela Westlander och Jörgen Winkel:**  
Bildskärmsarbete – en aktuell arbetsmiljöfråga. En utbildningsdag vid Statens Miljömedicinska Laboratorium.
25. **Søren Kjærgaard og Lars Mølhave:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 75. n-Decan och n-Undecan.
26. **Per Gustavsson, Staffan Krantz och Bo Holmberg:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Man-Made Mineral Fibres (MMMF).
27. **Olle Nygren:**  
Organometallic compounds in the work environment.
28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**  
Luftrenares effekt på tobaksrök.
29. **Ingvar Lundberg:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 76. Metylenklorid.

30. **Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**  
Utveckling av en diffusionsprovssamlare för absorption av gasformiga luftföroreningar i vätska.
31. **Mats Hagberg, Bert Jacobsson, Ulf Landström, Lissi Thomasson och Lars Widman:**  
Förekomst av och relativa risker för muskuloskeletala besvär och neurologiska symtom i händerna hos betongarbetare.
32. **Ewa Menckel:**  
Successful Accident Prevention Programmes. Proceedings from a workshop of XIth Congress on the Prevention of Occupational Accidents and Diseases.
33. **Mats Hagberg och David H Wegman:**  
Förekomst av och relativa risker för skulder-nacksjukdomar i olika yrkesgrupper.
34. **Marianne Gerner Björkstén och Bengt Jonsson:**  
Besvär från rörelseorganen bland läkarsekreterare.
35. **Anita Nilsson Granström, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulf Hammarsström och Birgitta Kolmodin-Hedman:**  
Yrsel som subjektivt symtom och oculomotorisk störning vid svetsning.
36. **Lone Donbæk Jensen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 77. Træstøv.
37. **Ingela Rystedt:**  
Handeksem hos atopiker.
38. **Per Lundberg:**  
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8.
39. **Per Lundberg:**  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards VIII.
40. **G Heimbürger and P Lundberg (Eds):**  
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987.
41. **Per Löfstedt och Ulf Landström:**  
Buller, vibrationer och vakenhet under lastbilskörning.

1988:

1. **Lars Hagmar:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
2. **Gunnela Westlander:**  
Kontorsautomation i ett arbetsmiljöperspektiv.
3. **Gunnar Johanson:**  
Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Uptake, distribution, metabolism, and excretion in man and laboratory animals.
4. **Alf Askergren, Håkan Beving, Maud Hagman, Jan Kristensson, Klas Linroth, Olof Vesterberg och Arne Wennberg:**  
Biologiska effekter av exponering för vattenbaserade och lösningsmedelsbaserade färger hos målare.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

81

NITROALKANER

av

Antti Zitting

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand  
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

Helsingfors, 1987

ISBN 91-7045-007-2

ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Børge Fallentin	Arbetsmiljøinstituttet, Köpenhamn
Björn Gylseth	Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, Köpenhamn
Åke Swensson, ordf	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetsvetenskap, KTH, Stockholm

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgifter att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av Antti Zitting MKD, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Referent: Vesa Riihimäki.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1986-10-21 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sid
BAKGRUND	7
FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	10
1. Metabolism	"
1.1. Absorption	"
1.1.1. Andningsorganen	"
1.1.2. Mag-tarmkanalen	11
1.1.3. Hud och slemhinnor	"
1.2. Distribution	"
1.3. Biotransformation	12
1.4. Eliminering	13
1.4.1. Lungor	"
1.4.2. Urin	14
1.5. Utsöndringshastighet	"
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	"
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	15
3. ORGANEFFEKTER	"
3.1. Hud och slemhinnor	"
3.2. Andningsorganen	16
3.3. Lever	18
3.4. Njurar	20
3.5. Blod	21
3.6. Mag-tarmkanalen	22
3.7. Hjärta och blodkärl	23
3.8. Centrala nervsystemet	"
3.9. Perifera nervsystemet	24
3.10. Reproduktionsorgan	"
3.11. Foster	"
4. ALLERGI	"
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	"
5.1. Mutagenicitet	"
5.2. Kromosomaberrationer	25
6. CARCINOGENICITET	26
7. EXPONERINGSINDIKATORER	27
7.1. Luftkoncentrationer	"

7.2.	Biologiska indikatorer	28
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	"
8.1.	LD <sub>50</sub> -bestämningar	"
8.2.	Effekter av akuta exponeringar	29
8.3.	Effekter av långvarig exponering	30
9.	FORSKNINGSBEHOV	33
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	"
11.	SAMMANFATTNING	39
12.	SUMMARY	40
13.	REFERENSER	41
	APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av nitroalkaner i luft.	46
	Referenser till Appendix I	47
	APPENDIX II. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen.	48

## BAKGRUND

Nitroalkaner har inte någon större användning i de nordiska länderna. Nitrometan, tetranitrometan, nitroetan, 1- och 2-nitropropan förekommer i litteraturen i olika sammanhang:

### Nitrometan

- lösningsmedel i färger, lacker och lim baserade på cellulosaestrar och syntetiska hartser.
- mellanprodukt vid syntes av färgämnen, textilier, ytspänningsnedsättande medel, insekticider, läkemedel.
- drivgas eller tillsatsmedel i bränsle.
- stabilisator för halogenerade alkaner, aerosoler och förpackningar med drivgaser, s k pigmentpastor för tryckfärger.

### Tetranitrometan

- ingrediens vid tillverkning av flytande sprängämnen.
- tillsats för förbättring av oktantal i dieselolja.
- nitreringsreagens vid analytiska laboratorier.
- raketbränslen.
- biprodukt vid tillverkning av trinitrotoluen.

### Nitroetan

- lösningsmedel i färger, lacker och lim baserade på cellulosaestrar.
- mellanprodukt vid syntes av organiska färgämnen, insekticider, pesticider, mjukgörare, läkemedel och andra organiska kemikalier.
- drivgas.
- extraktionsmedel vid fraktionering av petroleum.
- lösningsmedel för omkristallisation.

### 1- och 2-Nitropropan

- förtunningsmedel och lösningsmedel för cellulosaederivat, lacker och narkotiska preparat.
- lösningsmedel för vinylhartser för industriella färger och lacker och tryckfärger.
- lösningsmedel i borttagningsmedel för syntetiska ytbehandlingsmedel.
- lösningsmedel för olje- och spritlösliga färger i gjutna plastdetaljer.

- extraktionsmedel vid rening, separation, omkristallisering och återvinning av naturliga och syntetiska hartser, tjärar, ytbehandlingsprodukter, fetter och oljor.
- reaktionsmedium, initiator, katalysator och lösningsmedel i polymerteknologi.
- syntes av aminer, nitrerade alkoholer och syror, samt klornitroparaffiner.
- tillverkning av sprängämnen.

#### FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	<u>Nitrometan</u>
CAS nr	75-52-5
Strukturformel	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>
Allmän beskrivning	Färglös vätska med mild fruktig lukt. Löslig i organiska lösningsmedel, något löslig i vatten.
Molekylvikt	61,04
Densitet	1,127
Smältpunkt	-29°C
Kokpunkt (101,3 kPa)	101°C
Ångtryck (20°C)	3,66 kPa
Mättnadskoncentration i luft vid 20°C	90 g/m <sup>3</sup>
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 2,50 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,401 ppm
Kemiskt namn	<u>Tetranitrometan</u>
CAS nr	509-14-8
Bruttoformel	CN <sub>4</sub> O <sub>8</sub>
Strukturformel	C(NO <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
Allmän beskrivning	Färglös till svagt färgad vätska eller fast ämne. Löslig i många organiska lösningsmedel men mycket svåröslig i vatten. Ångan har en stickande lukt och är tårretande.
Molekylvikt	196,04
Densitet	1,637
Smältpunkt	14,2°C

Kokpunkt (101,3 kPa)	126°C
Ångtryck (20°C)	1,11 kPa
Mättnadskoncentration i luft vid 20°C	90 g/m <sup>3</sup>
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 8,02 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,125 ppm
Kemiskt namn	<u>Nitroetan</u>
CAS nr	79-24-3
Bruttoformel	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>
Allmän beskrivning	Färglös vätska med mild fruktig lukt. Löslig i många organiska lösningsmedel, något löslig i vatten (4,7 vikts % vid 25°C)
Molekylvikt	75,07
Densitet	1,045
Smältpunkt	-50°C
Kokpunkt (101,3 kPa)	114°C
Ångtryck (20°C)	2,1 kPa
Mättnadskoncentration i luft vid 20°C	61 g/m <sup>3</sup>
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 3,07 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,326 ppm
Kemiskt namn	<u>1-Nitropropan</u>
CAS nr	108-03-2
Bruttoformel	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>
Allmän beskrivning	Färglös vätska med mild fruktig lukt. Löslig i många organiska lösningsmedel, något löslig i vatten.
Molekylvikt	89,09
Densitet	0,998
Smältpunkt	-108°C
Kokpunkt (101,3 kPa)	132°C
Ångtryck (20°C)	0,99 kPa
Mättnadskoncentration i luft vid 20°C	36 g/m <sup>3</sup>
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 3,64 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,274 ppm

Kemiskt namn	<u>2-Nitropropan</u>
CAS nr	79-46-9
Synonymer	Dimetylnitrometan, isonitropropan, nitroisopropan, 2-NP.
Bruttoformel	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> CH (NO <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub>
Allmän beskrivning	Färglös vätska med mild fruktig lukt. Löslig i många organiska lösningsmedel, något löslig i vatten.
Molekylvikt	89,09
Densitet	0,992
Smältpunkt	-93°C
Kokpunkt (101,3 kPa)	120°C
Ångtryck (20°C)	1,70 kPa
Mättnadskoncentration i luft vid 20°C	63 g/m <sup>3</sup>
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 3,64 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,274 ppm

## TOXIKOLOGI

1. Metabolism
- 1.1. Absorption
- 1.1.1. Andningsorganen

### Nitrometan

Inga humandata finns rapporterade.

Råttor absorberar nitrometan från inhalationsluft eftersom systemiska effekter har konstaterats efter inhalationsexponering (12), men inga kvantitativa studier finns.

### Tetranitrometan

Uppgifter saknas.

### Nitroetan

Humandata saknas.

Cirka 60% av inhaled nitroetan absorberas i rätta vid en koncentration av 3000 mg/m (1000 ppm) (61).

### 1-Nitropropan

Humandata saknas.

Råttor absorberar 1-nitropropan från inhalationsluft (10), men inga kvantitativa studier finns.

### 2-Nitropropan

Inga studier om absorption av 2-nitropropan via lungorna hos människa har publicerats. Emellertid har flera dödsfall vid yrkesexponering rapporterats, vilket visar att 2-nitropropan absorberas via lungorna (18, 29, 53).

Råttor som exponerats i 6 tim för 75 eller 560 mg/m<sup>3</sup> (20 eller 154 ppm) absorberar 40% eller mer av inhaled 2-nitropropan (51).

#### 1.1.2. Mag-tarmkanalen

Inga humandata om absorption från mag-tarmkanalen har påträffats.

Inte heller för djur har man påträffat några kvantitativa uppgifter, men djurexperiment, t ex LD<sub>50</sub>-bestämningar indikerar att absorption sker (54).

#### 1.1.3. Hud och slemhinnor

Inga uppgifter om hudpenetration hos människa har påträffats.

Inga systemiska effekter eller viktminskning kunde konstateras hos kaniner efter applicering av rena nitroalkaner på huden under fem dagar. Detaljerad beskrivning av observationer saknas, varför tillförlitligheten av dessa resultat är ringa (43).

## 1.2. Distribution

Inga uppgifter har påträffats om nitrometan, tetranitrometan, nitroetan eller 1-nitropropan.

### 2-Nitropropan

Müller et al (48) gav radioaktivt märkt 2-nitropropan intraperitonealt (50 mg/kg) till råttor och mätte radioaktiviteten i olika organ efter 4 tim, 40 tim och 8

dagar. Höga koncentrationer uppmättes i lungor, lever, njurar, binjuror, benmärg och mjälte. Hög koncentration i fettvävnad efter 1 tim visar att 2-nitropropan initialt anrikas där, men värdena efter respektive 40 tim och 8 dagar visar att redistributionen är ganska snabb och fullständig. Radioaktiviteten efter 8 dagar förklaras med att 2-nitropropan metaboliseras till isopropanol, aceton och koldioxid vilka sedan går in i den normala C<sub>1</sub> och C<sub>2</sub> metabolismen.

### 1.3. Biotransformation

Inga humandata om någon nitroalkan har påträffats.

Metabolismen av nitroalkaner är inte helt utredd. Emellertid kan dessa degraderas av "mixed function monooxygenase"-systemet som förekommer i levermikrosomer (46, 55, 64). Normalt är aktiviteten i levermikrosomer från råttor mycket låg, men om djuren förbehandlas med inducerare som fenobarbital och 3-metylkolantren ökar aktiviteten (64). Artskillnaderna kan också vara betydande, så t ex denitrifierar oinducerade muslevermikrosomer 2-nitropropan (46).

#### Nitrometan

Då fenobarbitalinducerade rättlevermikrosomer inkuberas med 50 mM nitrometan binds nitrometan till mikrosomerna och ett instabilt cytokrom P-450-NO komplex bildas samt parallellt även formaldehyd. Denna avspjälkning av NO tycks inte förekomma vid andra nitroalkaner än nitrometan och tetranitrometan. Levermikrosomer från gris producerar däremot inte något cytokrom P-450-NO komplex (55).

#### Tetranitrometan

Även tetranitrometan binds till fenobarbitalinducerade rättlevermikrosomer och bildar ett cytokrom P-450-NO-komplex varifrån NO frigörs som nitrit. Däremot bildas ingen formaldehyd som med nitrometan. Grislevermikrosomer saknar förmåga att binda tetranitrometan (55).

#### Nitroetan

Man har efter exponering av kaniner för nitroetan funnit nitrat i blod i mängder proportionella mot exponeringsnivå och tid. Mängden nitrit som bildades var liten och det mesta oxiderades till nitrat i blodet (56). Även ett antal flavoenzymer oxiderar nitroetan och bildar en superoxidradikal (35).

#### 1-Nitropropan

Det mikrosomala cytokrom P-450-systemet avnitrierar oxidativt 1-nitropropan varvid nitrit bildas (64).

#### 2-Nitropropan

Det mikrosomala cytokrom P-450-systemet avnitrierar 2-nitropropan till aceton och nitrit (46, 55, 64). Denna aktivitet är mycket låg eller ej mätbar hos rättlevermikrosomer men enzystemet i dessa kan induceras genom att behandla råttorna med fenobarbital och 3-metylkolantren (64). Artskillnaderna är emellertid betydande. Så kan oinducerade muslevermikrosomer aktivt avnitrierar 2-nitropropan (46). Nitrit har påvisats i hjärta, lungor, njurar och mjälte från råttor som behandlats med en intraperitoneal engångsinjektion av höga doser (1,1 g/kg eller 1,7 g/kg), upprepade mindre doser (7 dagliga doser om 0,11 g/kg) eller exponerats för 2770 mg/m<sup>3</sup> (760 ppm) (10).

Koldioxid, aceton och isopropanol är de viktigaste metaboliterna hos råttor och chimpanser efter intraperitoneal eller intravenös injektion av <sup>14</sup>C-märkt 2-nitropropan. De radioaktiva metaboliterna som utsöndrats i urinen består av en eller flera polära metaboliter vars struktur är okänd. Preliminära resultat antyder att råttor och chimpanser bildar olika konjugat (48).

Pepparrotperoxid oxiderar 2-nitropropan till nitrit och aceton genom att med hjälp av väteperoxid bilda en nitropropanradikal som kan reducera syre till peroxidanjonradikaler. Dessa bildar i sin tur hydroxylradikaler som angriper nitropropan (14, 15). Även flavoenzymer, t ex D-aminoxidas från däggdjur, oxiderar 2-nitropropan och bildar superoxidradikaler (35).

Hydroperoxider kan medverka vid avnitriering av 2-nitropropan även i oinducerade muslevermikrosomer (47) varvid oxidation via en kedja av fria radikaler initieras och sprids av peroxider (39).

### 1.4. Eliminering

Humandata saknas för samtliga elimineringsvägar.

#### 1.4.1. Lungor

Kvantitativa data för eliminering via lungorna finns endast för 2-nitropropan.

Råttor som exponerats för 75 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) eller 560 mg/m<sup>3</sup> (154 ppm) av <sup>14</sup>C-märkt 2-nitropropan utsöndrade ca 50% av radioaktiviteten som koldioxid under en uppföljningsperiod om 48 tim. Efter exponeringen för 75 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) återvanns 3,7% som 2-nitropropan medan efter exponeringen för 560 mg/m<sup>3</sup> (154 ppm) 21,9% av aktiviteten utsöndrades oförändrad (51). Müller et al (48) erhöjll liknande resultat och visade att exhalation också är den huvudsakliga elimineringsvägen för radioaktivitet hos chimpanser efter en intravenös injektion av 10 mg/kg av radioaktivt märkt 2-nitropropan.

#### 1.4.2. Urin

Djurdata finns endast för 2-nitropropan. Råttor som exponerats i 6 tim för 75 eller 560 mg/m<sup>3</sup> (20 eller 154 ppm) av <sup>14</sup>C-märkt 2-nitropropan utsöndrade i urinen 8 resp. 11% av den återvunna radioaktiviteten (51). Müller et al (48) erhöjll liknande resultat för råttor och chimpanser.

#### 1.5. Utsöndringshastighet

Humandata saknas.

Djurdata finns endast för nitroetan och 2-nitropropan.

##### Nitroetan

Nitroetan utsöndras snabbt: efter en intrakardial dos återfanns efter 3 tim endast 14% av dosen hos råttor, och efter 30 tim hade så gott som hela dosen utsöndrats från blod, lungor, lever och muskler (44).

##### 2-Nitropropan

Utsöndringen av 2-nitropropan är också snabb: 12% av den ursprungliga radioaktiviteten fanns kvar 40 tim efter en intraperitoneal dos om 50 mg/kg till råttor (48).

#### 1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

2-Nitropropan kan påverka sin egen metabolism: efter inkubering av fenobarbital-inducerade rättlevermikrosomer med 2-nitropropan och NADPH in vitro degraderas cytokrom P-450 (33). Även i in vivo försök med råttor förstör 2-nitropropan levercytokrom P-450 efter en intraperitoneal injektion (50 mg/kg) (67).

## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

De molekylära mekanismerna för nitroalkaners toxicitet är inte helt kända. Akuttoxiciteten av tetranitrometan härrör från dess irriterande egenskaper som tydligen beror på dess surhetsgrad (1). Reaktiviteten hos en nitrogrupp och frigörande av kväveoxid från tetranitrometan kan också bidra. De kända metaboliterna av andra nitroalkaner kan knappast förklara deras toxicitet; så t ex behövs mycket höga doser för en minimal ökning av methemoglobinvärdena (9, 10, 11, 12, 13). Bildningen av fria radikaler genom peroxidaskatalyserad oxidering kan bidra till toxiciteten av nitroetan och 2-nitropropan. De morfologiska skadorna i levercellerna tyder på peroxidering (67).

## 3. ORGANEFFEKTER

### 3.1. Hud och slemhinnor

#### Nitrometan

Inga humandata finns tillgängliga.

Vid exponering av djur för 1250 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) iaktogs inga säkra tecken på konjunktival irritation, ögonen hölls öppna utan tåravsöndring (43).

#### Tetranitrometan

Tetranitrometan verkar kraftigt irriterande på hud och slemhinnor. Vid hudkontakt bildas pigmenterade områden p g a dess stora reaktivitet med bl a proteiner (3, 38). Konjunktival inflammation och sår kan uppkomma vid ögonkontakt, och i svårare fall även pupillförändringar och ögonmuskelförlamning (1).

#### Nitroetan

Humandata saknas.

Kraftig ögonirritation noterades hos djur som exponerades för 1540 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) av nitroetan (43).

#### 1-Nitropropan

En majoritet av frivilliga erfor konjunktival irritation i koncentrationer överstigande 360 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) (58).



2-Nitropropan

Data saknas.

**3.2. Andningsorganen**Nitrometan

Humandata saknas.

Hos kaniner som exponerats för 250 eller 1860 mg/m<sup>3</sup> (98 ppm resp 745 ppm) i en månad uppvisade lungorna fokala blödningar och blodöverfyllnad i alveolväggarnas och alveolargångarnas kärl. Interstitiella ödem och nekros i alveolväggarna iaktogs även. Klart lungödem förekom hos en del djur. Dos-responsförhållanden rapporterades inte. När råttor exponerades under samma förhållanden påvisades inga histopatologiska förändringar i lungorna (41).

Tetranitrometan

Arbetare som hanterade smält trinitrotoluen, från vilken tetranitrometan (en biprodukt vid syntesen) avdunstade, fick allvarliga lungödem. En av de tre insjuknade dog. Exponeringsnivån var okänd. Arbetarna hade exponerats i mer än två veckor (38).

Tetranitrometan irriterar slemhinnor och andningsorgan. Cyanos, bronkopneumoni och lungödem är tänkbara akuteffekter hos människa (17).

Under första världskrigets jättiga år har tetranitrometans irriterande egenskaper rapporterats utgöra en allvarlig industriell olägenhet och begränsa effektiviteten hos de arbetare som måste hantera trinitrotoluen från vilken tetranitrometan inte avlägsnats genom sulfitering (52,57).

Akuttoxiciteten av tetranitrometan för råttor och möss efter inhalation eller intravenös exponering yttrar sig i akut lungirritation och andningsförlamning; en möjlig bildning av kväveoxider kan inte förklara denna effekt eftersom toxiciteten av ekvimolära doser av kvävedioxid var mindre än för tetranitrometan (36).

Sievers et al (57) exponerade katter för tetranitrometan som avdunstade från icke renad trinitrotoluen. Djuren utvecklade lungödem vid exponering 1-3 dagar för 24 mg/m<sup>3</sup> (3 ppm) till 72 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm). Endast lätt irritation i andnings-

organen (icke specificerat) iaktogs vid 0,8 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) till 3,2 mg/m<sup>3</sup> (0,4 ppm).

Råttor som exponerats två veckor för tetranitrometan i koncentrationerna 28, 40 eller 60 mg/m<sup>3</sup> (3,5, 5 resp 7,5 ppm) uppvisade histopatologiska dosrelaterade förändringar, som tillskrevs irritation av epitelet i bronker, luftrör och alveoler. Graden av lungödem stod i nära relation med dödligheten. Sekundära organskador var lunginflammation och strukturella förändringar i lungan (36).

Katter exponerade för 80 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) i 20 min blev sjuka och dog inom 10 dygn (17). Råttor exponerades för 50 mg/m<sup>3</sup> (6,35 ppm) 6 tim/dag 5 dagar/vecka i sex månader; 11/19 råttor dog under experimentets gång med tecken på lungirritation, ödem och lunginflammation. De överlevande djuren utvecklade pneumonit och bronkit. Två hundar exponerades också på samma sätt, de överlevde utan men (31).

Koncentrationer mellan 27 och 200 mg/m<sup>3</sup> (3,3 till 25,2 ppm) orsakade slemhinneirritation och akuta lungödem hos katter (57).

Nitroetan

Inga humandata finns tillgängliga.

Exponering av råttor och möss för 3100 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) i 13 veckor orsakade degenerativa och inflammatoriska förändringar i näsans luktepitel. Vid exponering för 1000 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm) var förändringarna mindre (23).

1-Nitropropan

Uppgifter saknas för människa.

Höga doser av 1-nitropropan (1 800 mg/m<sup>3</sup>; 500 ppm) orsakade irritation i de övre andningsvägarna hos kaniner och marsvin (43).

2-Nitropropan

Humandata saknas.

Råttor exponerades för 100 mg/m<sup>3</sup> (27 ppm) eller 750 mg/m<sup>3</sup> (207 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i 1, 3 och 6 månader. Vid den lägre koncentrationen var svaret

något mindre än vid den högre. Råttorna utvecklade lungödem och andra lungförändringar, mörka hemorragiska foci utbredda över alla delar av lungorna. Skadorna noterades efter 1, 3 och 6 månader (41).

### 3.3. Lever

Morfologiska förändringar (t ex fettinfiltration) i levern efter exponering av marsvin för nitroalkaner är mest påfallande för 2-nitropropan (43). Morfologiska förändringar i lever från råttor har även iakttagits efter exponering av djuren för nitroetan och nitrometan (68).

#### Nitrometan

Inga uppgifter för människa finns.

Efter en oral engångsdos om 1,5 g/kg (mer än LD<sub>50</sub>) till hundar utvecklades en leverskada med central blodöverfyllnad och leverödem liksom även fokal periportal och mittzonsnekros. Efter en dos om 1,0 g/kg noterades mittzonsnekros och efter 0,5 g/kg fettinlagring i periportala zoner och mittzoner samt blödningar. Efter 0,125 g/kg noterades lätt förfettning och enstaka lymfocyter i portalzonen. Regeneration av leverceller iaktogs 48 tim efter tillförseln (66).

Råttor som fått 2% nitrometan i dricksvattnet under en vecka hade ett stort antal lymfocyter i leverns periportala zon; hos de råttor som fått 0,25% i dricksvattnet i 15 veckor var hepatocyternas cytoplasma granulerad och kärnorna iögonfallande, ett stort antal lymfocyter konstaterades också i periportala zoner. De råttor som fått 0,1% nitrometan uppvisade mindre tydliga förändringar (66).

#### Tetranitrometan

Inga data om leverpåverkan finns.

#### Nitroetan

Inga humandata har påträffats.

Kaniner som exponerats för 15 400 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) i tre timmar dag. Autopsin visade lätta till allvarliga leverskador (43).

Hos råttor och möss som exponerats för 3100 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) under 13 veckor (6 tim/dag; 5 dagar/vecka) iaktogs lätt vakuolisering i levercellerna. Mindre

uttalade förändringar observerades hos möss som exponerats för 1100 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm) (23). Inga skillnader jämfört med kontrolldjur observerades hos råttor exponerade 2 år för 60 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) under 5 d/vecka vad beträffar aktivitet av ALAT och GOT bilirubin i serum (22a).

#### 1-Nitropropan

Inga uppgifter har påträffats.

#### 2-Nitropropan

Två män exponerades för en okänd koncentration av 2-nitropropan under arbete med epoxiharts i en tank. Den ene dog med tecken på levernekros 18 tim efter exponeringen. Den andre blev också sjuk men överlevde. De utvecklade toxisk hepatit och leverbiopsin visade en degenerativ, företrädesvis centrilobulär hepatit (18).

Fyra målare dog av leverinsufficiens efter att ha exponerats för maximalt 62 000 mg/m<sup>3</sup> (17 000 ppm) teoretiskt uträknat ur ångtryck och temperatur. Den totala exponeringstiden var kort i varje enskilt fall; 6-16 timmar med intervall, den längsta över en 3-dagars period. Vid autopsin av de döda konstaterades att hepatocyterna var förstörda (29).

En arbetare dog av akut hepatit efter exponering för 2-nitropropan under en arbetsdag för beräknat 1800 mg/m<sup>3</sup> (490 ppm) (53).

Hos kaniner exponerade för 750 mg/m<sup>3</sup> (207 ppm) iaktogs förhöjd aktivitet av ornitinkarbamoyltransferas efter en och tre månaders exponering men ej efter sex månaders exponering. Aktiviteten av alaninaminotransferas hos råttor var förhöjd efter 10 dagars exponering liksom även efter en och sex månaders exponering vilket tyder på levercellskada (41).

En intraperitoneal engångsinjektion (50 mg/kg) av 2-nitropropan medförde fettackumulation, centrilobulär nekros, degranulering och nybildning av endoplasmiskt retikel och abnormiteter i mitokondrierna i rättleverceller 24 tim efter behandlingen. Aktiviteten av serumalaninaminotransferas ökade samtidigt. Dessa morfologiska och enzymatiska förändringar tyder på peroxidativ cellulär skada (67).

Exponering av katter, råttor, kaniner och marsvin 1 tim för 8600 mg 2-nitropro-

pan /m<sup>3</sup> (2352 ppm) orsakade levercellulär skada. Däremot sågs inga patologiska förändringar hos råttor, kaniner eller marsvin efter upprepade (7 tim/dag 5 dagar /vecka i ca 6 mån) exponering för 1170 mg/m<sup>3</sup> (328 ppm), men katter visade allvarliga leverskador. Små reversibla förändringar iaktogs hos katter efter exponering för så låga koncentrationer som 300 mg/m<sup>3</sup> (83 ppm) (63).

Fokala områden med cellulära noder i levern observerades hos 3 av 250 kontrollrättor jämfört med 13 av 249 rättor som exponerats i 22 månader för 90 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm). Cellerna i nodulerna var vanligen hypertrofierade men cellkärnorna var normala. Andra mikroskopiska observationer inkluderade fokal vakuolisering i hepatocytocytplasman och blodöverfyllnad i levern. Halterna i serum av ALAT, OCT, tyroxin och trijodtyronin var oförändrade (20, 21).

### 3.4. Njuror

#### Nitrometan

Humandata saknas.

Mycket höga letala doser (1,5 g/kg p.o.) till hundar orsakade njurskador med svullna glomeruli och tubuli, ödem i kapselmellanrum, tydliga fettinlagringar och hyalina utfällningar i samlingsrören; mindre doser (0,125 och 0,25 g/kg) hade ingen synlig effekt på njurarna (66).

#### Tetranitrometan, Nitroetan och 1-Nitropropan

Inga data om njuror funna.

#### 2-Nitropropan

Nekros i njurtubuli har observerats hos två arbetare efter akut dödlig exponering för 2-nitropropan (koncentrationen teoretiskt beräknat till högst 62 000 mg/m<sup>3</sup> (17 000 ppm) under en arbetsdag (29). Koncentrationen var okänd liksom den exakta exponeringstiden.

Lätt till moderat toxisk degenerering av njurarna (icke specificerat) iaktogs hos katter som dött efter 17 dagars exponering för 1190 mg/m<sup>3</sup> (328 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka (63).

### 3.5. Blod

#### Nitrometan

Inga humandata funna.

Nitrometan är en mycket svag methemoglobinbildare hos råttor; vid en engångsexponering på 6 tim för 33 000 g/m<sup>3</sup> (13 000 ppm) bildades 0 - 0,1% methemoglobin och efter 15 dagliga 6 tim-exponeringar för 1 250 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) påvisades 0 - 0,25% methemoglobin (9).

#### Tetranitrometan

Methemoglobinemi konstaterades hos arbetare som insjuknat efter att ha exponerats för tetranitrometan från smält trinitrotoluen (TNT) (38). Tetranitrometans roll är inte helt klar då TNT är en känd methemoglobinbildare.

Tetranitrometan bildar methemoglobin efter orala engångsdoser hos råttor (83-205 mg/kg) och möss (262-511 mg/kg). Akut methemoglobinemi är troligen en av flera toxiska mekanismer som för till döden vid detta administrationsätt. Man skulle kunna tänka sig att kvävedioxid frigörs ur tetranitrometan och ombildas till nitrat, som i sin tur omvandlas till nitrit av tarmbakterier. Inhalation och intravenös injektion ökade inte methemoglobinvärdena även efter doser strax över LD<sub>50</sub> (råttor 12,6 mg/kg; möss 63,1 mg/kg) eller LC<sub>50</sub>-4 tim (råttor 140 mg/m<sup>3</sup> (17,5 ppm), möss 440 mg/m<sup>3</sup> (54,4 ppm)) (djuren dog av lungskador) (36).

#### Nitroetan

Inga humandata funna.

Nitroetan är en svag methemoglobinbildare även om dess förmåga är större än nitrometans. En letal intraperitoneal dos (1,6 g/kg) till råttor orsakade en methemoglobinkoncentration av 0,59% och 14 dagliga doser om 0,11 g/kg 1,5%. En sex tim inhalation vid 40 000 mg/m<sup>3</sup> (13 000 ppm) ökade methemoglobinhalten till 2,84% (11).

Förhöjda methemoglobinvärden med cyanos, ökat antal retikulocyter och Heinz' kroppar i perifert blod och sekundär extramedullär hematopoies i mjälten observerades hos råttor efter 13 veckors inhalationssexponering för 3100 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm). Mindre tydlig ökning av methemoglobin iaktogs hos råttor expone-

rade för  $1100 \text{ mg/m}^3$  (350 ppm) och ökningen av methemoglobin var minimal efter exponering för  $310 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) (23).

#### 1-Nitropropan

Inga humandata funna.

1-Nitropropan orsakar methemoglobinemi hos råttor men i mindre grad än 2-nitropropan. Koncentrationen methemoglobin var 8,5% resp 4,1% efter 5 tim exponering för  $47\ 000 \text{ mg/m}^3$  (13 000 ppm) resp. 8 tim exponering för  $9100 \text{ mg/m}^3$  (2500 ppm). Däremot kunde inte methemoglobin konstateras efter 11 tim exponering för  $4000 \text{ mg/m}^3$  (1100 ppm) (10).

#### 2-Nitropropan

Methemoglobinemi kunde inte konstateras i fatala 2-nitropropanförgiftningar (29). Arbetare som använde 2-nitropropan som lösningsmedel vid extraktion av vissa organiska ämnen visade inga hematologiska förändringar (personliga tidvägda medelkoncentrationer vanligen under  $90 \text{ mg/m}^3$  (25 ppm) med tillfälliga överskridanden av detta värde) (7).

Fatala intraperitoneala engångsinjektioner om 1,1 g/kg resp. 1,7 g/kg till råttor höjde methemoglobinkoncentrationerna till 78% resp. 89% och 7 upprepade injektioner om 0,11 g/kg till 4,3% 10 tim efter den sista injektionen. Inhalationsexponering i 4 tim för  $54\ 000 \text{ mg/m}^3$  (14 700 ppm) ökade methemoglobinvärdet till 84% men endast 0,2 - 8,65% konstaterades efter 8 tim exponering för  $2800 \text{ mg/m}^3$  (760 ppm) (9).

Honrättor exponerade under 22 månader för  $90 \text{ mg/m}^3$  (25 ppm) 7 tim/dag 5 dagar /vecka hade inte förhöjt värde av nitrit i blodet. Andra hematologiska parametrar som hemoglobinkoncentration, hematokritvärde, erytrocyttantal, leukocyttantal och protrombintid var oförändrade (20).

### **3.6. Mag-tarmkanalen**

#### Nitrometan, Tetranitrometan, Nitroetan och 1-Nitropropan

Inga uppgifter funna.

#### 2-Nitropropan

Flera arbetare som exponerats för 2-nitropropan vid 75 - 160  $\text{mg/m}^3$  (20-45 ppm)

klagade över illamående, kräkningar, diarré och aptitlöshet. De kände sig bra på morgnarna men symptomen kom tillbaka under exponering. Efter byte av 2-nitropropan till metyletylketon försvann symptomen (59).

En arbetare som hade utsatts för en teoretiskt uträknad koncentration av  $1800 \text{ mg/m}^3$  (490 ppm) under ca 6 tim kräktes och fick diarré; han dog efter 4 dagar (53). Blödningar i mag-tarmkanalen har observerats i fall med dödlig utgång (29, 53).

### **3.7. Hjärta och blodkärl**

Inga uppgifter funna.

### **3.8. Centrala nervsystemet**

#### Nitrometan

Luktröskeln anges till  $8,8 \text{ mg/m}^3$  (3,5 ppm) (2). Inga andra uppgifter är funna.

#### Tetranitrometan

Inga uppgifter om luktröskel finns.

Exponering av tetranitrometan inverkar på centrala nervsystemet med symptom som huvudvärk, sömnhet, trötthet (26).

#### Nitroetan

Luktröskeln anges till  $6,5 \text{ mg/m}^3$  (2,1 ppm) (2).

#### 1-Nitropropan

Luktröskeln anges till  $40 \text{ mg/m}^3$  (11 ppm) (2). I en annan rapport anges luktröskeln till  $18 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) (8).

#### 2-Nitropropan

Luktröskeln för 2-nitropropan har rapporterats vara  $260 \text{ mg/m}^3$  (70 ppm) av Amoore och Hautala (2), men en senare studie ger ett värde på  $18 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) (8).

Män som arbetat olika länge på en plats med koncentrationer om 75 - 160  $\text{mg/m}^3$  (20-45 ppm) fick huvudvärk som förvärrades under dagens lopp. De var symptomfria de dagar de inte arbetade (59).

Ödematös hjärna och nekros i corpus striatum har beskrivits i ett fall med dödlig utgång efter målning med en färg innehållande 2-nitropropan, metyletylketon, cellosolvacetat och toluen. Exponeringskoncentrationen var ej känd (29).

Ökad aktivitet av acetylkolinesteras förmodligen beroende på förändring av lipid-sammansättningen i synaptosommembraner konstaterades i hjärnhomogenat och isolerade synaptosomer från råttor som fått en engångsdos av 50 mg 2-nitropropan/kg intraperitonealt (67). Patologiska förändringar hos råttor, katter, kaniner och marsvin som exponerats för 8 600 mg/m<sup>3</sup> (2 352 ppm) iakttoogs; de inkluderade selektiv förstörelse av neuroner i hjärnan (63).

### 3.9. Perifera nervsystemet

Inga uppgifter finns.

### 3.10. Reproduktionsorgan

Inga data funna.

### 3.11. Foster

Inga humandata funna.

#### Nitrometan, Tetranitrometan, Nitroetan och 1-nitropropan

Det finns inga uppgifter om foster för dessa ämnen.

#### 2-Nitropropan

Intraperitoneala dagliga injektioner av 170 mg/kg (1,91 mmol/kg) till råttor de första 15 dagarna under graviditeten orsakade fördröjd fosterutveckling men inga teratogena effekter (27).

### 4. ALLERGI

Inga rapporter om allergi p g a exponering för nitroalkaner är funna.

### 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

#### 5.1. Mutagenicitet

##### Nitrometan

Nitrometan var inte mutagent för Salmonella TA98, TA100 eller TA1535 (6,34,42).

##### Tetranitrometan

Tetranitrometan var mutagent med Escherichia coli-stammen WP2 och med Salmonellastammen TA100 både med och utan metabolisk aktivering men däremot ej med Salmonellastammen TA98 (34).

##### Nitroetan

Rapporterna om nitroetans mutagena aktivitet är motsägande. Hite och Skeggs (30) fann ämnet inaktivt i Ames test med Salmonellastammarna TA1537, TA92, TA98 eller TA100 liksom även Kawai et al (34) i stammarna TA98 och TA100, medan Löfroth et al (42) fann det mutagent (denna senare rapport har endast publicerats i ett mötesabstrakt utan närmare upplysningar om experimentmetodiken).

Nitroetan var negativt i en mikrokärntest (30).

##### 1-Nitropropan

1-Nitropropan visade marginell mutagenicitet i Salmonella TA 98 och TA 100 (24, 60). Den var något ökad i närvaro av hamstermikrosomer (60). I en annan studie var ämnet inaktivt i stammarna TA 1537, TA 92, TA 98 och TA 100 (30).

1-Nitropropan var negativt i en mikrokärntest (37).

##### 2-Nitropropan

2-Nitropropan var mutagent i Ames test med Salmonellastammarna TA92, TA98, TA100 och TA1535. Mutageniciteten är störst med stam TA 100. Mikrosomal aktivering är inte nödvändig även om antalet revertanter ökar vid tillsats av mikrosomer (24, 30, 42, 60).

2-Nitropropan har givit negativa resultat i mikrokärntest (30,37).

2-Nitropropan har visats kunna modifiera DNA vid inkubation vid 56°C i 18 tim (60).

#### 5.2. Kromosomaberrationer

##### Nitrometan, tetranitrometan och 1-nitropropan

Inga uppgifter föreligger.

Nitroetan

Möss exponerade för  $3\ 100\ \text{mg}/\text{m}^3$  (1 000 ppm) hade flerkärniga spermatiser i testiklarna vilken effekt tyder på kromosomskada (23).

2-Nitropropan

Syterkromatidutbyten har i ett in vitro försök med humana lymfocyter inducerats vid en koncentration av 7,5 mM med metabolisk aktivering (4).

**6. CARCINOGENICITET**Nitrometan

Inga humandata funna.

Nitrometan var inte carcinogent i en 6 månaders inhalationsstudie på råttor och kaniner ( $250$  och  $1\ 860\ \text{mg}/\text{m}^3$  (98 resp. 745 ppm) (41), men detta försök var för kortvarigt för att kunna betraktas som en verklig cancerstudie.

Tetranitrometan

Vid exponering av råttor för 16 resp. 40 mg tetranitrometan/ $\text{m}^3$  (2 resp. 5 ppm) 6t/dag 5d/vecka i två år och möss på samma sätt för 4 resp 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  (0,5 resp. 1 ppm) påvisades enligt preliminär redovisning hög frekvens av lungcancer hos båda arterna (62).

Nitroetan

Inga humandata funna.

Råttor av båda könen som inhalerat  $610\ \text{mg}/\text{m}^3$  (200 ppm) eller  $310\ \text{mg}/\text{m}^3$  (100 ppm) 7 t/dag 5 d/vecka i två år visade ingen nonneoplastisk eller neoplastisk patologi jämfört med kontrolldjur (22a).

1-Nitropropan

Inga humandata funna.

Perorala, dagliga doser om 30 mg/råtta 5 gånger per vecka under 1 år orsakade ingen signifikant ökning av tumörfrekvensen (25). Perorala doser om 89 mg/kg (1 mmol/kg) gavs till råttor 3 ggr/vecka i 16 veckor och sedan 1 gång/vecka i 10 veckor utan förhöjd cancerfrekvens (16).

Råttor exponerade för  $360\ \text{mg}/\text{m}^3$  (100 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i 21,5 mån-

ader fick inga levertumörer eller histopatologiska effekter i andra organ (22).

2-Nitropropan

OSHA och NIOSH (50) har refererat en opublicerad retrospektiv epidemiologisk studie över dödsfall bland 1 481 arbetare anställda vid en fabrik i USA för framställning av 2-nitropropan. Ingen överfrekvens av cancer totalt kunde visas. 7 döda i sarkom noterades; 4 av dem klassificerades histologiskt som lymfocancer, men bara ett fall förväntades på bas av dödsorsaksstatistik i USA. Ingen överdödighet i levercancer observerades. Sammanfattningsvis noterar man att studien endast hade en sannolikhet av 35% för upptäckt av en femfaldig överdödighet i levercancer, att uppföljningsperioden var kort och att exponeringsdata var ofullständiga.

Perorala doser om 89 mg/kg (1 mmol/kg) gavs till råttor 3 ggr/vecka i 16 veckor. Samtliga djur hade både godartade och maligna tumörer (16).

Multipla levercellscarcinom fanns i leverna hos samtliga 10 råttor exponerade för  $750\ \text{mg}/\text{m}^3$  (207 ppm) i 6 månader. Många neoplastiska noduler iaktogs också i levern hos alla dessa råttor. Tio kontrollråttor och 10 råttor exponerade lika länge för  $100\ \text{mg}/\text{m}^3$  (27 ppm) hade inga carcinom eller neoplastiska noduler. Levercellscarcinomen var av varierande histologisk typ; i många fall var det normala leverparenkymet förstört. Ingen cancer observerades hos kaniner exponerade för  $750\ \text{mg}/\text{m}^3$  (207 ppm) eller  $100\ \text{mg}/\text{m}^3$  (27 ppm) och inte heller hos råttor exponerade för den lägre koncentrationen (41).

2-Nitropropan orsakade inga levercancer eller andra tumörer i råttor exponerade för  $90\ \text{mg}/\text{m}^3$  (25 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i 22 månader; inga andra koncentrationer rapporterades i denna studie (20).

**7. EXPONERINGSINDIKATORER****7.1. Luftkoncentrationer**Nitrometan

Nitrometan samlas i ett rör med Chromosorb 106, desorberas med etylacetat och analyseras i gaskromatograf med alkalisk flamjonisationsdetektor (49).

Tetranitrometan

Tetranitrometan samlas i impinger med etylacetat och denna injiceras i en gas-

kromatograf med alkalisk flamjonisationsdetektor. Metoden är applicerbar på luftkoncentrationer om 2,70 - 11,5 mg/m<sup>3</sup> (49).

#### Nitroetan

Nitroetan samlas upp i XAD-2-rör, desorberas med etylacetat och kvantifieras medelst gaskromatografi med flamjonisationsdetektor (49)

#### 1-Nitropropan

Samma metoder som för 2-nitropropan kan användas.

#### 2-Nitropropan

2-Nitropropan kan uppsamlas i etanol (5), XAD-7-rör (desorption med eter) (40) eller Chromosorb 106 (desorption med etylacetat) (19), och sedan analyseras med gaskromatografi.

### 7.2. Biologiska indikatorer

Inga metoder har publicerats.

## 8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

### 8.1. LD<sub>50</sub>-bestämningar

Nitroalkanerna har följande LD<sub>50</sub>-värden (54):

<u>Nitrometan:</u>			
oralt	råtta	1 210	mg/kg
intraperitonealt	mus	110	mg/kg
<u>Tetranitrometan:</u>			
oralt	råtta	120	mg/kg
oralt	mus	375	mg/kg
intraperitonealt	mus	53	mg/kg
intravenöst	råtta	12,6	mg/kg
intravenöst	mus	63,1	mg/kg
inhalation	råtta	145	mg/m <sup>3</sup> (18 ppm) i 4 tim
inhalation	mus	430	mg/m <sup>3</sup> (54 ppm) i 4 tim
<u>Nitroetan:</u>			
intraperitonealt	mus	310	mg/kg
<u>1-Nitropropan:</u>			
oralt	råtta	455	mg/kg
intraperitonealt	mus	250	mg/kg
inhalation	råtta	11 300	mg/m <sup>3</sup> (3100 ppm) i 8 tim
<u>2-Nitropropan:</u>			
intraperitonealt	mus	75	mg/kg
inhalation	råtta	1 450	mg/m <sup>3</sup> (400 ppm) i 6 tim

## 8.2. Effekter av akuta exponeringar

#### Nitrometan

Humandata saknas.

En letal, oral dos om 1,5 g/kg till hundar orsakade i levern central blodöverflydnad och partier med ödem och även fokala periportal och mittzonsnekros. Efter en dos om 1,0 g/kg visades histopatologiskt levernekros i mittzonen, efter 0,5 g/kg fettinlagringar periportalt och i mittzonen fläckar med blödningar, samt efter 0,125 g/kg lätta fettinlagringar med få lymfocyter portalt. Dosen om 1,5 g/kg skadade även njurarna: svullna glomeruli och tubuli, ödem i kapselmellanrummen, kraftiga fettinlagringar och hyalinutfällningar i samlingsrören. Mindre doser (0,25 g/kg och 0,125 g/kg) hade ingen iakttagbar effekt på njurarna (66).

#### Tetranitrometan

Irritation av tetranitrometan har rapporterats utgöra en allvarlig industriell olägenhet och begränsa effektiviteten vid arbete med trinitrotoluen förorenat med tetranitrometan (52, 57). Tetranitrometan reagerar med hud och ger färgade fläckar. Ögonkontakt kan orsaka konjunktival inflammation och sårbildning och i svårare fall pupillförändringar och paralytisk av ögonmuskulaturen såväl som svåra brännskador (1). Methemoglobin har rapporterats bildas hos exponerade arbetare men dessa har även varit utsatta för trinitrotoluen, en känd methemoglobinbildare (38).

Katter exponerade för tetranitrometan från trinitrotoluen utvecklade lungödem efter exponering i 1-3 dagar för 24 mg/m<sup>3</sup> (3 ppm) till 72 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm). Endast lätt irritation i andningsorganen (ej specificerat) kunde iakttagas vid exponering för 0,8 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) till 3,2 mg/m<sup>3</sup> (0,4 ppm) (57).

Methemoglobinemi utvecklades hos råttor som fått tetranitrometan oralt (83 - 205 mg/kg) (36).

#### Nitroetan

Inga humandata funna.

En letal dos av nitroetan (15 400 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) i 3 tim) orsakade leverskador hos kaniner (43).

Methemoglobin kan bildas av nitroetan hos råttor, men t o m dödliga intraperitoneala doser (1,6 g/kg) orsakade endast låga methemoglobinvärden (11).

#### 1-Nitropropan

Försökspersoner fick ögonirritation av 1-nitropropan vid högre koncentrationer än  $360 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) (58).

Methemoglobinkoncentrationer om 8,5% resp. 4,1% har rapporterats hos råttor exponerade för 1-nitropropan vid  $48\ 000 \text{ mg/m}^3$  (13 000 ppm) i 5 tim resp.  $9200 \text{ mg/m}^3$  (2500 ppm) i 8 tim (10).

#### 2-Nitropropan

Flera förgiftningsfall med dödlig utgång har rapporterats efter exponering för 2-nitropropan (28, 29, 53). Teoretiskt uträknade koncentrationer var i två fall ca  $62\ 000 \text{ mg/m}^3$  (17 000 ppm), exponeringstid 6 till 16 tim (den senare sammanlagd tid under 3 dagar) (29); i ett fall  $1\ 800 \text{ mg/m}^3$  under 6 tim (53). Dödsorsaken var allvarlig leverskada. Däremot kunde methemoglobinemi inte konstateras.

Lipidökning och centrilobulär levernekros hos råttor har observerats efter en intraperitoneal engångsinjektion av 50 mg/kg (67).

Letala intraperitoneala engångsinjektioner (1,1-1,6 g/kg) till råttor höjde methemoglobinet till 78-89%. Inhalering i 4 tim av  $54\ 000 \text{ mg/m}^3$  (14 700 ppm) gav 84% methemoglobin, medan inhalering i 8 tim för  $2800 \text{ mg/m}^3$  (760 ppm) gav 0,2-8,65% methemoglobin (9).

### **8.3 Effekter av långvarig exponering**

#### Nitrometan

Inga humandata funna.

Exponering av råttor och kaniner 8 veckor för  $1860 \text{ mg/m}^3$  (745 ppm) orsakade minskad ökning av kroppsvikt, ökad tyroideavikt och minskning av tyroxinkoncentrationen i serum. Inga dosrelaterade makroskopiska eller mikroskopiska förändringar kunde iaktas i vävnader vid exponering vid  $1860 \text{ mg/m}^3$  (745 ppm) och  $245 \text{ mg/m}^3$  (98 ppm) (41).

#### Tetranitrometan

Arbetare som arbetade med trinitrotoluen kontaminerat av tetranitrometan (en biprodukt vid syntesen) led av allvarliga lungödem och methemoglobinemi. Tetranitrometan avdunstade från smält trinitrotoluen. Två av tre beskrivna fall var dödliga. Exponeringsnivåerna var okända. Arbetarna hade varit exponerade i mer än två veckor (38).

Enligt Hager (26) är symptomen vid långvarig exponering huvudvärk, trötthet och andningsbesvär, som också uppträder i akutfall. Därjämte angrips centrala nervsystemet och hjärta.

Inhalationsexponering av råttor under 2 veckor för tetranitrometan vid koncentrationerna 30, 40, och  $60 \text{ mg/m}^3$  (3,5, 5 och 7,5 ppm) orsakade dosrelaterade histopatologiska förändringar. Förändringarna tillskrevs irritation av epitelet i trakea, bronker och alveoler. Lungödem var den allvarligaste primärskadan och korrelerade nära med dödligheten. Sekundärskador var pneumoni och strukturella förändringar i lungstrukturen. Skador observerade i andra organ (lever, hjärta, njurar) associerades med ändrad hemodynamik beroende på långt framskriden lungskada. Jämförelse av dos-responsförhållandena mellan tetranitrometan och nitrogendioxid tyder på skillnad i verknings sätt av dessa båda ämnen (36).

#### Nitroetan

Inga humandata funna.

Exponering av råttor för  $3100 \text{ mg/m}^3$  (1000 ppm) i 13 veckor (6 tim/dag, 5 dagar/vecka) orsakade minskad ökning av kroppsvikten, ökad methemoglobinkoncentration med cyanos, ökat antal retikuloocyter och Heinz' kroppar i perifert blod samt åtföljande extramedullär blodnybildning i mjälten. Andra större var degenerativa och inflammatoriska förändringar i näsans luktepitel, hepatocellulär vakuolisering, minskade cytoplasmagranuleringar i njurarnas cortexepitel och i epitelceller i spottkörtelgångarna. Råttor exponerade för  $1100 \text{ mg/m}^3$  (350 ppm) visade liknande men mindre allvarliga förändringar i methemoglobinkoncentrationer, mjälte, näsmuslepitel och spottkörtlar. Mycket små förändringar i methemoglobinkoncentration, mjälte och spottkörtlar observerades hos råttor exponerade för  $310 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) nitroetan. Möss exponerade för  $3100 \text{ mg/m}^3$  (1000 ppm) visade ökad methemoglobinkoncentration, tecken på toxicitet i spottkörtlar, lever och näsans luktepitel samt flerkärniga spermatiser i testiklarna.



Dessa förändringar var emellertid mindre allvarliga än hos råttor. Mindre reaktioner observerades hos möss exponerade för 1100 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm) och endast methemoglobinkoncentrationer, lever, spottkörtlar och näsmusselepitel hade påverkats. Möss exponerade för 310 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) visade endast mycket små förändringar i näsmusslornas epitel och övergående effekter på spottkörtlarnas epitel. Koncentrationen på 310 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) ansågs vara den minsta koncentration som kunde ge effekter (23).

#### 1-Nitropropan

Inga humandata funna.

Råttor (250 hanar och 250 honor) exponerades för 360 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) i 21,5 månader fick inga levercarcinom och inga histopatologiska effekter i andra organ. Endast denna koncentration provades (22).

#### 2-Nitropropan

Två män som arbetat ett år på ett ställe där koncentrationen av 2-nitropropan varierade mellan 35 och 90 mg/m<sup>3</sup> (10 och 25 ppm) hade inga besvär; deras exponering varade högst 4 tim/dag under 3 dagar i veckan (59). Sex män som varit utsatta olika lång tid för koncentrationer mellan 70 och 160 mg/m<sup>3</sup> (20-45 ppm) hade besvär. De som arbetat längst och hade kraftigast exponering led av aptitlöshet och illamående efter flera timmars arbete och kräkningar och diarré vid dagens slut. Fastän de var alltför sjuka för att äta något på kvällen sov de bra och kände sig friska följande morgon. Varefter denna cykel upprepades. Andra arbetare i gruppen led inte av kvälningar eller kräkningar men hade huvudvärk i bakhuvudet som uppstod gradvis och förvärrades under arbetsdagen. Samtliga sex arbetare noterade kraftigare symptom vid fuktig väderlek och var symptomfria under lediga dagar (59).

I en fabrik där man använde 2-nitropropan som lösningsmedel vid extraktion undersöktes arbetarnas hälsotillstånd utan att man fann några skadliga effekter av exponering för 2-nitropropan. Ibland överskred luftkoncentrationen 90 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) men det personliga tidvägda medelvärdet låg vanligen under 90 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm). På de 18 exponerade arbetarna undersöktes lungor, lever, njurar, blod, hud, hjärta och blodkärl. De flesta hade varit anställda mellan 16 och 35 år (7).

Råttor som exponerats för 750 mg 2-nitropropan/m<sup>3</sup> (207 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka under 6 månader utvecklade multipla levercellcarcinom och neoplastiska

noduler (10/10). Dessa råttor utvecklade även lungödem och mörka hemorragiska foci över alla delar av lungorna (41). Råttor exponerade för 100 mg/m<sup>3</sup> (27 ppm) lika länge uppvisade samma histologiska bild som kontrollrättorna (41).

Råttor som exponerats för 90 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka under 22 månader uppvisade fokala områden med cellulära noduler i levern hos 13/249 jämfört med 3/250 kontroller. Cellerna i nodulerna var vanligen hypertrofierade men cellkärnorna normala. Även fokal vakuolisering i hepatocytocytplasman och blodöverfyllnad iaktogs (20, 21).

IARC har bedömt (sufficient evidence) 2-nitropropan vara cancerogent i råttor (32).

## 9. FORSKNINGSBEHOV

Moderna toxikologiska studier och observationer på människor om effekter av nitroalkaner är få. Endast 2-nitropropan har studerats närmare, men de biokemiska mekanismer som ligger till grund för dess akuta och kroniska effekter är fortfarande okända och baserade på hypoteser.

Metabolismen av nitroalkaner hos människor är till stor del okänd.

Carcinogeniciteten för nitroalkaner bör studeras noggrannare.

Mutagenicitetstester på nitroalkaner står i strid med varandra med undantag av 2-nitropropan.

## 10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Om man först ser till resultat av djurförsök så har retningsymtom från ögats bindhinna och från näsans och svalgets slemhinnor rapporterats vid exponering av djur för höga lufthalter av tetranitrometan, nitroetan och 1-nitropropan. För 2-nitropropan föreligger inga uppgifter. Tetranitrometan intar en särställning med rapporter om lätta retningsymtom vid relativt låga lufthalter.

Uppfattningen att nitroalkanerna skulle vara kraftigt hudirriterande stämmer inte med resultaten av djurförsök. Direkt applikation under flera dagar i följd på

bukhud av kanin gav ingen reaktion för nitrometan, nitroetan, 1-nitropropan eller 2-nitropropan. För tetranitrometan angavs från ett långtidshalationsförsök med rätta guldfärgning av pälsen men inga andra reaktioner. Uppgifter om direktapplikation av denna substans saknas.

Alla substanserna ger vid exponering av djur för tillräckligt höga luftkoncentrationer reningstillstånd i andningsorganen och lungödem. Mest retande är tetranitrometan. Störst intresse har effekten av långtidsexponering. Översikt över försök med rätta ges i tabell 1. Som framgår av tabellen intar tetranitrometan en särställning med lungödem och dödsfall bland djuren redan vid exponering för 28 mg/m<sup>3</sup>. Skillnaden mellan olika djurslag ifråga om känslighet är betydande, liksom skillnaderna mellan olika djur i en grupp av samma art. Känsligast är katt, som reagerar på betydligt lägre koncentrationer än andra djur. Mindre känsliga är hund, apa, marsvin, rätta.

Tillräckligt höga exponeringsnivåer av alla substanserna ger mer eller mindre uttalade leverskador. Vid kroniska försök uppkommer i regel inga leverförändringar vid exponeringsnivåer som inte ger lungskador. Undantag är 2-nitropropan, där grava leverskador kan uppträda utan lungskador och nitroetan som vid subkronisk exponering ger lever-och lungskador.

Njurskadorna är mindre framträdande än skador i tidigare nämnda organ.

Mycket har diskuterats om methemoglobinbildning och dess betydelse för utgången vid letalt förlöpande förgiftning. Resultaten av djurförsöken ger vid handen att methemoglobinbildningen vid exponering för nitroalkaner är mycket varierande med djurslag och administrationsätt. Kraftigast methemoglobinbildning uppkommer efter peroral tillförsel. Vid inhalationsförsök med rätta ger exponering för höga halter av nitrometan obetydlig methemoglobinbildning, 1-nitropropan ger omvandling av ca 8% av blodets hemoglobin och 2-nitropropan i letaldos ger 84% methemoglobin. Tetranitrometan ger i lufthalter som ger lungskador 11% methemoglobin hos katt. Vid kroniska försök med nitroetan har lätt methemoglobinbildning hos rätta noterats även hos djur som ej företett lungskador. Beträffande methemoglobinbildningen är variationen alltså stor men den är inte av någon väsentlig betydelse vid försöken med långtidsexponering.

Vid cancerundersökningar har noterats att exponering för 2-nitropropan kan resultera i fokala levernekroser och därefter proliferation av hepatocyter och can-

Tabell 1. Översikt över viktigare resultat av kronisk exponering av rätta för olika nitroalkaner.

Ämne	Toxicitet		Exponering		Lungor	Lever	Njure	Blod	Cancer	Ref
	LC50 mg/m <sup>3</sup>	LD50 mg/kg	Dos mg/m <sup>3</sup>	Tid						
Nitro-		1210 po								
metan			1860	6t/d; 5d/v 6 mån	Inga förändringar	0	0	0	0	54 41
			1250	6t/d, 2v				<0,25% Met-Hb		12
Tetra-	140 (4 t)									
nitro-			170 p.o							
metan			265	6,5 t	65% dog under exp, lungödem	0	0	0	0	31
			60	kontin. 2v	en del dog, lungödem			0		36
			50	6t/d, 5d/v	58% mortalitet, lungödem (sekundärinfektion), över- levande hade inga lung- skador	0	0	0	0	31
			40	6t/d, 5d/v 2 år	cancer				lungcancer	62
			28	kontin. 2v	viss mortalitet med lung- ödem					36
			16	6t/d, 5d/v 2 år	cancer				lungcancer	62

Tabell 1. forts.

Ämne	Toxicitet		Exponering		Lungor	Lever	Njure	Blod	Cancer	Ref
	LC <sub>50</sub> mg/m <sup>3</sup>	LD <sub>50</sub> mg/kg	Dos mg/m <sup>3</sup>	Tid						
Nitro- etan			3100	6t/d, 5d/v 13v		Vakuoler i hepato- cyter	Lätt reak- tion i tubuli	Methemoglobin, cyanos, retikulocytos, Heinz- kroppar,extramedullär erytropoes	0	23
			1100	6t/d, 5d/v 13v				Methemoglobin, extra- medullär erytropoes	0	23
			610	7t/d, 5d/v 2 år	0	0	0	0	0	22a
			310	6t/d, 5d/v 13v				Obetydlig methemo- globin	0	23
1-Nitro- propan	11.300 (8tim)	455 po								54
			47.000	5t				8,5% metHb		10
			9.100	8t				4,1% metHb		10
			4.000	11t				0% metHb		10
			360	7t/d, 5d/v 21,5 mån	0	0	0	ingen trans- aminassteg- prov u a ring		0

36

Tabell 1. forts.

Ämne	Toxicitet		Exponering		Lungor	Lever	Njure	Blod	Cancer	Ref
	LC <sub>50</sub> mg/m <sup>3</sup>	LD <sub>50</sub> mg/kg	Dos mg/m <sup>3</sup>	Tid						
2-Nitro- propan	>5.500 (4 tim)									63
	1.460 (6 tim)									41
			15.000	1-3 tim	Lungödem	Leverskada				63
			2.800	8 t				0,2-8,65% metHb		9
			1.170	7t/d, 5d/v 6 mån	0	0	0		0	63
			750	7t/d, 5d/v	Petekier, ökad vätske- halt	Fokala nekroser, hepatocytprolifera- tion. Alla djur multipla hepatocyt- cancrar.	0		Levercancer	41
			360	7t/d, 5d/v 6 mån		Fokal nekros, cancer			Levercancer	50
			297	7t/d, 5d/v flera mån	0	0	0	0	0	63
			100	7t/d, 5d/v 6 mån		0	0	0	0	41
		90	7t/d, 5d/v 22 mån		0	0	0	0	20,21	

37

ceromvandling. Vid exponeringsnivåer, som ej ger levernekroser, har cancer ej noterats. Vid försök med råttor och möss har tetranitrometan visats ge lungcancer. För 1-nitropropan och vid ett korttidsförsök med nitrometan har cancer inte kunnat konstateras.

Nitroetan har ej studerats.

Med den information som finns om effekten av exponering av människa finner man att;

Vid exponering för tetranitrometan i industriell miljö för relativt låga men ökända eller initialt vid exponering för högre koncentrationer uppkommer huvudvärk, yrselkänsla, sveda i ögonen och tårflöde, sveda och sårighetskänsla i halsen, tryck över bröstet och rethosta. Vid akut exponering för högre doser - andningssvårigheter och krampaktig hosta. Vid letala förgiftningar noteras lungödem. Från djurförsök med kronisk exponering kan hämtas att allvarliga lungskador uppkommer redan vid exponering för så låga luftkoncentrationer som 25 mg/m<sup>3</sup> och högre dosrelaterade lungskador och lungödem hos en del djur. Lufthalter om 1-3 mg/m<sup>3</sup> gav endast lätt, ej specificerad, irritation i andningsvägarna. En diskussion om hygienisk standard bör grundas på de uppgifter om subjektiva symptom hos människa som finns samt erfarenheterna från djurförsök att redan låga luftkoncentrationer kan ge allvarliga lungskador. Om lungorna skyddas synes övriga organ också vara skyddade mot skador.

För 1-nitropropan har laboratorieförsök med exponering av människa under 15 min givit vid handen att flertalet upplever irritation i ögonen vid 550 mg/m<sup>3</sup>, i näsa och svalg vid något högre koncentrationer. Man ansåg att 360 mg/m<sup>3</sup> var gränsen för tolerabel exponering. I djurförsöken finns ingen information som tyder på att inverkan på andra organ skulle uppkomma vid lägre exponeringsnivåer. Vid kronisk exponering vid ungefär denna nivå har några skadeeffekter inte påvisats. De subjektiva obehagssymptomen blir därför den effekt som blir bestämmande vid diskussion av ett gränsvärde.

För 2-nitropropan har från industrimiljö beskrivits huvudvärk, illamående, aptitlöshet, kräkningar och diarré vid exponering för luftkoncentrationer av storleksordningen 90-150 mg/m<sup>3</sup>. Besvären var snabbt övergående när exponeringen avbröts. Vid exponering för högre lufthalter debuterade förgiftningen med liknande symptom under eller strax efter exponeringen. I den fortsatta utvecklingen dominerades bilden av symptom på leverskada och vid sektion av dödligt förlöpande fall konstaterades grav leverskada med nekroser. I

djurförsöken har bekräftats att levern är ett kritiskt organ. Därtill kommer att kronisk exponering för 2-nitropropan av en storleksordning som ger levernekroser i det långa loppet också leder till utveckling av levercancer hos 10 av 10 råttor.

Lägre exponeringsnivåer har ej visats ge levercancer. Exponering av kanin för nivåer som ger cancer hos råttor gav ej levernekros och ingen cancer hos kaninen. En epidemiologisk studie på industriellt exponerade personer gav resultat som kan tyda på cancerogen effekt. Studien är dock begränsad såväl till omfång som observationstid. Sammanfattningsvis bör diskussionen om ett gränsvärde utgå ifrån risken för leverskada och för uppkomst av cancer.

För nitrometan och nitroetan finns endast uppgifter från djurförsök. Såväl de akuta som de kroniska exponeringsförsöken tyder på att toxiciteten är relativt låg.

För nitrometan ger mycket höga exponeringsnivåer irritationseffekter i andningsorganen och lungödem. Kronisk exponering för 1860 mg/m<sup>3</sup> ger enligt författarna inga förändringar i lungorna som kan hänföras till exponeringen. Methemoglobinbildningen är ringa. För nitroetan har i äldre försök noterats irritation av andningsorganen vid inhalation av mycket höga koncentrationer. Vid de kroniska exponeringsförsöken finns inga uppgifter om inverkan på parenkymatösa organ vid exponeringsnivån 364 mg/m<sup>3</sup>. Subkronisk exponering för 1075 mg/m<sup>3</sup> ger methemoglobinbildning, ökad blodnybildning och extramedullär erythropoes men vid 307 mg/m<sup>3</sup> var methemoglobinbildningen minimal. Den torde inte behöva medtagas vid diskussionen av ett gränsvärde. Då endast resultat från djurförsök föreligger och även dessa inte är särskilt omfattande och heltäckande torde underlaget vara otillräckligt för fastställande av ett gränsvärde. Rimligen är dessa substanser mindre toxiska än 1-nitropropan, som de närmast kan jämföras med.

## 11. SAMMANFATTNING

A. Zitting: Nitroalkaner. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1988; 29:s. 1-50.

Kritisk genomgång av den litteratur som är relevant för att fastställa gränsvärden för de i industrin mest använda nitroalkanerna.

För nitrometan och nitroetan finns endast uppgifter från djurförsök och detta underlag är otillräckligt för fastställande av gränsvärde.

För tetranitrometan bör diskussionen grundas på irritation, särskilt i luftvägarna. Allvarliga lungskador har observerats i djurförsök vid relativt låga luftkoncentrationer. Även cancerteffekter bör tas med i bedömningen.

För 1-nitropropan bör de subjektiva obehagsymptomen beaktas.

För 2-nitropropan bör diskussionen baseras på risk för leverskada och cancer.

Nyckelord: nitrometan, tetranitrometan, nitroetan, 1-nitropropan, 2-nitropropan, toxikologi, hygieniskt gränsvärde.

68 referenser.

## 12. SUMMARY

A. Zitting: Nitroalkanes. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1988; 29:p. 1-50.

A survey and evaluation of literature relevant for discussion of exposure limits for the most commonly used nitroalkanes is given.

Nitromethane and nitroethane: There are only animal experiments available which are insufficient for establishing exposure limit values.

Tetranitromethane: The discussion ought to be based on irritation, particularly in the airways. Severe lung damage and even cancer has been observed in animal experiments at relatively low air concentrations.

1-Nitropropane: Discomfort and irritation ought to be paid attention to.

2-Nitropropane: The discussion of exposure limits ought to be based on risk of liver damage and cancer.

Key words: nitromethane, tetranitromethane, nitroethane, 1-nitropropane, 2-nitropropane, toxicology, occupational exposure limits.

In Swedish; 68 references.

## 13. REFERENSER

1. Anonymous. Hygienic guide series: Tetranitromethane. *Am Ind Hyg Assoc J* 25 (1964) 513-515.
2. Amoores J E & Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3 (1983) 272-290.
3. Astrup T. Inactivation of thrombin by means of tetranitromethane. *Acta Chem Scand* 1 (1947) 744-747.
4. Bauchinger M, Kulka U & Schmid E. Analysis of cytogenetic effect in human lymphocytes induced by metabolically activated 2-nitropropane. *Mutat Res* 190 (1987) 217-219.
5. Blomquist G, Levin J O & Nilsson C A. Analys av organiska ämnen på gränsvärdeslistan. I. Bensylklorid, diklorbensen, dinitrobensen och nitropropan. *Arbetskyddsstyrelsen: Undersökningsrapport 1977:15*.
6. Chiu C W, Lee L H, Wang C Y & Bryan G T. Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella - typhimurium*. *Mutat Res* 58 (1978) 11-22.
7. Crawford G N, Garrison R P & McFee D R. Health examination and air monitoring evaluation for workers exposed to 2-nitropropane. *Am Ind Hyg Assoc J* 46 (1985) 45-47.
8. Crawford G N, Garrison R P & McFee D R. Odor threshold determination for 2-nitropropane. *Am Ind Hyg Assoc J* 45 (1984) B7-B8.
9. Dequidt J, Vasseur P & Potencier J. Etude toxicologique expérimentale de quelques nitroparaffines. I. Etude du 2-nitropropane. *Bull Soc Pharm Lille* (1972) h2, 83-89.
10. Dequidt J, Vasseur P & Potencier J. Etude toxicologique expérimentale de quelques nitroparaffines. II. Etude du 1-nitropropane. *Bull Soc Pharm Lille* (1972) h4, 131-136.
11. Dequidt J, Vasseur P & Potencier J. Etude toxicologique expérimentale de quelques nitroparaffines. III. Etude du nitroéthane. *Bull Soc Pharm Lille* (1972) h4, 137-141.
12. Dequidt J, Vasseur P & Potencier J. Etude toxicologique expérimentale de quelques nitroparaffines. IV. Etude du nitrométhane. *Bull Soc Pharm Lille* (1973) h1, 29-35.
13. Dequidt J, Haquenoer J M, Potencier J & Vasseur P. Etude toxicologique expérimentale du 2-nitropropane. *Arch Mal Prof* 34 (1973) 59-63.
14. De Rycker J, Halliwell B. Oxidation of 2-nitropropane by horseradish peroxidase. Involvement of hydrogen peroxide and of superoxide in the reaction mechanism. *Biochem J* 175 (1978) 601-606.

15. Dúran N, Faljoni A. Metabolism of carcinogenic diisopropyl-N-nitrosamine by peroxidase. *Rev Latinoam Quim* 9 (1978) 601-606.
16. Fiala E S, Czerniak R, Castonguay A, Conaway C C & Rivenson A. Assay of 1-nitropropane, 2-nitropropane, 1-azoxypropane and 2-azoxypropane for carcinogenicity by gavage in Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 8 (1987) 1947-1949.
17. Flury F, Zernik F. *Schädliche Gase*, p. 417, Springer Verlag, Berlin 1931.
18. Gaultier M, Fournier P E, Gervais P & Sicot C. Intoxication par le nitropropane. *Arch Mal Prof Med Trav Sec Soc* 25 (1964) 425-428.
19. Glaser RA, Woodfin W J. A method for sampling and analysis of 2-nitropropane in air. *Am Ind Hyg Assoc J* 42 (1981) 18-22.
20. Griffin T B, Coulston F & Stein A A. Chronic inhalation exposure of rats to vapors of 2-nitropropane at 25 ppm. *Ecotoxicol Environ Saf* 4 (1980) 267-281.
21. Griffin T B, Stein A A & Coulston F. Histologic study of tissues and organs from rats exposed to vapors of 2-nitropropane at 25 ppm. *Ecotoxicol Environ Saf* 5 (1981) 194-201.
22. Griffin T B, Stein A A & Coulston F. Inhalation exposure of rats to vapors of 1-nitropropane at 100 ppm. *Ecotoxicol Environ Saf* 6 (1982) 268-282.
23. Gushow T S, Bell T J, Burek J D, Potts W J & McKenna M J. Nitroethane: A 13 week inhalation toxicity study in rats and mice. *Toxicologist* 2 (1982) (Abstract 561).
24. Göggelmann W, Bauchinger M, Kulka U & Schmid E. Genotoxicity of 2-nitropropane and 1-nitropropane in *Salmonella typhimurium* and human lymphocytes. *Mutagenesis* 3 (1988) 137-140.
25. Hadidian Z, Fredrickson T N, Weisburger E K, Weisburger J H, Glass R M & Mantel N. Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J Natl Cancer Inst* 41 (1968) 985-1036.
26. Hager K F. Tetranitromethane. *Ind Eng Chem* 41 (1949) 2168-2172.
27. Hardin B D, Bond G P, Sikov M R, Andrew F D, Beliles R P & Niemeier R W. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 7 (1981), suppl 4, 66-75.
28. Harrison R, Letz G, Pasternak G & Blanc P. Fulminant Hepatic Failure After Occupational Exposure to 2-Nitropropane. *Ann Intern Med* 107 (1987) 466-468.
29. Hine C H, Pasi A & Stephens B G. Fatalities following exposure to 2-nitropropane. *J Occup Med* 20 (1978) 333-337.
30. Hite M, Skeggs H. Mutagenic evaluation of nitroparaffins in the *Salmonella typhimurium*/mammalian-microsome test and the micronucleus test. *Environ Mutagen* 1 (1979) 383-389.

31. Horn H J. Inhalation toxicology of tetranitromethane. *Arch Ind Hyg Occup Med* 10 (1954) 213-222.
32. IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans 29 (1981) 331-343.
33. Ivanetich K M, Lucas S, March J A, Ziman M R, Katz I & Bradshaw J J. Organic compounds. Their interaction with and degradation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in vitro. *Drug Metab Dispos* 6 (1978) 218-225.
34. Kawai A, Goto S, Matsumoto Y & Matsushita H. Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds. *Jpn J Ind Health* 29 (1987) 34-54.
35. Kido T, Soda K. Oxidation of anionic nitroalkanes by flavoenzymes, and participation of superoxide anion in the catalysis. *Arch Biochem Biophys* 234 (1984) 468-475.
36. Kinkead E R, MacEwen J, Haun C C, Leahy H F & Vernot E H. Comparative toxicology of tetranitromethane and nitrogen dioxide. *Aerosp Med Res Lab (AD-A051334)* (1977) 174-183.
37. Kliesch U, Adler I-D. Micronucleus test in bone marrow of mice treated with 1-nitropropane, 2-nitropropane and cisplatin. *Mutat Res* 192 (1987) 181-184.
38. Koelsch F. Die Giftwirkung des Tetranitromethans. *Zbl Gewerbehyg* 5 (1917) 185-192.
39. Kuo C F, Fridovich I. Free-radical chain oxidation of 2-nitropropane initiated and propagated by superoxide. *Biochem J* 237 (1986) 505-510.
40. Levin J O, Nilsson C A & Westermark S O. Provtagning och analys av organiska ämnen på gränsvärdeslistan. V. Alifatiska och aromatiska nitroföreningar. *Arbetskyddsstyrelsen: Undersökningsrapport 1978:27*, 1-15.
41. Lewis T R, Ulrich C E & Busey W M. Subchronic inhalation toxicity of nitromethane and 2-nitropropane. *J Environ Pathol Toxicol* 2 (1979) 233-249.
42. Löfroth G, Nilsson L, Anderson J R. The mutagenicity of nitroalkanes in the Ames *Salmonella*/microsome assay. *Environ Mutagen* 3 (1981) 336-337.
43. Machle W, Scott E W & Treon J. The physiological response of animals to some simple mononitroparaffins and to certain derivatives of these compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 28 (1940) 315-332.
44. Machle W, Scott E W & Treon J. The metabolism of mononitroparaffins. I. Recovery of nitroethane from the animal organism. *J Ind Hyg Toxicol* 24 (1942) 5-9.
45. Machle W, Scott E W. Effects of Mononitroparaffins and Related Compounds on Blood Pressure and Respiration of Rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 53 (1943) 42-43.
46. Marker E K, Kulkarni A P. Enzymatic denitrification of 2-nitropropane in uninduced mouse liver microsomes. *Toxicol Lett* 26 (1985) 181-185.

47. Marker E K, Kulkarni A P. Cumene hydroperoxide-supported denitrification of 2-nitropropane in uninduced mouse liver microsomes. *Int J Biochem* 18 (1986) 595-601.
48. Müller W F, Coulston F & Korte F. Comparative metabolism of 2-nitropropane in rats and chimpanzees. *Chemosphere* 12 (1983) 231-237.
49. NIOSH Manual of Analytical Methods, 2nd ed., National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1977.
50. NIOSH. Health Hazard Alert - 2-nitropropane. DHSS (NIOSH) Publication No 80-142, 1980.
51. Nolan R J, Unger S M & Muller C J. Pharmacokinetics of inhaled (14C)-2-nitropropane in male Sprague-Dawley rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 6 (1982) 388-397.
52. Perkins R G. A study of the munitions intoxications in France. *Public Health Rep* 34 (1919) 2335-2342.
53. Rondia D. 2-Nitropropane: One more death. *Vet Hum Toxicol* 21 (1979): suppl, 183-185.
54. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.) 1981 - 1982 edition. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1983.
55. Sakurai H, Hermann G, Ruf H H & Ulrich V. The interaction of aliphatic nitro compounds with the liver microsomal monooxygenase system. *Biochem Pharmacol* 29 (1980) 341-345.
56. Scott E W. 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 (1943) 20-25.
57. Sievers R F, Rushing E, Gay H & Monaco A R. Effects of tetranitromethane, a contaminant in crude TNT. *Public Health Rep* 62 (1947) 1048-1061.
58. Silverman L, Schulte H F & First M W. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28 (1946) 262-266.
59. Skinner J B. The toxicity of 2-nitropropane. *Ind Med* 16 (1947) 441-443.
60. Speck W T, Meyer L W, Zeiger E & Rosenkranz H S. Mutagenicity and DNA-modifying activity of 2-nitropropane. *Mutat Res* 104 (1982) 49-54.
61. Stott W T, McKenna M J. The comparative absorption and excretion of chemical vapors by the upper, lower, and intact respiratory tract in rats. *Fundam Appl Toxicol* 4 (1984) 594-602.
62. Stowers S J, Glover P L, Reynolds S H, Boone L R, Maronpot R R & Anderson M W. Activation of the K-ras Protooncogene in Lung Tumors from Rats and Mice Chronically Exposed to Tetranitromethane. *Cancer Res* 47 (1987) 3212-3219.

63. Treon J F, Dutra F R. Physiological response of the experimental animals to the vapor of 2-nitropropane. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 5 (1952) 52-61.
64. Ullrich V, Hermann G & Weber P. Nitrite formation from 2-nitropropane by microsomal monooxygenases. *Biochem Pharmacol* 27 (1978) 2301-2304.
65. Vernet E H, MacEwen J D, Haun C C & Kinkead E R. Acute Toxicity and Skin Corrosion Data for Some Organic and Inorganic Compounds and Aqueous Solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 42 (1977) 417-423.
66. Weatherby J H. Observations on the toxicity of nitromethane. *AMA Arch Ind Health* 11 (1955) 102-106.
67. Zitting A, Savolainen H & Nickels J. Acute effects of 2-nitropropane on rat liver and brain. *Toxicol Lett* 9 (1981) 237-246.
68. Zitting A, Nickels J & Savolainen H. Comparison of acute toxic effects of intraperitoneally injected nitromethane and nitroethane in rats. *Toxicol Lett* (1982) 189-194.

APPENDIX I Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av nitroalkaner i luft.

Land	Nitrometan mg/m <sup>3</sup> ppm	Tetranitrometan mg/m <sup>3</sup> ppm	Nitroetan mg/m <sup>3</sup> ppm	1-Nitropropan mg/m <sup>3</sup> ppm	2-Nitropropan mg/m <sup>3</sup> ppm	Ar	Anm	Ref
BRD	250	8	310	90	avförd	1988	K	5
Danmark	250	8	310	54	36	1988	10	2
Finland	250	8	310	90	18	1987	5	10
	375	24	465	150	40		15 min	
Frankrike	250	8	310	90	-	1987	K	11
Island	250	8	310	90	90	1978	25	8
Neder- länderna	250	8	310	90	90	1986	25	7
Norge	250	8	310	90	90	1984	25 K	1
Sovjet- unionen	30	0,3	30	30	30	1978	30	6
Stor- britannien	250	-	310	90	36	1988	10	4
	375	-	-	72	20		10 min	
Sverige	250	8	310	90	35	1988	10 K, TGV	3
USA (ACGIH)	250	8	310	90	35	1988-89	10 K	9

g=gas T=takvärde K=cancerframkallande TGV=takgränsvärde

Referenser till Appendix I

- Administrative norms for pollution in the work atmosphere. Guidance to the Labour Environment Act. Order No. 361. Directorate for Labour Inspection, Oslo 1984.
- Grænsevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København 1988.
- Arbetskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden, AFS 1987:12. (ISSN 0348-2138)
- Guidance note EH 40/88 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1987. (ISBN 0-11-885404-6).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Bonn 1987. (ISBN 3-527-27365-4).
- Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39 (1979), 56-62.
- De nationale MAC-lijst 1986. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1986. (ISSN 0166-8935).
- Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfni og haettuleg efni I andrúmslofti á vinnustöðum 1978. Öryggiseftirlit ríkisins, Reykjavík 1978.
- Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1988. (ISBN 0-936712-78-3).
- HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere 1987. (ISSN 0358-2876).
- Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1653-129-87, Cah Notes Doc No 129, 1987.



## APPENDIX II Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

Acetaldehyd	69	Arbete och Hälsa	1986:25
Aceton	72	"	1986:39
Akrylater och metakrylater	42	"	1983:21
Akrylnitril	55	"	1985: 4
Allylalkohol	65	"	1986: 8
Ammoniak	71	"	1986:31
Arsin	73	"	1986:41
Asbest	39	"	1982:29
Benomyl	50	"	1984:28
Bensen	20	"	1981:11
Borsyra och borax	13	"	1980:13
1-Butanol	17	"	1980:20
Cyklohexanon och cyklopentanon	63	"	1985:42
n-Dekan och undekan	75	"	1987:25
Dihydrogensulfid	40	"	1982:31
Diisocyanater	9	"	1979:33
-"	58	"	1985:19
Dimetylformamid	38	"	1982:28
Dioxan	28	"	1982: 6
Epiklorhydrin	19	"	1981:10
Etylbensen	67	"	1986:19
Etylenglykol	14	"	1980:14
Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	62	"	1985:34
Etylenoxid	29	"	1982: 7
Fenol	51	"	1984:33
Formaldehyd	1	"	1978:21
-"	37	"	1982:27
Ftalater	31	"	1982:12
Furfurylalkohol	49	"	1984:24
Halotan	47	"	1984:17
Hexan	16	"	1980:19
n-Hexan	68	"	1986:20
Hydrazin och hydrazinsalter	56	"	1985: 6
Hydrogenfluorid	41	"	1983: 7
Industribensin	35	"	1982:21

Isopropanol	15	Arbete och Hälsa	1980:18
Kadmium	27	"	1981:29
Klor och kloridioxid	11	"	1980: 6
Klorfenoler	54	"	1984:46
Klormequatklorid	52	"	1984:36
Kobolt	32	"	1982:16
Kolmonoxid	12	"	1980: 8
Koppar	18	"	1980:21
Kreosot	78	"	1988:13
Krom	8	"	1979:33
Lustgas	34	"	1982:20
Mangan och metylcyklopentadienyl-mangantrikarbonyl, MMT	30	"	1982:10
MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	23	"	1981:14
Metanol	53	"	1984:41
Metylbromid	74	"	1987:18
Metylenklorid	5	"	1979:15
Metyletylketon	43	"	1983:25
Metylisobutylketon	79	"	1988:20
Metylkloroform (1,1,1-triklorethan)	21	"	1981:12
Mineralsk terpentin/lacknafta	64	"	1986: 1
Mineralull	25	"	1981:26
Motorbensin	46	"	1984: 7
Nickel	26	"	1981:28
Nitrösa gaser	45	"	1983:28
Organisk arsenik utom arsenikväte	24	"	1981:22
Organiskt bly	6	"	1979:34
Organiskt kvicksilver	59	"	1985:20
Oljedimma	57	"	1985:13
Ozon	70	"	1986:28
Propylenglykol	44	"	1983:27
Propylenoxid	60	"	1985:23
Redestilleret petroleum (Fotogen)	61	"	1985:24
Styren	4	"	1979:14
Svaveldioxid	48	"	1984:18
Syntetiska pyretroider: permetrin	36	"	1982:22
Tetrakloretylen	7	"	1979:25
Toluen	2	"	1979: 5

Traestöv	77	Arbete och Hälsa	1987:36
Triklöretylen	3	"	1979:13
Vanadin	33	"	1982:18
Vinylacetat	80	"	1988:26
Vinylklorid	66	"	1986:17
Xylen	10	"	1979:35
Zink	22	"	1981:13

Assessment of air contaminants. Scand J Work Environ Health 13(1987)389

Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987. Arbete och Hälsa 1987:40