

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
mgr GRAŻYNA LEBRECHT
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy 8
90-950 Łódź

Chloroaceton

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 4 mg

Sk – substancja wchłania się przez skórę

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.10.1998

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.12.1998

Słowa kluczowe: chloroaceton, toksyczność układowa, działanie drażniące, skóra, układ oddechowy.

Key words: chloroacetone, systemic toxicity, irritation, skin, respiratory tract.

Chloroaceton jest bezbarwną cieczą o ostrym drażniącym zapachu, stosowaną przede wszystkim w przemyśle chemicznym, perfumeryjnym i farmaceutycznym. Znajduje także zastosowanie jako rozpuszczalnik oraz w produkcji fungicydów i herbicydów, a także jako dodatek do gazów bojowych, ponieważ ma silne właściwości drażniące błony śluzowe i skórę.

Chloroaceton wchłania się z dróg oddechowych przez nieuszkodzoną skórę. Wywiera działanie toksyczne, może nawet spowodować zgon. Związek ten w postaci par wykazuje silne działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz skórę. Kontakt cieplego chloroacetonu ze skórą wywołuje bolesne owrzodzenia. Wartość stężenia letalnego (LC₅₀) dla szczurów wynosi 996 mg/m³, wartość dożołądkowej medialnej dawki letalnej (LD₅₀) dla szczurów wynosi 100 mg/kg, natomiast dla myszy – 127 mg/kg. Chloroaceton wchłania się przez nieuszkodzoną skórę królików – dawka LD₅₀ wynosi 141 mg/kg masy ciała.

Wykazano, że w procesie indukcji nowotworów skóry u myszy chloroaceton działa jak inicjator procesu.

Nie znaleziono danych o toksyczności przewlekłej chloroacetonu, a także o jego rozmieszczeniu w ustroju i toksykokinetyce tego związku. Mechanizm działania chloroacetonu jest związany z jego właściwościami alkilującymi.

Istniejący w USA normatyw higieniczny chloroacetonu, który zaproponowano w ACGIH jako stężenie pułapowe, wynosi 3,8 mg/m³. W Polsce dotychczas nie ustalono wartości NDS chloroacetonu.

* Wartość normatywna chloroacetonu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia chloroacetonu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22.

Przy ustalaniu wartości NDS chloroacetonu przyjęto fakt, analogicznie jak w ACGIH, że chloroaceton ma silne działanie drażniące na błony śluzowe oczu, drogi oddechowe oraz skórę i postanowiono przyjąć wartość stężenia 4 mg/m³ za stężenie pułapowe. Konieczne jest również oznakowanie tego związku literami „Sk”, co oznacza, że substancja wchłania się przez skórę oraz literą „I” oznaczającą substancję o działaniu drażniącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka (Documentation... 1996; CHEMINFO 1998; INCHEM 1998; RTECS 1997; *Sargent* i in.1986):

– wzór sumaryczny	ClCH ₂ COCH ₃
– nazwa chemiczna	1-chloro-2-propanon
– nazwa wg CAS	chloroacetone
– numer wg EINECS	201-161-1
– numer w rejestrze CAS	78-95-5
– numer w rejestrze RTECS	UC0700000
– synonimy:	1-chloro-2-propanone, acetyl chloride, monochloroacetone, chloropropanone, Tonite i MCA.

Właściwości fizykochemiczne (Documentation... 1996; CHEMINFO 1998; INCHEM 1998; RTECS 1997; *Sargent* i in.1986):

– postać i zapach	bezbarwna ciecz o ostrym, gryzącym zapachu, która w wyniku długotrwałego kontaktu ze światłem ulega polimeryzacji i ciemnieje
– masa cząsteczkowa	92,5
– temperatura wrzenia	120 °C
– gęstość par względem powietrza (pow. = 1)	3,7
– gęstość względna w temp. 20 °C (woda = 1)	1,1
– prężność par w temp. 25 °C	1,5 kPa
– temperatura zapłonu	naczynie otwarte – temp. 40 °C
– współczynnik podziału oktanol/woda	log P 0,28
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 3,78 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,26 ppm
– rozpuszczalność w wodzie	10 g/100 ml
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się w chloroformie, alkoholu etylowym i eterze dietylowym
– produkty rozkładu termicznego i spalania:	wystawiony na działanie wysokiej temperatury i/lub ognia łatwo się rozkłada, tworząc takie toksyczne gazy, jak: tlenek węgla, chlorowodór, fosgen (CHEMINFO 1997)
– reaktywność	reaguje z silnymi utleniaczami
– zagrożenie pożarowe:	jest związkiem palnym; w temp. około

– klasyfikacja i oznakowanie

28 °C może tworzyć mieszaninę wybuchową z powietrzem (CHEMINFO 1997)

w rozporządzeniu ministra zdrowia z 2.09.2003 r. (DzU nr 199, poz. 1948) chloroaceton nie został zamieszczony w wykazie niebezpiecznych substancji.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Chloroaceton otrzymuje się głównie przez chlorowanie acetonu, a stosuje się jako produkt pośredni w przemyśle chemicznym, perfumeryjnym i farmaceutycznym. Znajduje również zastosowanie jako rozpuszczalnik oraz w produkcji fungicydów i herbicydów. Z uwagi na właściwości drażniące błony śluzowe i skórę, chloroaceton był składnikiem gazów o zastosowaniu militarnym (Documentation... 1996; RTECS 1997).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Chloroaceton jest substancją o silnych właściwościach żrących i drażniących (INCHEM 1998). Niebezpieczne dla zdrowia i/lub życia stężenie tego związku w powietrzu środowiska pracy może być osiągnięte bardzo szybko, bowiem paruje on już w temperaturze 20 °C (INCHEM 1998).

W 1986 r. *Sargent* opisał symptomy ostrego zatrucia chloroacetonem w grupie 25 pracowników, lecz nie podał danych co do czasu narażenia i wielkości stężeń. Dominującym skutkiem narażenia było silne łzawienie (u ośmiu osób), podrażnienie skóry (u siedmiu osób) oraz kontaktowe zapalenie skóry (u jednej osoby).

U pracownika obsługującego aparaturę, która uległa awarii, doszło do silnego podrażnienia oczu i dróg oddechowych, w wyniku narażenia na pary gorącego chloroacetonu. Wystąpiły objawy podrażnienia oczu – łzy, zaczerwienienie i obrzęk powiek z towarzyszącym bólem przy dotyku. Pierwsze objawy podrażnienia układu oddechowego pojawiły się po upływie kilku minut narażenia. Na skórze w miejscu kontaktu z ciekłym chloroacetonem wystąpił rumień, a po 8 h pojawiły się pojedyncze pęcherze. Po upływie 24 h od zakończenia narażenia powierzchnia ciała, która miała kontakt z ciekłym związkiem, pokryła się pęcherzami, pojawił się dokuczliwy świąd, bolesność w miejscu dotyku oraz nudności. Objawy utrzymywały się przez 7 dni.

Sargent podał, że przebywanie przez 10 min w atmosferze, w której stężenie chloroacetonu wynosi 2290 mg/m³, powoduje zgon, natomiast narażenie na ten związek o stężeniu 98 mg/m³ jest tolerowane nie dłużej niż minutę (*Sargent* i in. 1986). W następstwie narażenia na chloroaceton o stężeniu 18 mg/m³ pojawia się natychmiastowe podrażnienie oczu, któremu towarzyszy silne łzawienie oraz uczucie oparzenia skóry.

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

Nie obserwowano u ludzi przypadków zatrucia przewlekłego chloroacetonem (Documentation... 1996; *Sargent* i in. 1986).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dane dotyczące skutków ostrego narażenia zwierząt na chloroaceton pochodzą z eksperymentów wykonanych przez *Sargenta* i in. (1986). Wartości dawek i stężeń letalnych podano w tabeli 1. W opublikowanej w 1986 r. pracy *Sargenta* i in. opisano toksyczność ostrą chloroacetonu u myszy, szczurów i królików. Po doustnym podaniu samcom i samicom myszy i szczura chloroacetonu w dawkach: 50; 71; 100; 140 i 200 mg/kg obserwowano: ataksję, piloerekcję, apatię oraz wyczerpanie.

U szczurów pojawiła się także śluzowa wydzielina z nosa zabarwiona jasnoczerwoną krwią, jak również nastąpiło zmniejszenie aktywności ruchowej. Objawy te obserwowano po każdej z zastosowanych dawek. Inhalacyjne narażenie szczurów na chloroaceton o stężeniu 28 000 mg/m³ spowodowało śmierć wszystkich zwierząt. Skutki ostrego narażenia zwierząt na chloroaceton przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 1.

Wartości stężeń i dawek letalnych chloroacetonu

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³	Wartość LD ₅₀ , mg/kg	Czas obserwacji
Myszy	<i>per os</i>		127	14 dni
Myszy	dootrzewnowo		92	
Szczury	<i>per os</i>		113	2 dni
Szczury	<i>per os</i>		100	14 dni
Szczury	dootrzewnowo		80	14 dni
Szczury	inhalacyjnie	996/1 h		
Królik	skóra		141	14 dni
Szczury	inhalacyjnie	28 000/LC ₁₀₀		55 min

Chloroaceton wywiera działanie drażniące w warunkach narażenia dermalnego. Wchłania się przez nieuszkodzoną skórę i wywołuje efekt śmiertelny u królików w ciągu 24 h od naniesienia. Wartość medialnej dawki śmiertelnej dla królików po naniesieniu chloroacetonu na skórę wynosi 141 mg/kg. Wśród toksycznych objawów, które pojawiają się w ciągu 24 h, należy wymienić: ataksję, objawy ogólnego wyczerpania, biegunkę, zmniejszenie aktywności ruchowej oraz wodnisty wyciek z nosa. Na skórze obserwowano rumień i obrzęk, a po 7 dniach pojawiły się strupy i obszary martwicy (*Sargent* i in. 1986).

Chloroaceton wywiera bardzo silne działanie drażniące na spojówki oczu. Nawet niewielka ilość tego związku po przedostaniu się do oka może spowodować jego trwale uszkodzenie. Natychmiastowe przemycie oczu wodą nie zmniejsza szkodliwego działania chloroacetonu (*Sargent* i in. 1986).

Na podstawie kryteriów klasyfikacji siły ostrego działania toksycznego przyjętych w Unii Europejskiej (Annex... 1993), chloroaceton zaliczono do związków toksycznych.

Tabela 2.**Skutki ostrego narażenia zwierząt na chloroaceton (Sargent i in. 1986)**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Stężenie, mg/m ³ lub dawka, mg/kg	Objawy działania toksycznego
Myszy: – samce – samice	<i>per os</i>	50; 71; 100; 140; 200	ataksja, piloerekcja, apatia, wyczerpanie
Szczury: – samce – samice	<i>per os</i>	50; 71; 100; 140, 200	ataksja, apatia, wyczerpanie, piloerekcja, śluzowa wydzielina z nosa zabarwiona jasnoczerwoną krwią, zmniejszenie aktywności ruchowej
Szczury	inhalacyjnie	28 000	silne łzawienie i ślinotok, śmierć wszystkich zwierząt w ciągu 55 min narażenia
Królik	skóra	100% chloroaceton	śmierć wszystkich zwierząt
Królik	skóra	50; 100; 200; 400	po 24 h: ataksja, objawy ogólnego wyczerpania, apatia, biegunka, na skórze rumień i obrzęk, a po 7 dniach strupy i martwica skóry; na skórze rumień i obrzęk; po 7 dniach strupy i martwica skóry

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat toksyczności przewlekłej chloroacetonu u zwierząt doświadczalnych.

DZIAŁANIE MUTAGENNE, RAKOTWÓRCZE, EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPLYW NA ROZRODCZOŚĆ**Działanie mutagenne i genotoksyczne**

Aktywność mutagenną chloroacetonu badano za pomocą kilku testów. Używając różnych szczepów bakterii *Salmonella typhimurium*, nie wykazano wzrostu częstości rewersji mutacji zarówno wówczas, gdy stosowano aktywację metaboliczną, jak i wówczas, gdy jej nie stosowano. W teście z *Escherichia coli* ujawniono 50-procentowe zahamowanie wzrostu bakterii, lecz nie stwierdzono zahamowania procesu podziału komórki. W innym teście z użyciem *E. coli* Sd-4 stwierdzono, że chloroaceton powoduje wzrost częstości mutacji szczepu streptomycyno niezależnego. Chloroaceton powodował wzrost częstości mutacji letalnych związanych z płcią u much *Drosophila melanogaster* (Sargent i in. 1986). Wyniki te świadczą, że chloroaceton należy traktować jako związek, który może wykazywać działanie mutagenne.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Ujawniono, że w procesie indukcji nowotworów skóry u myszy chloroaceton działa jak inicjator procesu. W doświadczeniu rolę promotora pełnił olej krotonowy nanoszony na skórę zwierząt po narażeniu na chloroaceton (Searle 1966).

Kancerogenność chloroacetonu badano również w innym doświadczeniu. Myszom podawano *per os* chloroaceton trzy razy w tygodniu przez dwa tygodnie w łącznej dawce 150 mg/kg. Dwa tygodnie później trzy razy w tygodniu przez dwadzieścia tygodni zwierzęta otrzymywały 1 µg estrów forbolu w 0,2 ml acetonu na skórę. W grupie czterdziestu narażanych w powyższy sposób myszy nie stwierdzono żadnego brodawczaka skóry (*Robinson i in.* 1989).

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego chloroacetonu u ludzi. W Polsce związek ten nie został zamieszczony w wykazach czynników rakotwórczych ani prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (DzU 1996, nr 121, poz. 571).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących toksykokinetyki chloroacetonu. Wiadomo, że ulega on wchłanianiu w drogach oddechowych oraz przez nieuszkodzoną skórę. Przez skórę może wchłaniać się w stopniu wystarczającym do wywołania efektu toksycznego, a nawet śmiertelnego (*Sargent i in.* 1986).

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o rozmieszczeniu chloroacetonu w organizmie ludzi lub zwierząt.

Metabolizm

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o metabolizmie chloroacetonu.

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o wydalaniu chloroacetonu u ludzi czy zwierząt.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Chloroaceton jest związkiem o właściwościach alkilujących. Przypuszcza się, że chloroaceton działa mutagennie przez tworzenie cyklicznych etenopochodnych adeniny i guaniny w DNA (*Sargent i in.* 1986).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania łącznego chloroacetonu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat wielkości i skutków narażenia inhalacyjnego ludzi na chloroaceton są bardzo ograniczone. W tabeli 3. zestawiono dostępne w piśmiennictwie nieliczne informacje na ten temat.

Tabela 3.

Skutki ostrego działania toksycznego chloroacetonu na ludzi w zależności od wielkości narażenia (Sargent i in. 1986)

Wartość stężenia, mg/m ³	Skutek
2290/10 min	zgon
98	stężenie tolerowane nie dłużej niż 1 min
18	podrażnienie oczu – łzawienie, pieczenie skóry

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce nie ustalono wartości NDS dla chloroacetonu. W USA, w ACGIH (1989) ustalono wartość normatywną chloroacetonu na podstawie jego działania drażniącego na błony śluzowe oczu, górnych dróg oddechowych oraz skórę. Przyjęto wartość 3,8 mg/m³ za wartość stężenia pułapowego ustalonego na podstawie danych pochodzących z pracy Sargent i in. (1986).

Zalecono oznakowanie chloroacetonu literami „Sk”, w związku z udowodnionym wchłanianiem się go przez nieuszkodzoną skórę. W Australii, podobnie jak w USA, obowiązujący normatyw chloroacetonu wynosi 3,8 mg/m³ jako stężenie pułapowe z oznakowaniem związku literą „S”.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Chloroaceton działa silnie drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę. Narażenie na chloroaceton o stężeniu 2290 mg/m³ przez 10 min powoduje zgon, natomiast narażenie na związek o stężeniu 98 mg/m³ jest tolerowane nie dłużej niż 1 min. Natychmiastowe podrażnienie oczu, któremu towarzyszyło silne łzawienie oraz uczucie oparzenia skór, obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 18 mg/m³. Biorąc pod uwagę powyższe dane, zaproponowano, aby wartość NDSP dla chloroacetonu wynosiła 4 mg/m³.

Konieczne jest również oznakowanie chloroacetonu literami „Sk”, co oznacza, że substancja wchłania się przez skórę oraz literą „I” oznaczającą substancję o działaniu drażniącym.

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

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki oraz badanie laryngologiczne.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki oraz badanie laryngologiczne. Badanie dermatologiczne w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki oraz badanie laryngologiczne. Badanie dermatologiczne w zależności od wskazań.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, skóra i spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Suche, przerostowe i zanikowe nieżyty górnych dróg oddechowych, stany zapalne skóry, przewlekłe zapalenie spojówek oraz przewlekłe zapalenia oskrzeli.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

- Documentation of the threshold limit values (1966) Conference of Governmental Industrial Hygienists. Ed. 6. Cincinnati, ACGIH.
- Guide to occupational exposure value (1996) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH.
- Annex IV to Commission Directive 93/21/EEC 27.04.1993 r. (1993) Official Journal of the European Communities no L110A, vol. 36,4/05/9.
- CHEMINFO (November, 1997) Chemical Information Data-Bank on CD-ROM. Canadian Centre for Occupational Health and Safety.
- Dziennik Ustaw RP z dnia 11.10.1996 r., nr 121, poz. 571.
- INCHEM (1998), (komputerowa baza danych).
- Merrich B.A.* i in. (1987) Chemical reactivity, cytotoxicity and mutagenicity of chloropropanones. *Toxicol. Appl. Pharm.* 91, 46-54.
- Robinson N.* i in. (1989) Carcinogenic activity associated with halogenated acetones and acroleins in the mouse skin assay. *Cancer Lett.* 48, 197-203.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (July 1997) Chem-Bank on CD-ROM.
- Sargent E.V.* i in. (1986) Hazard evaluation of monochloroacetane. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J* 47, 375-378.
- Searle C.E.* (1966) Tumor initiatory activity of surce chloronitobenzenes and other compounds. *Cancer Res.* 26, 12.

ŚLAWOMIR CZERCZAK, GRAŻYNA LEBRECHT

Chloroacetone

A b s t r a c t

Chloroacetone is a colorless to amber liquid with a pungent odor. Chloroacetone has been used in the manufacture of couplers for color photography; as a photosensitizer for polyester/vinyl polymerization; as a fungicide/bactericide; and as an intermediate in the production of perfume, antioxidants, and pharmaceuticals.

The acute toxicity of chloroacetone for laboratory animals is high by all routes of administration. The subcutaneous LD50 for the rabbit is 141 mg/kg, and the oral LD50 for the rat is 100 mg/kg.

The liquid and vapor phases of chloroacetone are irritating to the eyes, skin and mucous membranes. A concentration of 2290 mg/m³ was found to be lethal for human after 10 minutes, and 98 mg/m³ was intolerable after 1 minute of exposure. Odor was not considered adequate for warning; the first effect experienced was lacrimation (at approximately 18 mg/m³) followed by irritation of the upper respiratory tract and a burning sensation on exposed skin.

Based on the human exposure data of an acute irritation study, we established 4 mg/m³ as the ceiling value for chloroacetone. This value should minimize adverse lacrimation and irritation of the skin and the respiratory tract. Because chloroacetone has been shown to penetrate the skin in amounts sufficient to induce systemic toxicity, a skin notation is considered appropriate. According to the irritant effect of chloroacetone we suggest an additional determination with the letter I.

In setting the MAC value, the results of an acute irritation study were considered. According to the above data, the ceiling value for chloroacetone was established at 4 mg/m³.