

dr RENATA SOĆKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Tetrametylosukcynonitryl

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 2,6 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13. 10.2010

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.12.2010

Słowa kluczowe: tetrametylosukcynonitryl, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie, środowisko pracy.

Keywords: tetramethylsuccinonitrile, occupational exposure, maximum admissible concentration, working environment.

Tetrametylosukcynonitryl (TMSN) jest ciałem stałym występującym w postaci białych kryształów. Związek stanowi produkt uboczny reakcji polimeryzacji w tonerach fotokopiarek oraz jest uwalniany podczas produkcji pianek winylowych. Substancja znajduje się na liście priorytetowej SCOEL do opracowania i ustalenia wartości OEL.

Tetrametylosukcynonitryl w warunkach narażenia zawodowego wchłania się do organizmu drogą inhalacyjną i przez skórę. Głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego ludzi na tetrametylosukcynonitryl są takie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak: bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, drgawki i utrata przytomności. Populację osób narażonych na tetrametylosukcynonitryl stanowią pracownicy zatrudnieni przy produkcji pianek winylowych oraz osoby obsługujące fotokopiarki.

Tetrametylosukcynonitryl nie został zaklasyfikowany urzędowo. Związek charakteryzuje się wysoką toksycznością ostrą po narażeniu inhalacyjnym i drogą pokarmową. U zwierząt narażonych na tetrametylosukcynonitryl obserwowano drgawki i utratę przytomności z powodu niedotlenienia, a następnie padnięcia zwierząt.

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących działania mutagennego, rakotwórczego, embriotoksycznego oraz wpływu na rozrodczość tetrametylosukcynonitrylu. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego związku.

¹ Propozycja wartości NDS tetrametylosukcynonitrylu została w 2010 r. przedłożona ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 80) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

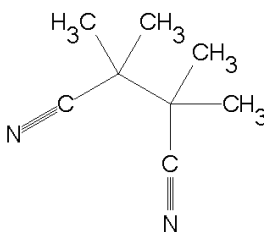
Opierając się na danych doświadczalnych (narażenie 90-dniowe) przeprowadzonych na zwierzętach (psy), a dotyczących działania układowego tetrametylosukcynonitrylu, proponuje się przyjęcie stężenia 2,6 mg/m³ tetrametylosukcynonitrylu za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) związku. Ze względu na wchłanianie się substancji przez skórę substancję oznakowano literami „Sk”. Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed ujemnymi skutkami układowymi związku. Nie ma podstaw merytorycznych do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) tetrametylosukcynonitrylu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka tetrametylosukcynonitrylu (TMSN), (ACGIH 2009; HSDB 2009):

- | | |
|---------------------|---|
| – nazwa chemiczna | tetrametylosukcynonitryl |
| – wzór sumaryczny | C ₈ H ₁₂ N ₂ |
| – wzór strukturalny | |



- | | |
|-----------------------|---|
| – nazwa chemiczna CAS | tetrametylosukcynonitryl |
| – numer CAS | 3333-52-6 |
| – synonimy: | TMSN; 2,2,3,3-tetrametylosukcynonitryl; tetrametylobutanodinitryl; dinitryl kwasu tetrametylobursztynowego. |

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne tetrametylosukcynonitrylu (TMSN), (ACGIH 2009; HSDB 2009):

- | | |
|----------------------------|--|
| – postać | białe kryształy, bez zapachu |
| – masa cząsteczkowa | 136,2 |
| – temperatura topnienia | 170,5 °C (sublimuje) |
| – prężność pary | 1,15 · 10 ⁻³ mmHg w temp. 25 °C |
| – gęstość właściwa | 1,07 g/cm ³ w temp. 20 °C |
| – stała Henry'ego | 5,2 · 10 ⁻⁹ atm-cu m/mol w temp. 25 °C |
| – palność | prawdopodobnie jest łatwopalny |
| – stabilność i reaktywność | może polimeryzować w obecności metali i związków metali; reakcje nitryli z silnymi utleniaczami i kwasami przebiegają gwałtownie. Połączenie nitryli z takimi innymi czynnikami utleniającymi, jak: nadtlarki i epoksydy, prowadzi do powstania cyjanowodoru; w kontakcie z silnymi utleniaczami stwarza zagrożenie wybuchem |
| – rozkład | nitryle są hydrolizowane, zarówno w środowisku wodnym, jak i stałym do kwasów karboksylowych lub ich |

- rozpuszczalność w wodzie
 - rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach
 - współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, cieśn. 1013 hPa):
- soli; reakcje te są generowane przez podwyższoną temperaturę; nadtlenki przekształcają nityle do amidów
nie rozpuszcza się
- rozpuszcza się w etanolu, w gorącym alkoholu
- 1 ppm \approx 5,56 mg/m³, 1 mg/m³ \approx 0,180 ppm.

Tetrametylosukcynonitryl nie jest zaklasyfikowany urzędowo, nie jest zamieszczony w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwane rozporządzeniem GHS), (Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r. (L 353).

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

Tetrametylosukcynonitryl (TMSN) stanowi produkt uboczny reakcji polimeryzacji w tonerach fotokopiarek oraz jest uwalniany podczas produkcji pianek winylowych. W Europie związek ten jest produkowany przez firmę belgijską. Populację osób narażonych na tetrametylosukcynonitryl stanowią pracownicy zatrudnieni przy produkcji pianek winylowych oraz osoby obsługujące fotokopiarki (ACGIH 2009; *Spolyar* 1948; *Reinl* 1957; *Harger, Hulpieu* 1949).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego ludzi na tetrametylosukcynonitryl (TMSN) są takie objawy, jak: bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, drgawki i utrata przytomności.

U kilkunastu osób zatrudnionych w zakładach tworzyw sztucznych przy produkcji chloru poliwinylu (podczas produkcji uwalniał się TMSN) występowały bóle głowy i nudności (*Mastromatteo* 1964).

W piśmiennictwie opisano pięć przykładów przypadkowego ostrego zatrucia zawodowego tetrametylosukcynonitrylem. Osoby narażone uskarżały się na: częste bóle głowy, ślinotok, zaburzenia odczuwania smaku, nudności i wymioty. Ponadto u osób tych występowały napady drgawek i utrata przytomności. Wartości stężeń tetrametylosukcynonitrylu w środowisku pracy nie zostały podane (Health... 2002).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat badań toksyczności przewlekłej tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na tetrametylosukcynonitryl (TMSN).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1. Tetrametylosukcynonitryl charakteryzuje się dużą toksycznością ostrą po narażeniu inhalacyjnym i drogą pokarmową. Dla szczura wartość DL_{50} tego związku po podaniu drogą dożołądkową wynosi 30 mg/kg m.c. (*Reinl* 1957), a dla świnki morskiej $17,5 \div 25$ mg/kg m.c. (*Reinl* 1957).

W przypadku narażenia drogą dootrzewnową wartość DL_{50} dla szczura wynosi 17,5 mg/kg m.c. (*Reinl* 1957), a po narażeniu podskórnym – 30 mg/kg m.c. Wartość DL_{50} po podaniu podskórnym świnkom morskim ustalono na poziomie 23 mg/kg m.c. (*Harger, Hulpieu* 1949).

W wyniku narażenia szczurów na tetrametylosukcynonitryl drogą inhalacyjną przez 4 h wartość CL_{50} związku oszacowano na poziomie 235 mg/m³ (NIOSH 1978).

Tetrametylosukcynonitryl jest czynnikiem drgawkotwórczym u gryzoni (*Doherty, Smith* 1982; *Harger, Hulpieu* 1949). Narażenie szczurów na tetrametylosukcynonitryl o stężeniu 333,6 mg/m³ (60 ppm) przez 2 ÷ 3 h lub narażenie szczurów na związek o stężeniu 33,36 mg/m³ (6 ppm) przez 30 h spowodowało padnięcie zwierząt (*Spolyar* 1948; *Harger, Hulpieu* 1949).

U zwierząt narażanych na tetrametylosukcynonitryl gwałtownie pojawiały się drgawki i następnie utrata przytomności (wielkości stężeń nie podano), a w ciągu 1 ÷ 5 min po wystąpieniu pierwszych drgawek zwierzęta padały (*Harger, Hulpieu* 1949).

Narażanie myszy na tetrametylosukcynonitryl o stężeniu 158 mg/m³ (28 ppm) przez około 3 h oraz o stężeniu 125 mg/m³ (22 ppm) przez 3,5 h spowodowało padnięcie wszystkich zwierząt (*Reinl* 1957).

U szczurów narażanych drogą pokarmową na dawkę 27 mg/kg m.c. tetrametylosukcynonitrylu lub drogą dootrzewnową na dawkę 17,5 mg/kg m.c. obserwowano spadek aktywności ruchowej oraz drgawki. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono u zwierząt obecność czopów zatorowych w płucach (RTECS 2009).

U myszy narażanych drogą dootrzewnową na dawkę 17,71 mg/kg m.c. tetrametylosukcynonitrylu wystąpiły drgawki (*Journal...* 1982).

Tabela 1.

Wartości CL_{50} i DL_{50} tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) u zwierząt doświadczalnych

Gatunek Zwierząt	Droga podania	CL_{50} lub DL_{50}	Piśmiennictwo
Mysz	inhalacyjna	LC_{100} : 125 mg/m ³ (22 ppm) /3,5 h LC_{100} : 158 mg/m ³ (28 ppm) /3 h	<i>Reinl</i> 1957
Szczur	inhalacyjna	235 mg/m ³	NIOSH 1978
Szczur	pokarmowa	30 mg/kg m.c.	<i>Reinl</i> 1957
Świnka morska	pokarmowa	17,5 ÷ 25 mg/kg m.c.	<i>Reinl</i> 1957
Mysz	dootrzewnowa	17,7 mg/kg m.c.	<i>Journal...</i> 1982
Szczur	dootrzewnowa	17,5 mg/kg	<i>Reinl</i> 1957
Królik	dożylnie	20 mg/kg m.c.	Federation... 1949
Szczur	podskórna	30 mg/kg m.c.	<i>Reinl</i> 1957
Świnka morska	podskórna	23 mg/kg m.c.	<i>Harger, Hulpieu</i> 1949

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) w warunkach narażenia przewlekłego zwierząt doświadczalnych.

Toksyczność podprzewlekła

Skutki działania tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) obserwowane u zwierząt doświadczalnych po podawaniu związku drogą pokarmową w warunkach narażenia podprzewlekłego zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki obserwowane u zwierząt doświadczalnych po podawaniu tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) drogą pokarmową w warunkach narażenia podprzewlekłego

Gatunek, szczep, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna, mg/kg m.c./dzień	Procedura badania	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley albinotyczne, samce, 15/grupę	0 0,001; 0,01; 0,1; 0,3; 1,0	90 dni sondą dożołądkowo	istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek, uszkodzenia nerek (zielonkawo zabarwione nerki) i ostra niewydolność kanalików nerkowych, tzw. zespół nerczycowy – po dawce 1,0 mg/kg/dzień; istotnego statystycznie wzrostu bezwzględnej i względnej masy nerek oraz zielonkawo zabarwionych nerek nie obserwowano po dawce 0,3 mg/kg/dzień i dawkach mniejszych; niewielkiego stopnia uszkodzenie miększu nerek – po dawkach 0,3 i 0,1 mg/kg/dzień NOAEL = 0,01 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas</i> 1986
Szczury Sprague-Dawley, albinotyczne samce i samice, 15/grupę	samce: 0, 1,0; 3,0; 10,0	90 dni sondą dożołądkowo	istotne zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie poziomu glukozy we krwi po dawce 10 mg/kg/dzień; istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby po dawkach 3 i 10 mg/kg/dzień; istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek oraz zielonkawo zabarwione nerki bez względu na dawkę; zwyrodnienia kanalików krętych proksymalnych i kanalików krętych dystalnych oraz cechy zwyrodnienia kropelkowo-szklistego w kanalikach bez względu na wielkość dawki; powiększenie hepatocytów, wzrost liczby ziarnistości kwaso- i zasadochłonnych po dawce 10 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas</i> 1986

cd. tab.2.

Gatunek, szczep, płeć, liczebność grup	Dawka dzienna, mg/kg m.c./dzień	Procedura badania	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, albinotyczne samce, 15/grupę	0; 1,0; 3,0; 10,0	90 dni, sondą dożołądkowo	istotne zmniejszenie masy ciała po dawce 3 i 10 mg/kg/dzień; zmniejszenie poziomu glukozy we krwi po dawce 10 mg/kg/dzień; istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby po dawce 10 mg/kg/dzień; zielonkawy zabarwione nerki bez względu na wielkość dawki; powiększenie hepatocytów, wzrost liczby bazofilii i eozynofilii po dawce 10 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas</i> 1986
Szczury Sprague-Dawley, albinotyczne samce, 50 sztuk	0; 0,75; 3,75; 7,5	90 dni, z wodą do picia	istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek po dawce 7,5 mg/kg/dzień; zwyrodnienia kanalików nerkowych bez względu na wielkość dawki	<i>Johannsen, Levinskas</i> 1986
Szczury Sprague-Dawley, albinotyczne samce, 50 sztuk	0; 0,3	90 dni, sondą dożołądkowo	po 14 i 21 dniach od narażenia nie stwierdzono zmian w nerkach	<i>Johannsen, Levinskas</i> 1986
Psy rasy beagle, 8 sztuk (4 samice i 4 samce)	0, 0,3 1,0 3,0	zwierzęta zabijano po 4, 7, 14 i 21 dniach od ostatniego narażenia 90 dni, kapsułki żelatynowe	istotny statystycznie wzrost względnej masy wątroby po dawce 3,0 mg/kg/dzień (u 3 samic i 1 samca); wzrost masy wątroby wynikał ze zmniejszonej masy ciała tych zwierząt; nieistotne statystycznie zmniejszenie masy ciała u samic po dawce 1,0 i 3,0 mg/kg/dzień NOAEL = 3 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas</i> 1986

Szczury szczepu Sprague-Dawley otrzymywały tetrametylosukcynonitryl w roztworze oleju kukurydzianego drogą dożołądkową przez 90 dni. W pierwszej serii badań 15 samców i 15 samic szczurów otrzymywało tetrametylosukcynonitryl w dawkach: 0; 1; 3 lub 10 mg/kg m.c. Istotne zmniejszenie masy ciała obserwowano u samców otrzymujących dawkę 10 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu oraz u samic po dawce 3 mg/kg/dzień związku. Nie obserwowano wpływu narażenia na tetrametylosukcynonitryl na: przeżycie i zachowanie zwierząt, ilość spożytego pokarmu, parametry hematologiczne krwi oraz ilość wydalanego moczu. U zwierząt narażanych na dawkę 10 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu stwierdzono zmniejszenie poziomu glukozy we krwi. Nie stwierdzono istotnego wzrostu poziomów cyjanku i tiocyjanianu we krwi w zależności od podawanej dawki. Istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby obserwowano u zwierząt otrzymujących dawkę 10 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu (u obu płci) oraz dawkę 3 mg/kg związku (u samców). Istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek obserwowano u wszystkich narażanych samców bez względu na wielkość dawki, a zielonkawe zabarwienie nerek wystąpiło u wszystkich narażanych zwierząt obu płci. W badaniu mikroskopowym narządów narażanych zwierząt stwierdzono zmiany w nerkach, które wystąpiły u

wszystkich samców bez względu na wielkość dawki. Zmiany w nerkach sprowadzały się do zwyrodnienia kanalików krętych proksymalnych i kanalików krętych dystalnych. Wykazano również cechy zwyrodnienia kropelkowo-szklistego w kanalikach. Nie stwierdzono martwicy ani stanu zapalnego pomimo występowania komórek w fazie regeneracji w nabłonku wyściełającym kanalki. W badaniu mikroskopowym stwierdzono również zmiany w wątrobie u zwierząt obu płci narażanych na dawkę 10 mg/kg tetrametylosukcynonitrylu. Zmiany polegały na powiększeniu hepatocytów. Cytoplazma hepatocytów zawierała nagromadzenie ziarnistości kwaso- i zasadochłonnych (Johannsen, Levinskas 1986).

W drugiej serii badań samce szczurów szczepu Sprague-Dawley (po 15 zwierząt w grupie) otrzymywały sondą do żołądka tetrametylosukcynonitryl w dawkach: 0; 0,001; 0,01; 0,1; 0,3 lub 1,0 mg /kg/dzień przez 90 dni. Nie obserwowano wpływu narażenia na: przeżycie zwierząt, ich wzrost, zachowanie oraz inne badane parametry. Istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek występował po dawce 1,0 mg/kg tetrametylosukcynonitrylu. W badaniu mikroskopowym stwierdzono zielonkawe zabarwienie nerek, podobnie jak w pierwszej serii badań. Dawki 0,3 mg/kg/dzień i mniejsze tetrametylosukcynonitrylu nie wpływały na masę nerek i nie powodowały ich zielonkawego zabarwienia. Jednak w badaniu mikroskopowym stwierdzono zmiany w nerkach u wszystkich zwierząt narażanych na tetrametylosukcynonitryl również po dawkach mniejszych: 0,3 lub 0,1 mg/kg/dzień. Uszkodzenie mięszu nerek i ostrą niewydolność kanalików nerkowych – tzw. zespół nerczycowy, obserwowano głównie u zwierząt narażanych na większe dawki tetrametylosukcynonitrylu. W badaniu tym za wartość NOAEL przyjęto dawkę 0,01 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu.

Ponadto przeprowadzono badania grupy samców szczurów szczepu Sprague-Dawley (50 zwierząt), które przez 90 dni otrzymywały dożołądkowo dawkę 0,3 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu. Po zakończeniu okresu narażania zwierzęta zabijano w różnym czasie: po 4, 7, 14 lub 21 dniach od ostatniego narażenia w celu przeprowadzenia badań histologicznych i mikroskopowych narządów wewnętrznych. U zwierząt, u których okres po zakończeniu narażania trwał 14 lub 21 dni, nie stwierdzono uszkodzeń nerek. Świadczy to o odwracalnym charakterze tych zmian (Johannsen, Levinskas 1986).

Samce szczurów szczepu Sprague-Dawley (grupy liczące po 15 samców) otrzymywały dawki: 0,75; 3,75 lub 7,5 mg/kg m.c. (1; 5 lub 10 ppm) tetrametylosukcynonitrylu w wodzie pitnej przez 90 dni. U szczurów narażanych na dawkę 7,5 mg/kg tetrametylosukcynonitrylu nie obserwowano: żadnych zaburzeń behawioralnych, padnięć zwierząt, zmian masy ciała, ilości pobieranego pokarmu. Analiza morfologiczna i biochemiczna krwi oraz moczu również nie wykazały różnic między wynikami uzyskanymi od zwierząt narażanych i kontrolnych. Badaniem sekcyjnym stwierdzono jedynie u tych szczurów statystycznie istotny wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek.

Statystycznie nieistotny wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek wystąpił u szczurów otrzymujących dawkę 3,75 mg/kg tetrametylosukcynonitrylu, natomiast dawka 0,75 mg/kg związku nie wpływała na masę nerek. W przypadku innych narządów nie obserwowano wpływu narażenia na ich masę. W badaniu mikroskopowym wykazano, że obserwowane zmiany sprowadzały się jedynie do nerek wszystkich narażanych zwierząt, bez względu na wielkość dawki. Morfologiczne uszkodzenia były podobne do stwierdzanych u samców szczura otrzymujących tetrametylosukcynonitryl sondą do żołądka. Histologiczne zmiany charakteryzowały się zmianami zwyrodnieniowymi kanalików nerkowych (Johannsen, Levinskas 1986).

Ośmiu psom rasy beagle (4 samicom i 4 samcom) podawano przez 90 dni w kapsułkach żelatynowych tetrametylosukcynonitryl w dawkach: 0; 0,3; 1,0 lub 3,0 mg/kg/dzień. Pod koniec okresu narażenia u zwierząt przeprowadzono analizę krwi i moczu. Badano: całkowitą liczbę czerwonych i białych krwinek, hematokryt, hemoglobinę i zróżnicowanie leukocytów. We krwi oznacza-

no: poziom glukozy w surowicy, aktywność alkalicznej fosfatazy oraz aktywność transaminazy glutaminianowo-pirogronowej. W moczu natomiast oznaczano: poziom azotu, białka, glukozy i obecność mikroelementów oraz pH i gęstość właściwą moczu.

Poziom cyjanku i tiocyjanianu oznaczano we krwi psów otrzymujących największą dawkę tetrametylosukcynonitrylu w 84. dniu testu. Pod koniec badań wszystkie zwierzęta zabijano w celu przeprowadzenia oceny histopatologicznej narządów wewnętrznych. Ważono takie narządy, jak: gonady, mózg, serce, nerki, wątrobę, przysadkę mózgową, śledzionę i tarczycę, a następnie pod mikroskopem oceniano zmiany w tkankach.

U zwierząt narażanych nawet na największą zastosowaną dawkę (3 mg/kg/dzień) tetrametylosukcynonitrylu nie obserwowano żadnych zaburzeń behawioralnych. Wszystkie zwierzęta przeżyły doświadczenie. Masa ciała zwierząt była nieistotnie statystycznie, zmniejszona jedynie u samic otrzymujących dawki 1 lub 3 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu. Poziom tiocyjanianu we krwi psów narażonych na dawkę 3 mg/kg/dzień związku był niewiele wyższy od wartości kontrolnych po 84 dniach narażania. Stężenie cyjanku we krwi narażanych zwierząt było porównywalne z wartościami kontrolnymi. Pozostałe parametry biochemiczne i morfologiczne krwi oraz wyniki analizy moczu nie różniły się od odpowiednich wartości u zwierząt z grupy kontrolnej. Badaniem sekcyjnym stwierdzono u 4 (3 samice i 1 samiec) z 8 badanych psów statystycznie istotny wzrost względnej masy wątroby (3 mg/kg/dzień). Statystycznie istotny wzrost masy względnej wątroby wynikał ze zmniejszonej masy ciała tych zwierząt. W badaniu mikroskopowym nie wykazano zmian w wątrobie i nerkach narażanych zwierząt (*Johannsen, Levinskas* 1986).

W badaniu tym za wartość NOAEL przyjęto dawkę 3 mg/kg/dzień tetrametylosukcynonitrylu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Aktywność mutagenną tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) badano na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 97, TA 98, TA 100 i TA 102 z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub myszy. Po żadnych z zastosowanych w badaniach stężeniach, wynoszących od 100 do 5000 µg/płytkę, nie stwierdzono mutagennego działania tetrametylosukcynonitrylu (*Ishiwata* i in. 1987). Dalsze badania przeprowadzone przez *Zeigera* i in. (1988) również na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535 i TA 1537 potwierdziły powyższy ujemny wynik. W badaniach zwierzęta narażono na tetrametylosukcynonitryl o stężeniach 100 ÷ 10 000 µg/ płytkę.

Działanie rakotwórcze

Wiodące organizacje międzynarodowe nie klasyfikują tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) pod względem działania rakotwórczego. W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących działania rakotwórczego tego związku.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących działania embriotoksycznego tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) oraz jego wpływu na rozrodczość.

Doherty i in. (1983) badali działanie teratogenne tetrametylosukcynonitrylu u chomików. Ciężarnym chomikom (od 3 do 20 sztuk w grupie) podano jednorazowo drogą dootrzewnową związek w dawkach: od 5 do 20 mg/kg m.c. ($0,036 \div 0,147$ mmol/kg) w 8. dniu ciąży. Płody badano w 11. dniu ciąży. Po żadnej z zastosowanych dawek nie obserwowano działania teratogenne-go związku. Dawka 20 mg/kg m.c. tetrametylosukcynonitrylu wywołała objawy zatrucia u matek. Zniekształcenia płodów (niewykształcenie kości czaszki i karłowatość płodów) występowały bardzo rzadko, a ich częstotliwość nie odbiegała od stwierdzonej u zwierząt z grupy kontrolnej.

Masa ciała matek ciężarnych między 8. a 11. dniem ciąży nie różniła się od masy ciała zwierząt w grupie kontrolnej, chociaż u 20% chomików otrzymujących dawkę 10 mg/kg m.c. tetrametylosukcynonitrylu i u 100% chomików otrzymujących dawkę 20 mg/kg m.c. wystąpiły takie objawy zatrucia, jak: drgawki kloniczno-toniczne i nadreaktywność na bodźce zewnętrzne. Objawy te ukazały się między 5 a 10 min po narażeniu i trwały około 1 h. W tym czasie stwierdzono 37% przypadków padnięć w grupie zwierząt narażanych na dawkę 20 mg/kg m.c. tetrametylosukcynonitrylu. W późniejszym okresie badań nie notowano przypadków padnięć zwierząt. U kilku zwierząt narażanych na dawkę 20 mg/kg m.c. tetrametylosukcynonitrylu obserwowano również zmniejszenie temperatury ciała o 3,8 °C.

Tetrametylosukcynonitryl nie wykazywał działania teratogenne-go w badaniach na chomikach, nawet po podaniu dawek wywołujących objawy zatrucia u matek.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Tetrametylosukcynonitryl (TMSN) wchłania się do organizmu drogą oddechową, przez skórę i po spożyciu (IPCS 1999). W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych ilościowych na temat wchłaniania i rozmieszczenia tetrametylosukcynonitrylu w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano metabolizmu i wydalania tetrametylosukcynonitrylu (TMSN).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano mechanizmu odpowiedzialnego za obserwowaną toksyczność tetrametylosukcynonitrylu (TMSN).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących działania łącznego tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależności skutków toksycznych obserwowanych u narażanych zwierząt od wielkości narażenia na tetrametylosukcynonitryl (TMSN) zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3.

Zależności skutków narażenia zwierząt doświadczalnych od wielkości stężeń tetrametylosukcynonitrylu (TMSN)

Gatunek, liczebność grup	Dawka dzienna, mg/kg m.c./dzień	Procedura badania	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley albinotyczne, samce, 15/grupę	0; 0,001; 0,01; 0,1; 0,3; 1,0	90 dni sondą dożołądkowo	istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek, zielonkawe zabarwienie nerek i ostra niewydolność kanalików nerkowych, tzw. zespół nerczycowy po dawce 1,0 mg/kg/dzień; istotnego statystycznie wzrostu bezwzględnej i względnej masy nerek oraz zielonkawo zabarwionych nerek nie obserwowano po dawce 0,3 mg/kg/dzień i dawkach mniejszych; niewielkiego stopnia uszkodzenie mięszu nerek po dawkach 0,3 i 0,1 mg/kg/dzień NOAEL = 0,01 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas 1986</i>
Szczury Sprague-Dawley, albinotyczne samce i samice, 15/grupę	samce: 0, 1,0; 3,0; 10,0	90 dni sondą dożołądkowo	istotne zmniejszenie masy ciała i poziomu glukozy we krwi po dawce 10 mg/kg/dzień; istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby po dawkach 3 i 10 mg/kg/dzień; istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek oraz zielonkawo zabarwione nerki bez względu na wielkość dawki; zwyrodnienia kanalików krętych proksymalnych i kanalików krętych dystalnych oraz cechy zwyrodnienia kropelkowo-szklistego w kanalikach bez względu na wielkość dawki; powiększenie hepatocytów, wzrost liczby ziarnistości kwaso- i zasadochłonnych po dawce 10 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas 1986</i>
	samice: 0; 1,0; 3,0; 10,0	90 dni sondą dożołądkowo	istotne zmniejszenie masy ciała po dawce 3 i 10 mg/kg/dzień; zmniejszenie poziomu glukozy we krwi po dawce 10 mg/kg/dzień; istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby po dawce 10 mg/kg/dzień; zielonkawo zabarwione nerki bez względu na wielkość dawki; powiększenie hepatocytów i wzrost liczby ziarnistości kwaso- i zasadochłonnych po dawce 10 mg/kg/dzień	

cd. tab. 3.

Gatunek, liczebność grup	Dawka dzienna, mg/kg m.c./dzień	Procedura badania	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, albinotyczne samce, 15/grupę	0; 0,75; 3,75; 7,5	90 dni, z wodą do picia	istotny statystycznie wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek po dawce 7,5 mg/kg/dzień; zwyrodnienia kanalików nerkowych bez względu na wielkość dawki	<i>Johannsen, Levinskas 1986</i>
Psy rasy beagle, 8 sztuk (4 samice i 4 samce)	0; 0,3; 1,0; 3,0	90 dni, kapsułki żelatynowe	istotny statystycznie wzrost względnej masy wątroby po dawce 3,0 mg/kg/dzień (u 3 samic i 1 samca); wzrost masy wątroby wynikał ze zmniejszonej masy ciała tych zwierząt; nieistotne statystycznie zmniejszenie masy ciała u samic po dawce 1,0 i 3,0 mg/kg/dzień NOAEL = 3,0 mg/kg/dzień	<i>Johannsen, Levinskas 1986</i>

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORĄZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 4. Wartości te ustalono na tym samym poziomie i mieszczą się one w zakresie $2,8 \div 3,0 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm). W Polsce i w Unii Europejskiej dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tetrametylosukcynonitrylu. Tetrametylosukcynonitryl znajduje się na liście priorytetowej SCOEL.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych tetrametylosukcynonitrylu (TMSN) ustalone w poszczególnych państwach (RTECS 2009; ACGIH 2009; GESTIS... 2009; DFG 2009)

Państwo/organizacja/institucja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3	Uwagi
Australia (2008)	2,8	–	
Belgia (2002)	2,8	–	Skin
Dania (2002)	3	–	
Finlandia (2005)	3	8,5	Skin
Francja (2006)	3	–	Skin
Holandia (2003)	3	–	Skin
Niemcy (2010)	^a	–	H
Szwajcaria (2009)	3	6	Skin
USA:			
– NIOSH, OSHA	3	–	Skin
– ACGIH (2008)	2,8	–	Skin
UE (związek na liście priorytetowej)	–	–	

Objaśnienia:

^a dane toksykologiczne z badań na ludziach i dane doświadczalne uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające do ustalenia wartości MAK

H – substancja niebezpieczna w wyniku narażenia drogą skórą

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

Eksperci Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH 2009) zalecili przyjęcie stężenia $2,8 \text{ mg/m}^3$ za wartość TLV-TWA TMSN. Wartość ta jest zalecana od 1967 r. Według ekspertów dane w piśmiennictwie są niewystarczające do ustalenia wartości chwilowej (TLV-STEL). Eksperci uważają, że na podstawie danych dotyczących takich innych strukturalnie podobnych związków, jak: sukcynonitryl i adiponitryl, które wchłaniając się przez skórę, powodują padnięcie zwierząt, należy oznakować tetrametylosukcynonitryl literami „Skin” – substancja wchłania się przez skórę.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z dostępnych danych literaturowych wynika, że tetrametylosukcynonitryl (TMSN) wykazuje działanie układowe, głównie na ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę oraz nerki. Na podstawie istniejących danych pochodzących z badań ludzi nie można wyznaczyć wartości NOAEL ani LOAEL.

Wartość NDS wyprowadzono na podstawie badań podprzewlekłych (90-dniowych) przeprowadzonych na psach, którym tetrametylosukcynonitryl podawano w kapsułkach żelatynowych (Johannsen, Levinskas 1986). Wybrano wyniki badań na psach a nie szczurach, ponieważ uwalnianie tetrametylosukcynonitrylu z kapsułek zachodziło stopniowo, a metoda podania badanego związku nie była tak drastyczna, jak w przypadku podawania związku sondą do żołądka, jak to miało miejsce podczas narażenia szczurów. U psów, którym podawano dawkę $3,0 \text{ mg/kg/dzień}$ tetrametylosukcynonitrylu, nie stwierdzono żadnych ujemnych skutków zdrowotnych narażenia. Dawkę $3,0 \text{ mg/kg/dzień}$ przyjęto za wartość NOAEL, która posłużyła do wyliczenia wartości NDS tetrametylosukcynonitrylu.

Tak więc, równoważna dawka tetrametylosukcynonitrylu dla człowieka wchłonięta w okresie 8 h pracy będzie wynosiła:

$$Dc = Dw \cdot Wh / Vh,$$

gdzie:

Wh – masa człowieka = 70 kg,

Vh – objętość powietrza wdychana przez 8 h = 10 m^3 ,

$Dc = 3,0 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 = 21,0 \text{ mg/m}^3$.

Wartość NDS tetrametylosukcynonitrylu obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = Dc / Uf,$$

gdzie: Uf to iloczyn następujących współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (badanie wykonano na psach)
- $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (narażenie psów trwało 90 dni),
- $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru obliczamy wartość NDS tetrametylosukcynonitrylu:

$$\text{NDS} = 21,0 \text{ mg/m}^3 / 8 = 2,6 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie powyższych obliczeń zaproponowano przyjęcie za wartość NDS związku stężenia 2,6 mg/m³ tetrametylosukcynonitrylu. Nie ma podstaw merytorycznych do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) tetrametylosukcynonitrylu. Proponuje się oznakowanie związku literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę. Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed ujemnymi skutkami działania układowego tetrametylosukcynonitrylu, głównie na ośrodkowy układ nerwowy, nerki i wątrobę.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy i nerki.
Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy i nerki. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.
Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na nerki i badanie neurologiczne.
Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe choroby ośrodkowego układu nerwowego oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2009) Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure Indices. Tetramethyl succinonitrile. Cincinnati.

Doherty P.A., Smith R.P., Ferm V.H. (1982) Tetramethyl substitution on succinonitrile confers pentylene-tetrazol – like activity and blocks cyanide release in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 223, 635–641.

Doherty P.A., Smith R.P., Ferm V.H. (1983) Comparison of the teratogenic potential of two aliphatic nitriles in hamsters. Succinonitrile and tetramethyl succinonitrile. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 41–48.

Federation Proceedings, Federation of American Societies for Experimental Biology (1949), (Bethesda, MD) 1–46, 1942–87. v. 8, 205 (FEPR7).

GESTIS International Limit values (2009).

Harger R.N., Hulpieu H.R. (1949) Toxicity of tetramethyl succinonitrile and the antidotal effects of thiosulphate, nitrile, and barbiturates. *Fed. Proc.* 8, 205.

HSDB (2009) [komputerowa baza danych].

Health Council of the Netherlands (2002) Committee on Updating of Occupational Exposure Limits; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits: Tetramethyl succinonitrile (3333-52-6). No. 2000/150SH/041 (March 7). Available from, as of March 8, 2004 [<http://www.gr.nl/pdf.php?ID=333>].

Hecht G., Kimmerle H. (1956/1957) Toxikologische Untersuchungen uber Tetramethylbernsteinsuredinitril. Unpublished investigations (in German). [From Reinl W [1957]. Intoxication in manufacturing of plastics by tetramethyl-succinic acid dinitrile. *Arch. Toxikol.* 16, 367–380 [in German].

IPCS (1999) CEC. International Chemical Safety Card on tetramethyl succinonitrile. Available from, as of March 8, 2004 [<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1121.htm>].

Ishiwata H., Inoue T., Yoshihira K., Noemi T., Ishidate Jr M. (1987) Lack of mutagenicity of tetramethylsuccinonitrile in Salmonella typhimurium TA strains. *Bull. Natl. Inst. Hyg. Sci.* 105, 100–101.

Johannsen F.R., Levinskas G.J. (1986) Subchronic toxicity of tetramethyl succinonitrile. *Fundam. Appl. Toxicol.* 7, 41–48.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (Williams and Wilkins (1982) 428 E. Preston St., Baltimore, MD 21202). V. 1-1909/10- v. 223, 635. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*

Mastromatteo E. (1964) Communication to ACGIH from the Ontario Dept. Toronto, Of Health.

NIOSH. U.S., National Institute for Occupational Safety and Health (1997) Criteria for a recommended standard – Occupational exposure to nitriles. DHEW (NIOSH) Pub. 78–212; 1978. [W:] NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No. 97–106; NTIS Pub. No. PB-502-082. Springfield, VA, U.S. National Technical Information Service.

Reinl W. (1957) Intoxication in manufacturing of plastics by tetramethyl-succinic acid dinitrile. Arch Toxikol. 16, 367–380 [in German].

RTECS (2009) [komputerowa baza danych].

Spolyar L.W. (1948) Indiana chemists report toxicity of product of Porofor M. Ind. Hyg. Newsletter 8(10)3.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen 11(12), 1–158.

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

Tetramethyl succinonitrile

A b s t r a c t

Tetramethyl succinonitrile (TMSN) is a colorless, odorless solid. TMSN is released when the blowing agent, azo-bisisobutyronitrile, is heated and decomposes during the production of vinyl foam. TMSN is also the by-product of a polymerization catalyst in photocopier toner.

In occupational exposure TMSN is absorbed into the respiratory tract in the form of its vapors and into the skin in its liquid or vapor forms. The clinical studies of people exposed to TMSN showed headaches, nausea, convulsions and coma. Animals treated with TMSN developed violent convulsions and asphyxia; death was delayed from 1 minute to 5 hours after the onset of convulsions.

The current TLV-TWA of 2.6 mg/m³ for TMSN is based on the subchronic study which was conducted on dogs. The proposed value should protect workers against systemic toxicity manifested in workers as headache, nausea, and convulsions. Additional notation of TMSN is "Sk" – a substance which can be absorbed through skin.