

1,1,2-Trichloroetan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

mgr KAROLINA BYSTRY
doc. dr hab. JAN STETKIEWICZ, prof. IMP
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 40 mg/m³
NDSCh: -
NDSP: -
DSB: -
Sk - wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13.10.2010 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.05.2011 r.

Słowa kluczowe: 1,1,2-trichloroetan, NDS, narażenie zawodowe.
Keywords: 1,1,2-trichloroethane, OEL, occupational exposure.

Streszczenie

1,1,2-Trichloroetan (1,1,2- TCE) jest bezbarwną, niepalną cieczą o słodkim zapachu, zbliżonym do zapachu chloroformu. Jest stosowany jako rozpuszczalnik: tłuszczów, wosków, naturalnych żywic i alkaloidów oraz wielu innych materiałów organicznych, a także jako produkt pośredni (półprodukt) w produkcji: chlorku winylidenu, rurek teflonowych i klejów. Powyżej 95% tego związku produkowanego w USA zużywa się do produkcji chlorku winylidenu. Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w Polsce na 1,1,2-trichloroetan nie było w 2010 r. narażonych pracowników powyżej wartości NDS (45 mg/m³). Mediana dawki śmiertelnej 1,1,2-trichloroetanu dla szczurów po podaniu do żołądka (DL₅₀) wynosi - 837 mg/kg, po narażeniu inhalacyjnym (CL₅₀) -

9000 mg/m³. U królików wartość DL₅₀ wynosi 5,38 g/kg po podaniu przez skórę. Substancja działa drażniąco na: skórę, oczy, górne drogi oddechowe oraz żołądek. W badaniach na zwierzętach wykazano niewielkie właściwości immunomodulujące 1,1,2-trichloroetanu. Związek ten jest dobrze wchłaniany do organizmu wszystkimi drogami narażenia. 1,1,2-Trichloroetan jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalanym z organizmu z: powietrzem wydychanym, moczem oraz kałem. 1,1,2-Trichloroetan nie wykazywał działania mutagennego dla szczepów *Salmonella* Typhimurium: TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metabo-

¹ Wartość NDS 1,1,2-trichloroetanu przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy została w 2011 r. przedłożona (wniosek nr 82) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku I część A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania stężenia 1,1,2-trichloroetanu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011, nr 1(67).

liczną. Działanie mutagenne 1,1,2-trichloroetanu wykazano u *Saccharomyces cerevisiae*. Związek ten powodował zwiększenie liczby mikrojąder w ludzkich limfocytach (w warunkach in vitro).

Nie znaleziono danych wskazujących na działanie rakotwórcze 1,1,2-trichloroetanu na ludzi. Istnieją ograniczone dowody na potwierdzenie jego rakotwórczego działania na zwierzęta.

1,1,2-Trichloroetan podawany myszom B6C3F1 w dawkach 195 lub 390 mg/kg przez 78 tygodni wywołał raki wątroby. Chromochłonne nowotwory nadnerczy wykazano tylko po podaniu 1,1,2-trichloroetanu w dawce 390 mg/kg. U szczurów 1,1,2-trichloroetan nie powodował istotnego zwiększenia liczby nowotworów.

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu 1,1,2-trichloroetanu na rozrodczość ludzi. Nie wykazano również działania teratogenego 1,1,2-trichloroetanu na myszy.

W IARC zaklasyfikowano 1,1,2-trichloroetan do grupy 3. związków kancerogennych (substancja nie może być sklasyfikowana pod względem działania rakotwórczego na ludzi).

Wartość NOAEL dla 1,1,2-trichloroetanu ustalono na podstawie wyników 90-dniowych badań na samcach i samicach myszy, którym podawano związek w wodzie do picia. Skutkiem krytycznym było zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi u samic i samców myszy, którym podawano największą dawkę 1,1,2-trichloroetanu, tj. odpowiednio dla samic 384 oraz samców 305 mg/kg m.c./dzień. Zmian aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi samic nie obserwowano po podaniu dawki 44 mg/kg m.c./dzień związku, a samcom dawki 46 mg/kg m.c./dzień. Dawkę 44 mg/kg m.c./dzień wyznaczoną u samic przyjęto za wartość NOAEL i po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano przyjęcie stężenia 40 mg/m³ za wartość NDS 1,1,2-trichloroetanu. Substancję należy oznaczyć literami: Carc. Cat. 3 – substancja o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Z uwagi na fakt, iż 1,1,2-trichloroetan jest wchłaniany przez skórę, należy wprowadzić dodatkowe oznaczenie literami „Sk”. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,1,2-trichloroetanu.

Summary

1,1,2-Trichloroethane (1,1,2 - TCE) is a colorless, inflammable liquid with a sweet odor, similar to the smell of chloroform. It is used as a solvent for fats, waxes, natural resins, alkaloids, and many other organic materials. It is also used as an intermediate in the production of vinylidene chloride, Teflon tubing and adhesives.

Over 95% of the compound produced in the USA is used in the production of vinylidene chloride. According to the Chief Sanitary Inspectorate in Poland, 1,1,2-trichloroethane workers have not been exposed to values over the TWA (45 mg/m³).

The median lethal dose of 1,1,2-trichloroethane for rats after administration to the stomach (LD₅₀) is 837 mg/kg, after inhalation exposure (LC₅₀) 9000 mg/m³. LD₅₀ value for rabbits is 5.38 g / kg dose through the skin.

The substance is irritating to the skin, eyes, upper respiratory tract and stomach. Animal studies showed slight immunomodulatory properties of 1,1,2-trichloroethane.

This chemical compound is well absorbed into the body from all routes of exposure. 1,1,2-Trichloroethane is metabolized primarily in the liver and excreted from the body with the exhaled air, urine and faeces.

1,1,2-Trichloroethane was not mutagenic to *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100, either with or without metabolic activation. Mutagenicity of 1,1,2-trichloroethane was found in *Saccharomyces cerevisiae*. This compound was shown to increase the number of micronuclei in human lymphocytes (in vitro).

There is no evidence of carcinogenic activity of 1,1,2-trichloroethane in humans. There is limited evidence of its carcinogenicity in animals.

1,1,2-Trichloroethane administered to B6C3F1 mice at doses of 195 or 390 mg/kg for 78 weeks caused liver cancer. Chromaffin adrenal tumors were observed only after administration of 1,1,2-trichloroethane at a dose of 390 mg/kg. In rats, 1,1,2-trichloroethane does not cause a significant increase in the number of cancers.

Information about embryotoxic, teratogenic and reproductive toxicity of 1,1,2-trichloroethane for humans has not been found in the available literature and specialist databases. No teratogenic effects were found for 1,1,2-trichloroethane in mice, either.

The IARC classified 1,1,2-trichloroethane to group 3 of carcinogenic compounds (a substance cannot be classified in terms of its carcinogenicity to humans).

NOAEL for 1,1,2-trichloroethane was established on the basis of a 90-day study in male and female mice given the compound in drinking water. The critical effect was the increase in alkaline phosphatase in serum in male and female mice given the highest dose of 1,1,2-trichloroethane, respectively, for females and males, 384 and 305 mg/kg bw/day. No changes in alkaline phosphatase in the serum of females were observed after a dose of 44 mg/kg/day of the compound, or in the serum of females after a dose of 46 mg/kg bw/day. The dose of 44 mg/kg bw/day in females was taken as the NOAEL and after applying appropriate uncertainty factors it is proposed to

adopt it for the value of 40 mg/m³ TWA 1,1,2-trichloroethane. The substance should be labelled Carc. Cat. 3 - a possible carcinogen to humans. As 1,1,2-trichloroethane is absorbed through the skin,

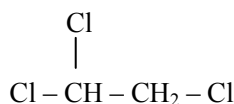
the "Sk" notation should be used. There is no factual basis for determining the maximum instantaneous concentration (TWA) or the admissible concentration in biological material (DSB).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE), (EPA 1984; ACGIH 2001; ChemIDplus... 2010; HSDB 2010; RTECS 2010):

- nazwa chemiczna 1,1,2- trichloroetan
- wzór sumaryczny C₂H₃Cl₃
- wzór strukturalny



- numer CAS 79-00-5
- numer indeksowy 602-014-00-8
- numer WE 201-166-9.
- synonimy: 1,1,2-trójchlorek etanu, beta-T, beta-trichloroetan, 1,1,2-TCE, trichlorek etanu.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. L 353, 1-1355 ze zm. dyrektywą Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10.08. 2009 r. Dz. Urz. UE z dnia 5.09.2009 r. L 235, 1-439) 1,1,2-trichloroetan został zaklasyfikowany jako:

- Carc. Cat. 3 /R40
- Xn / R20/21/22
- R66.

Wyjaśnienie powyższych symboli i treść zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia:

- Carc. Cat. 3 – substancja o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka
- R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego
- Xn – produkt szkodliwy
- R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- R66 – powtarzające się narażenie może powodować wysuszenie lub pęknięcie skóry.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE, a także zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1-1355 ze zm. dyrektywą Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10.08. 2009 r. Dz. Urz. UE z dnia 5.09. 2009 r. L 235, 1-439), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602-014-00-8	1,1,2-trichloroethane	201-166-9	79-00-5	Carc. 2 Acute Tox.4(*) Acute Tox.4(*) Acute Tox.4(*)	H351 H332 H312 H302	GHS08 GHS07 Wng	H351 H332 H312 H302		

Objaśnienia:

- Carc. Cat. 2 – substancja rakotwórcza kategoria 2. (substancja, która powinna być rozpatrywana jako rakotwórcza dla człowieka)

- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra kategoria 4.
- H351 – podejrzewa się, że powoduje raka
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- (*) – minimum klasyfikacji.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego: „Uwaga”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,1,2-trichloroetanu (EPA 1984; IUCLID 2000; ECB 2004; MSDS 2008; ACGIH 2001; HSDB 2010; Sigma-Aldrich... 2009; ChemIDplus... 2010):

- postać i wygląd bezbarwna, niepalna ciecz o słodkim zapachu, zbliżonym do zapachu chloroformu (Paty's... 2001; ACGIH 2001)
- masa cząsteczkowa 133,42
- temperatura topnienia $-36,5^{\circ}\text{C}$
- temperatura wrzenia $113,8^{\circ}\text{C}$
- temperatura samozapłonu 460°C
- gęstość przy temp. 25°C $1,435\text{ g/cm}^3$
- gęstość par (powietrze = 1) 4,53
- prężność par $25,33\text{ hPa}$ w temp. 20°C /
 $1 \cdot 10^4\text{ Pa}$ w temp. 50°C
- stężenie pary nasyconej $423\ 440\text{ mg/m}^3$ w temp. 20°C
- logarytm współczynnika podziału oktanol/woda 2,05 w temp. 25°C
- rozpuszczalność w wodzie $4,50\text{ g/l}$ w temp. 20°C
- rozpuszczalność dobrze rozpuszczalny w etanolu, chloroformie i eterze dietylowym; częściowo rozpuszczalny w metanolu, eterze etylowym i acetonie;

bardzo słabo rozpuszczalny w zimnej wodzie

- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm odpowiada $5,44\text{ mg/m}^3$;
 1 mg/m^3 odpowiada $0,184\text{ ppm}$.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,1,2-Trichloroetan (1,1,2-TCE) jest produkowany w USA przez chlorowanie etylenu w dwóch etapach procesu produkcji. Początkowo otrzymuje się 1,2-dichloroetan, a następnie 1,1,2-trichloroetan i kwas solny. W alternatywnej metodzie produkcji etylen łączy się z kwasem solnym i tlenem w temperaturze w zakresie $280 \div 370^{\circ}\text{C}$ przy użyciu katalizatora chlorku miedzi i chlorku potasu, w celu uzyskania 1,1,2-trichloroetanu i innych chlorowanych etanów (Reed i in. 1988). 1,1,2-Trichloroetan można również otrzymać przez chlorowanie chlorku winylu w temperaturze $300 \div 320^{\circ}\text{C}$ (Thomas i in. 1982).

W Stanach Zjednoczonych u schyłku lat osiemdziesiątych był tylko jeden producent, którego roczna produkcja wynosiła 186 tys. ton (Reed i in. 1988). Związek ten był również produkowany przez kilka przedsiębiorstw we Francji i w Wielkiej Brytanii, ale nie podano wielkości ich produkcji (Chemical... 1988; IARC 1991).

Obecnie głównymi producentami i importerami 1,1,2-trichloroetanu w Unii Europejskiej są: BASF AG (Niemcy), BASF Antwerpen N.V. (Belgia), Borregaard Ind LTD (Norwegia), DOW Deutschland Inc., Werk Stade (Niemcy), Solvay S.A. (Belgia) oraz Wacker-Chemie GmbH (Niemcy), (ESIS 2010).

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2010 r. na 1,1,2-trichloroetan nie było narażonych

pracowników powyżej wartości NDS (45 mg/m³), (GIS 2010).

Ze względu na toksyczność 1,1,2-trichloroetanu jego stosowanie podlega ograniczeniom. Reguluje to załącznik XVII do REACH (rozporządzenie Komisji (WE) nr 552/2009 z dnia 22.06.2009 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII):

Nie naruszając przepisów innych części niniejszego załącznika, do pozycji 32–38 (34) stosuje się następujące zasady:

1. Nie są wprowadzane do obrotu lub stosowane – jako substancje – jako składniki innych substancji lub w mieszaninach, o stężeniu równym lub większym niż 0,1-procentowym masowo, gdy substancja lub mieszanina jest przeznaczona do powszechnej sprzedaży lub do takich zastosowań dyfuzyjnych, jak: czyszczenie powierzchni i czyszczenie tkanin.
2. Bez uszczerbku dla innych przepisów wspólnotowych dotyczących klasyfikacji, pakowania i oznakowania substancji i mieszanin, przed wprowadzeniem do obrotu dostawcy muszą dopilnować, aby opakowania takich substancji i mieszanin, zawierających je o stężeniach równych lub większych niż 0,1-procentowe były masowo opatrzone widocznym, czytelnym i nieusuwalnym napisem o treści: »Tylko do użytku w instalacjach przemysłowych«.

W drodze odstępstwa przepis ten nie ma zastosowania do:

- a) produktów leczniczych lub weterynaryjnych określonych dyrektywą 2001/82/WE oraz dyrektywą 2001/83/WE
- b) produktów kosmetycznych określonych dyrektywą 76/768/EWG (rozporządzenie Komisji (WE) nr 552/2009 z dnia 22.06.2009 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie

chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII) (cyt. za: rozporządzenie Komisji (WE) nr 552/2009 z dnia 22.06.2009 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII. Dz. Urz. UE z dnia 26.06.2009 r., L 164/7).

1,1,2-Trichloroetan jest stosowany jako rozpuszczalnik: tłuszczów, wosków, naturalnych żywic i alkaloidów oraz wielu innych materiałów organicznych, a także jako produkt pośredni (półprodukt) w produkcji: chlorku winylidenu, rurek teflonowych i klejów. Jednak dostępność innych, mniej toksycznych rozpuszczalników, przyczynia się do ograniczenia stosowania 1,1,2-trichloroetanu.

Powyżej 95% produkowanego w USA związku używa się do produkcji chlorku winylidenu.

1,1,2-Trichloroetan jest produkowany w układach zamkniętych i stosowany głównie jako rozpuszczalnik. Głównymi drogami narażenia zawodowego na związek jest układ oddechowy i skóra. Pomiary stężeń 1,1,2-trichloroetanu w powietrzu na stanowiskach pracy wykonano przy produkcji związku w fabryce w Japonii. Średnie stężenia 1,1,2-trichloroetanu, opis operacji oraz obliczoną wartość narażenia EHE dla każdego rodzaju operacji przedstawiono w tabeli 2. Narażenie przez skórę oszacowano, stosując model EASE, przy założeniu, że kontakt związku ze skórą trwał 5 min. Jeżeli pracownik o masie ciała 70 kg, wydychający przez 8 h pracy 10 m³ powietrza (1,25 m³/h) wykonywałby wszystkie wymienione w tabeli operacje bez stosowania środków ochrony indywidualnej, to największe dzienne pobranie 1,1,2-trichloroetanu przez drogi oddechowe i skórę obliczono na 0,67 mg/kg/dzień (największe narażenie). W rzeczywistości pracownicy zatrudnieni przy produkcji 1,1,2-trichloroetanu zawsze stosują rękawice ochronne oraz ochrony dróg oddechowych (maski), (OECD SIDS 2000).

Tabela 2.

Pomiary stężeń 1,1,2-trichloroetanu w powietrzu na stanowiskach pracy przy produkcji związku w fabryce w Japonii

Wykonywanie czynności	Częstość występowania czynności/dzień	Czas trwania czynności, h	Czas pracy h/dzień	Średnie stężenie 1,1,2-TCA, mg/m ³	Średnia wartość EHE, mg/kg/dzień	Łączna wartość EHE, mg/kg/dzień
Napełnianie cysterny	330/365	0,5	0,45	2,73	0,022	
Pobór próbek	12	1/30	0,40	24,00	0,171	
Analiza	12	1/6	2,00	11,46	0,409	
Remonty	1	¼	0,01	37,64	0,006	
Narażenie przez skórę			0,08	1 ^a	0,063	0,67

Objaśnienia:

^a – narażenie przez skórę, oznaczone w miligramach na centymetr kwadratowy na dzień (mg/cm²/dzień).

EHE – *estimated human exposure*, obliczone narażenie pracownika.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących toksyczności ostrej 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) u ludzi po narażeniu drogą pokarmową i drogą inhalacyjną.

1,1,2-Trichloroetan może powodować: podrażnienie oczu i nosa, senność, brak koordynacji, utratę przytomności oraz śmierć. 1,1,2-Trichloroetan może również powodować uszkodzenia wątroby i nerek, ponieważ ma silne działanie narkotyczne. Nie znotowano przypadków zatrucia ludzi podczas narażenia zawodowego (Solvay 2000).

Przeprowadzono badanie na ochotnikach (mężczyznach), którym na przedramię podano 1,5-ml 1,1,2-trichloroetanu. W ciągu 5 min od podania wystąpiło: miejscowe przekrwienie skóry, uczucie pieczenia oraz przemijające dolegliwości bólowe (Patty's... 2001).

W innym badaniu podano ochotnikom związek na skórę pod opatrunek w ilości 698 mg/cm² (1,5 ml na 3,1 cm² powierzchni przedramienia) na 5 min.

Narażeni skarżyli się na uczucie kłucia i pieczenia w miejscu narażenia oraz stwierdzono przemijające wybielenia skóry. W miejscu podania związku zaobserwowano małe, ale natychmiastowe zwiększenie przepływu krwi, które zmierzono za pomocą laserowej przepływometrii dopplerowskiej, lecz nie zaobserwowano objawów rumienia (Wahlberg 1984).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono informacji o toksyczności przewlekłej 1,1,2-trichloroetanu u ludzi po narażeniu drogą pokarmową i drogą inhalacyjną.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono informacji o wynikach badań epidemiologicznych 1,1,2-trichloroetanu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W tabeli 3. podano wartości mediany dawek (DL₅₀)

i stężeń śmiertelnych (CL₅₀) dla 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE).

Tabela 3.

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE), (OECD 2000; SCOEL 2008); HSDB 2009; RTECS 2009; CHEMIDPLUS 2009; CHEMINFO 2009).

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka (DL ₅₀ lub CL ₅₀)
Szczur	inhalacyjna	(1 h) 140 700 mg/m ³ (4 h) 10 880 mg/m ³ (6 h) 9000 mg/m ³ (7 h) 2720 mg/m ³
	<i>per os</i>	837 mg/kg 580 mg/kg (RTECS 2009)
	dootrzewnowa dożylna	265 mg/kg m.c. 2725 mg/kg
Mysz	inhalacyjna	(6 h) 2300 mg/m ³ (416 ppm) (4 h) 46 000 mg/m ³ (10 h) 30 085 mg/m ³
	<i>per os</i>	samice 491 mg/kg; samce 378 mg/kg
	dootrzewnowa dożylna	494 mg/kg 33,9 mg/kg
Królik	dermalna podskórnia dermalna	227 mg/kg 5377 mg/kg

Wartość DL₅₀ 1,1,2-trichloroetanu u szczurów wynosi 837 mg/kg (po podaniu do żołądka) i 9000 mg/m³ (narażanych przez 6 h drogą inhalacyjną). U królików wartość DL₅₀ po podaniu na skórę wynosi 5377 mg/kg m.c. (Smyth i in. 1969).

Jednorazowe narażenie szczurów na pary 1,1,2-trichloroetanu o stężeniu 2720 mg/m³ (500 ppm) przez 7 h spowodowało padnięcie około połowy narażanych zwierząt.

Po narażeniu szczurów na 1,1,2-trichloroetan o stężeniu 10 880 mg/m³ (2000 ppm) przez 4 h/dzień spowodowało padnięcie połowy narażonych zwierząt w ciągu 14 dni od podania (Pattys's... 1981-1982).

U szczurów narażanych inhalacyjnie na pary 1,1,2-trichloroetanu o stężeniu 1360 mg/m³ przez 4 h stwierdzono martwicę nerek (Pattys's... 1981).

Z kolei inhalacyjnie narażane myszy na ten związek o stężeniu 4352 mg/m³ (800 ppm) przez 3 h spowodowało: zmniejszenie stężenia adenylotrifosforanu (ATP) i zwiększenie stężenia triglicerydów w wątrobie, zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). W okresie 20 h od zakończenia narażenia powrót do wartości prawidłowej stwierdzono dla wszystkich parametrów, z wyjątkiem nadal zwiększonej aktywności ALT (Takahara 1986).

Narażanie inhalacyjne szczurów na 1,1,2-trichloroetan o stężeniu 11 315,2 mg/m³ (2080 ppm) przez 2 h spowodowało niewielkiego stopnia, ale istotny wzrost aktywności ALT (mierzone w 22. h po zakończeniu narażenia). Natomiast nie wykazano

zmian aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), glukozo-6-fosfatazy oraz masy wątroby. 1,1,2-Trichloroetan o stężeniu 4841,6 mg/m³ (890 ppm) nie wywołał istotnych zmian parametrów wskaźników uszkodzenia wątroby. Badania mikroskopowe narządów szczurów, które przeżyły narażenie 1,1,2-trichloroetanem o stężeniu 1360 mg/m³ (250 ppm) przez 4 h oraz 1360 lub 2720 mg/m³ (250 ÷ 500 ppm) przez 7 h, wykazały martwicę tkanek (nie podano rodzaju tkanek), a także uszkodzenia w wątrobie (nie podano rodzaju uszkodzeń), (Carlson 1973).

Po 18 h od jednorazowego podania szczurom do jamy otrzewnej dawki 51 mg/kg masy ciała (1/8 wartości DL₅₀) 1,1,2-trichloroetanu obserwowano, niewielkie, ale znaczące podwyższenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej w surowicy krwi (Lundberg i in. 1986).

Dawka 200 mg/kg masy ciała 1,1,2-trichloroetanu podana jednorazowo do jamy otrzewnej szczurów rasy Sprague-Dawley spowodowała: zwiększenie aktywności aminotransferazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy krwi oraz cechy morfologicznego uszkodzenia wątroby. Z kolei mniejsza dawka 1,1,2-trichloroetanu (167 mg/kg masy ciała) nie wywołała zmian czynnościowych i morfologicznych w wątrobie (MacDonald i in. 1982).

Szczurom Wistar jednorazowo podano dożylnie dawkę 667 mg/kg m.c. 1,1,2-trichloroetanu. W surowicy krwi zanotowano wzrost aktywności: glutaminazy pirogronowej, dehydrogenazy sorbitolowej i dehydrogenazy glutamina-

nowej, które u samic osiągnęły najwyższy poziom w 24 h od podania, a u samców w wątrobie zaobserwowano: niewielki obrzęk, zwyrodnienie wodniczki oraz martwicę (*Liangfu, Tianju* 1992).

1,1,2-Trichloroetan wykazuje działanie miejscowo drażniące. U myszy po jednorazowym podaniu do żołądka dawki 500 lub 600 mg/kg 1,1,2-trichloroetanu stwierdzono zmiany morfologiczne świadczące o działaniu drażniącym związku na błonę śluzową żołądka (*White* i in. 1985).

Po podaniu 1,1,2-trichloroetanu świnkom morskim na skórę w ilości 465 mg/cm² stwierdzono w naskórku pyknozę jąder komórkowych już po 15 min narażenia. W miarę wydłużania się czasu narażenia obserwowano w naskórku: obrzęk komórek warstwy podstawnej i przypodstawnej, pęcherze oraz ogniskowe odwarstwienia. W wątrobie świnek morskich stwierdzono ponadto: zmniejszenie zawartości glikogenu i ogniska martwicy hepatocytów w centralnych częściach zrazików (*Kronevi* i in. 1977).

Naniesienie 1,1,2-trichloroetanu na skórę królika w ilości 500 mg/24 h wywołało niewielkiego stopnia oznaki działania drażniącego, natomiast nieco większa dawka – 810 mg/24 h spowodowała znacznie nasilone objawy działania drażniącego (OECD 2000).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Samcom i samicom myszy podawano 1,1,2-trichloroetan w wodzie do picia przez 90 dni o stężeniach: 0; 20; 200 lub 2000 mg/l. Na podstawie

wyników 14-dniowego badania wstępnego oszacowano dzienne spożycie u samców na: 0; 4,4; 46 lub 305 mg/kg m.c./dzień, a u samic na: 0; 3,9; 44 lub 384 mg/kg m.c./dzień. Istotnie statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców stwierdzono po dawce 305 mg/kg m.c./dzień. W wątrobie samców myszy poziom glutationu znacząco się obniżył po dawkach 46 lub 305 mg/kg m.c./dzień. Natomiast u samic po dawkach 44 lub 384 mg/kg m.c./dzień zmniejszyła się aktywność CYP2E1.

Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi wystąpiło u obu płci po podaniu największej dawki 1,1,2-trichloroetanu. U samic zmniejszył się poziom hematokrytu i stężenie hemoglobiny we krwi po największej dawce związku (384 mg/kg m.c./dzień).

Zmian aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi samic nie obserwowano po podaniu dawki 44 mg/kg m.c./dzień związku, a u samców dawki 46 mg/kg m.c./dzień. Dawkę 44 mg/kg m.c./dzień wyznaczoną u samic przyjęto za wartość NOAEL (*White* i in. 1985).

Inhalacyjne narażenie: szczurów, świnek morskich oraz królików na 1,1,2-trichloroetan o stężeniu 83 mg/m³ przez 6 miesięcy (7 h/dzień, 5 dni/tydzień), nie powodowało zmian: histopatologicznych, hematologicznych i biochemicznych. Przyrost masy ciała i narządów narażanych zwierząt, a także liczba padłych zwierząt pozostały bez zmian. Za wartość NOAEC przyjęto stężenie 83 mg/m³, co odpowiadało w przybliżeniu dawce 11,1 mg/kg/dzień dla szczurów; 7,43 mg/kg m.c./dzień dla świnek morskich oraz 24,9 mg/kg m.c./dzień dla królików (*Patty's...* 1981).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA

Działanie mutagenne

Badania nad działaniem mutagennym 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) na bakteriach nie wykazały działania mutagennego. Związek ten nie powodował mutacji u wszystkich badanych szczepów *Salmonella* Typhimurium: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 zarówno bez, jak i w warunkach aktywacji metabolicznej. W wątrobie badanych myszy nie zaobserwowano nieplanowej syntezy DNA. 1,1,2-Trichloroetan wykazywał działanie mutagenne na *Saccharomyces cerevisiae*. Powodo-

wał również zwiększenie liczby mikrojąder w limfocytach ludzkich w warunkach in vitro. W teście mutacji wstecznych na *Salmonella* Typhimurium uzyskano sprzeczne wyniki. Wyniki dodatnie odnotowano tylko w jednym badaniu dla szczepów TA104 i TA97. 1,1,2-Trichloroetan indukował naprawy DNA w hodowli ludzkich limfocytów w obecności egzogennej aktywacji metabolicznej lub bez niej. W wątrobie myszy obserwowano znaczne wydłużenie fazy S, ale nie zanotowano nieplanowej syntezy DNA (*Mazullo* i in. 1986).

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono danych epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) na ludzi. 1,1,2-Trichloroetan jest klasyfikowany do grupy 3. jako substancja o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka (IARC 1991).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Wyniki badań dotyczących rakotwórczego działania 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) na zwierzęta przedstawiono w tabelach 4., 5. i 6.

Tabela 4.**Wyniki badań działania rakotwórczego 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) na zwierzęta doświadczalne**

Gatunek i liczba zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie (czas narażenia, obserwacji)	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Osborne-Mendel 10 samców	dootrzewnowa	30 mg/kg m.c., 5 dni w tygodniu przez 7 tygodni	wzrost liczby ognisk typu 2., które nie wydają zmian przedrakowych	Story i in. 1986
Dwie grupy samic i samców myszy CD-1 48 zwierząt w grupie kontrolnej i 32 osobniki w każdej grupie z obu płci	per os (w wodzie do picia)	4,4; 46 i 305 mg/kg m.c. u samców; 3,9; 44 i 384 mg/kg m.c. u samic; 90 dni	wystąpiły niewielkie zmiany w przyroście masy ciała i hematologii krwi; u samców zaobserwowano wysięk komórek otrzewnowych oraz zmniejszenie zdolności fagocytozy o największej dawce (zależne od wielkości dawki)	White i in. 1985
Dwie grupy samic i samców szczurów Sprague-Dawley 50 zwierząt w każdej grupie z obu płci	dermalna	15,37 μmoli 1,1,2-TCE w DMSO/szczura przez 2 lata 46,77 μmoli 1,1,2-TCE w DMSO /szczura przez 2 lata	4 nowotwory mezenchymalne; 11 nowotworów nabłonkowych; 7 mięsaków; 3 raki; (łącznie: 25 nowotworów, w tym 10 złośliwych i 15 łagodnych) 4 nowotwory mezenchymalne; 17 nowotworów nabłonkowych; 13 mięsaków; 3 raki; 1 inny* (łącznie: 38 nowotworów, w tym 16 złośliwych i 21 łagodnych)	Norpoth i in. 1988

Tabela 5.**Wyniki badań działania rakotwórczego 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) na szczury Osborne-Mendel (Weisburger 1997)**

Gatunek zwierząt	Rodzaj nowotworu	Samce			Samice		
		grupa kontrolna	mała dawka ^a	duża dawka ^a	grupa kontrolna	mała dawka ^a	duża dawka ^a
Szczury Osborne-Mendel	liczba badanych zwierząt ogółem	20	50	50	19	50	50
	liczba nowotworów	9	26	14	4	50	28
	liczba zwierząt, u których wystąpiły nowotwory	6	21	11	4	34	22
	włókniak sutka i gruczolakowłókniak	0	0	1	2	18	9
	gruczolakorak sutka	1	1	1	0	0	4
	gruczolak przysadki	1	5	1	2	9	5
	gruczolak nadnerczy	0	0	1	0	3	1
	nowotwory tarczycy	1	2	0	0	3	1
	naczyniakomięsak krwionośny	0	4	1	0	1	0
	hamartoma nerek	1	1	0	0	4	1
	przerzuty	0	1	0	0	0	4

Objaśnienia:

^a – duża i mała dawka: myszy: średnio ważona dawka wynosiła 195 i 390 mg/kg m.c./dzień.

szczury: średnio ważona dawka wynosiła 62 i 108 mg/kg m.c./dzień u samców oraz 43 i 76 mg/kg m.c./dzień u samic.

Tabela 6.

Wyniki badań działania rakotwórczego 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) na myszy B6C3F1 (Weisburger 1997)

Gatunek zwierząt	Rodzaj nowotworu	Samce			Samice		
		grupa kontrolna	mała dawka ^a	duża dawka ^a	grupa kontrolna	mała dawka ^a	duża dawka ^a
Myszy B6C3F1	liczba badanych zwierząt ogółem	20	49	50	20	48	45
	liczba nowotworów	6	36	51	5	24	63
	liczba zwierząt, u których wystąpiły nowotwory	6	28	38	5	20	41
	rak wątrobowokomórkowy	2	18	37	0	16	40
	gruczolak i rak płuc	0	3	1	0	3	2
	chłoniak złośliwy histiocytarny	2	7	1	4	4	1
	guz chromochłonny nadnerczy	0	0	8	0	0	12
	rak koleczystokomórkowy i brodawczak płaskonabłonkowy	0	2	1	0	0	1
	przerzuty	0	1	7	0	0	5

Objaśnienia:

^a – duża i mała dawka: myszy: średnio ważona dawka wynosiła 195 i 390 mg/kg m.c./dzień.

szczury: średnio ważona dawka wynosiła 62 i 108 mg/kg m.c./dzień u samców oraz 43 i 76 mg/kg m.c./dzień u samic.

Szczury Sprague-Dawley (po 50 zwierząt/grupę) otrzymywały 1,1,2-trichloroetan w ilości 15,37 lub 46,77 μ oli w 0,25 ml DMSO (sulfotlenek dimetylu)/szczura przez 2 lata. W grupie kontrolnej było 35 samców i 50 samic. Zwierzętom wstrzykiwano podskórnie badaną substancję raz w tygodniu. Po podaniu 15,37 μ oli 1,1,2-TCE w DMSO wystąpiły: 4 nowotwory mezenchymalne, 11 nowotworów nabłonkowych, 7 mięsaków, 3 raki (łącznie: 25 nowotworów, w tym 10 złośliwych i 15 łagodnych). Natomiast po podaniu 46,77 μ oli 1,1,2-trichloroetanu w DMSO wystąpiły: 4 nowotwory mezenchymalne, 17 nowotworów nabłonkowych, 13 mięsaków, 3 raki i jeden inny (autorzy nie podali jaki), (łącznie: 38 nowotworów, w tym 16 złośliwych i 21 łagodnych). Częstość występowania łagodnych nowotworów mezenchymalnych i nabłonkowych u zwierząt otrzymujących DMSO nie była znacząca w porównaniu z grupą kontrolną (Norphoth i in. 1988).

Samcom i samicom 5-tygodniowych myszy B6C3F1 (po 50 zwierząt/grupę) podawano przez zgłębnik do żołądka techniczny 1,1,2-trichloroetan w oleju kukurydzianym w ciągu 5 kolejnych dni przez 78 tygodni. Eksperyment zakończył się po dodatkowych 12 tygodniach obserwacji i trwał 90 tygodni. Zwierzęta otrzymały duże i małe dawki związku, odpowiednio: 300 lub 150 mg/kg m.c./dzień przez 8 tygodni, następnie 400 lub 200 mg/kg m.c./dzień przez 70 tygodni, a następnie przez 12 ÷

13 tygodni. Średnia dawka 1,1,2-trichloroetanu wynosiła 195 lub 390 mg/kg masy ciała/dzień. W grupie kontrolnej 20 samców i 20 samic myszy otrzymały tylko olej kukurydziany (grupy kontrolne). Prawie 50% samców w każdej grupie przeżyło 86 tygodni, a 50% samic myszy przeżyło odpowiednio: 81, 58, 89 i 90 tygodni, otrzymując: duże dawki, małe dawki, dawkę kontroli nośnika i badanej grupy kontrolnej. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego SRK znacząco wzrastała ($p < 0,01$) we wszystkich badanych grupach: u samców – 2/17 (12%) w grupie kontrolnej, 2/20 (10%) w grupie kontrolnej nośnika, 18/49 (37%) zwierząt, którym podawano małą dawkę i 37/49 (76%) zwierząt, którym podawano dużą dawkę; u samic – 2/20 (10%) w grupie kontrolnej, 0/20 w grupie kontrolnej nośnika, 16/48 (33%) zwierząt, którym podawano małą dawkę i 40/45 (89%) zwierząt, którym podawano dużą dawkę. Guzy chromochłonne nadnerczy wystąpiły u zwierząt, którym podawano duże dawki związku, 8/48 (17%) u samców i 12/43 (28%) u samic (Weisburger 1977).

Samcom i samicom 7-tygodniowych szczurów Osborne-Mendel (po 50 zwierząt/grupę) podawano techniczny 1,1,2-trichloroetan w oleju kukurydzianym przez zgłębnik w ciągu 5 dni/tydzień. Zwierzęta otrzymały duże dawki związku – 100 mg/kg m.c./dzień: u samców po 14 tygodniach dawka wzrosła do 130 mg/kg m.c./dzień przez 18 tygodni po 9 cykli przez 4 tygodnie i 1 cykl przez 45 tygo-

dni (ogółem 78 tygodni). U samic dawka została zmniejszona po 25. tygodniu do 80 mg/kg m.c./dzień przez 7 tygodni; a następnie podawana cyklicznie na tym poziomie dawki przez 45 tygodni. Samce otrzymywały dawki 50 mg/kg m.c./dzień przez 14 tygodni i 65 mg/kg m.c. przez 64 tygodnie podczas, gdy samice otrzymały dawki 50 mg/kg m.c./dzień przez 25 tygodni i 40 mg/kg m.c./dzień przez 53 tygodnie. Wszystkie grupy były następnie obserwowane przez kolejne 32 tygodnie. Średnio dawka 1,1,2-trichloroetanu wynosiła 62 i 108 mg/kg m.c./dzień dla samców oraz 43 i 76 mg/kg m.c./dzień dla samic. W grupie kontrolnej (20 zwierząt obu płci) podawano olej kukurydziany. Badanie histopatologiczne narządów zwierząt przeprowadzono u 98% badanych zwierząt. U 2 z 49 samców otrzymujących dużą dawkę związku stwierdzono raka wątroby, a inne miały guzki nowotworowe w wątrobie w porównaniu z 0/20 w grupie kontrolnej nośnika (Weisburger 1977).

Dostępne wyniki badań działania rakotwórczego 1,1,2-trichloroetanu są mało wiarygodne ze względu na fakt, iż wykonywane badania nie dają możliwości jednoznacznego wykazania działania kancerogennego 1,1,2-trichloroetanu dla zwierząt, z uwagi na zmiany poziomu dawkowania w trakcie naraże-

nia oraz niedopasowanie grup kontrolnych. W dostępnych raportach nie znaleziono szczegółowych danych lokalizacji nowotworów. W badaniach nie stosowano inhalacyjnej drogi narażenia.

Immunotoksyczność

Stan aktywności układu immunologicznego badano u myszy szczepu CD-1, którym 1,1,2-trichloroetan w dawkach: 3,8 lub 38 mg/kg m.c./dzień podawano drogą pokarmową przez 14 dni. Po żadnej z zastosowanych dawek u zwierząt nie stwierdzono zmian w układzie odpornościowym. Mysiom obu płci podawano w wodzie do picia 1,1,2-trichloroetan o stężeniach: 20; 200 lub 2000 mg/l przez 90 dni. U obu płci myszy wykazano osłabienie odporności humoralnej organizmu i zdolności fagocytarnych, gdy stężenie związku wynosiło 200 lub 2000 mg/l. U zwierząt został zaburzony proces tworzenia przeciwciał przeciw obcym antygenom erytrocytów (erytrocyty owiec – sRBC). Zmiany te nie były zależne od wielkości dawki. Na podstawie przedstawionych wyników badań można przypuszczać, że związek ma niewielkie właściwości immunomodulujące (Sanders i in. 1985).

DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE, WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących działania embriotoksycznego, teratogennego czy wpływu 1,1,2-trichloroetanu na rozrodczość (1,1,2-TCE) ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość zwierząt

W badaniach *per os* przeprowadzonych na zwierzętach nie zanotowano skutków działania 1,1,2-trichloroetanu na rozwój i rozród u zwierząt.

Działanie teratogenne szeregu chlorowanych węglowodorów oceniano na zarodkach kurzych. Do komory powietrznej zapłodnionych jaj kurzych podawano chlorowane węglowodory w 2.,

3. i 6. dniu inkubacji. Embriotoksyczność oceniano na podstawie liczby osobników, które przeżyły, oraz częstotliwości występowania padnięć zwierząt po 14 dniach inkubacji. Makroskopowe wady rozwojowe występowały po dawkach 1,1,2-trichloroetanu od 5 do 100 μ mol/jajo (autorzy nie podali rodzaju wad rozwojowych). Potencjalna teratogenność 1,1,2-trichloroetanu była mniejsza niż: 1,1,1-trichloroetanu, trichloroetyleny, chlorku metylenu i tetrachloroetyleny, ale większa niż toluenu i w grupie kontrolnej (Elovaara i in. 1979).

Badanie toksyczności rozwojowej u myszy, którym związek podawano przez zgłębnik od 8. do 12. dnia ciąży w dawce 350 mg/kg m.c./dzień, nie wykazało uchwytanych objawów działania teratogennego oraz wpływu na zdolność do życia zarodków/płodów i/lub wzrostu po urodzeniu. Wartość NOEL 1,1,2-trichloroetanu dla toksyczności rozwojowej ustalono na poziomie 350 mg/kg m.c./dzień (Seidenberg i in. 1986).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

1,1,2-Trichloroetan (1,1,2-TCE) jest dobrze wchłaniany do organizmu wszystkimi drogami narażenia.

Wchłanianie przez płuca

Na podstawie wyników badań u ludzi wykazano, że 1,1,2-trichloroetan wchłania się szybko po narażeniu przez drogi oddechowe. Po narażeniu inhalacyjnym ochotników dawką 5 mg znakowanego izotopem Cl^{38} -1,1,2-trichloroetanu około 3% związku zostało wydalone przez płuca w ciągu 1 h (IARC 1999).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na ochotnikach wykazano, że 1,1,2-trichloroetan jest szybko wchłaniany po narażeniu przez drogi oddechowe. W badaniu, w którym ochotnik wziął jeden wdech znakowanego 1,1,2-trichloroetanu, po 12 s z powietrzem wydychanym wydzieliło się 10% pobranej dawki, a po 40 s wstrzymywania oddechu – około 0,5%. Ponad 90% podanej dawki pozostało w organizmie do 50 min od pobrania (NCI 1989).

Wchłanianie przez skórę

1,1,2-Trichloroetan jest dobrze wchłaniany przez skórę. W badaniu na świnkach morskich, którym nakładano 1 ml czystego 1,1,2-trichloroetanu na powierzchnię skóry lub jednorazowo wstrzykiwano śródskórnym i podskórnym 50 μ l związku, stężenie 1,1,2-trichloroetanu we krwi osiągnęło maksimum na poziomie około 3,7 μ g/ml w ciągu pół godziny od podania związku na skórę. Poziom we krwi zmniejszał się następnie do około 2,5 μ g/L na 1 h i pozostał na tym poziomie do około 4 h, po których zwiększył się do około 3,7 μ g/L na 6 h (Jakobson i in. 1977).

Myszy, którym podawano przez skórę 0,5 ml 1,1,2-trichloroetanu w czasie 15 min, wydzieliły z organizmu tylko 0,3% dawki w wydychanym powietrzu. Dawka wchłaniana została obliczona na poziomie 130 nmoli/min/cm² skóry. Szybkie wchłanianie przez skórę może być spowodowane bardzo dobrą rozpuszczalnością 1,1,2-trichloroetanu w lipidach (Tsurata 1975; Kronevi i in. 1977).

Oszacowany współczynnik przenikania przez skórę 1,1,2-trichloroetanu obliczony metodą Fise-rowej-Bergerowej wynosi 0,72 mg/cm²/h (Fisero-wa-Bergerowa i in. 1993).

Wchłanianie w przewodzie pokarmowym

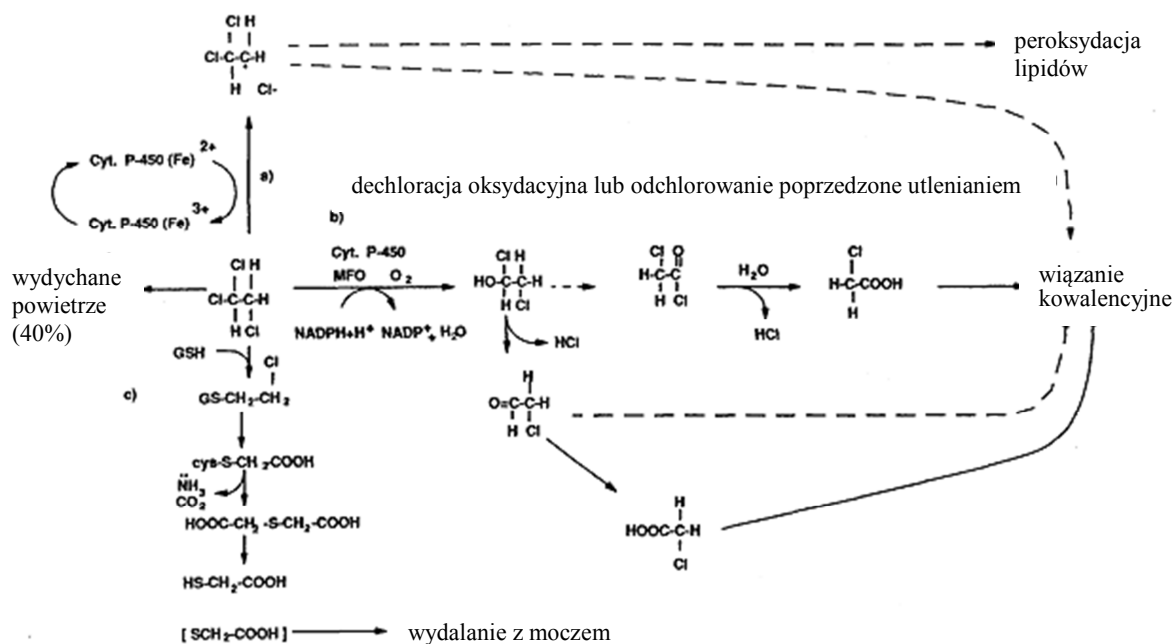
W badaniu, w którym szczurom podawano 1,1,2-trichloroetan *per os*, związek łatwo dostawał się z krwią do wątroby. W badaniu tym, 1,1,2-trichloroetanu był w znacznym stopniu metabolizowany (prawdopodobnie przez wątrobę), (Mitoma i in. 1985).

Rozmieszczenie

W badaniu przeprowadzonym na myszach, które narażano inhalacyjnie na 1,1,2-trichloroetan o stężeniu 5440 mg/m³ (1000 ppm) przez 1 h, związek był rozmieszczony w tkankach i narządach następująco: około 600 μ g/g w tkance tłuszczowej, 80 μ g/g w nerkach i wątrobie, 45 ÷ 60 μ g/g we krwi i mózgu oraz 20 ÷ 35 μ g/g w sercu, śledzionie i płucach (Takahara 1986).

Metabolizm i wydalanie

Drogi metabolizmu 1,1,2-trichloroetanu w organizmie przedstawiono na rysunku 2. 1,1,2-Trichloroetan podawany dootrzewnowo myszom w dawkach 100 ÷ 200 mg/kg masy ciała został wydany: w moczu (73 ÷ 87%), w wydychanym powietrzu (16 ÷ 22%) i w kale (mniej niż 2%). Głównymi metabolitami zidentyfikowanymi w moczu były: kwas chlorooctowy, S-karboksymetylo-L-cysteina, kwas tiodioctowy, 2,2-dichloroetanol i kwas szczawowy (IARC 1991; Patty's... 2001).



Rys. 2. Główne drogi metabolizmu 1,1,2- trichloroetanu (1,1,2-TCE), (Mazullo i in. 1986): a) oksydacja jednego elektronu, b) oksydacja dwóch elektronów, c) detoksykacja: - - - - przypuszczalna droga, — udowodniona droga

Wydalenie 1,1,2-trichloroetanu podanego drogą inhalacyjną u ludzi mierzono w wydychanym powietrzu i w moczu. Wydalenie związku w wydychanym powietrzu po 1 h wynosiło 2,9% podanej dawki. Wydalenie z moczem związku znakowanego izotopem chloru Cl^{38} wynosiło mniej niż 0,01% dawki/min. Na podstawie tych danych oszacowano czas półtrwania wydalania związku z moczem na około 70 min (Ellenhorn i in. 1988).

Niewielkie ilości 1,1,2-trichloroetanu są metabolizowane do kwasu trichlorooctowego oraz trichloroetanolu i są wydalane przez nerki. Przewlekła

kumulacja związku prawdopodobnie nie występuje, choć powtarzające się narażenie indukuje aktywność enzymów wątrobowych monoooksydazy związanej z P-450 (Ellenhorn i in. 1988).

Okresy półtrwania po 1 h narażenia przez drogi oddechowe na związek o stężeniu $5467,2 \text{ mg/m}^3$ (1005 ppm) u myszy wynosiły: 625 min w sercu, 203 min w tkance tłuszczowej, 147 min w mózgu, 127 min w śledzionie, 122 min w płucach, 43 min w nerkach, 39 min we krwi oraz 19 min w wątrobie. Okres połowicznego zaniku w całym organizmie został obliczony na 49,3 min (Takahara 1986).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) jest mało poznany. Uważa się, że hepatotoksyczne działanie tego rozpuszczalnika, podobnie jak wielu innych rozpuszczalników, wy-

nika z działania reaktywnych metabolitów powstających w procesie jego tlenowej przemiany w układzie monoooksygenaz (White i in. 1985).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W badaniu przeprowadzonym na 10 samcach szczurów Osborne-Mendel, którym podawano dootrzewnowo 30 mg/kg m.c. *N*-nitrozodietylaminy w 5 ml wody lub samą wodę, po sześciu

dniach podano dawkę 0,52 mmol/kg masy ciała 1,1,2-trichloroetanu w oleju kukurydzianym albo sam olej kukurydziany przez zgłębnik 5 dni w tygodniu przez 7 tygodni. U szczurów narażanych

na *N*-nitrozodietylaminę + 1,1,2-trichloroetan znacznie wzrosła liczba występowania ognisk wzrostu aktywności γ -glutamyltranspeptydazy w wątrobie (w centymetrze kwadratowym): grupa kontrolna (*N*-nitrozodietylamina + olej kukurydziany) 1,6 ($\pm 0,3$); grupa 1,1,2-TCE+*N*-nitrozo-

dietylamina 6,3 ($\pm 2,2$). U szczurów narażonych tylko na 1,1,2-trichloroetan liczba ognisk aktywności γ -glutamyltranspeptydazy w centymetrze kwadratowym wątroby wynosiła 4,4 ($\pm 1,3$); (grupa kontrolna 0,4 \pm 2), (Story i in. 1986).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

1,1,2-Trichloroetan (1,1,2-TCE) w dawce 200 mg/kg masy ciała podany jednorazowo do jamy otrzewnej szczurów rasy Sprague-Dawley spowodował zwiększenie aktywności aminotransferazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy krwi oraz zmiany morfologiczne w wątrobie. Natomiast mniejsza dawka 1,1,2-trichloroetanu (167 mg/kg masy ciała) nie wywołała zmian czynnościowych i morfologicznych w wątrobie (MacDonald i in. 1982).

Naniesienie 1,1,2-trichloroetan na skórę królika w ilości 500 mg/24 h wywołało niewielkie objawy działania drażniącego, natomiast nieco większa ilość – 810 mg/24 h spowodowała nasilenie objawów działania drażniącego (OECD 2000).

Myszom rasy CD-1 samcom podawano dawki 1,1,2-trichloroetanu: 4,4; 46 lub 305 mg/kg masy ciała, a samicom: 3,9; 44 lub 384 mg/kg m.c. w wodzie do picia przez 90 dni. Nie wykazano zależności między wielkością podanej dawki a wpływem na przyrost masy ciała lub zmianę hematologicznych parametrów krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi wystąpiło u obu płci po podaniu największej dawki 1,1,2-trichloroetanu. U samic zmniejszył się poziom hematokrytu i hemoglobiny we krwi po największej dawce związku (385 mg/kg mc/dzień). Zmian aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi samic nie obserwowano po podaniu dawki 44 mg/kg m.c./dzień związku, a samcom dawki 46 mg/kg m.c./

dzień. Wyznaczoną u samic dawkę 44 mg/kg m.c./dzień przyjęto za wartość NOAEL (White i in. 1985).

1,1,2-Trichloroetan nie wykazywał działania mutagennego dla szczepów *Salmonella* Typhimurium: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną. Działanie mutagenne 1,1,2-trichloroetanu wykazano u *Saccharomyces cerevisiae*. Związek ten powodował zwiększenie liczby mikrojader w ludzkich limfocytach (w warunkach in vitro). Nie znaleziono istotnych danych wskazujących na działanie rakotwórcze 1,1,2-trichloroetanu u ludzi. 1,1,2-Trichloroetan zaklasyfikowano do grupy 3. związków kancerogennych. Istnieją ograniczone dowody na potwierdzenie działania rakotwórczego tego związku u zwierząt. 1,1,2-Trichloroetan podawany myszom B6C3F1 w dawkach 195 lub 390 mg/kg przez 78 tygodni wywołał raki wątroby. Chromochłonne nowotwory nadnerczy wykazano tylko po podaniu 1,1,2-trichloroetanu w dawce 390 mg/kg. U szczurów 1,1,2-trichloroetan nie powodował istotnego zwiększenia liczby nowotworów. W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania: embriotoksycznego, teratogennego i wpływu 1,1,2-trichloroetanu na rozrodczość ludzi. Nie wykazano również działania teratogennego 1,1,2-trichloroetanu na myszy.

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

Obowiązujące wartości dopuszczalne 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) w różnych państwach przedstawiono w tabeli 7.

Wartości NDS 1,1,2-trichloroetanu w różnych państwach są podobne – od 54 mg/m³ w Danii i Finlandii, 55 mg/m³ w Niemczech, Nowej Zelan-

dii i Szwajcarii do 56 mg/m³ w Belgii. Wartość STEL na poziomie 110 mg/m³ ustalono w Finlandii, Niemczech oraz Szwajcarii.

Tabela. 7.

Normatywy higieniczne 1,1,2-trichloroetanu (1,1,2-TCE) w środowisku pracy w różnych państwach (ACGIH 2001; rozporządzenie... 2002; RTECS 2010)

Państwo/instytucja/organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Belgia (2002)	56	–	Sk
Dania (2007)	54	–	Sk
Finlandia (2005)	54	110	Sk
Niemcy(2010)	55	110 II(2)	Sk
			grupa rakotwórczości 3B
Nowa Zelandia (2002)	55	–	Sk
Irlandia (2002)	45	90	Sk
Szwajcaria (2009)	55	110	Sk
Polska (2002)	45	100	
USA:			
– ACGIH (2009)	55	–	Sk, A3
– NIOSH (2009)	45	–	
– OSHA	45	–	Sk

Objaśnienia:

- Sk – substancja wchłania się przez skórę
- Grupa rakotwórczości 3B, Niemcy – substancje, dla których badania w warunkach in vitro oraz na zwierzętach wskazują na działanie rakotwórcze, ale są one niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do innej grupy rakotwórczości. Konieczne jest wykonanie dalszych badań
- Grupa A3 (ACGIH) – potwierdzone działanie rakotwórcze na zwierzęta i nieznanne działanie rakotwórcze na ludzi.

W Polsce przyjęto stężenie 45 mg/m³ 1,1,2-trichloroetanu za wartość NDS, a stężenie 100 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

W ACGIH przyjęto stężenie 55 mg/m³ za wartość TWA 1,1,2-trichloroetanu. Wartość ta jest zalecana od 1967 r. Ustalono ją na podstawie toksykologicznego podobieństwa działania 1,1,2-trichloroetanu do działania 1,1,2,2-tetrachloroetanu (zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego i wpływ na wątrobę) oraz chloroformu. Higieniści amerykańscy proponują również oznakowanie związku literami „Sk”, ze względu na wchłanianie związku przez nieuszkodzoną skórę. Na podstawie ograniczonych dowodów działania rakotwórczego 1,1,2-trichloroetanu u myszy przyjęto także oznakowanie związku jako A3 (informujące o potwierdzonym działaniu rakotwórczym związku u zwierząt i nieznanym działaniu rakotwórczym u ludzi).

Podstawy proponowanej wartości NDS

1,1,2-Trichloroetan (1,1,2-TCE) łatwo wchłania się do organizmu wszystkimi drogami narażenia. Narażenie na związek o dużym stężeniu, jak i na duże jego dawki jest toksyczne. W warunkach narażenia: ostrego, podprzewlekłego i przewlekłego, związek działa głównie hepatotoksycznie.

Wyniki działania mutagennego są niejednoznaczne. 1,1,2-Trichloroetan nie wywierał u zwierząt doświadczalnych działania embriotoksycznego i teratogennego. Działanie kancerogenne wykazano jedynie u jednego gatunku gryzoni (myszy), lecz sposób przeprowadzonych badań nie odpowiada wymogom, które muszą być spełnione podczas dokonywania oceny kancerogenności.

W piśmiennictwie zamieszczono informację o dwóch doświadczeniach, na których podstawie ustalono wartość NOAEL(C).

W pracy *Torkelsona* i *Rowea* (1981b) wartość NOAEC dla 1,1,2-trichloroetanu ustalono na poziomie 83 mg/m³ na podstawie wyników doświadczenia inhalacyjnego przeprowadzonego na: szczurach, świnkach morskich i królikach narażonych na związek przez 6 miesięcy (7 h dziennie, 5 dni w tygodniu). Związek o tym stężeniu u zwierząt nie powodował ani zmian histopatologicznych, ani hematologicznych czy biochemicznych. Stężeniu 83 mg/m³ 1,1,2-trichloroetanu odpowiada w przybliżeniu dawka 11,1 mg/kg m.c./dzień dla szczurów, 7,43 mg/kg m.c./dzień dla świnek morskich oraz 24,9 mg/kg m.c./dzień dla królików.

Drugą wartość NOAEL wyznaczono w doświadczeniu przeprowadzonym na myszach (obu płci), którym 1,1,2-trichloroetan podawano w wodzie do picia przez 90 dni. U samic, którym podawano dawkę 44 mg/kg/dzień związku, nie

stwierdzono zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi. Poziom aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi stanowi wskaźnik zaburzeń funkcji wątroby, dlatego przyjęto go za skutek krytyczny.

Po przeanalizowaniu wyników obu badań do wyliczenia wartości NDS przyjęto większą wartość NOAEL, tj. 44 mg/kg/dzień. Równoważne stężenie dla człowieka w okresie 8 h pracy obliczono na podstawie wzoru:

$$D_c = D_w \cdot W_h / V_h,$$

w którym:

D_c – stężenie równoważne,

D_w – dawka dzienna pobrana przez szczura,

W_h – masa człowieka,

V_h – objętość powietrza wdychana przez 8 h – 10 m³,

$D_c = 44 \text{ mg/kg m.c./dzień} \cdot 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 = 308 \text{ mg/m}^3$.

Wartość NDS 1,1,2-trichloroetanu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = D_c / U_f,$$

w którym:

U_f jest iloczynem następujących współczynników niepewności:

$A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi,

$B = 2$, związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (narażenie drogą pokarmową),

$C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (narażenie myszy trwało 90 dni),

$D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL,

$E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Podstawiając wartość współczynników do wzoru, obliczamy wartość NDS 1,1,2-trichloroetanu:

$$\text{NDS} = 308 \text{ mg/m}^3 / 8 = 38,5 \text{ mg/m}^3.$$

Zaproponowano przyjęcie stężenia 40 mg/m³ za wartość NDS 1,1,2-trichloroetanu. Substancję należy oznaczyć literami: „Carc. Cat. 3” – substancja o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Z uwagi na fakt, iż 1,1,2-trichloroetan jest wchłaniany przez skórę, należy wprowadzić także dodatkowe oznaczenie literami „Sk”. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1,1,2-trichloroetanu.

Proponowane wartości DSB

Istniejące dane dotyczące działania toksycznego oraz metabolizmu 1,1,2-trichloroetanu nie dają podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) związku.

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 wątrobę i skórę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT i GGTP).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT i GGTP).

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 ÷ 3 lata.

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.

ne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT i GGTP).

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, nowotworowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania 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 (2001) Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. 1,1,2-Trichloroethane [komputerowa baza danych, on-line].

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for 1,1,2-Trichloroethane (1989) U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA., 1999.

Carlson G.P (1973) Effect of phenobarbital and 3-methylcholanthrene pretreatment on the hepatotoxicity of 1,1,1-trichloroethane and 1,1,2-trichloroethane. Life Sci. 13, 67–73.

CPDB, Carcinogenic Potency Database [http://potency.berkeley.edu/chempages/1%2C1%2C2-TRICHLOROETHANE.html].

CCRIS, Chemical Carcinogenesis Research Information System [komputerowa baza danych, on-line, http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search].

CDC, Centers for Disease Control and Prevention, NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards [komputerowa baza danych, on-line, http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0628.html].

ChemIDplus Lite (2010) [komputerowa baza danych, on-line].

Cheminfo (2010) [komputerowa baza danych, on-line].

Dept Health & Human Services/Agency for Toxic Substances & Disease Registry (2007) Toxicological Profile for 1,1,2-Trichloroethane (1989) PB/90/196411/AS. Available from, as of December 26 [http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html#bookmark05].

ECB, European Chemical Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report. 1,1,2-Trichloroethane [on-line].

Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. (1988) Medical toxicology – diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY, Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988 [cyt. za IARC 1991].

Elovaara E., Hemminki K., Vainio H. (1979) Effects of methylene chloride, trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and toluene on the development of chick embryos. Toxicology 12(2), 111–9.

EPA, Environmental Protection Agency (1984) U.S. Research and development health effects assessment for 1,1,2-trichloroethane.

EPA, Environmental Protection Agency (1999) U.S. Integrated Risk Information System (IRIS) on 1,1,2-trichloroethane. Washington, DC. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development.

EPA (2010) [www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/tri-etha.html].

ESIS (2010) European Chemical Substances Information System [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/].

Fiserova-Bergerova V., Pierce T., Droz P.O. (1993) Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. Am. J. Ind. Med. 17, 617–635.

GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010) Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.

Gosselin R.E. i in. (1984) Clinical toxicology of commercial products. 5th ed., Williams & Wilkins, II-166, 376.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2010) [komputerowa baza danych, on-line].

IARC (1979) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. (Multivolume work) V20 537.

IARC (1991) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. (Multivolume work) V71 1155.

- IRIS, Integrated Risk Information System (2010) [komputerowa baza danych, on-line].
- ITER, International Toxicity Estimates for Risk (2010) [komputerowa baza danych, on-line].
- IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (2000) 1,1,2-Trichloroethane.
- Jakobson I., Holmberg B., Wahlberg J.E.* (1977) Variations in the blood concentration of 1,1,2-trichloroethane by percutaneous absorption and other routes of administration in the guinea pig. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41, 497–506.
- Kronevi T.* i in. (1977) Morphological lesions in guinea pigs during skin exposure to 1,1,2-trichloroethane. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41(4), 298–305.
- Liangfu X., Tianji Y.* (1992) Study of the relationship between the hepatotoxicity and free radical induced by 1,1,2-trichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in rat, *biomedical and environmental sciences* 5, 303–313.
- Lundberg I., Ek Dahl M., Kronevi T., Lidums V., Lundberg S.* (1986) Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats. *Environ. Res.* 40, 411–420.
- MacDonald R.* i in. (1982) Acetone potentiation of 1,1,2-trichloroethane hepatotoxicity. *Toxicol. Lett.* 13, 57–67.
- Mazullo M.* i in. (1986) 1,1,2-Trichloroethane: evidence of genotoxicity from short-term tests. *Japn. J. Cancer. Res.* 77(6), 532–9.
- Mitoma C., Tyson C.A., Riccio E.S.* (1985) Investigation of the species sensitivity and mechanism of carcinogenicity of halogenated hydro- carbons final report EPA Contract 68-01-5079. EPA/OTS; Document #40-842-8424225 [cyt. za ATSDR 1989].
- MSDS, Material Safety Data Sheet for 1,1,2-trichloroethane (2008).
- NCI (National Cancer Institute: Bioassay of 1,1,2-Trichloroethane for Possible Carcinogenicity. CAS No.79-00-5. *Carcinogenesis*. Technical Report Series No. 74. DHEW (NIH) Pub. No. 78–1324. NTIS Pub. No. PB-283-337. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA (1978).
- NIOSH (2010) Pocket guide to chemical hazards, 1,1,2-trichloroethane [www.brown.edu/Administration/EHS/resources/NPG/npgd06].
- Norpoth K.* i in. (1988) Investigations on metabolism and carcinogenicity of 1,1,2-trichloroethane. *Journal Cancer. Res. Clin. Oncol.* 114 (2), 158–62.
- OECD, Organization for economic cooperation and development. Screening information data set for 1,1,2-trichloroethane. 79-00-5, 237 (2000). Available from, as of December 26, 2007 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECSIDS/sidspub.html].
- Patty's Industrial hygiene and toxicology* (1981-1982) [Red.:] G.D. Clayton, F.E. Clayton. Vol. 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York, John Wiley & Sons, 3511. At the request of Frank Patty, George and Florence Clayton took over editorship of the ever-expanding *Industrial Hygiene and Toxicology* series for the Third Edition of Volume I, *General Principles* was published in 1978, and Volume II, *Toxicology* was published in 1981-1982. [http://www.wiley.com/legacy/products/subject/reference/pattys_toc.html].
- Patty's Industrial hygiene and toxicology* (1981) [Red.:] T.R. Torkelson, V.K. Rowe, D. Clayton, F. Clayton. 3rd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, Inc. 3586–3593.
- Patty's Toxicology* (2001) [Red.:] E. Bingham, B. Cohnsen, Ch.H. Powell. 5th Ed., vol. 5&8, John Wiley & Sons, Inc., 130–135, 1235–6.
- Prehled prumyslove toxikologie. *Organicke Latky* (1986) *European Journal of Toxicology & Environmental Hygiene*, 9, 171, 95 (1976) [cyt. za OECD 2000].
- Reed N. R.* i in. (1988) Health risk assessment of 1,1,2t (1,1,2-TCE) in California Drinking Water (UCD/ET-88/2; PB89-131999). Davis, CA, Department of Environmental Toxicology, University of California-Davis [cyt. za IARC 1991].
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2.09. 2003 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych. DZU nr 171, poz.1665 i 1666.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwanego rozporządzeniem GHS). Dz. Urz. UE z dnia 31.12. 2008 r., L 353.
- Rozporządzenie Komisji (WE) nr 552/2009 z dnia 22.06. 2009 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII. Dz. Urz. UE z dnia 26.06.2009 r., L 164/7.
- RTECS, Registry of Tonic Effects of Chemical Substances (2010) [komputerowa baza danych, on-line].
- Sanders V.M.* i in. (1985) Humoral and cell-mediated immune status of mice exposed to 1,1,2-trichloroethane. *Drug. Chetn. Toxicol.* 8, 357–372 [cyt. za ATSDR 2008].
- Seidenberg J.M., Anderson D.G., Becker R.A.* (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis* 6, 361–374.
- Sitting M.* (1992) Handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens. 1,1,2-Trichloroethane. 3rd ed. vol. 2, Noyes Publications 1590–1592.
- Sigma-Aldrich Chemistry (2009), Handbook of Fine Chemicals, Prod. No. 466212, 2606, 2009–10.
- Smyth H.F.Jr.* i in. (1969) American Industrial Hygiene Association Journal 30, 470–476 [cyt. za OECD 2000].
- Solvay S.A., Rue de Prince Albert 33, 1050 Bruxells, Belgium [cyt. za IUCLID 2000].
- Story D.L.* i in. (1986) Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol. Ind. Health* 2, 351–36 [cyt. za OECD 2000].
- Tafazoli M., Kirsh-Volders M.* (1996) *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of 1,2-dichloroethylene, 1,1,2-trichloroethylene, 1,3-dichloropropane, 1,2,3-trichloropropane and 1,1,3-trichloropropene, using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes. *Mutation Research* 371, 185–202.
- Takahara K.* (1986) Experimental study on toxicity of trichloroethane III. Changes in liver function of mice after exposure to 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane.

Okayama Igakki Zassi 98, 1099–1109 (Japan) [cyt. za ATSDR 1989].

Thomas R. i in. (1982) An exposure and risk assessment for trichloroethanes 1,1,1-trichloroethane, 1,1,2-trichloroethane. EPA 440/4-85-018, 180 [cyt. za ATSDR 1989].

Tsurata H. (1975) Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of the in vitro percutaneous

absorption of chlorinated solvents in mice. Ind. Health 13, 227–136.

Weisburger E.K. (1977) Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. Environ. Health Perspect. 21, 7–16.

White K.L. i in. (1985) Toxicology of 1,1,2-trichloroethane in mouse. Drug. Chem. Toxicol. 8(5), 333–55.