

NITROBENTSEENI

EHDOTUS HTP-ARVOIKSI

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No	98-95-3
EEC No	09-003-00-7
EINECS No	202-716-0
Synonyymit	Nitrobentsoli
Kaava	C ₆ H ₅ NO ₂
Molekyylipaino	123,11
Muuntokerroin	1 ppm = 5 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,2 ppm
Sulamispiste	6 °C
Kiehumispiste	211 °C
Tiheys	1,205
Höyrynpaine	20 Pa (20 °C)
Nitrobentseeni on väritön tai vaalean kellertävä neste, jonka haju muistuttaa karvasmantelia tai kengänkiilloketta. Sen hajukynnykseen on raportoitu 0,018 ppm.	
Se on veteen niukkaliukoinen, mutta liukenee etanoliin, asetoniin ja eetteriin.	
Varoitusmerkit	T, N
Luokitus	Carc. Cat. 3;R40;Repr. Cat. 3;
R-lauseet	R62;T;R23/24/25-48/23/24;N;R51-53 23/24/25-40-48/23/24-51/53-62
S-lauseet	(1/2-)28-36/37-45-61

Esiintyminen ja käyttö

Nitrobentseeniä käytetään aniliinin ja eräiden muiden orgaanisten kemikaalien valmistukseen sekä selluloosaeetterien liuottimena. Sillä on käyttöä myös lääke- ja kumiteollisuudessa sekä teollisuusliuottimena. Sen tuotantomäärä läntisessä Euroopassa on yli 500 000 t/a.

Aineenvaihdunta

Nitrobentseeni imeytyy ihmisen elimistöön nopeasti hengitysteitse ja ihon kautta. Nitrobentseenin ilmapitoisuudella 1,0 tai 5,5 ppm saattaa jopa 50 % imeytymisestä tapahtua ihon kautta.

Aineenvaihdunnassa muodostuu aluksi nitrosobentseeniä, fenyylihydroksyyliamiinia ja aniliinia ja edelleen virtsaan erittyviä *p*-nitrofenolia ja *p*-aminofenolia. Imeytyneestä annoksesta 10-20 % erittyy *p*-nitrofenolina ja pienempi osuus *p*-aminofenolina virtsaan. Koe-eläimillä virtsan kautta poistuu noin 57-63 %, ulosteen mukana 14 % ja uloshengi-tyksessä 1,4-1,6 %. Erittyminen tapahtuu ainakin kahdessa vaiheessa, joista ensimmäisen puoliintumisaika on tunteja ja jälkimmäisen päiviä.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Nitrobentseeni voi ärsyttää ihoa ja silmiä. Äkillisissä myrkytyksissä voi esiintyä nopeasti ilmaantuvia keskushermosto-oireita. Kuitenkin tavallisempaa on, että oireet ilmantuvat vasta 1-12 tuntia altistumisesta. Oireina tavataan methemoglobiinista johtuvaa sinerrystä (syanoosia), päänsärkyä, huimausta, rintavaivoja, verenpaineen laskua ja mahdollisesti keuhkopöhöä ja tajuttomuutta. Methemoglobinemiaa on raportoitu ihmisillä pitoisuudesta 6 ppm (Pasceri ja muut, 1958).

Alin raportoitu kuolemaan johtanut annos on 35 mg/kg (Sax, 2000).

Kroonisessa myrkytyksessä esiintyy perna- ja maksavaurioita, keltaisuutta ja anemiaa.

Nitrobentseeni on aiheuttanut kosketushottumaa sekä suun limakalvon värjäytymistä vihertävänsiniseksi ja sinimustia viivoja ikeniin (Kanerva, 2000).

Nitrobentseeniä on aikoinaan käytetty keskenmenon aiheuttavana aineena. Tähän käyttöön liittyi raskaana olevien naisten 50 % kuolleisuus (Frazier ja Hage, 1998).

Lisääntymisterveyden turvaamiseksi on esitetty, että nitrobentseenin työilman raja-arvon tulisi olla 0,005 mg/m³ eli 0,001 ppm (Stijkel ja Reijnders, 1995).

Eläinkokeiden havainnot

Nitrobentseeni ärsyttää ihoa ja silmiä. Sen äkillistä myrkyllisyyttä kuvaava LD₅₀-arvo suun kautta rotilla on 600-640 mg/kg ja ihon kautta kaniineilla 2100 mg/kg.

Rotilla ja hiirillä on hengitystiealtistus kokeellisesti aiheuttanut maksa-, keuhko- ja pernavaurioita sekä methemoglobinemiaa ja anemiaa.

Altistettaessa koirasrottia pitoisuuksille 5, 16 tai 50 ppm 6 tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 90 päivän ajan havaittiin annoksesta riippuvasti methemoglobinemiaa sekä siihen liittyen pernan muutoksia (Hamm ja muut, 1984). Suurimmalla annoksella havaittiin siementiehyiden pintasolukon rappeumaa.

Genotoksisuustestit nitrobentseenillä ovat olleet negatiiviset.

Altistettaessa hiiri pitoisuuksilla 0, 5, 25 tai 50 ppm hengitysteitse 6 tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 24 kuukauden ajan havaittiin koirilla hengitysteiden kasvainten lisääntynyt ilmaantuvuus kaikilla annoksilla (Cattley ja muut, 1994).

Kun rottia altistettiin pitoisuuksilla 0, 1, 5 tai 25 ppm hengitysteitse 6 tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 24 kuukauden ajan havaittiin lisääntynyt maksasolukasvainten ilmaantuvuus koirilla pitoisuudesta 5 ppm (Cattley ja muut, 1994).

Annettaessa suun kautta rotille kerta-annoksena 50-450 mg/kg nitrobentseeniä havaittiin kivesten

rappeumaa ja siittiösolujen vaurioita pitoisuudesta 200 mg/kg alkaen Tutkijat pitivät kiveksiä tärkeänä nitrobenseenin vaikutusten kohde-eliminä (Bond ja muut, 1981).

Ehdotus HTP-arvoiksi

Nitrobenseenin HTP-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen methemoglobinemiaa ja kasvaimia sekä lisääntymisterveyden haittoja aiheuttavat vaikutukset. Kokeellisesti keuhkokasvaimia on havaittu hiirillä pitoisuudesta 5 ppm alkaen ja maksasolukasvaimia rotilla myös pitoisuudesta 5 ppm alkaen 24 kuukauden altistuksessa.

Lähtien pitoisuudesta 5 ppm hiirillä, ja ekstrapoloiden hengitystilavuuksien ja elin/työajan suhteissa päädytään arvioon:

$$C = \frac{2,1 \times 5 \text{ ppm} \times 6 \text{ h/d} \times 5 \text{ d/w} \times 10^4 \text{ w}}{8 \text{ h/d} \times 5 \text{ d/w} \times 40 \text{ a} \times 4^3 \text{ w/a}} = 0,6 \text{ ppm}$$

Vastaavasti lähtien pitoisuudesta 5 ppm rotilla, ja ekstrapoloiden päädytään arvioon:

$$C = \frac{1,4 \times 5 \text{ ppm} \times 6 \text{ h/d} \times 5 \text{ d/w} \times 10^4 \text{ w}}{8 \text{ h/d} \times 5 \text{ d/w} \times 40 \text{ a} \times 4^3 \text{ w/a}} = 0,3 \text{ ppm}$$

Työperäistä riskiä voidaan merkittävästi vähentää asettamalla työilman HTP-arvoksi 0,2 ppm kahdeksan tunnin altistuksessa ja 1 ppm 15 minuutin altistuksessa.

Koska nitrobenseeni imeytyy merkittävästi ihon kautta, raja-arvoon liitetään huomautus "iho".

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa nitrobenseenin pitkäaikaisen altistuksen HTP-arvoksi 0,2 ppm eli 1 mg/m³ 8 tunnin vertailuajalla.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa lyhytaikaisen altistuksen HTP-arvoksi 1 ppm eli 5,1 mg/m³ 15 minuutin vertailuajalla.

Lisäksi neuvottelukunta ehdottaa HTP-luetteloon otettavaksi Huomautus-sarakkeeseen aineen kohdalle Iho-merkintää. Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman epäpuhtauden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus		
		8 h		15 min		Hetkellinen		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2000	1	5,1	3	15	-	-	iho
Ruotsi	2000	1	5	2	10	-	-	iho
Norja	2001	1	5	3	15	-	-	iho
Tanska	2000	1	5	2	10	-	-	iho, K
Hollanti	2000	1	5	-	-	-	-	iho
Saksa, MAK	2000	1	5	4	20	-	-	iho, DFG, EU
Englanti, OES	2001	1	5,1	2	10	-	-	iho, ILV
ACGIH	2001	1	-	-	-	-	-	iho, A3; BEI
EU	2000	-	-	-	-	-	-	-

Viitteet

- Bond, J. A., Chism, J. P., Rickert, D. E., ja muut (1981): Induction of Hepatic and Testicular Lesions in Fischer-344 Rats by Single Oral Doses of Nitrobenzene, *Toxicol Appl Pharmacol* **1**, 389-394.
- Cattley, R. C., Everitt, J. I., Gross, E. A., ja muut (1994): Carcinogenicity and Toxicity of Inhaled Nitrobenzene in B6C3F1 Mice and F344 Rats, *Fundam Appl Toxicol* **22**, 328-340.
- Frazier, L. M. ja Hage, M. L. (1998): Reproductive Hazards of the Workplace, Van Nostrand Reinhold, New York, ss. 346-349.
- Hamm, Jr. T. E., Phelps, M., Raynur, T. H., ja muut (1984): A 90-Day Inhalation Study of Nitrobenzene in F-344 Rats, CD Rats, and B6C3F1 Mice, *Toxicologist* **4**, 181.
- Kanerva, L. (2000): Occupational Diseases of the Oral Mucosa, Kirjassa, Handbook of Occupational Dermatology, Kanerva, L. ja muut (toim.), Springer, Heidelberg, s. 256
- Pasceri, L., Magos, L., ja Batskor, A. (1958): Thresholds and Toxic Limits of Some Amino and Nitro Compounds, *Arch Ind Health* **18**, 1-8.
- Sax (2000): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, Wiley & Sons, New York, 10.painos, s. 2656.
- Stijkel A. ja Reijnders, L. (1995): Implementation of the Precautionary Principle in Standards for the Workplace, *Occup Environ Med* **52**, 304-312.
- Lisäksi valmistelussa on käytetty seuraavia lähteitä: IARC (1996), ACGIH (1992), SCOEL (draft June 2001, SEG/SUM/93 final).