

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

22.8.2014

*11.4.2018 Lisätty iho-huomautus SCOEL:in suosituksen pohjalta***Nitroetaani****HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	79-24-3
<i>Indeksi No:</i>	609-035-00-1
<i>EINECS No:</i>	201-188-9
<i>Kaava:</i>	C ₂ H ₅ NO ₂
<i>Synonyymit:</i>	1-nitroetaani
<i>Molekyylipaino:</i>	75,07
<i>Sulamispiste:</i>	-89,52 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	114,07 °C (101,3 kPa)
<i>Tiheys:</i>	1,051 g/cm ³ (20 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 3,12 mg/m ³ (20 °C, 101 kPa) 1 mg/m ³ = 0,320 ppm
<i>Leimahduspiste:</i>	41,1 °C (o.c.), 30,6 °C (c.c.)
<i>Höyrinpaine:</i>	2,1 kPa (20 °C), 2,9 kPa (25 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	2,1 ppm

Nitroetaani on huoneenlämmössä (20 °C) väritön öljymäinen neste, jolla on mieto hedelmäinen tuoksu. Se on niukkaliukoinen veteen (47 g/l, 25 °C). Muiden samankaltaisten nitroalkaanien tavoin nitroetaani muodostaa atseotrooppisia seoksia monien orgaanisten liuottimien kanssa. Se liukenee hyvin mm. asetoniin ja kloroformiin. (Amoore ja Hautala 1983, DFG 2003, DOW 1998, Markofsky 2000, NTP 2013, SCOEL 2012)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Flam. Liquid 3, Acute Tox. 4*, Acute Tox. 4*.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H226, H302, H332.

Direktiivin 67/548/ETY mukaisen merkinnät:

Varoitusmerkit: Xn

R-lauseet: R10-20/22 (pitoisuusrajat C ≥ 12,5 %)

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Nitroetaania käytetään mm. liuottimena sen hyvien atseotrooppisten ominaisuuksien johdosta. Sitä käytetään mm. painomusteissa, polttoaineen lisäaineena, liuottimena seluloosaestereiden ja vinyyli-, akryyli-, alkydi- ja muiden hartsien valmistuksessa sekä vahoissa. Muita nitroetaanin käyttötarkoituksia on toimiminen uuttoaineena raakaöljyn fraktioinnissa, ponnekaasuna spraypulloissa, ainesosana räjähdysaineissa ja tekokynsien poistoaineena. Lisäksi sitä käytetään jäänesto-, side-, tiivistys- ja voiteluaineissa, pinnoitteissa ja rasvoissa sekä lähtöaineena kemiallisissa synteeseissä (verenpainelääke metyyliidopa, nitropehmentimet, hyönteismyrkyt, amfetamiini ja sen johdannaiset). Suomessa nitroetaania ei käytetä suuressa mittakaavassa. (DOW 1998, HCN 2004, Markofsky 2000, NTP 2013, SCOEL 2012, Tulli 2012, Zitting 1988)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan nitroetaania ei valmistettu Suomessa vuonna 2013. Sen maahantuontimäärä oli 0,9 tonnia. Nitroetaania sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2013 yhteensä 4 kpl käyttötarkoituksilla maalit, lakat ja vernissat (2) sekä liuottimet (2).

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterissä ei ole nitroetaanista tehtyjä työhygieenisiiä altistumismittauksia (TTL 2014). Ulkomaisista nitroetaanin ilmapitoisuusmittauksista ei ole tietoa.

Nitroetaanin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 8,4 mg/m³. Arvo perustuu hengitysteitse altistuttaessa toistuvan altistumisen aiheuttamiin systeemiin vaikutuksiin. Akuutin altistumisen DNEL-arvoksi on määritetty 17 mg/m³. Kriittistä vaikutusta ei ole ilmoitettu. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL 350 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa ja 2100 mg/kg/päivä akuutissa altistumisessa. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Aineenvaihdunta

Nitroetaanin aineenvaihduntaa ihmisessä on arvioitu lapsilla todettujen myrkytystapausten pohjalta (Hornfeldt ja Rabe 1994, Osterhoudt ym. 1995, Shepherd ym. 1998). Suun kautta nieltynä saatu nitroetaani on myrkytystapauksissa aiheuttanut hidasta methemoglobiinin (metHb) kertymistä verenkiertoon 4 tunnin kuluessa nielemisestä. Sitä seuraavien 20 tunnin aikana metHb-pitoisuus on voinut nousta korkeaksi. Tämän epäillään johtuvan nitroetaanin viivästyneestä imeytymisestä ruoansulatuskanavasta, enterohepaattisesta kierrosta ja metabolisesta aktivoitumisesta. Muutamien päivien kuluttua nitroetaanin nielemisestä metHb-pitoisuus oli saatu laskemaan matalalle tasolle. Näistä lähtökohdista SCOEL on arvioinut nitroetaanin biologiseksi puoliintumisajaksi (t_{1/2}) n. 10 tuntia lapsilla. (SCOEL 2012)

Nukutettuja rottia altistettaessa hengitysteitse 1000 ppm (3120 mg/m³) pitoisuudelle nitroetaanin höyryä, hengitetystä nitroetaanista imeytyi hengitysteissä n. 58 %. Huomattava osa imeytymisestä tapahtui ylähengitysteissä. Rottien ylähengitysteitse saama annos hengitystien pinta-alayksikköä kohti arvioidaan yli 1000-kertaiseksi verrattuna annokseen alahengitysteitse (HCN 2004, SCOEL 2012, Stott ja McKenna 1984). Iholle

annostellun nitroetaanin imeytymisen ei ole havaittu olevan niin merkittävää, että haittavaikutuksia olisi syntynyt (Machle ym. 1940). Nitroetaanin on eläinkokeissa todettu hapettuvan asetaldehidiksi ja nitriitiksi, joka voi hapettua edelleen nitraatiksi. Nitroetaanin aineenvaihduntatuotteena syntyvä nitriitti on todennäköinen metHb:n muodostumisen aiheuttaja (HCN 2004, Osterhoudt ym. 1995, Scott 1943). Ravinnosta saatu nitriitti on aiheuttanut methemoglobinemiaa ihmisillä (JECFA 1996, 2003). In vitro -kokeissa nitroalkaanien oksidatiivisen denitrifikaation on osoitettu tapahtuvan sytokromi P450 -entsyymien ja flavoentsyymi oksidaasien välittämänä (HCN 2004). Kaneille suonensisäisellä injeksiolla (n. 0,3 g/kg) tai suun kautta (1 tai 2 g/kg) annettu nitroetaani metaboloitui nopeasti ja erittyminen tapahtui 30 tunnin kuluessa. Osa nitroetaanista poistui uloshengitysilman mukana (Machle ym. 1942).

Ihmisen verenkierrossa nitriitin puoliintumisajaksi ($t_{1/2}$) on ilmoitettu n. 30–35 minuuttia ja metHb:n puoliintumisajaksi n. 16 minuuttia (SCOEL 2012, Hon ym. 2010, JECFA 2003). Nitriitin aiheuttamaa metHb:n muodostumista on tutkittu koehenkilöillä. Suonensisäisesti natriumnitriittiä annettaessa annosnopeudella 6 mg/min (5,2 mmol/tunti) 50 minuutin ajan veren metHb-pitoisuus nousi välille 5 - 12 % (Barker ym. 2006). Toisessa tutkimuksessa, suonensisäisesti natriumnitriittiä annosteltaessa kasvavalla annosnopeudella (70 kg painavalla ihmisellä keskimäärin 5,0 mmol/tunti) 25 minuutin ajan, veren metHb-pitoisuus nousi tasolle 3 % (Hon ym. 2010). WHO:n raportin mukaan suonensisäisesti annettu NaNO₂ annoksella 290–380 mg/henkilö johti maksimissaan veren metHb-pitoisuuteen 8,4–12%. Suun kautta annosteltuna metHb:n maksimipitoisuus saavutettiin 0,7 tuntia annostelusta (JECFA 2003).

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Lasten akuuteista myrkytyksistä on julkaistu useita tapausraportteja, joissa nitroetaanin sisältävien tekokynsien poistoaineen nieleminen on kyseisissä tapauksissa aiheuttanut myrkytykset. Tapausraporteissa on mainittu, että tekokynsien poistoaineen on oletettu usein erehdyksellisesti olevan yleisemmin tunnettua asetonipohjaista kynsilakan poistoainetta.

Tapausraportin mukaan tekokynsien poistoaineena käytetyn 100 % nitroetaanin nauttaminen (alle unssi, unssi \approx 28,3 g) johti myrkytykseen 20 kuukauden ikäisellä pojalla. Oireet olivat alkuvaiheessa vähäisiä, ärsytyksen kaltaisia, mutta noin 10 tunnin kuluttua oireina ilmeni lämmön nousua, uneliaisuutta, oksentelua, hengitystieoireita ja syanoosia. Veren metHb-pitoisuus oli 39 %. MetHb-arvo laski pitoisuuteen 5,7 % noin tunti suonensisäisen metyleenisininen hoidon jälkeen. Seuraavana päivänä metHb-pitoisuus oli 1,5 %. Hengitystieoireita esiintyi muutaman päivän ajan. (Hornfeldt ja Rabe 1994)

Toisen tapausraportin mukaan 13 kuukauden ikäinen tyttö nieli nitroetaanin sisältävää tekokynsien poistoainetta ja oli aluksi oireeton. Myrkytysoireina ilmaantui oksentelua, uneliaisuutta, tiheää hengitystä (takypnea), sydämen tiheälyöntisyyttä (takykardia) ja syanoosia 7 tunnin kuluttua nitroetaaniannoksen nielemisestä. Veren metHb-pitoisuus

oli 48 %. Metyleenisinistä antamalla metHb-pitoisuus oli laskenut tasolle 19 % 17 tuntia nitroetaaniannoksesta. MetHb-pitoisuus kohosi kuitenkin uudelleen arvoon 53 % 23 tunnin kuluttua altistumisesta. Annettiin toinen annos metyleenisinistä, jonka jälkeen metHb-pitoisuus laski arvoon 5,5 % 42 tunnin kuluttua ja arvoon 0,4 % 60 tuntia nitroetaanin nielemisestä. Seerumin maksaentsyymi-arvot olivat laboratorion normaaliarvojen puitteissa. (Osterhoudt ym. 1995)

Kaksi methemoglobinemia-tapausta raportoitiin lapsilla, jotka olivat nauttineet nitroalkeania sisältävää kysiliiman poistoainetta. Ensimmäisessä tapauksessa 2-vuotias poika oli aluksi oireeton ½-tunnin ajan. Hänelle annetusta lääkehiilestä ja vatsahuuhtelusta huolimatta olemus muuttui harmaaksi 5 tuntia myöhemmin. Tilanne korjaantui vasta kolmen metyleenisininenannoksen jälkeen kahden päivän kuluessa. Toisessa tapauksessa 2-vuotiaalla tytöllä oli takypneaa ja syanoosia 22 tuntia aineen nielemisen jälkeen. Veren metHb-pitoisuus oli 56 %. Yhden metyleenisininenannoksen jälkeen potilas toipui vuorokauden kuluessa. (Grover ym. 1996)

Uusiutuva methemoglobinemia todettiin 2 vuoden ikäisellä pojalla, joka oli niellyt 10 ml 98 % nitroetaania sisältävää tekokynsien poistoainetta. Aluksi potilaalle annettiin lääkehiiltä, mutta metHb-pitoisuus oli kohonnut tunnin kuluttua arvoon 14,5 % ja 4,5 tunnin kuluttua arvoon 33 %. Metyleenisininenannoksen jälkeen metHb-pitoisuus laski tasolle 24 % 9,5 tunnin kuluttua sairaalahoidon alkamisesta, mutta pitoisuus nousi uudelleen tasolle 34 % 13,5 tunnin kohdalla. Toisen metyleenisininenannoksen jälkeen metHb-pitoisuus laski tasolle 25,9 % 16 tunnin kuluttua, mutta nousi jälleen tasolle 40 % 24 tunnin kuluttua sairaalahoidon alkamisesta. Suoritetun verensiirron jälkeen oireet poistuiivat ja metHb-pitoisuus oli 1,7 % 38 tunnin kuluttua sairaalahoidon alkamisesta. (Wells ja Anderson 1996)

Edellä mainitun kaltaisia 2-vuotiaiden lasten myrkytystapauksia on kuvattu myös myöhemmässä julkaisussa (Shepherd ym. 1998). Näissä tapauksissa lääkehiilen antaminen tai vatsahuuhtelu eivät estäneet methemoglobinemian syntyä. Pitkittänyt methemoglobinemia vaati 1–2 metyleenisininenannosta kunnes metHb-pitoisuus saatiin laskemaan riittävän matalalle tasolle. Potilaat voitiin kotiuttaa kahden vuorokauden sisällä nitroetaanin nielemisestä.

Ärsytysvaikutukset

Nitroetaanin aiheuttaman aistiärsytyksen ärsytyskynnykseksi on ilmoitettu 100 ppm (310 mg/m³) (Ruth 1986). Rajallisen aistiärsytystä koskevan tiedon johdosta on myös esitetty fysikokemialliseen malliin perustuva arvio nitroetaanin aiheuttamasta ärsytyskynnyksestä (SCOEL 2012). QSAR-mallissa kemikaalin höyrynpaineen ja sen hiirillä aiheuttaman hengitystiheyden 50 % aleneman (RD₅₀) välillä on korrelaatio (Alarie ym. 1995). Tähän perustuen nitroetaanin RD₅₀-arvoksi saadaan 5085 ppm. RD₅₀-arvosta voidaan johtaa aistiärsytykselle ilmapitoisuuden raja-arvo (TLV) laskukaavalla TLV = 0,03 x RD₅₀ (Nielsen ym. 2007, Schaper 1993). Täten nitroetaanin aiheuttamalle aistiärsytykselle TLV-arvoksi tulee 153 ppm, joka on sen ärsytyskynnys esitetyn mallin mukaan laskettuna. Kokonaisarviona SCOEL esittää aineiston epätarkkuuden pohjalta nitroetaanin aistiärsytykselle kynnyksarvoa 100 ppm lyhytaikaisessa altistumisessa (STEL) (SCOEL 2012).

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Nitroetaanin aiheuttamia genotoksisia, karsinogeenisia tai lisääntymistoksisia vaikutuksia ihmisillä ei ole tiedossa.

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Kaneja ja marsuja altistettiin hengitysteitse 480–29 000 ppm:lle nitroetaania 0,5–12 tunnin ajan (6 tuntia/päivä) kemikaalin akuutteja vaikutuksia tutkittaessa. Kanien kuolleisuus kasvoi altistuttaessa nitroetaanin pitoisuudelle 29 000 ppm 0,5 tuntia, 4800 ppm 3 tuntia tai 960 ppm 12 tuntia. Kuolleiden kanien (4800 ppm:ssä) ruumiinavauksessa havaittiin maksavaurio. Altistuttaessa nitroetaanin pitoisuudelle 29 000 ppm 1 tunti, 9600 ppm 3 tuntia tai 960 ppm 5–6 tuntia ilmeni koe-eläimissä narkoottisia ja anesteettisia oireita. (Machle ym. 1940)

Rotilla ei havaittu myrkytysoireita akuutissa 6 tunnin hengitystiealtistumisessa 2200 ppm:lle nitroetaania. Kaikki rotat kuolivat 6–7 tunnin hengitystiealtistumisessa 13 000 ppm:ssä, jolloin veren metHb-pitoisuus oli 2,8 % (Dequidt ym. 1972). Hiiriä ja rottia hengitysteitse altistettaessa 0–4000 ppm:n pitoisuudelle nitroetaania 6 tuntia/päivä neljän päivän ajan kaikki koe-eläimet kuolivat 4000 ppm:ssä ennen altistusajan päättymistä (Gushow ym. 1982a).

Suun kautta annetun nitroetaanin LD₅₀-arvona rotalla on raportoitu 1625 mg/kg ja 1100 mg/kg, hiirellä 2150 mg/kg ja 860 mg/kg sekä kaneilla 500–700 mg/kg. (HCN 2004, NTP 2013, SCOEL 2012)

Hiirien vatsaonteloon annosteltu nitroetaani 676 mg/kg (9 mmol/kg) ei aiheuttanut veren maksaentsyymipitoisuuksien kasvua. Kudospatologisissa tutkimuksissa ei löytynyt merkkejä maksatoksisuudesta (Dayal ym. 1989). Hiirillä on kuitenkin raportoitu vatsaonteloon annosteltuna nitroetaanille LD₅₀-arvo 310 mg/kg (NTP 2013).

Nitroetaanin toksisuutta rotilla tutkittiin 4–48 tuntia vatsaonteloon annostelun (200 mg/kg) jälkeen (Zitting ym. 1982). Maksan metaboliaentsyymien aktiivisuudessa havaittiin eriasteisia muutoksia 4, 24 ja 48 tuntia annostelun jälkeen. Myös aivojen entsyymiaktiivisuuden muutoksia todettiin. Elektronimikroskooppinen tarkastelu osoitti maksasolukon muutoksia, joiden on arvioitu merkitsevän lievää peroksidatiivista vauriota (HCN 2004).

Ärsytysvaikutukset

Koe-eläimillä todettiin hengitysteiden ärsytystä (hengenahdistusta, rahinaa) hengitystiealtistuskokeessa yli 480 ppm:n nitroetaanipitoisuudessa. Tutkimuksen matalin haitaton pitoisuus (NOAEL) hengitysteiden ärsytykselle oli 480 ppm. Samassa tutkimuksessa arvioitiin myös ihon ja silmien ärsytystä. Ihoärsytystä ei todettu viitenä päivänä toteutetun ihoaltistuksen jälkeen. Silmien ärsytysvaikutuksia (sidekalvon ärsytys, silmäluomien punoitus, vuotaminen ym.) huomattiin yli 480 ppm pitoisuudessa. NOAEL silmien ärsytykselle oli 480 ppm (Machle ym. 1940).

Subkroonisessa toksisuuskokeessa hiiriä ja rottia altistettiin hengitysteitse 0, 100, 350 ja 1000 ppm:lle nitroetaania (6 tuntia/päivä, 5 päivää/viikko) 90 päivän ajan. Tutkimuksen matalin haitallinen pitoisuus (LOAEL) vähäisille nenäonteloon (nenäkuorikko) ja

sylikirauhasiin kohdistuneille vaikutuksille oli 100 ppm. Tätä korkeammilla pitoisuuksilla esiintyi annosta vastaavia tulehduksellisia muutoksia ja rappeutumaa nenän hajuepiteelissä. (Gushow ym. 1982a, Gushow ym. 1982b)

Muut vaikutukset

Veren metHb-pitoisuus kasvoi nitroetaanin ilmapitoisuuden kasvaessa subkroonisessa tutkimuksessa hiirillä ja rotilla (Gushow ym. 1982a, Gushow ym. 1982b). 350 ppm:n altistumisen päättyessä metHb-pitoisuus urosrotilla oli 13 % ja naarailla 31 %. 100 ppm:n nitroetaanipitoisuus nosti metHb-pitoisuuden tasolle 2,4 % (uros) ja 5,3 % (naaras). Kudospatologisia muutoksia LOAEL-pitoisuudessa (100 ppm) havaittiin rotilla pernassa (verentungos, luuydinulkoisen verenmuodostus - extramedullary haemopoiesis) ja sylikirauhasissa (cytoplasmic granularity) sekä hiirillä nenän hajuepiteelissä (granular hyperplasia) ja tilapäisiä muutoksia sylikirauhasissa.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Nitroetaani ei ole osoittautunut mutageeniseksi in vitro-kokeissa bakteerisoluiissa (Amesin testi). (Dayal ym. 1989, HCN 2004, Hite ja Skeggs 1979)

In vivo-kokeessa hiirille annettiin suun kautta n. 0,26, 0,53 ja 1,05 g/kg nitroetaania kahtena peräkkäisenä päivänä. Nitroetaani ei testissä indusoinut mikrotumien syntyä (Hite ja Skeggs 1979). Hiirien altistuttua hengitysteitse 1000 ppm:lle nitroetaania kiveksissä havaittiin monitumaisia esisiittiöitä, mikä viittasi kromosomivaurion syntyyn (Gushow ym. 1982a, Gushow ym. 1982b, HCN 2004).

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse samanaikaisesti nitroetaanille (9 ppm, 7–12 tuntia/päivä, 5–6 pv/viikko), dietyylihydroksyyliamiinille (9–27 ppm, 7–12 tuntia/päivä, 5–6 pv/viikko) ja matalalle pitoisuudelle dietyyliamiinivetyysulfiiittia (24 tuntia/päivä, 7 pv/viikko) 2½ vuoden ajan (Heicklen ym. 1981, SCOEL 2012). Tutkimuksen kuluessa havaittiin lähinnä tilapäisiä vaikutuksia. Tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkitseviä muutoksia kliinisissä parametreissa tai kasvainten ilmaantumisen. Muutamia (4/47) yksittäisiä kivesten välisolukasvaimia kuitenkin havaittiin altistuneilla rotilla.

Toisessa pitkäkestoisessa tutkimuksessa altistettiin hiiriä samanaikaisesti nitroetaanille (10 ppm, 6–8 tuntia/päivä, 5 pv/viikko), dietyylihydroksyyliamiinille (10 ppm, 6–8 tuntia/päivä, 5 pv/viikko) ja dietyyliamiinivetyysulfiiitille (≤ 1 ppm, 24 tuntia/päivä, 7 pv/viikko) 2 vuoden ajan (Heicklen ym. 1982, SCOEL 2012). Patologiset tutkimukset osoittivat kasvainten ilmaantumisen vähentyneen merkitsevästi naarailla altistumattomiin verrattuna ($p < 0,0005$). Uroksilla kasvainten ilmaantuminen lisääntyi hieman ($p = 0,12$) ja ihonalaisten kasvainten (mm. fibrosarkooma) ilmaantuvuudessa tapahtui vähäistä tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä ($p = 0,048$).

Myöhemmin julkaistussa kroonisten vaikutusten tutkimuksessa rottia altistettiin 100 ja 200 ppm:n nitroetaanipitoisuudelle (7 tuntia/päivä, 5 pv/viikko) 2 vuoden ajan (Griffin ym. 1988). Altistumisella ei ollut vaikutusta rottien kuolleisuuteen tutkimusaikana. Verestä määritetyissä kliinisissä parametreissa tai sisäelinten painossa ei havaittu merkitäviä altistumiseen liittyviä muutoksia. Patologisissa tutkimuksissa ei todettu karsinogeenisia vaikutuksia. Veren metHb-pitoisuutta ei mitattu ja nenäontelon kudospatologiset tutkimustulokset puuttuvat. Koe-eläinten kehon painossa havaittiin altistumisesta

johtuvaa alentumista. Tämän johdosta tutkimuksen LOAEL-pitoisuudeksi on arvioitu 100 ppm (HCN 2004, SCOEL 2012).

Kolme sukupolvea kattavassa lisääntymistoksisuuskokeessa hiiriä altistettiin samanaikaisesti nitroetaanille (11 ppm, 8 tuntia/päivä, 5 pv/viikko), dietyylihydroksyyliamiinille (8 ppm, 8 tuntia/päivä, 5 pv/viikko) ja matalalle pitoisuudelle dietyyliamiinivetysulfiittia (24 tuntia/päivä, 7 pv/viikko) (Heicklen ym. 1979). Altistumisella ei todettu olevan merkittävää vaikutusta poikueen kokoon tai jälkeläisten kuolleisuuteen. Mikroskooppisessa tarkastelussa jälkeläisistä löydettyjen kehitysvaurioiden määrä oli kontrolliryhmän tasolla.

Rottien lisääntymiselimistä ei löydetty vaurioita pitkäaikaisen altistuskokeen (hengitystiealtistus 100 ja 200 ppm:lle nitroetaania, 2 vuotta) päätyttyä suoritetuissa kudospatologisissa tutkimuksissa (Griffin ym. 1988).

Kehitystoksisuustutkimuksessa hiiriä altistettiin raskauspäivinä 6–17 hengitysteitse nitroetaanille (14,3 ppm) ja dietyylihydroksyyliamiinille (9 ppm) 8 tuntia/päivä sekä tuntemattomalle pitoisuudelle dietyyliamiinivetysulfiittia (24 tuntia/päivä). Emoihin tai jälkeläisten kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia (epämuodostumat, sikiömyrkyllisyys, sukupuolijakauma, sikiön kasvu ja kehitys) ei havaittu. (Beliles ym. 1978)

SCOEL on myös arvioinut nitroetaanin keskeisen aineenvaihduntatuotteen, nitriitin, lisääntymistoksisuutta (SCOEL 2012). Rottakokeissa nitriitin on osoitettu läpäisevän istukan korkeilla NaNO_2 -annostasoilla (200 mg/kg/päivä) lisäten poikasten kuolleisuutta, aiheuttaen maksavaurioita ja heikentäen verisolujen muodostumista. Kahden sukupolven mittaisen lisääntymistoksisuuskokeen NaNO_2 -annoksen NOEL oli 23 mg/kg/päivä koskien poikueen kokoa, poikasten kuolleisuutta, kasvunopeutta ja elinikää (JECFA 1996). Hiirillä toteutetussa tutkimuksessa haitallisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen ei todettu NaNO_2 :n annostasolla 420 mg/kg/päivä (NOEL) (JECFA 2003).

Nitroetaanin riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan nitroetaanin aiheuttamia kriittisiä terveyshaittoja koe-eläimillä ovat kehon painon alentuminen, lievä metHb:n muodostuminen sekä vähäiset kudopatologiset muutokset pernassa ja sylkirauhasissa altistuttaessa nitroetaanille 84–100 ppm:n ilmapitoisuudessa (LOAEL). Tutkimuksissa esiintyneiden lievien vaikutusten johdosta SCOEL on esittänyt kokonaisepävarmuustekijää 4 käyttäen ”preferred value” –periaatteen mukaan työperäistä raja-arvoa 20 ppm (62 mg/m³). (SCOEL 2012, 2013)

SCOEL on tarkastellut raja-arvopitoisuudessa (20 ppm) aineenvaihduntatuotteena syntyvän nitriitin muodostumisen maksimaalista annosnopeutta sekä nitriitin aiheuttamaa metHb:n muodostumista. Ihmisillä toteutetuissa suonensisäisissä NaNO₂:n infuusiokokeissa (Barker ym. 2006, Hon ym. 2010) mitattujen metHb-pitoisuuksien pohjalta on laskettu tasaisella metHb:n syntynopeudella verenkiertoon muodostuvan metHb:n pitoisuustaso. MetHb:n pitoisuudeksi tasaisella muodostumisnopeudella laskettiin 8–19 % (Barker ym. 2006) ja 17 % (Hon ym. 2010). Altistuttaessa hengitysteitse nitroetaanipitoisuudelle 62 mg/m³, 58 %:n imeytymisellä, hengitystilavuuden ollessa 10 m³, 8 tunnin aikana maksimaalinen nitriitin syntynopeus (olettaen, että kaikki elimistöön imeytynyt nitroetaani synnyttää aineenvaihduntatuotteena nitriittiä) on 0,6 mmol/tunti. MetHb:n pitoisuus nitriitin muodostumisen annosnopeudessa 0,6 mmol/tunti voidaan laskea olettaen, että metHb-pitoisuus on suoraan verrannollinen nitriitin annosnopeuteen. Infuusiokokeiden (Barker ym. 2006, Hon ym. 2010) pohjalta SCOEL on täten laskenut veren metHb:n maksimipitoisuudeksi 0,9–2,2 % nitroetaanin ilmapitoisuudessa 20 ppm (62 mg/m³) (SCOEL 2012). Siedettävän metHb-pitoisuuden rajana työperäisessä altistumisessa pidetään < 5 % metHb (Bolt ym. 1985).

SCOEL on esittänyt nitroetaanille myös STEL-arvoa (Short Term Exposure Limit) 100 ppm perustuen aistiärsytykselle raportoituun ärsytyskynnykseen.

Nitroetaanin ihoimeytymisestä ei ole riittävästi tietoa saatavilla. Muille nitroalkaaneille (nitrometaani, 2-nitropropani) esitettyjen ”iho”-huomautusten sekä kvantitatiivisen rakenne-aktiivisuus –mallinnuksen (QSAR) pohjalta SCOEL on päättänyt esittämään ”iho”-huomautusta myös nitroetaanille. (SCOEL 2012)

Saksan DFG luokitteli raportissaan nitroetaanin vaikutuksia arvioivat tutkimukset riittämättömiksi (DFG 2003). Lievän iho- ja limakalvoärsytyksen johdosta asetettu MAK-arvo (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) 100 ppm on asetettu käyttäen epävarmuustekijää 4 ja arvo on ollut voimassa vuodesta 1958.

ACGIH on asettanut nitroetaanille työilman raja-arvon 100 ppm (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), jolla pyritään minimoimaan ihon, limakalvojen ja ylähengitysteiden ärsytysvaikutuksia. Raja-arvo on ollut voimassa vuodesta 1948. Raja-arvon viimeisen tarkistuksen yhteydessä v. 1986 aiemmin asetettu STEL-arvo 150 ppm on poistettu.

Alankomaissa HCN (Health Council of the Netherlands) on esittänyt nitroetaanille työilman raja-arvoa 6 ppm (20 mg/m³) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus). Esityksen lähtökohtana on eläinkokeissa todetut haittavaikutukset (methemoglobinemia sekä muutokset pernassa, sylkirauhasissa ja nenäkuorikossa) 100 ppm:ssä (LOAEL). Tutkimustiedon puutteellisuuden johdosta on raja-arvoesityksessä käytetty epävarmuustekijää 18. (HCN 2004)

HTP-arvon perusteet

Nitroetaanin työilmaraja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen akuutisti aiheuttama veren methemoglobiinin muodostus ja siihen liittyvät oireet sekä eläinkokeissa todetut haitat hengitysteissä, pernassa ja sylkirauhasissa.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että nitroetaanin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi 20 ppm (62 mg/m³). Akuutin aistiärsytyksen estämiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 100 ppm (312 mg/m³).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2014	100	310	150	470	
Ruotsi	2012	20	60	50	150	
Norja	2011	50	155	-	-	
Tanska	2012	100	310	200	620	
Alankomaat	2014		20	-	-	
Belgia	2014	100	311	-	-	
Iso-Britannia ¹	2014	100	312	-	-	
Puola	2014	-	75	-	-	
Ranska	2014	100	310	-	-	
Saksa (AGS)	2014	100	310	400	1240	
Saksa (DFG)	2014	100	310	400	1240	
Sveitsi	2014	100	310	400	1240	
EU (SCOEL)	2012	20	62	100	312	“Skin“
Japani	2014	-	-	-	-	
USA (ACGIH)	2014	100	307	-	-	
USA (NI-OSH)	2014	100	310	-	-	
USA (OSHA)	2014	100	310	-	-	
Ehdotus, Suomi	2016	20	62	100	312	Iho [Iho-huomautus lisätty 11.4.2018]

¹ UK Advisory Committee remark

(ACGIH 2014, IFA 2014, STM 2014, SER 2014)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2014).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2014): 2014 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Alarie, Y., Nielsen, G., Andonianhaftvan, J., Abraham, M. (1995): Physicochemical properties of nonreactive volatile organic chemicals to estimate RD50: alternatives to animal studies. *Toxicology and applied pharmacology* 134(1), 92-99.
- Amoore, J.E., Hautala, E. (1983): Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of Applied Toxicology* 3(6), 272-290.
- Barker, S.J., Curry, J., Redford, D., Morgan, S. (2006): Measurement of Carboxyhemoglobin and Methemoglobin by Pulse Oximetry: A Human Volunteer Study. *Anesthesiology* 105(5), 892-897.
- Beliles, R.P., Makris, S.L., Ferguson, F., Putman, C., Sapanski, W., Kelly, N., Partymiller, K., Hecklen, J. (1978): Teratology study in mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environmental research* 17(2), 165-176.
- Bolt, H., Neumann, H., Lewalter, J. (1985): Zur Problematik von BAT-Werten für aromatische Amine. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 20, 197-201. Siteerattu dokumentissa SCOEL 2012.
- Dayal, R., Gescher, A., Harpur, E.S., Pratt, I., Chipman, J.K. (1989): Comparison of the hepatotoxicity in mice and the mutagenicity of three nitroalkanes. *Fundamental and Applied Toxicology* 13(2), 341-348.
- Dequidt, P., Vasseur, P., Potencier, J. (1972): Étude toxicologique expérimentale de quelques nitroparaffines. 3) Étude du nitro-éthane. *Bull Soc Pharm Lillie* 4, 137-141. Siteerattu dokumenteissa HCN 2004, SCOEL 2012.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003): Nitroethane [MAK Value Documentation, 2003]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb7924e0019>
- DOW, The Dow Chemical Company (1998): Angus Chemical Company Technical Data Sheet. Nitroethane (NETM). Angus, A subsidiary of The Dow Chemical Company. Company, T.D.C.
- EY, Euroopan yhteisö (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- Griffin, T.B., Stein, A.A., Coulston, F. (1988): Chronic inhalation exposure of rats to vapors of nitroethane. *Ecotoxicology and environmental safety* 16(1), 11-24.
- Grover, J., Crouch, B.I., Bjerk, P., Logan, G., Rollins, D., (1996): Methemoglobinemia from fingernail products containing nitroalkanes. *J Toxicol Clin Toxicol* 34:553-554. Siteerattu dokumentissa SCOEL 2012.
- Gushow, T., Bell, T., Burek, J., Potts, W., McKenna, M. (1982b): Nitroethane: a 13-week inhalation toxicity study in rats and mice. *Toxicologist* 2, 561. Siteerattu dokumenteissa: HCN 2004, SCOEL 2012.
- Gushow, T.S., Bell, T.J., Burek, J.D., Potts, W.J., Schuetz, D.J., Wackerle, D.L., McKenna, M.J., (1982a): Nitroethane: A 4-day and 13-week inhalation study in rats and mice. NTIS/OTS0520703 Toxicology Research Laboratory; Health and Environmental Sciences, USA; Dow Chemical, Midland, Michigan. Siteerattu dokumenteissa: HCN 2004, SCOEL 2012.
- HCN, Health Council of the Netherlands (2004): Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Nitroethane; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; 2000/15OSH/124.

- Heicklen, J., Partymiller, K., Kelly, N., Sapanski, W., Putman, C., Billups, L.H. (1979): Three-generation reproduction study in mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environmental research* 20(2), 450-454.
- Heicklen, J., Meagher, J.F., Weaver, J., Kelly, N., Partymiller, K., Latt, R., Ferguson, F., Putman, C., Sapanski, W., Billups, L. (1981): Toxicological testing of rats subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environmental research* 26(2), 258-273.
- Heicklen, J., Lundgard, R., Partymiller, K., Ferguson, F., Putman, C., Sapanski, W., Tankard, J., Billups, L. (1982): Chronic inhalation study of mice subjected to diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environmental research* 27(2), 277-289.
- Hite, M., Skeggs, H. (1979): Mutagenic evaluation of nitroparaffins in the salmonella typhimurium/mammalian-microsome test and the micronucleus test. *Environmental Mutagenesis* 1(4), 383-389.
- Hon, Y.Y., Sun, H., Dejam, A., Gladwin, M.T. (2010): Characterization of Erythrocytic Uptake and Release and Disposition Pathways of Nitrite, Nitrate, Methemoglobin, and Iron-Nitrosyl Hemoglobin in the Human Circulation. *Drug Metabolism and Disposition* 38(10), 1707-1713.
- Hornfeldt, C.S., Rabe, W.H., 3rd (1994): Nitroethane poisoning from an artificial fingernail remover. *Journal of toxicology. Clinical toxicology* 32(3), 321-324.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2014): GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1996): Nitrite. WHO Food Additives Series: 35. World Health Organization, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je13.htm>
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2003): Nitrite. WHO Food Additives Series: 50. World Health Organization, Geneva.
- Machle, W., Scott, E., Treon, J. (1940): The Physiological Response of Animals to Some Simple Mononitroparaffins and to Certain Derivatives of These Compounds. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 22, 315-332. Siteerattu dokumenteissa DFG 2003, HCN 2004, SCOEL 2012.
- Machle, W., Scott, E., Treon, J. (1942): The metabolism of mononitroparaffins. I. Recovery of nitroethane from the animal organism. *J Ind Hyg Toxicol.* 24, 5-9. Siteerattu dokumenteissa: DFG 2003, HCN 2004, SCOEL 2012.
- Markofsky, S.B. (2000): Nitro Compounds, Aliphatic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Päivitetty 2011.
- Nielsen, G.D., Wolkoff, P., Alarie, Y. (2007): Sensory irritation: risk assessment approaches. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 48(1), 6-18.
- NTP, National Toxicology Program (2013): CAS Registry Number: 79-24-3 (Nitroethane). The National Library of Medicine's Hazardous Substance Database. Päivitetty 18.11.2013. <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=E8833A43-BDB5-82F8-F545D221CE48CAF4#Properties>
- Osterhoudt, K.C., Wiley, C.C., Dudley, R., Sheen, S., Henretig, F.M. (1995): Rebound severe methemoglobinemia from ingestion of a nitroethane artificial-fingernail remover. *The Journal of pediatrics* 126(5 Pt 1), 819-821.
- Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *American Industrial Hygiene Association Journal* 47(3), A-142-A-151.
- Schaper, M. (1993): Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *American Industrial Hygiene Association Journal* 54(9), 488-544.

- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2012): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitroethane. SCOEL/SUM/183 September 2012. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=8945&langId=en>
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2013): Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Key Documentation (version 7) June 2013. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=4526&langId=en>
- Scott, E. (1943): The metabolism of mononitroparaffins. III. The concentration of nitroethane, nitrite and nitrate in the blood of rabbits during exposure by inhalation and oral administration. *J. Ind. Hyg. Toxicol* 25(1), 20. Siteerattu dokumenteissa: HCN 2004, Osterhoudt 1995.
- SER, The Social and Economic Council of the Netherlands (2014): OEL database <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/nitroethaan.aspx>
- Shepherd, G., Grover, J., Klein-Schwartz, W. (1998): Prolonged formation of methemoglobin following nitroethane ingestion. *Journal of toxicology. Clinical toxicology* 36(6), 613-616. Siteerattu dokumentissa SCOEL 2012.
- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2014:2. http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=9882186&name=DLFE-30018.pdf
- Stott, W.T., McKenna, M.J. (1984): The comparative absorption and excretion of chemical vapors by the upper, lower, and intact respiratory tract of rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1984 Aug;4(4):594-602. Siteerattu dokumenteissa: HCN 2004, SCOEL 2012.
- TTL, Työterveyslaitos (2014): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- Tulli, Tullilaitos (2012): Tullin käsikirja III : 2. Harmonoidun järjestelmän selityksiä (Ryhmät 29 - 43) Elokuu 2012.
- Wells, S.R., Anderson, D.A., (1996): Severe methemoglobinemia following nitroethane ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 34:554. Siteerattu dokumentissa SCOEL 2012.
- Zitting, A., Nickels, J., Savolainen, H. (1982): Comparison of acute toxic effects of intraperitoneally injected nitromethane and nitroethane in rats. *Toxicology letters* 13(3-4), 189-194.
- Zitting, A., (1988): Nitroalkanes. In: Heimbürger G, Lundberg P. (Eds). *Criteria documents from the Nordic Expert Group. Arbete och Hälsa* 33:115-163, Solna. .