

22.9.2015

Nitroglyseroli

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	55-63-0
<i>EINECS No:</i>	200-240-8
<i>Kaava:</i>	C ₃ H ₅ N ₃ O ₉
<i>Synonyymit:</i>	Nitroglyseriini, glyserolitrinitraatti, glyseryyliitrinitraatti, 1,2,3-propaanitriolitrinitraatti
<i>Molekyylipaino:</i>	227,09
<i>Sulamispiste:</i>	- 13,1 °C (101 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	218 °C (101 kPa; räjähtää)
<i>Höyrynpaine:</i>	0,04 Pa (20 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 9,45 mg/m ³ (20 °C, 101 kPa) 1 mg/m ³ = 0,106 ppm

Nitroglyseroli on huoneenlämmössä väritön tai vaalean keltainen, viskoosi neste. Se on veteen niukkaliukoinen, mutta liukenee alkoholiin ja eetteriin. Sillä on makea, polttava maku.

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit:
Unst. Expl. (Expl. 1.1 jos > 40 % flegmatoimisainetta), Acute Tox. 1, Acute Tox. 2, STOT RE 2, Aquatic Chronic 2.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H201 (H200 jos > 40 % flegmatoimisainetta), H300, H310, H330, H373**, H411.

Direktiivin 67/548/ETY mukaisen merkinnät:

Varoitusmerkit: E, T+, N

R-lauseet: 3-26/27/28-33-51/53

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

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Nitroglyserolin pääasialliset käytöt liittyvät räjähdysaineiden valmistukseen, sekä lääketieteelliseen käyttöön angina pectoriksen hoidossa (ACGIH 2015, HCN 2005, SCOEL 2011).

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan nitroglyserolia sisältäviä tuotteita ei valmistettu Suomessa vuonna 2014. Rekisteriin ilmoitettu maahan tuontimäärä oli 0,11 tonnia. Nitroglyserolia sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2014 neljä kappaletta, joiden käyttötarkoituksina on ilmoitettu lääkkeet ja niiden raaka-aineet, räjähdysaineet sekä muut kemikaalit (pulttipistoolipanokset).

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin tietojen mukaan vuosina 2006–2015 ei ole tehty nitroglyserolimärytyksiä työpaikoilta kerätyistä ilmanäytteistä. (TTL 2015).

Nitroglyserolin REACH-rekisteröinnissä ei ole annettu DNEL-arvoa (johdettu vaikutuksen pitoisuustaso) hengitystiealtistumiselle. Sen sijaan on työntekijöiden ihoaltistumisen DNEL-arvoksi asetettu 0,5 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa ja 2,5 mg/kg/päivä lyhytaikaisessa altistumisessa. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Aineenvaihdunta

Ihoaltistumista pidetään nitroglyserolin tärkeimpänä altistumisreittinä. Kliinisten kokeiden perusteella on arvioitu että 68–76 % nitroglyserolista imeytyy ihon läpi systeemiseen verenkiertoon (Nakashima ym. 1987). Hengitysteitse tapahtuvan altistumisen seurauksena tapahtuvasta imeytymisestä ja aineenvaihdunnasta ei ole yksityiskohtaista tietoa. Oraalisesti altistettaessa < 1 % nitroglyserolista imeytyy, kun taas kielen alle annosteltaessa 36 % imeytyy verenkiertoon (Nakashima ym. 1987).

Eläinkokeista saatujen tietojen mukaan, nitroglyseroli metaboloituu muutamassa minuutissa 1,2-glyserolidinitraatiksi, 1,3-glyserolidinitraatiksi, glyserolimononitraatiksi, glyseroliksi, sekä typpimonoksidiksi. Metaboloituminen tapahtuu pääosin maksassa, mutta myös esimerkiksi punasoluissa tai suurten verisuonten seinämissä (DFG 2011, SCOEL 2011).

Työntekijöiden ja potilaiden altistumista ihon kautta on todettu määrittämällä virtsan glyserolidinitraattipitoisuuksia. 1,2-glyserolidinitraattia ja 1,3-glyserolidinitraattia voidaan myös määrittää altistuneiden henkilöiden veren plasmasta, joskin annos-vastesuhdetieto on puutteellista. (HCN 2005, SCOEL 2011)

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Nitroglyserolialtistumisen yleisin aiheuttama haittavaikutus on jo melko alhaisilla pitoisuuksilla esiintyvä voimakas päänsärky sekä nitroglyserolin verisuonia laajentavasta vaikutuksesta johtuva alentunut verenpaine. Korkeilla annoksilla voi myös esiintyä mm. methemoglobinemiaa ja sekavuutta (HCN 2005, SCOEL 2011).

Työntekijöiden altistuminen 0,5 mg/m³ nitroglyseroli- ja etyleeniglykolidinitraattiseosta johti päänsärkyyn ja verenpaineen alenemaan 25 minuutin kuluessa (Trainor ja Jones 1966). Tutkimustiedon pohjalta ei pysty sanomaan oliko etyleeniglykolidinitraattilla osuutta oireiden ilmenemiseen. Myös työntekijöillä, jotka altistuivat 0,3–1,0 mg/m³ nitroglyserolipitoisuuksille kahtena tai kolmena päivänä viikossa, esiintyi päänsärkyä. Oireilua ei esiintynyt, kun altistumispitoisuus laski 0,09 mg/m³:aan (Hanlon ja Frederick 1966).

Usealla ruutitehtaan työntekijöillä esiintyi päänsärkyä, joka lisääntyi työpäivän edetessä, raportoivat Gjesdal ym. (1985). Iltapäivän keskimääräinen nitroglyserolipitoisuus oli 2,7 mg/m³ (vaihteluväli 1,0–4,0 mg/m³). Tutkimuksessa ei havaittu korrelaatiota ilman nitroglyserolipitoisuuden ja veren plasman nitroglyserolipitoisuuksien välillä. Ihoaltistuminen oli todennäköisesti merkittävää.

Nitroglyserolin annostelu kielen alle (0,3 mg) tai suun kautta (0,65 mg) johti vapaaehtoisella koehenkilöllä sykkeen nousuun sekä verenpaineen laskuun (Blumenthal ym. 1977).

Santoro ym. (2000) altistivat vapaaehtoisia koehenkilöitä nitroglyserolille ihon kautta lappukokeella (16, 31 tai 47 mg, 24 tuntia). Altistuksen seurauksena henkilöillä esiintyi päänsärkyä ja pahoinvointia (Santoro ym. 2000).

Ärsyttävyys

Vapaaehtoisilla koehenkilöillä, joiden iholle annosteltiin 31 mg tai 80 mg nitroglyserolia, havaittiin ihon punoitusta vuorokauden kestäneessä kokeessa. Myös kahden viikon altistuksen (12 h/päivä) seurauksena nähtiin vastaavia vaikutuksia (Santoro ym. 2000, 2001).

Herkistävyys

Nitroglyserolin ihoa herkistävä ominaisuus on tunnistettu jo vuosikymmeniä sitten ja aiheesta on julkaistu useita tapausselostuksia (Laine ym. 1991). Kahden viikon ajan altistuneilla koehenkilöillä ei kuitenkaan havaittu ihon herkistymistä (Santoro ym. 2001).

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Toistuvan altistumisen seurauksena esiintyy samanlaisia oireita kuin akuutissa altistumisessa, eli päänsärkyä ja verenpaineen laskua. Pitkäaikaisessa altistumisessa on kuitenkin havaittu toleranssin kehittymistä, mikä hävisi 2–3 altistumattoman päivän jälkeen (HCN 2005).

Laajassa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa seurattiin yli 5500 nitroglyserolille altistuneen ammusteollisuuden työntekijän kohorttia. Ryhmällä ei havaittu sydän- ja verisuonitautien lisääntynyttä esiintyvyyttä. Sen sijaan, alle 45 vuotiaiden, korkeille pitoisuuksille altistuneiden työntekijöiden kuolleisuus iskeemiseen sydänsairauteen oli lisääntynyt kontrolliryhmään verrattuna (Stayner ym. 1992).

Ruotsissa havaittiin kohonnut kuolleisuus sydän- tai aivoverisuonisairauksiin kunnassa, jossa sijaitti dynamiittitehdas. Tämä johtui erityisesti 55–70 vuotiaiden, yli 20 vuotta altistuneiden työntekijöiden korkeasta kuolleisuudesta iskeemiseen sydänsairauteen (Hogstedt 1977). Toisen ruotsalaisen dynamiittitehtaan kohorttitutkimuksessa nähtiin kohonnut kuolleisuus aivoverisuonitauteihin (Hogstedt 1979). Myös Craig ym. (1985) tutkimuksessa tunnistettiin nuorilla, runsaasti altistuneilla räjäytysainetehtaan työntekijöillä kohonnut sydäninfarktikuolleisuusriski. Työntekijät altistuivat usein sekä nitroglyserolille että etyleeniglykolidinitraatille. Koska etyleeniglykolidinitraatti on paremmin haihtuva ja helpommin ihon läpi imeytyvä aine, on todennäköistä että havaitut vaikutukset ovat suureksi osaksi johtuneet etyleeniglykolidinitraattialtistumisesta (HCN 2005).

Karsinogeenisuus

Räjäytysaineteollisuuden laajoissa kohorttitutkimuksissa ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyttä kuolleisuutta syöpätauteihin kontrolliryhmiin verrattuna (Craig ym. 1985; Stayner ym. 1992).

Lisääntymistoksisuus

Tietoa lisääntymistoksisista vaikutuksista ei ole raportoitu.

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Oraalialtistumisen LD₅₀-arvoiksi rotassa on raportoitu 105–884 mg/kg ja hiirissä 115–1188 mg/kg. Ihoaltistumisen LD₅₀-arvot ovat > 29 mg/kg rotilla, >35 mg/kg hiirillä, ja > 280 mg/kg kaneilla. (HCN 2005).

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Toistuvan altistumisen inhalaatiokokeita ei ole raportoitu. Ellis ym. (1984) antoivat rotille 0,3–4, 32–38, tai 363–434 mg nitroglyserolia/kg/päivä kahden vuoden ajan. Kahdentoista kuukauden jälkeen havaittiin korkeimman annoksen saaneessa ryhmässä methemoglobinemiaa. Tätä vaikutusta ei enää nähty kokeen päättyessä kahden vuoden jälkeen. Kokeen päättyessä, sekä 12 kuukauden kohdalla, havaittiin maksan painon lisääntymistä, sekä muutoksia maksan, munuaisten ja pernan kudoksissa. Samassa tutkimuksessa altistettiin myös hiiriä kahden vuoden ajan päivittäin 1, 10–111, 96–115 tai 1022–1058 mg/kg nitroglyserolipitoisuuksille. Korkeimman annoksen ryhmässä havaittiin mm. anemiaa, methemoglobinemiaa (uroksilla), sekä maksan, pernan ja munuaisten pigmenttimuutoksia. Altistamalla koiria 1, 2, 5 tai 25 mg/kg nitroglyserolia/päivä yhden vuoden ajan ei havaittu muita vaikutuksia kuin lievää methemoglobinemiaa. Annoksen ollessa 100 mg/kg todettiin voimakkaampaa methemoglobinemiaa.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Genotoksisuutta ei ole osoitettu koe-eläimissä. *Salmonella typhimuriumilla* tehdyissä kokeissa saatiin heikkoja positiivisia tuloksia sekä negatiivisia tuloksia eri testeissä (HCN 2005, SCOEL 2011).

Ellis ym. (1984) julkaisussa (kts. kohta Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset) nähtiin korkeimmalla annostasolla (100 mg/kg) rotissa hepatosellulaarisia karsinomia ja/tai neoplastisia nystyröitä sekä ei-neoplastisia maksamuutoksia. Myös kiveksissä havaittiin muita ryhmiä korkeampi tuumorifrekvenssi. Tamano ym. (1996) raportoivat lisäksi maksasyöpää rotilla 70 viikon 500 mg/kg/päivä altistumisen seurauksena. Suzuki ym. (1975) julkaisussa kuvattiin naarashiirissä havaittuja tuumoreita 12–18 kuukauden altistuksen jälkeen. HCN (2005) katsauksessa todettiin eläinkokeissa tehdyistä karsinogeenisuushavainnoista, että samanaikaisen kohde-elintoksisuuden takia tuumorihavainnot eivät todennäköisesti ole kovin relevantteja.

Kolmentoista viikon oraalialtistumisen (1400 mg/kg) jälkeen havaittiin rottien kivesten degeneraatiota ja atrofiaa sekä spermatogeneesin inhibitiota. Naarailla ei nähty lisääntymistoksisia vaikutuksia (Ellis ym. 1984).

Nitroglyserolin riskinarviointia

HCN (2005) katsauksessa pidettiin avaintutkimuksina räjäytysaineteollisuudessa havaittuja terveyshaittoja kuvaavia tutkimuksia (Gjestad ym. 1985, Hanlon ja Fredrick 1966). Niiden tulosten perusteella, vaikutuksettomaksi annokseksi identifioitiin $0,1 \text{ mg/m}^3$. Pitoisuudessa $0,3 \text{ mg/m}^3$ oli tutkimuksissa esiintynyt päänsärkyä. Käyttämällä epävarmuuskerrointa 2, HCN päätyi ehdottamaan työhygieeniseksi raja-arvoksi $0,05 \text{ mg/m}^3$. Ehdotettu arvo koskee 15 minuutin altistumista, oireiden nopean ilmenemisen takia. Lisäksi HCN suositteli ihohuomautuksen antamista

SCOEL (2011) piti vasodilatorisia vaikutuksia nitroglyserolin tärkeimpinä vaikutuksina. Työpaikkaraporttien pohjalta SCOEL totesi että päänsärkyä, verenpaineen laskua ja pahoinvointia on kuvattu altistumispitoisuuksissa $1\text{-}4 \text{ mg/m}^3$ (Gjesdal ym. 1985), $0,5\text{-}0,7 \text{ mg/m}^3$ (Trainor ja Jones 1966), sekä $0,11\text{-}0,3 \text{ mg/m}^3$ (Hanlon ja Fredrick 1966). Hanlon ja Fredrickin (1966) raportin mukaan oireita ei esiintynyt kun pitoisuus laski $< 0,1 \text{ mg/m}^3$. Tämän pohjalta SCOEL päätyi 8 tunnin raja-arvoon $0,1 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm). Lyhyen ajan (15 minuuttia) altistumiselle SCOEL ehdotti arvoa $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm), koska ärsytystä on raportoitu $> 0,3 \text{ mg/m}^3$ pitoisuuksissa. SCOEL suositteli myös ihohuomautuksen antamista.

SCOEL totesi lisäksi, että nitroglyserolin koe-eläimissä aiheuttamat karsinogeenisuusvaikutukset todennäköisesti liittyvät sen typpimonoksidia vapauttavaan ominaisuuteen. Tämän takia SCOEL arvioi, että nitroglyserolia voidaan pitää mahdollisena karsinogeenina, jolla on kynnyсарvo (SCOEL 2011).

Saksalaisen MAK-komission suosituksessa (DFG 2011) todettiin, että Trainor ja Jones (1966) julkaisussa nähtiin lieviä vaikutuksia $0,05 \text{ ppm:ssä}$ ($0,5 \text{ mg/m}^3$), ja että $0,01 \text{ ppm:ssä}$ ($0,1 \text{ mg/m}^3$) haittavaikutuksia ei ole odotettavissa. Hanlon ja Fredrick (1966) tulokset tukevat myös tätä. Näin ollen MAK-komissio suositteli pitoisuutta $0,01 \text{ ppm}$ ($0,1 \text{ mg/m}^3$) 8 tunnin raja-arvoksi. Samaa arvoa suositeltiin myös lyhyen altistumisen raja-arvoksi (DFG 2011).

HTP-arvon perusteet

Nitroglyserolin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen verisuonia laajentavat vaikutukset, joiden seurauksena saattaa esiintyä päänsärkyä, verenpaineen laskua ja pahoinvointia.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että nitroglyserolin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 0,01 ppm (0,1 mg/m³). Vaikutuksia voivat ilmetä lyhyenkin altistumisajan jälkeen, minkä takia esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 0,02 ppm (0,2 mg/m³). Nitroglyserolin helpon ihon läpäisevyyden johdosta esitetään raja-arvon yhteyteen huomautusta "iho".

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	0,03	0,3	0,1	1	iho
Ruotsi	2012	0,03	0,3	0,1	0,9	iho
Norja	2013	0,03	0,27	-	-	iho
Tanska	2012	0,02	0,2	0,02	0,2	iho
Belgia	2015	0,05	0,47	-	-	**
Ranska	2015	0,1	1	-	-	**
Saksa (AGS)	2015	0,01	0,094	0,01	0,094	iho
Saksa (DFG)	2015	0,01	0,094	0,01	0,094	iho
Sveitsi	2015	0,01	0,094	0,01	0,094	iho
EU (SCOEL)	2011	0,01	0,095	0,02	0,19	iho
USA (ACGIH)	2015	0,05	0,47	-	-	iho
USA (NIOSH)	2015	-	-	-	0,1	**
Ehdotus, Suomi	2016	0,01	0,1	0,02	0,2	iho

(ACGIH 2015, IFA 2015, STM 2014)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2015).

** Ei tietoa

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2015). 2015 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Blumenthal HP, Fung H-L, McBiff EF, Yap SK (1977). Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *Br J Clin Pharmacol* 4:241-242.
- Craig R, Gillis CR, Hole DJ, Paddle GM (1985). Sixteen year follow up of workers in an explosives factory. *J Soc Occup Med* 35:107-110.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011). Glycerintrinitrat. MAK, 50. Lieferung.
- Ellis HV, Hong CB, Lee CC, Dacre JC, Glennon JP (1984). Subacute and chronic toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats, and mice. *Fundam Appl Toxicol* 4:248-260.
- EY, Euroopan yhteisö (2008). Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- Gjesdal K, Bille S, Bredesen JE, Björge E, Halvorsen B, Langseth K, Lunde PK, Sivertssen E (1985). Exposure to glyceryl trinitrate during gun powder production: plasma glyceryl trinitrate concentration, elimination kinetics, and discomfort among production workers. *Br J Ind Med* 42:27-31.
- Hanlon JJ, Fredrick WG (1966). Great lead controversy. *Arch Environ Health* 12:676.
- HCN, Health Council of the Netherlands (2005). Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Glycerol trinitrate; Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits. 2000/15OSH/150. Haag, Alankomaat.
- Hogstedt C, Axelson O (1977). Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality on cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J Occup Med* 19:675-678.
- Hogstedt C, Andersson K (1979). A cohort study on mortality among dynamite workers. *J Occup Med* 21:553-556.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2015): GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx
- Laine R, Kanerva L, Tarvainen K ym. (1991). Glyseryylinitraatin aiheuttama allerginen kosketusihottuma. *Duodecim* 107:41-46.
- Nakashima E, Noonan PK, Benet LZ (1987). Transdermal bioavailability and first-pass skin metabolism: a preliminary evaluation with nitroglycerin. *J Pharmacokinet Biopharm* 15:423-437.
- Santoro A, Rovati LC, Follet M, Caplain H, Gualano V (2000). Plasma levels of glyceryl trinitrate and dinitrates during application of three strengths of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung* 50:786-794.
- Santoro A, Rovati LC, Setnikar I (2001). Assessment of skin safety of a new glyceryl trinitrate transdermal patch - animal and human studies. *Arzneimittelforschung* 51:29-37.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2011): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for glyceryl trinitrate. SCOEL/SUM/147 January 2011. <http://ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?type=0&policyArea=0&subCategory=0&country=0&year=0&advSearchKey=scoel&mode=advancedSubmit&langId=fi>
- Stayner LT, Dannenberg AL, Thun M, Reeve G, Bloom TE, Boeninger M, Halperin W (1992). Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scand J Work Env Health* 18:34-43.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisu 2014:2. http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=9882186&name=DLFE-30018.pdf

- Suzuki K, Sudo K, Yamamoto T ym. (1975). The carcinogenicity of N-ethoxycarbonyl-3-morpholinopyrrolidine (molsidomine) in comparison with nitroglycerin in C57BL/6Jms mice. *Pharmacometrics* 9:22-242. Referoitu julkaisussa HCN (2005).
- Tamano S, Ward JM, Diwan BA, Keefer LK, Weghorst CM, Calvert RJ, Henneman JR, Ramljak D, Rice JM (1996). Histogenesis and the role of p53 and K-ras mutations in hepatocarcinogenesis by glycerol trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. *Carcinogenesis* 17:2477-2486.
- Trainor DC, Jones RC (1966). Headaches in explosive magazine workers. *Arch Environ Health* 12:231-234.
- TTL, Työterveyslaitos (2015): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx