Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2014, nr 3(81), s. 39–56

Propano-1,3-sulton

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2,3]

Propane-1,3-sultone

Documentation of suggested occupational exposure limits (OELs)

prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl
dr BARBARA FRYDRYCH
e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. J. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź

NDS: 0,007 mg/m^3
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę
Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii 1.B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.05.2013 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2014 r.

Słowa kluczowe: propano-1,3-sulton, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.
Keywords: propane-1,3-sultone, toxicity, occupational exposure, MAC.

[1] Wartość NDS propano-1,3-sultonu przyjęta w dniu 26.03.2014 r. na 75. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy została w 2014 r. przedłożona ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 91) w celu wprowadzenia jej do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

[2] Metoda oznaczania stężenia propano-1,3-sultonu w środowisku pracy jest zawarta w normie polskiej PN-Z--04188:1988; zakres oznaczalności 0,025 ÷ 0,25 mg/m^3.

[3] Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy" dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Propano-1,3-sulton występuje jako bezbarwna ciecz lub krystaliczne ciało stałe. Związek nie występuje jako produkt naturalny, lecz jest otrzymywany przez odwodnienie kwasu γ-hydroksy-propanosulfonowego. Propano-1,3-sulton jest związkiem chemicznym, który znalazł zastosowanie przy produkcji m.in.: barwników, żywic, przyspieszaczy wulkanizacji, fungicydów i insektycydów.

Narażenie zawodowe na propano-1,3-sulton dotyczy osób uczestniczących w procesie produkcji lub stosujących: detergenty, inhibitory korozji lub inne produkty powstałe z wykorzystaniem tej substancji.

Propano-1,3-sulton do organizmu wchłania się przez: układ oddechowy, pokarmowy oraz skórę. Związek wykazuje bardzo silne działanie drażniące na błony śluzowe i skórę; jest zaliczany do substancji, które mogą wywoływać zmiany o charakterze uczuleniowym. Głównymi objawami ostrego zatrucia obserwowanymi u narażanych zwierząt są: apatia, duszność, biegunka, obrzęk mózgu oraz krwotoczny obrzęk płuc. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących ostrego lub przewlekłego działania propano-1,3-sultonu na ludzi. Nie znaleziono również informacji dotyczących badań epidemiologicznych, które by wskazywały, że związek ten wywołuje nowotwory u narażanych pracowników.

Na podstawie wyników badań uzyskanych w testach przeprowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wykazano, że związek działa mutagennie oraz genotoksycznie. Propano-1,3-sulton wykazuje również działanie rakotwórcze na zwierzęta. Główne nowotwory obserwowane u zwierząt dotyczyły mózgu i gruczołu mlecznego, a po podaniu na skórę – nowotwory w miejscu podania. Wyznaczona na podstawie danych na zwierzętach wartość ryzyka dla stężenia 0,0074 mg/m^3 wynosiła 10^{-3}, a dla stężenia 0,00074 mg/m^3 – 10^{-4}.

Propano-1,3-sulton został zaklasyfikowany przez IARC (1999) do grupy 2.B, czyli czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi. W ACGIH (2001) zaliczono ten związek do grupy A3., tzn. związków, dla których istnieją wystarczające dane potwierdzające ich działania rakotwórcze na zwierzęta doświadczalne, lecz brak jest dowodów ich rakotwórczego działania na ludzi.

Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN na posiedzeniu w dniu 26. 03. 2014 r. przyjęła stężenie 0,007 mg/m^3 za wartość NDS dla propano-1,3-sultonu na poziomie ryzyka 10^{-3} oraz oznakowanie normatywu literami: „Carc. 1B" – substancja rakotwórcza kategorii 1.B oraz „Sk" – substancja wchłania się przez skórę.

Summary

Propane-1,3-sultone is a white crystalline solid or a colorless liquid. It is very soluble in water and readily soluble in ketones, esters and aromatic hydrocarbons. It is not known to occur naturally; it is obtained by dehydration of γ-hydroxy-propanosulfonic acid. Propane-1,3-sultone is used in the production of dyes, resins, accelerators, fungicides and insecticides. A person involved in the production of the substance or using detergents, corrosion inhibitors and other products manufactured from this substance can be occupationally exposed to propane-1,3-sultone.The primary routes of potential human exposure to propane-1,3-sultone are ingestion, inhalation and dermal contact. Propane-1,3-sultone very strongly irritates mucous membranes and skin, and is classified as a substance that can cause changes in the nature of sensitisation. The main symptoms of acute toxicity have been observed in animals exposed to apathy, bloody diarrhoea, tremors, haemorrhagic pulmonary oedema, cerebral oedema. There are no data in the literature on acute or chronic actions of propane-1,3-sultone in humans. In the available literature, there is information that this compound causes cancer in exposed workers. Results of standard experiments indicate that propane-1,3-sultone has mutagenic and genotoxic activity. Propane-1,3-sultone shows a strong carcinogenic activity in the laboratory animals exposed by various routes. The main tumors observed in animals were related to the brain, mammary gland and cancer at the injection site after subcutaneous administration. For a concentration of 0.0074 mg/m^3, the calculated risk of developing cerebral glioma is 10^{-3}. Experts of the International Agency for Research on Cancer (IARC) have classified propane-1,3-sultone to Group 2B, i.e., factors possibly carcinogenic to humans. At its meeting on March 26, 2014, the Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and

Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment accepted a concentration of 0.007 mg/m^3 for the value of MAC for propane-1,3-sultone at risk 10^{-3}. Notations Carc. Cat. 1B and Skin is recommended.

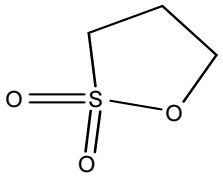
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka propano-1,3-sultonu: (IARC 1999; NTP 2011; SCOEL 2012; HSDB 2013:

– wzór sumaryczny $C_3H_6O_3S$

– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna propano-1,3-sulton

– nazwa CAS 1,2-oxathiolane 2,2--dioxide

– nazwa IUPAC 1,3-propanosulton

– numer CAS 1120-71-4

– numer WE 214-317-9

– numer indeksowy 016-032-00-3

– numer RTECS RP5425000

– synonimy: propanosulton; 1,3-propanosulton; γ-propanosulton; sulton kwasu 3--hydroksy-1-propanosulfonowego; 2,2-ditlenek 1,2-oksatiolanu; 3--hydroksy-γ-sulton.

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie propano-1,3-sultonu zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI 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 oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. L 353) przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
016-032-00-3	1,3-propanesultone: 1,2-oxathiolane 2,2-dioxide	214-317-9	1120-71-4	Carc. 1B Acute Tox. 4(*) Acute Tox. 4(*)	H350 H312 H302	GHS08 GHS07 Dgr	H350 H312 H302	Carc. 1B: H350: C≥0,01%

Objaśnienia:
– Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria 1.B.
– H350 – może powodować raka.
– Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po połknięciu), kategoria zagrożenia 4.
– H302 – działa szkodliwie po połknięciu.
– H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Ponieważ do dnia 1.06.2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji wg dotychczasowych zasad i kryteriów – poniżej podano klasyfikację propano-1,3-sultonu zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia WE nr 1907/2006:

- rakotwórcza kategorii 2. z przypisanym zwrotem (R45): może powodować raka
- substancja szkodliwa z przypisanym zwrotem (R21/22): działa szkodliwie w kontakcie ze skórą i po połknięciu.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne propano-1,3-sultonu (IARC 1999; NTP 2011; SCOEL 2012; HSDB 2013; RTECS 2013):

– postać	bezbarwna ciecz lub krystaliczne ciało stałe barwy białej (w temp. pokojowej)
– masa cząsteczkowa	122,14
– temp. topnienia	31 °C
– temp. wrzenia	180 °C (39 hPa)
– ciężar właściwy	1,393 g/cm^3 (w temp. 40 °C)
– współczynnik refrakcji	1,45
– log P oktanol/ woda	-0,28
– prężność par	35 Pa (w temp. 25 °C)
– względna prężność par (powietrze = 1)	4,2
– współczynnik załamania światła	1,450
– rozpuszczalność w wodzie	171 g/l (w temp. 25 ºC)
– rozpuszcza się w:	ketonach, estrach oraz węglowodorach aromatycznych
– nie rozpuszcza się w:	węglowodorach alifatycznych
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 5,076 mg/m^3 (w temp. 20 ºC; ciśn. 101,3kPa); 1 mg/m^3 = 0,197 ppm.

Występowanie, zastosowanie, narażenie

Propano-1,3-sulton nie występuje jako produkt naturalny. W celach komercyjnych jest produkowany przez odwodnienie kwasu γ-hydroksypropanosulfonowego, który powstaje z hydroksypropanosulfonianu sodu. Tę sól sodową otrzymuje się przez dodanie wodorosiarczynu sodu do alkoholu allilowego (IARC 1974).

Propano-1,3-sulton służy jako półprodukt chemiczny do wprowadzania grupy propanosulfonowej ($CH_2CH_2CH_2SO_3$) do cząsteczki, co wpływa na jej rozpuszczalność w wodzie oraz nadaje jonowy charakter (IARC 1974; ACGIH 2001; NTP 2011; SCOEL 2012; HSDB 2013). Związek ten jest używany w laboratoriach badawczych.

Wśród produktów, do których produkcji stosuje się propano-1,3-sulton, wymienia się:

- pochodne amin, alkoholi, fenoli, merkaptanów, siarczków i amidów użytych jako detergenty, środki zwilżające, pieniące i bakteriostatyczne
- rozpuszczalne w wodzie skrobie stosowane w przemyśle włókienniczym
- celulozę
- barwniki
- antystatyczne dodatki do włókien poliamidowych
- żywice kationowe (kondensacja kwasu sulfonowego powstałego w reakcji

fenolu oraz propanosultonu z formaldehydem)
- kwasy sulfonowe zawierające fosfor używane jako: insektycydy, fungicydy, środki powierzchniowo czynne, przyspieszacze wulkanizacji.

Narażenie zawodowe na propano-1,3-sulton dotyczy osób uczestniczących w procesie produkcji lub stosujących: detergenty, inhibitory korozji lub inne produkty powstałe z użyciem tej substancji (NTP 2011; SCOEL 2012).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat toksycznego działania propano-1,3--sultonu na ludzi.

Działanie drażniące

Przez swoją dużą reaktywność chemiczną propano-1,3-sulton wykazuje silne działanie drażniące/żrące na skórę ludzi i zwierząt, a ponadto działa drażniąco na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych (*Szymczyk* i in. 2003; SCOEL 2012).

Ippen i *Mathies* opisali przypadki wystąpienia oparzeń chemicznych będących wynikiem kontaktu propano-1,3-sultonu ze skórą (*Ippen*, *Mathies* 1970). Obraz kliniczny przypominał zmiany wywołane przez epoksydy, zwłaszcza epichlorohydrynę. Zmiany skórne obserwowane w tych przypadkach (głębokie rany, strupy, które długo się goiły) pojawiały się i rozwijały w ciągu kilku minut/godzin po narażeniu (SCOEL 2012; *Szymczyk* i in. 2003).

Działanie uczulające

Propano-1,3-sulton jest zaliczany, pomimo niewystarczających danych, do substancji, które mogą wywoływać zmiany o charakterze uczuleniowym na skórze (SCOEL 2012).

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat toksycznego działania propano-1,3--sultonu na ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Jednorazowe narażenie inhalacyjne szczurów na propano-1,3-sulton (wysycone pary) trwające 4 h nie wywołało żadnych objawów działania związku w ciągu 7 dni obserwacji (SCOEL 2012).

Druckrey i in. zaobserwowali, że jednorazowe dożołądkowe podanie szczurom dawki 350 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu spowodowało wystąpienie następujących objawów zatrucia ostrego: apatii, biegunki o krwawym charakterze, drżenia i skurczy oraz nasilającej się duszności (*Druckrey* i in. 1970). Padnięcia zwierząt notowano w ciągu 6 h lub kilku dni po narażeniu. W badaniu histopatologicznym stwierdzono ponadto: krwotoczny obrzęk płuc, obrzęk mózgu oraz krwawienia w jelitach. Autorzy pracy stwierdzili działanie cytotoksyczne propano-1,3-sultonu mogące prowadzić do zmian martwiczych.

Doak i in. przeprowadzili eksperyment, w którym propano-1,3-sulton aplikowano na ogolony bok myszy szczepów CF1 i C3H.

Objawy uszkodzenia skóry, tj. trudno gojące się rany oraz liczne strupy, zaobserwowano w grupach zwierząt narażanych na badany związek o stężeniach powyżej 5%. Autorzy pracy sugerują, że padnięcia zwierząt obserwowane w tej grupie były wynikiem szybkiego wchłaniania związku przez skórę i ostrego toksycznego działania układowego. Roztwory związku o stężeniu 2,5-procentowym nie wywoływały objawów ostrego zatrucia (*Doak* i in. 1976).

W tabeli 2. przedstawiono mediany dawki śmiertelnej propano-1,3-sultonu dla zwierząt doświadczalnych.

Tabela 2.

Mediana dawki śmiertelnej (LD_{50}) propano-1,3-sultonu dla zwierząt

Droga podania	Gatunek zwierząt	LD_{50}, mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Dożołądkowa	mysz	400 500 ÷ 750	RTECS 2013 SCOEL 2012
	szczur	100 157 350	RTECS 2013 SCOEL 2012
Dootrzewnowa	mysz	100	
	szczur	100	RTECS 2013
Podskórna	szczur	135	
Dożylna	szczur	210	*Druckrey* i in. 1970
Dermalna	królik	660	SCOEL 2012

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Ze względu na bardzo silne działanie rakotwórcze, badania toksyczności propano-1,3-sultonu prowadzone w warunkach narażenia przewlekłego dotyczą wyłącznie tego działania (rozdz.: Działanie rakotwórcze na zwierzęta).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Mutagenne i genotoksyczne działanie propano-1,3-sultonu badano w warunkach in vitro i in vivo (*Robbiano, Brambilla* 1987; IARC 1999; SCOEL 2012; CCRIS 2013).

Uzyskane w trakcie prowadzenia standardowych eksperymentów wyniki wskazują, że propano-1,3-sulton wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne (tab. 3.).

Tabela 3.

Badanie działania mutagennego i genotoksycznego propano-1,3-sultonu (IARC 1999)

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Aktywacja	Bez aktywacji
	W warunkach in vitro		
Mutacje powrotne	*Salmonella* Typhimurium TA100	+	n.b.
	Salmonella Typhimurium TA1535	+	n.b.
	Salmonella Typhimurium TA1537	–	n.b.
	Salmonella Typhimurium TA1538	–	n.b.
	Salmonella Typhimurium TA98	–	n.b.

cd. tab. 3.

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Aktywacja	Bez aktywacji
	Salmonella Typhimurium TA1536	–	n.b.
Aberracje chromosomowe	fibroblasty płuc chomika chińskiego	+	n.b.
	komórki Don płuc chomika chińskiego	+	n.b.
	limfocyty ludzkie	+	n.b.
Wymiana chromatyd siostrzanych	fibroblasty płuc chomika chińskiego	+	n.b.
	limfocyty ludzkie	+	n.b.
Transformacja komórkowa	komórki myszy C3H101/2CL8	+	n.b.
	komórki zarodka chomika syryjskiego	+	n.b.
Mitotyczne rekombinacje	*Saccharomyces cerevisiae*	+	+
Konwersja genu	*Saccharomyces cerevisiae*	+	+
W warunkach in vivo			
Pęknięcie nici DNA	komórki mózgowe ♂ szczurów Sprague--Dawley	+	

Objaśnienia:
+ wynik dodatni; – wynik ujemny; n.b. – nie badano.

Pozytywne wyniki otrzymano w testach oceniających:

- mutacje genowe z użyciem bakterii różnych szczepów (*S.* Typhimurium: TA100; TA1535; TA15389; TA98; TA1536)
- aberracje chromosomowe (limfocyty ludzkie, fibroblasty płuc chomika chińskiego)
- wymianę chromatyd siostrzanych (limfocyty ludzkie, fibroblasty płuc chomika chińskiego)
- transformację komórkową (komórki C3H10T½CL8 myszy; komórki zarodka chomika syryjskiego; komórki nabłonkowe napletka noworodka ludzkiego)
- mitotyczne rekombinacje i konwersje genu (*Saccharomyces cerevisiae*)
- pęknięcie nici DNA (komórki mózgu samców szczurów Sprague-Dawley).

Dertinger i in. (2011a; 2011b) przeprowadzili badanie mutacji genowej w teście Pig-a (badanie w warunków in vivo). Badanie wykonano na samcach szczurów Sprague-Dawley narażanych na propano-1,3-sulton przez 3 lub 28 dni. W obu przypadkach uzyskano wyniki dodatnie.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W Niemczech w przemyśle chemicznym propano-1,3-sulton był produkowany oraz stosowany w latach 50. i 60., a także sporadycznie do 1970 r. Liczba osób narażonych nie była znana. Obserwacją epidemiologiczną objęto kohortę 55 osób narażonych. Do 2010 r. w grupie tej stwierdzono 20 przypadków nowotworów, zarówno miejscowych, jak i układowych. Najczęściej stwierdzano: raka płuc i skóry oraz nowotwory układu krwiotwórczego/limfatycznego oraz układu nerwowego. Analiza danych uzyskanych w grupie badanej wskazuje na długi czas latencji nowotworu (30 ÷ 40 lat lub więcej). Uzyskane dane zinterpretowano jako ewidentne działanie rakotwórcze propano-1,3-sultonu na ludzi, co skutkowało uznaniem w 12 przypadkach choroby zawodowej (*Bolt, Golka* 2004; 2012).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Podobne wyniki uzyskano w doświadczeniach na zwierzętach, u których przeważały nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (głównie glejaki). Inne lokalizacje zmian nowotworowych obserwowanych u zwierząt

dotyczyły: gruczołu sutkowego, jelit, układu krwiotwórczego oraz nerki.

Podanie dożołądkowe

Przez 340 dni podawano propano-1,3-sulton grupie 12 szczurów (brak informacji o płci zwierząt) jako wodny 3-procentowy roztwór przez zgłębnik (*Druckrey* i in. 1970). Raz w tygodniu podawano zwierzętom dawkę 30 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu. Brak informacji o grupie kontrolnej. W grupie 10 ocalałych zwierząt (2 padły z powodu zapalenia płuc) w czasie 248 ÷ 377 dni stwierdzono 4 przypadki nowotworów złośliwych (tab. 4.), (*Druckrey* i in. 1970).

Podczas eksperymentu na szczurach Charles River CD (obu płci, *n* = 26) podawano dożołądkowo przez zgłębnik 2 razy w tygodniu dawki 28 lub 56 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu (roztwór wodny) przez okres odpowiednio 60 i 32 tygodni (obserwacja do 60. tygodnia), (*Ulland* i in. (1971). Częstość występowania glejaka mózgu była podobna w obu grupach (27/52 i 29/52). Ponadto u zwierząt stwierdzono: raka płaskonabłonkowego przewodu słuchowego (1/52 i 6/52), białaczkę (2/52 i 7/52), gruczolakoraka jelita cienkiego (5/52 i 4/52), gruczolakoraka gruczołu mlecznego (8/52 i 14/52). Nowotwory określane przez autorów jako „różne" stwierdzono u 12/52 zwierząt otrzymujących dawkę mniejszą propano-1,3-sultonu i u 10/52 zwierząt otrzymujących dawkę większą. W grupie kontrolnej stwierdzono 1 przypadek gruczolaka przysadki mózgowej i 1 przypadek glejaka mózgu (tab. 4.).

Dożołądkową drogę narażenia zwierząt na propano-1,3-sultonu zastosował również *Weisburger* (*Weisburger* i in. 1981). Badania przeprowadzono na szczurach Sprague-Dawley (obu płci, *n* = 26), którym badany związek (91% czystości) podawano przez zgłębnik dawkę 28 lub 56 mg/kg mc. 2 razy w tygodniu odpowiednio przez 60 tygodni i 32 tygodnie. Obserwacja trwała przez 60 tygodni. Po 52 tygodniach w grupie samców i samic przeżyło odpowiednio 62 i 39% (po dawce mniejszej) oraz 15 i 23% (po dawce większej). W grupie zwierząt narażanych na dawkę 28 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu (*n* = 52) stwierdzono: 22 przypadki glejaka mózgu, 14 przypadków glejaka móżdżku oraz 6 przypadków gruczolakoraka gruczołu mlecznego. Narażenie na dawkę 56 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu (*n* = 52) spowodowało wystąpienie: glejaka mózgu u 23 zwierząt, móżdżku u 15 zwierząt oraz raka gruczołowego gruczołu mlecznego u 13 samic. W grupie kontrolnej stwierdzono 2 przypadki glejaka mózgu (tab. 4.).

Podanie podskórne

Szczurom BD (płeć nieznana, *n* = 12) podawano podskórnie dawki 15 lub 30 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu po rozpuszczeniu w oleju arachidowym (roztwór 1-procentowy) raz na tydzień przez 21 tygodni (dawka całkowita do 390 mg/kg mc.). W okresie 217 ÷ 360 dni, zarówno w grupie zwierząt otrzymujących dawkę mniejszą (7/12), jak i dawkę większą (11/11), stwierdzono przypadki występowania mięsaków w miejscu podania (mięśniako- i włókniakomięsaki). Ponadto w grupie zwierząt narażonych na dawkę mniejszą stwierdzono: 1 przypadek raka gruczołowego jelita krętego i 1 przypadek nerwiakomięsaka (*Druckrey* i in. 1970), (tab. 4.).

Podskórne podanie szczurom BD (płeć nieznana, *n* = 18) dawki 15 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu raz w tygodniu przez okres 21 tygodni (dawka całkowita do 225 mg/kg mc.) indukowało powstanie mięsaków w miejscu podania. W okresie 220 ÷ 343 dni nowotwory te wystąpiły u wszystkich 18 zwierząt jako: mięsaki podskórne wrzecionowatokomórkowe, włókniakomięsaki i mięsaki (*Druckrey* i in. 1970), (tab. 4.).

Obecność mięsaków w miejscu podania stwierdzono również po jednorazowym, pod-

skórnym podaniu szczurom BD dawek: 10; 30 lub 100 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu. Zmiany te zanotowano u 4 zwierząt po dawce najmniejszej w ciągu 500 dni, u 12 zwierząt po dawce średniej w ciągu 400 dni i u 8 zwierząt w ciągu 208 ÷ 387 dni. W grupie zwierząt otrzymujących dawkę 100 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu stwierdzono ponadto 1 przypadek nerwiaka zwojowego złośliwego. Brak informacji o grupie kontrolnej (*Druckrey* i in. 1970), (tab. 4.).

Szczurom (*n* = 5 lub 10) podawano podskórnie (od 1 do 7 wstrzyknięć) dawki: 62; 125 lub 166 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu (*Gupta* i in. 1981). Wielokrotne dawki były podawane co 15 dni. W ciągu 21 ÷ 25 tygodni u 17 z 73 szczurów stwierdzono gruczolakoraka płuc. W żadnym z innych badanych narządów (wątrobie, szpiku kostnym, śledzionie, nerce, sercu) i układzie pokarmowym nie stwierdzono zmian o charakterze nowotworowym. Brak informacji o grupie kontrolnej. Autorzy pracy zaznaczyli, że mniejsza częstość występowania nowotworu obserwowana w tym eksperymencie w porównaniu z innymi badaniami może być wynikiem krótszego czasu obserwacji (tab. 4.).

Propano-1,3-sulton (roztwór wodny) podawano podskórnie samicom myszy ICR/Ha Swiss (*n* = 30) w dawce 0,3 mg/kg mc. raz w tygodniu przez okres 63 tygodni. U 21 zwierząt stwierdzono obecność nowotworu w miejscu podania (1 przypadek brodawczaka, 7 przypadków rogowiaków, 12 przypadków mięsaków i 1 przypadek raka niezróżnicowanego). W grupie kontrolnej po 78 tygodniach obserwacji stwierdzono brak tego typu zmian (*van Duuren* i in. 1971), (tab. 4.).

Tabela 4.
Wyniki badania działania rakotwórczego propano-1,3-sultonu na zwierzęta

Gatunek zwierząt	Czas badań	Dawka	Skutki narażenia		Piśmiennictwo
			Podanie dożołądkowe		
Szczury BD *n* = 12 (płeć nieznana)	340 dni	30 mg/kg mc. raz/tydzień (zgłębnik)	nowotwór mezodermalny o mieszanym charakterze wywodzący się z komórek gleju	1/10	*Druckrey* i in. 1970
			mięsak mózgu z komórek przydankowych	1/10	
			mięsak podskórny wrzecionowatokomórkowy	1/10	
			nerczak zarodkowy	1/10	
Szczury Charles River CD *n* =26	60 tygodni	28 mg/kg mc. 2 razy/tydzień (zgłębnik)	glejak mózgu	♂ 12/26 ♀ 15/26	*Ulland* i in. 1971; CCRIS 2013
			rak płaskokomórkowy przewodu słuchowego	♂ 1/26 ♀ 0/26	
			białaczka	♂ 0/26 ♀ 2/26	
			rak gruczołowy jelita cienkiego	♂ 4/26 ♀ 1/26	
			rak gruczołowy gruczołu mlecznego	♂ 1/26 ♀ 7/26	
			nowotwory różne	♂ 5/26 ♀ 7/26	
Szczury Charles River CD *n* = 26	32 tygodnie (obserwacja do 60 tyg.)	56 mg/kg mc.	glejak mózgu	♂ 16/26 ♀ 13/26	
			rak płaskokomórkowy przewodu słuchowego	♂ 3/26 ♀ 3/26	
			białaczka	♂ 4/26 ♀ 3/26	

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Czas badań	Dawka	Skutki narażenia		Piśmiennictwo
Grupa kontrolna			rak gruczołowy jelita cienkiego	♂ 3/26 ♀ 1/26	
			rak gruczołowy gruczołu mlecznego	♂ 1/26 ♀ 13/26	
			nowotwory różne	♂ 4/26 ♀ 6/26	
			gruczolak przysadki mózgowej	♂ 1/26 ♀ 0/26	
			glejak mózgu	♂ 0/26 ♀ 1/26	
Szczury Sprague--Dawley *n* = 26	60 tygodni (obserwacja do 60 tyg.)	28 mg/kg mc. 2 razy /tydzień (zgłębnik)	glejak mózgu	♂ 10/26 ♀ 12/26	*Weisburger* i in. 1981
			glejak móżdżku	♂ 6/26 ♀ 8/26	
			rak gruczołowy gruczołu mlecznego	♂ 0/26 ♀ 6/26	
	32 tygodnie (obserwacja do 60 tyg.)	56 mg/kg mc. 2 razy/ tydzień (zgłębnik)	glejak mózgu	♂ 11/26 ♀ 12/26	
			glejak móżdżku	♂ 11/26 ♀ 4/26	
			rak gruczołowy gruczołu mlecznego	♂ 0/26 ♀ 13/26	
Grupa kontrolna			glejak mózgu	♂ 1/26 ♀ 1/26	
Podanie podskórne					
Szczury BD *n* = 12 (płeć nieznana)	21 tygodni	15 mg/kg mc. raz/tydzień	mięsaki w miejscu podania: – mięśniakomięsaki – włókniakomięsaki rak gruczołowy jelita krętego nerwiakomięsak	7/12 4/12 3/12 1/12 1/12	*Druckrey* i in. 1970; CCRIS 2013
		30 mg/kg mc. raz/tydzień	mięsaki w miejscu podania: – mięśniakomięsaki – włókniakomięsaki	11/11 8/11 3/11	
Szczury BD *n* = 18 (płeć nieznana)	26 tygodni	15 mg/kg mc. raz/tydzień	mięsaki w miejscu podania: – mięsaki podskórne wrzecionowato-komórkowe – włókniakomięsaki – mięsaki z komórek polimorficznych	18/18 8/18 2/18 8/18	
Szczury BD n = 20 (płeć nieznana)		10 mg/kg mc. jednorazowo	mięsaki w miejscu podania	4/15	
Szczury BD *n* =18 (płeć nieznana)		30 mg/kg mc. jednorazowo	mięsaki w miejscu podania	12/18	
Szczury BD *n* = 18 (płeć nieznana)		100 mg/kg mc. jednorazowo	mięsaki w miejscu podania złośliwy nerwiak komórkowy ośrodkowy	8/18 1/18	
Szczury białe *n* = 5 lub 10	1 do 7 podań	62 mg/kg mc. 125; 166	gruczolakoraki płuc	17/73	*Gupta* i in. 1981

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Czas badań	Dawka	Skutki narażenia		Piśmiennictwo
Myszy ICR/Ha Swiss *n* = 30 ♀	63 tygodnie	0,3 mg/kg mc. raz/tydzień	nowotwory w miejscu podania: – brodawczak – rogowiaki – mięsaki – rak niezróżnicowany	21/30 1/30 7/30 12/30 1/30	*van Duuren* i in. 1971 CCRIS 2013
Podanie na skórę					
Myszy CF1; C3H CBah	56 tygodni	szczegóły w tabelach 5., 6., 7. i 8.			*Doak* i in. 1976
Podanie dożylne					
Szczury BD *n* = 12 (płeć nieznana)	31 tygodni	10 mg/kg mc. raz/tydzień	nerwiak zwojowy nadnercza nerwiak zwojowy nerwu trójdzielnego	1/12 1/12	*Druckrey* i in. 1970
Szczury BD *n* = 10 (płeć nieznana)	31 tygodni	10 mg/kg mc. raz/tydzień	nerczak zarodkowy rak kątnicy rak gruczołu mlecznego nowotwór mezodermalny o charakterze mieszanym wywodzący się z komórek gleju	1/8 1/8 1/8 1/8	
Szczury BD *n* =10 (płeć nieznana)	16 tygodni	40 mg/kg mc. raz/tydzień	nowotwór mezodermalny o charakterze mieszanym wywodzący się z komórek gleju nerwiakomięsak splotu szyjnego mięsak śródpiersia z przerzutami do płuca i nerki	1/10 1/10 1/10	
Szczury BD *n* = 32 (płeć nieznana)		150 mg/kg mc. jednorazowo	glejak mózgu nowotwory złośliwe o różnym umiejscowieniu	1/32 9/32	*Druckrey* i in. 1970

Podanie na skórę

Przeprowadzono eksperyment na 3 szczepach myszy (obu płci, *n* = 25): CF1, C3H i CBah (*Doak* i in. 1976). Propano-1,3-sulton (roztwór 2,5-procentowy w benzenie lub toluenie) nanoszono na ogolony bok myszy 2 razy w tygodniu przez 56 tygodni. W grupie kontrolnej do końca eksperymentu przeżyło nie mniej niż 60% zwierząt. W grupie myszy CF1 i C3H do końca eksperymentu nie przeżyło żadne zwierzę, natomiast w grupie myszy CBah ten okres przeżyło tylko 12% zwierząt. Brak nowotworów skóry stwierdzono w grupach kontrolnych zarówno nienarażanych, jak i narażonych na czyste rozpuszczalniki (benzen i toluen), podczas gdy w grupach narażanych na propano-1,3-sulton, zarówno samców, jak i samic myszy, odnotowano zwiększoną częstość występowania tego rodzaju nowotworów (szczep CF1: 15/21 i 3/24; szczep C3H: 20/22 i 6/25; szczep CBah: 20/23 i 18/25). Ponadto propano-1,3-sulton w grupie myszy szczepu CF1 powodował zwiększoną częstość występowania nowotworów węzłów chłonnych u samców (12/21) i u samic (17/24) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 1/24 i 1/23) oraz grupą otrzymującą czyste rozpuszczalniki (odpowiednio: 0/22 i 3/25). Zmian tego typu nie stwierdzono w pozostałych 2 szczepach (tab. 5. i 6.).

Tabela 5.

Częstość występowania nowotworów układowych obserwowana u samców i samic myszy 3 szczepów narażanych na propano-1,3-sulton (roztwór 2,5-procentowy) podawany na skórę przez 56 tygodni (*Doak* i in. 1976)

Szczep	Warunki narażenia	Liczba obserwowanych nowotworów					
		układ limfatyczny	płuca	układ rozrodczy	Inne	1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór
CF1	zwierzęta nienarażane						
♂ *n* =24		1	5		1	7	
♀ *n* =23		1	2	1		4	
C3H							
♂ *n* =25					16	16	
♀ *n* =20				1		1	
CBah							
♂ *n* =25					4		
♀ *n* =25						4	
CF1	rozpuszczalniki (benzen, toluen)						
♂ *n* = 22			4		3	7	1
♀ *n* = 25		3	4	1		7	1
C3H							
♂ *n* = 25		1			12	12	
♀ *n* = 21				2	2	4	
CBah							
♂ *n* = 24					2	2	
♀ *n* = 25					1	1	
CF1	propano-1,3-sulton						
♂ *n* = 21		12	9	0	0	18	3
♀ *n* = 24		17	2	2	0	18	2
C3H							
♂ *n* = 22		2	5	0	11	13	4
♀ *n* = 25		2	1	18	1	17	5
CBah							
♂ *n* = 23		2	0	0	1	3	0
♀ *n* = 25		2	0	5	0	6	1

Tabela 6.

Częstość występowania nowotworów skóry obserwowana u samców i samic myszy 3 szczepów narażanych na propano-1,3-sulton (roztwór 2,5-procentowy) podawany na skórę przez 56 tygodni (*Doak* i in. 1976)

Szczep	Warunki narażenia	Liczba obserwowanych nowotworów				Łącznie
		łagodne		złośliwe		
		1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór	1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór	
CF1	zwierzęta nienarażane					
♂ *n* = 24		–	–	–	–	0
♀ *n* = 23						0
C3H						
♂ *n* = 25		–	–	–	–	0
♀ *n* = 20						0
CBah						
♂ *n* = 25		–	–	–	–	0
♀ *n* = 25						0
CF1	rozpuszczalniki (benzen, toluen)					
♂ *n* = 22		–	–	–	–	0
♀ *n* = 25						0
C3H						
♂ *n* = 25		–	–	–	–	0
♀ *n* = 21						0

cd. tab. 6.

Szczep	Warunki narażenia	Liczba obserwowanych nowotworów				Łącznie
		łagodne		złośliwe		
		1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór	1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór	
CBah						
♂ *n* = 24		–	–	–	–	0
♀ *n* = 25						0
CF1	propano-1,3-sulton					
♂ *n* = 21		6		6	3	15
♀ *n* = 24		3				3
C3H						
♂ *n* = 22		1	1	16	2	20
♀ *n* = 25		2		3	1	6
CBah						
♂ *n* = 23		2		18		20
♀ *n* = 25		2	1	13	2	18

Autorzy przeprowadzili również eksperyment na myszach szczepu CF1 (obu płci, *n* = 48), którym propano-1,3-sulton rozpuszczony w toluenie podawano na skórę w 3 wariantach: roztwór 2,5-procentowy jednorazowo, roztwór 2,5-procentowy 10-krotnie oraz roztwór 25-procentowy jednorazowo. Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta narażone na czysty toluen. Zdecydowanie najwięcej przypadków wystąpienia nowotworów skóry odnotowano w grupie eksponowanej na roztwór 25-procentowy (samce 29/36; samice 26/46). W grupie tej stwierdzono ponadto nowotwory układowe: 11/36 u samców i 13/46 u samic. Roztwór 2,5-procentowy podawany jednorazowo spowodował wystąpienie w grupie samic 1/48 przypadku nowotworu skóry, a po 10 aplikacjach liczba ta wzrosła do 3/48 w grupie samców oraz 2/48 w grupie samic (*Doak* i in. 1976), (tab. 7. i 8.).

Badano także różne związki alkilujące, m.in. propano-1,3-sulton pod kątem możliwości inicjowania zmian w naskórku myszy (*Slaga* i in. 1973). Na podstawie wyników przeprowadzonych metod radiobiochemicznych wykazano wyraźną hiperplazję naskórka po podaniu na skórę dawek 50 µmoli (między 2. a 4. dniem) i 100 µmoli (między 4. a 6. dniem) propano-1,3-sultonu.

Tabela 7.

Częstość występowania nowotworów układowych obserwowana u myszy szczepu CF1 narażanych na roztwór propano-1,3-sultonu w toluenie (*Doak* i in. 1976)

Narażenie	*n*	Liczba obserwowanych nowotworów				
		układ limfatyczny	płuca	inne	1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór
Samce:						
– toluen	48	4	23	5	29	4
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	48	10	27	6	34	7
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (10 aplikacji)	48	22	34	9	47	17
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	36	12	24	4	28	11
Samice:						
– toluen	48	9	17	11	29	8
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	48	13	25	17	42	11
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (10 aplikacji)	48	36	32	6	48	26
– propano-1,3-sulton 25-procentowy (1 aplikacja)	46	20	26	4	36	13

Tabela 8.

Częstość występowania nowotworów skóry obserwowana u myszy szczepu CF1 narażanych na roztwór propano-1,3-sultonu w toluenie (*Doak* i in. 1976)

Narażenie	*n*	Liczba obserwowanych nowotworów				Łącznie
		łagodne		złośliwe		
		1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór	1 nowotwór	więcej niż 1 nowotwór	
Samce:						
– toluen	48					
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	48					
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (10 aplikacji)	48	1		1	1	3
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	36	7	6	8	8	29
Samice:						
– toluen	48					
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	48			1		1
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (10 aplikacji)	48	1	1			2
– propano-1,3-sulton 2,5-procentowy (1 aplikacja)	46	9	9	6	2	26

Podanie dożylne

W wyniku jednorazowego, dożylnego podania dawki 150 mg/kg mc. propano-1,3-sultonu szczurom BD (n = 32) w okresie 235 ÷ 459 dni stwierdzono jeden przypadek glejaka mózgu oraz 9 przypadków nowotworów złośliwych o różnym umiejscowieniu (*Druckrey* i in. 1970), (tab. 4.).

Wydłużenie czasu narażenia (wielokrotne podanie) na propano-1,3-sulton podawany dożylnie wpłynęło na zwiększenie liczby zwierząt z różnymi nowotworami. Autorzy pracy podawali badany związek w postaci 2-procentowego roztworu wodnego raz na tydzień przez 31 tygodni w dawkach 10 lub 20 mg/kg mc. oraz 16 tygodni (z powodu stwardnienia żyły ogonowej) w dawce 40 mg/kg mc. Dawki całkowite wynosiły odpowiednio: 300; 570 lub 560 mg/kg mc. W grupie narażanej na dawkę najmniejszą w ciągu 296 ÷ 496 dni stwierdzono nerwiaka zwojowego nadnercza (1/12) i nerwu trójdzielnego (1/12). W grupie narażanej na dawkę średnią w czasie 381 ÷ 492 dni stwierdzono 4 przypadki nowotworów: 1 nerczak zarodkowy, 1 rak kątnicy, 1 rak gruczołu mlecznego i 1 nowotwór mezodermalny. Skutkiem narażenia na największą stosowaną w doświadczeniu dawkę propano-1,3-sultonu była indukcja (okres latencji 280 dni) 3 przypadków nowotworów: 1 nowotwór mezodermalny, 1 nerwiakomięsak splotu szyjnego i 1 mięsak śródpiersia z przerzutami do płuca i nerki (*Druckrey* i in. 1970), (tab. 4.).

Przeprowadzono eksperyment, w który dawki 20 lub 60 mg/kg mc. propano-1,3-sulton podawano ciężarnym samicom szczurów w 15. dniu trwania ciąży jednorazowo, dożylnie w (*Druckrey* i in. 1970). Narażenie na mniejszą dawkę spowodowało wystąpienie u potomstwa złośliwych guzów neurogennych (3/25), natomiast po narażeniu na dawkę większą u potomstwa stwierdzono 4/14 przypadki nowotworów złośliwych, w tym 2 guzy neurogenne, 1 guz trzustki i 1 guz jajnika.

Podsumowanie

Na podstawie wyników badań nad rakotwórczym działaniem propano-1,3-sultonu podawanego różnymi drogami i różnym gatunkom zwierząt jednoznacznie wykazano, że jest to

substancja o właściwościach kancerogennych. Propano-1,3-sulton został zaklasyfikowany przez IARC (1999) do grupy 2.B, czyli czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi. W ACGIH (2001) zaliczono ten związek do grupy A3., tzn. związków, dla których istnieją wystarczające dane potwierdzające działania rakotwórcze na zwierzęta doświadczalne, lecz nie ma dowodów jego działania rakotwórczego na ludzi. Niemiecka Komisja do Badań Zagrożeń Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy zaliczyła propano-1,3-sulton do kategorii 2. czynników rakotwórczych, czyli do substancji rozważanych jako rakotwórcze dla ludzi (DFG 2002).

Na podstawie wyników badań działania rakotwórczego propano-1,3-sultonu na zwierzętach dokonano ilościowej oceny ryzyka choroby nowotworowej związanego z narażeniem na tę substancję (*Szymczyk, Szymczak* 2003). Za skutek działania rakotwórczego propano-1,3-sultonu przyjęto glejaka mózgu. Zależność ryzyka od stężenia propano-1,3--sultonu w powietrzu środowiska pracy wynosi odpowiednio:

– dla stężenia 0,073 mg/m^3 10^{-2} (0,01)
– dla stężenia 0,0074 mg/m^3 10^{-3} (0,001)
– dla stężenia 0,00074 mg/m^3 10^{-4} (0,0001).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu na rozrodczość propano-1,3-sultonu.

TOKSYKOKINETYKA

Głównymi drogami potencjalnego narażenia na propano-1,3-sulton są: droga inhalacyjna, pokarmowa oraz dermalna (NTP 2011). W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat toksykokinetyki i metabolizmu propano--1,3-sultonu, zarówno u ludzi, jak i zwierząt.

Propano-1,3-sulton jest bardzo reaktywnym środkiem alkilującym. Z uwagi na jego reaktywność chemiczną uważa się, że może on ulegać hydrolizie do kwasu 3-hydroky-*L*--propanosulfonowego. Rozpuszczalny w wodzie sulfonian może być wydalany z moczem (SCOEL 2012).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Według niektórych badaczy propano-1,3--sulton w fizjologicznym pH (6 ÷ 7,5) reaguje z guanozyną (DNA), (*Hemminki* 1983). Głównym produktem tej reakcji (ponad 90%) jest *N*-7-alkiloguanozyna. Mniejsze znaczenie mają dwa inne produkty: pochodne alkilowe *N*-1 i O^6 stanowiące odpowiednio: 1,6 i 0,5%. Działanie genotoksyczne i rakotwórcze propano-1,3-sultonu jest związane z tworzeniem adduktów z DNA (SCOEL 2012; HSDB 2013).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania łącznego propano-1,3-sultonu z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących związku między wielkością narażenia na propano-1,3-sulton a występowaniem skutków toksycznych. Zdecydowana większość eksperymentów dotyczyła działania rakotwórczego związku.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W żadnym z państw nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla propano-1,3-sultonu. Również w Polsce propano-1,3-sulton nie ma ustalonych normatywów higienicznych.

Eksperci SCOEL (2012) zaliczyli propano-1,3-sulton do grupy A, czyli kancerogenów o działaniu genotoksycznym, bez możliwości ustalenia dopuszczalnej wartości narażenia. Ze względu na ograniczone dane liczbowe, nie oszacowano ilościowo ryzyka wystąpienia nowotworu, jednak podkreślono, że kontakt ludzi z tą substancją powinien być maksymalnie ograniczony. Eksperci zalecili oznakowanie propano-1,3-sultonu literami „Skin" – substancja wchłania się przez skórę.

Działanie rakotwórcze propano-1,3-sultonu potwierdziły wyniki badań na szczurach z zastosowaniem różnych dróg narażenia. Zarówno u szczurów, jak i myszy związek ten podawany podskórnie lub na skórę indukował nowotwory miejscowe oraz układowe. Na tej podstawie zaklasyfikowano go do grupy A3. Ze względu na brak danych epidemiologicznych nie wyznaczono wartości normatywów higienicznych. Stwierdzono również brak podstaw do oznakowania substancji, ale zaznaczono, że narażenie na ten związek wszystkimi możliwymi drogami powinno być kontrolowane i ograniczone do możliwie jak najmniejszego (ACGIH 2001).

W NIOSH (2004) i OSHA (2006) również nie zaproponowano normatywów higienicznych dla propano-1,3-sultonu, klasyfikując tę substancję jako rakotwórczą.

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSCh

Na podstawie działania rakotwórczego propano-1,3-sultonu na zwierzęta (*Szymczyk*, *Szymczak* 2003) dokonano ilościowej oceny ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej związanego z narażeniem na tę substancję. Za skutek działania rakotwórczego propano-1,3-sultonu przyjęto glejaka mózgu. Zależność ryzyka od stężenia propano-1,3-sultonu w powietrzu środowiska pracy wynosi odpowiednio:

– 10^{-2} dla stężenia 0,073 mg/m^3
– 10^{-3} dla stężenia 0,0074 mg/m^3
– 10^{-4} dla stężenia 0,00074 mg/m^3.

W Polsce za akceptowalny poziom ryzyka powstawania raka u pracowników zawodowo narażonych na substancje rakotwórcze przyjęto ryzyko jednostkowe na poziomie $10^{-4} \div 10^{-3}$. Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN na posiedzeniu w dniu 26.03.2014 r. przyjęła stężenie 0,007 mg/m^3 propano-1,3-sultonu za wartość NDS na poziomie ryzyka 10^{-3}, bez ustalania wartości NDSCh oraz DSB. Normatyw oznakowano literami: „Sk" – substancja wchłania się przez skórę oraz „Carc. 1B" – substancja rakotwórcza kategorii 1.B.

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: górne drogi oddechowe, skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze – w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, skórę oraz spojówki oczu, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań testy alergologiczne.
Częstotliwość badań okresowych: 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 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: górne drogi oddechowe, skórę oraz spojówki oczu, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, skóra oraz spojówki oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są:

- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry oraz wyprysku kontaktowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.
O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.
W trakcie badań profilaktycznych należy poinformować pracowników, że propano-1,3-sulton został zakwalifikowany do substancji, co do których podejrzewa się, że są rakotwórcze dla człowieka (kat. 2.)
Ze względu na działanie uczulające propano-1,3-sultonu w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Guide to Occupational Exposure Values, Propane Sultone.

Bolt H.M., Golka K. (2012) 1,3-Propane sultone as an extremely potent human carcinogen. Description of an exposed cohort in Germany. J. Toxicol. Environ. Health A 75, 544–555.

Bolt H.M., Golka K. (2004) 1,3-Propane sultone as an extremely potent human carcinogen: what should be expected in humans? Toxicol. Lett. 151, 251–254.

CCRIS (2013) [komputerowa baza danych].

Dertinger S.D., Bryce S.M., Phonerhepswath S., Avlasevich S.L. (2011a) When pigs fly: immunomagnetic separation facilitates rapid determination of Pig-a mutant frequency by flow cytometric analysis. Mutat. Res. 721, 163–170.

Dertinger S.D., Phonerhepswath S., Weller P., Avlasevich S., Torous D.K., Mereness J.A., Bryce S.M., Memis S.M., Bell S., Portugal S., Aylott M., MacGregor J.T. (2011b) Interlaboratory Pig-a gene mutation assay trial: studies of 1,3-propane sultone with immuomagnetic enrichment of mutant erythrocytes. Environ. Mol Mutagen. 52, 748–755.

Doak S.M., Simpson B.J., Hunt P.F., Stevenson D.E. (1976) The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. Toxicology 6, 139–154.

Druckrey H., Kruse H., Preussmann R., Ivankovic S., Landschutz C.H., Gimmy J. (1970) Cancerogene alkylierende Substanzen. IV. 1,3-Propanesulton und 1,4-Butansulton. Z. Krebsforsch. 75, 69–84.

Gupta S.C., Mehrotra T.N., Srivastava U.K. (1981) Carcinogenic effect of 1,3-propane sultone. Int. Surg. 66, 161–163.

Hemminki K. (1983) Sites or reaction of propane sultone with guanosine and DNA. Carcinogenesis 4, 901–904.

HSDB (2013) [komputerowa baza danych].

IARC (1999) Monograph on the evaluation of the carcinogenic risc of chemicals to humans. Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 71, 1095–1102.

IARC (1974) Monograph on the evaluation of the carcinogenic risc of chemicals to humans. Some aromatic amines, hydrazine and related substances. *N*-Nitroso Compounds and Miscellaneous Alkylating Agents. 4, 253–258f.

Ippen H., Mathies W. (1970) Die "protrahierte Verätzung" (unter besonderer Berücksichtigung der Hautschäd durch Epoxide und Propansulton). Berufsdermatosen 18, 144–165.

NIOSH (2004) International Chemical Safety Cards, 1,3-Propane sultone.

NTP, National Toxicology Program (2011) Report on Carcinogens, Twelfth Edition, 1,3-Propane Sultone, 364–365.

OSHA/EPA (2006) Occupational Chemical Database, Propane sultone.

Robbiano L., Brambilla M. (1987) DNA damage in the central nervous system of rats after *in vivo* exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. Teratog. Carcinog. Mutag. 7, 175–181.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/WSG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006.

RTECS (2013) [komputerowa baza danych].

SCOEL (2012) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,3-Propane sultone. European Commission, SCOEL/SUM/189, Semtember.

Slaga T.J., Bowden G.T., Shapas B.G., Boutwell R.K. (1973) Macromolecular synthesis following a single application of alkylating agents used as inittiators of mouse skin tumorigenesis. Cancer Res. 33, 769–776.

Szymczyk I., Szymczak W. (2003) Propano-1,3-sulton. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych 16, 89–108.

Ulland B., Finkelstein M., Weisburger E.K., Rice J.M., Weisburger J.H. (1971) Carcinogenicity of the industrial chemicals propylene imine and propae sultone. Nature 230, 460–461.

van Duuren B.L., Melchionne S., Blair R., Goldschmidt B.M., Katz C. (1971) Carcinogenicity of isoesters of epoxides and lactones. Aziridine ethanol, propane sultone and related compounds. J. Nat. Cancer Inst., 46, 143–149.

Weisburger E.K., Ulland B.M., Nam J., Gart J.J., Weisburger J.H. (1981) Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J. Natl. Cancer Inst. 67, 75–88.