

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
dr CZESŁAW ORŁOWSKI
Akademia Medyczna
90-151 Łódź
ul. dr. J. Muszyńskiego 1

Tetratlenek osmu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 0,002 mg/m³
NDSch: 0,006 mg/m³

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6.05.1999
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.06.1999

Tetratlenek osmu tworzy bladożółtą masę lub bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 40,6 °C i temperaturze wrzenia 130 °C. Ma ostry nieprzyjemny zapach, przypominający chlor. Stosowany jest głównie do wybarwiania preparatów biologicznych w mikroskopii elektronowej, a ponadto w fotografii, jako katalizator w syntezie organicznej oraz w leczeniu chorób reumatycznych.

U ludzi po ostrym narażeniu na tetratlenek osmu obserwuje się silne działanie drażniące na oczy i układ oddechowy, a także zaburzenia wzrokowe. U mężczyzn mających przy produkcji osmiridium kontakt zawodowy z tetratlenkiem o stężeniu $0,133 \pm 0,640$ mg/m³ (mierzonym jako Os), przez okres 1,5 ÷ 23 lat, występował charakterystyczny objaw polegający na widzeniu aureoli wokół źródeł światła, a ponadto pieczenie oczu, trudności w czytaniu i bóle w przedniej części głowy. Objawy te na ogół ustępowały następnego dnia. U osób tych nie stwierdzono zmian parametrów biochemicznych w moczu, ani we krwi.

6-godzinne narażenie inhalacyjne na tetratlenek osmu o stężeniu 0,001 mg/m³ nie wywołuje u ludzi działania drażniącego oraz innych skutków szkodliwych.

Efekty toksyczne, podobne jak u ludzi, stwierdzano u królików po ostrym 30-minutowym narażeniu inhalacyjnym na malejące w czasie** stężenie OsO₄ o wartości ok. 1300 ± 130 mg/m³. Obserwowano działanie drażniące na oczy i układ oddechowy, zmiany morfologiczne na twardówce, rogówce, oskrzelach i płucach. Stężenie letalne wynosi ok. 400 mg/m³ przy narażeniu 4-godzinnym myszy i szczurów. Króliki padały przy narażeniu 30-minutowym na malejące w czasie** stężenie tetratlenku osmu o wartości ok. 2600 ± 260 mg/m³.

Dla tetratlenku osmu nie prowadzono eksperymentów podostrych i przewlekłych, nie jest rozeznana jego toksy-

* Wartości normatywu obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

Metoda oznaczania stężenia tetratlenku osmu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1997, z. 16.

** Stężenie maleje w wyniku zachodzącej samorzutnie redukcji tetratlenku do dwutlenku i osmu metalicznego.

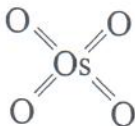
kokinetika w ustroju. Z testów bakteryjnych wynika, że może działać mutagennie. Nie badano innych skutków odległych.

W większości państw dla tetratlenku osmu przyjęto jako NDS wartość $0,002 \text{ mg/m}^3$, co wg ACGIH powinno zabezpieczyć pracowników przed jego działaniem drażniącym.

Istniejące podstawy doświadczalne są niewystarczające do w pełni niezależnego obliczenia proponowanej wartości NDS. W tej sytuacji autorzy proponują przyjęcie wartości NDS równej $0,002 \text{ mg/m}^3$ oraz wartości NDSch równej $0,006 \text{ mg/m}^3$ (przeliczonych jako osm), tj. wartości obowiązujących w większości państw.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE I NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (CHEMINFO, 1998; HSDB, 1998)

– nazwa chemiczna	tetratlenek osmu
– wzór sumaryczny	OsO_4
– wzór strukturalny	
– numer w rejestrze CAS	20816-12-0
– numeru w bazach danych	RTECS - RN1140000; CHEMINFO -3472; HSDB - 719
– synonimy	kwos osmowy, osmium tetroxide, osmic acid, pero-smic acid anhydride.

Właściwości fizykochemiczne (CHEMINFO, 1998; HSDB, 1998; The Merck index, 1983)

– postać	bladożółta masa lub bezbarwne kryształy
– zapach	nieprzyjemny, przypominający chlor
– masa cząsteczkowa	254,20
– próg wyczuwalności węchowej	$0,019 \text{ mg/m}^3$
– gęstość (woda = 1)	$4,90$ (w temp. 20°C)
– temperatura topnienia	$40,6^\circ\text{C}$
– temperatura wrzenia	130°C (pod ciśnieniem 760 mmHg)
– gęstość par (powietrze = 1)	8,8
– prężność par	7 mmHg ($9,3 \text{ hPa}$) w temp. 20°C ; 11 mmHg w temp. 27°C
– stężenie pary nasyconej	921 mg/m^3 (w temp. 20°C)
– rozpuszczalność	rozpuszczalny w benzenie, alkoholu i eterze; w wodzie $6,2 \text{ g/100 ml}$ (w temp. 25°C)
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25°C)	$1 \text{ ppm} = 10 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 = 0,10 \text{ ppm}$

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Tetratlenek osmu otrzymuje się przez ogrzanie rozdrobnionego, metalicznego osmu w strumieniu powietrza lub tlenu. Utlenianie osmu zachodzi także w temperaturze pokojowej (HSDB, 1998).

Tetratlenek osmu wykorzystywany jest głównie przy wybarwianiu materiału biologicznego w mikroskopii elektronowej w laboratoriach histopatologicznych. Znajduje również zastosowanie w fotografii, jako katalizator w syntezie organicznej oraz w leczeniu schorzeń reumatycznych (HSDB, 1998; Jonderko, 1988). Stop osmu i irydu (osmiridium) charakteryzuje się dużą twardością oraz wysoką temperaturą topnienia (2700 °C), dzięki czemu jest wykorzystywany do produkcji stalówek do wiecznych piór oraz styków elektrycznych (Fairhall, 1957).

Narażenie zawodowe na tę substancję ma miejsce głównie w laboratoriach histopatologicznych wykorzystujących technikę mikroskopii elektronowej. Z uwagi na łatwość utleniania osmu w warunkach tlenowych, na tlenki Os mogą być narażone osoby zatrudnione przy produkcji osmiridium. W Polsce szacunkowo jest narażonych kilkaset osób.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Pierwsze informacje o szkodliwym działaniu tetratlenku osmu pojawiły się ok. 1827 r. (McLaughlin, Milton, Perry, 1946).

McLaughlin i in. (1946) cytują odnotowany w 1874 r. przypadek śmiertelnego zejścia pracownika w wyniku wdychania par tetratlenku osmu. Bezpośrednią przyczyną zgonu było zapalenie oskrzeli. U zmarłego mężczyzny stwierdzono zapalenie płuc i oskrzeli ze zmianami ropnymi. Obserwowano ponadto stłuszczenie nabłonka kanalików nerkowych.

Brunot (1933), w autoeksperymentcie wdychał pary tetratlenku osmu. Po 10 min stwierdził metaliczny smak w ustach, a po 30 min – nasilające się pieczenie i łzawienie oczu. Po 3 h miał trudności w czytaniu, ucisk w klatce piersiowej oraz utrudnione oddychanie. Wystąpiły zaburzenia wzroku polegające na obserwowaniu poświaty wokół źródeł światła.

McLaughlin i in. (1946) opisali 7 przypadków mężczyzn mających kontakt z osmiridium przez okres 1,5 ÷ 23 lat. Stężenie tetratlenku osmu w powietrzu w miejscu pracy jednokrotnie zmierzone jako Os całkowity* wynosiło od 0,133 ÷ 0,640 mg/m³. U wszystkich osób występował charakterystyczny objaw polegający na widzeniu aureoli wokół źródeł światła, a u większości także pieczenie oczu, trudności w czytaniu i bóle w przedniej części lub na obwodzie głowy. Objawy te na ogół ustępowały następnego dnia. U osób tych nie stwierdzono zmian parametrów biochemicznych w moczu (kwas moczowy, ciężar właściwy, cukier, albuminy), morfologii krwi oraz ciśnienia krwi.

Narażenie inhalacyjne na tetratlenek osmu o stężeniu 1,0 mg/m³ przez 30 min lub 0,001 mg/m³ przez 6 h nie wywołuje u ludzi działania drażniącego oraz innych skutków szkodliwych (Flury, Zernik, 1931).

Przyjęta przez NIOSH wartość IDLH (immediately dangerous to life or health) dla tetratlenku osmu wynosi 1 mg/m³ (jako Os), (HSDB, 1998).

* Jedyna obserwacja poczyniona u ludzi przewlekłe narażonych miała miejsce przy stężeniach osmu mierzonych w jednej serii pomiarów. W pracy tej stosowano metodę oznaczania, która sugeruje, że oznaczano osm całkowity. Jest to o tyle istotne, że inne związki osmu są znacznie mniej toksyczne (nie dotyczy heksafluorku osmu F₆Os). W Polsce została opublikowana procedura analityczna dla tetratlenku osmu (W. Matczak: Czerotlenek osmu. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy, 1997, z. 16, s. 53-57).

Badania epidemiologiczne

Brak danych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

LCL_0 (inhalacyjnie, króliki) = 1316 mg/m³/30 min

LCL_0 (inhalacyjnie, szczury i myszy) = 400 mg/m³/4 h

LD_{50} (per os, myszy) = 162 mg/kg m.c.

LD_{50} (dootrzewnowo, szczury) = 14,1 mg/kg m.c.

LD_{50} (dootrzewnowo, myszy) = 13,5 mg/kg m.c. (RTECS, 1998)

Naniesienie 1 kropli 1-procentowego roztworu tetratlenku osmu do worka spojówkowego królika powodowało wyraźne, utrzymujące się jeszcze po 10 dniach uszkodzenie rogówki (zmętnienie z przypowierzchniową wakuolizacją), (Brunot, 1933).

Króliki narażano przez 30 min inhalacyjnie w komorze o pojemności 190 l, do której wstawiono na gorącej płycie ampułkę zawierającą 250 mg tetratlenku osmu. Na twardówce i rogówce pojawił się brązowy film. Po 4 dniach u zwierząt obserwowano problemy z oddychaniem, a po zabiciu stwierdzono obrzęk i przekrwienie płuc. Oskrzela były wypełnione treścią ropną. W nerkach stwierdzono obrzęk i granulację nabłonka. Podczas eksperymentu tetratlenek osmu ulegał redukcji do dwutlenku osmu i osmu metalicznego, a po 30 min w komorze znajdowało się zaledwie 10% ilości początkowej (Brunot, 1933). Szacunkowo, początkowe stężenie OsO₄ w komorze wynosiło ok. 1300 mg/m³, a po 30 min – ok. 130 mg/m³.

W tym samym eksperymencie, gdy króliki narażono na 500 mg tetratlenku osmu, po kilku minutach zwierzęta zapadały w stan półśpiączki z ostrym podrażnieniem oskrzeli i zmianami płucnymi. Po 30 min zwierzęta padały. Szacunkowo, początkowe stężenie OsO₄ w komorze wynosiło ok. 2600 mg/m³, a po 30 min – ok. 260 mg/m³.

Toksyczność podostra

Brak danych.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Brak danych.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

Brak danych.

Działanie mutagenne, genotoksyczne i klastogenne

Nieliczne dane wskazują, że tetratlenek osmu wykazuje działanie mutagenne w testach bakterijskich: test rekombinacji u *Bacillus subtilis* przy stężeniu tetratlenku osmu 0,005 M; stwierdzono wzmożenie naprawy DNA u *E. coli* w zakresie stężeń 0,1÷1,0 μM (HSDB, 1998).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Brak danych.

TOKSYKOKINETYKA

Brak danych.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Tetratlenek osmu jest czynnikiem silnie utleniającym, który w zetknięciu z tkanką powoduje destrukcję komórek, sam ulegając natychmiastowej redukcji do niższych tlenków i osmu metalicznego (Jonderko, 1988).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak danych.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Z uwagi na niewielką liczbę badań, dane dotyczące toksyczności tetratlenku osmu u ludzi i zwierząt doświadczalnych zebrano łącznie w tabeli 1.

Tabela 1.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia inhalacyjnego u ludzi i zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmien- nictwo
Człowiek	1,0	30 min	brak działania drażniącego i innych skutków szkodliwych	Flury i in., 1931
Człowiek	0,001	6 h	brak działania drażniącego i innych skutków szkodliwych	Flury i in., 1931
Człowiek	0,133 ÷ 0,640	1,5 ÷ 23 lat	zaburzenia wzroku (widzenie aureoli wokół źródeł światła), pieczenie oczu, trudności w czytaniu, bóle głowy; objawy zwykle ustępujące z dnia na dzień; brak zmian w obrazie biochemicznym w moczu i krwi	McLaughlin i in., 1946
Królik	2600 ÷ 260 ^a	30 min	silne działanie drażniące na oczy i układ oddechowy, zwierzęta zapadały w stan półśpiączki, a następnie padały	Brunot, 1933
Królik	1300 ÷ 130 ^a	30 min	trudności w oddychaniu; zmiany morfologiczne na twardówce, rogówce i w płucach; obrzęk i granulacja nabłonka nerek	Brunot, 1933

cd. tab. 1.

Gatunek	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmienictwo
Mysz, szczur	400	4 h	LCL ₀	(RTECS, 1998)
Królik	1316	30 min	LCL ₀	(RTECS, 1998)

^a Króliki narażono inhalacyjnie przez 30 min w komorze o pojemności 190 l, w której stawiono na gorącej płycie ampulkę zawierającą 500 mg lub 250 mg tetratlenku osmu. Podczas eksperymentu tetratlenek osmu ulegał redukcji do dwutlenku osmu i osmu metalicznego, a po 30 min w komorze znajdowało się zaledwie 10% ilości początkowej. W tabeli podano obliczone szacunkowo początkowe i końcowe stężenia OsO₄ panujące w komorze.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości NDS obowiązujące w różnych państwach przedstawiono w tabeli 2.

W większości państw dla tetratlenku osmu przyjęto jako NDS wartość 0,002 mg/m³, co wg ACGIH powinno zabezpieczyć pracowników przed jego działaniem drażniącym (ACGIH, 1998).

Tabela 2.

Wartości NDS dla tetratlenku osmu przyjęte w różnych państwach (ACGIH, 1998; RTECS, 1998)

Państwo	NDS, mg/m ³	Interpretacja
Australia	0,002 0,006	TWA STEL
Belgia	0,002 0,006	TWA STEL
Dania	0,002	TWA
Finlandia	0,0002 0,002	TWA STEL
Francja	0,002	TWA
Holandia	0,002	TWA
Niemcy	0,002	TWA
Szwajcaria	0,002 0,004	TWA STEL
Wielka Brytania	0,002 0,006	TWA STEL (10 min)
USA:		
– ACGIH (1998)	0,002 0,006	TLV-TWA STEL
– OSHA- PEL	0,002 0,006	8H TWA STEL (15 min)
– NIOSH	0,002 0,006	10H TWA STEL

Bułgaria, Kolumbia, Jordania, Korea, Nowa Zelandia, Singapur oraz Wietnam przyjęły za ACGIH wartość TWA 0,002 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Istniejące podstawy doświadczalne są niewystarczające do w pełni niezależnego obliczenia wartości NDS.

W tej sytuacji autorzy proponują przyjęcie wartości NDS równej $0,002 \text{ mg/m}^3$ (w przeliczeniu na osm). Wartość ta jest stosowana przez wszystkie z wyjątkiem jednego (Finlandia) państwa i jest oparta na bezpośredniej obserwacji u ludzi narażonych w przemyśle.

Orientacyjne obliczenia własne wartości NDS z zastosowaniem należnych współczynników niepewności prowadzą do wartości niesprzecznej.

Jako NDSCh proponuje się przyjęcie wartości $0,006 \text{ mg/m}^3$, jako wartości obowiązującej w większości państw ustalających tego typu normatyw.

POTRZEBY BADAWCZE

Przeprowadzenie eksperymentu przewlekłego na zwierzętach w celu określenia skutków chronicznych i odległych (działania rakotwórczego).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy; badanie okulistyczne w zależności od wskazań. Ponadto spirometria – w zależności od wskazań, rtg płuc – w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, badanie okulistyczne. Ponadto spirometria – w zależności od wskazań, rtg płuc – w zależności od wskazań.

Częstość badań okresowych: co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, badanie okulistyczne. Spirometria, zdjęcie rtg płuc.

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 oraz osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, narząd wzroku.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe nieżyty oskrzeli, nawracające zapalenie płuc, uszkodzenie rogówki i twardówki oczu, migrenowe bóle głowy.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENICTWO

ACGIH (1998) TLV's and other occupational exposure values. Osmium tetroxide. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Brunot F.R. (1933) The toxicity of osmium tetroxide (osmic acid). *J. Ind. Hyg.* 15: 136, (cyt. za *McLaughlin* i in., 1946).

CHEMINFO (1998) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, November [Komputerowa baza faktograficzna].

Fairhall L.T. (1957) *Industrial Toxicology*. p. 120. , Williams & Wilkins Co., Baltimore.

Flury F., Zernik F. (1931) *Schädliche Gase*. p. 253-254. J. Springer, Berlin.

HSDB (1998) Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, USA, November [Komputerowa baza faktograficzna].

Jonderko G. (1988) Leczenie przewlekłych wysięków stawowych synowioartezą chemiczną bądź radioizotopową. *Przegl. Lek.* 45:743-746.

McLaughlin A.I.G., Milton R., Perry K. M.A. (1946) Toxic manifestation of osmium tetroxide. *Br. J. Ind. Med.* 3: 183-186.

The Merck index. (1983) 10th ed., pp. 989, M. Windholz, Ed. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

RTECS (1998) National Institute for Occupational Safety and Health. November [Komputerowa baza danych].

JERZY K.PIOTROWSKI, CZESŁAW ORŁOWSKI

Osmium tetroxide

A b s t r a c t

Osmium tetroxide is a pale yellow mass or colourless crystals, melting at 40.6 °C and having boiling point at 130 °C. It has sharp unpleasant scent resembling chlorine. It is used for staining biological preparations for electron microscopy, also in photography, as a catalyst in organic synthesis, and treatment of rheumatic diseases.

Following acute exposure of humans strong irritation was observed of the eyes and respiratory system, as well as visual disorders. In men working in contact with osmium tetroxide

at concentrations of 0.133-0.640 mg/m³ (measured as osmium) for the time of 1.5-23 years a characteristic symptom was noted expressed as an aureola visible around light sources. Also irritation of eyes was observed together with difficulties in reading and ailment of the front part of the head. These symptoms usually retreated on the next day. No changes were observed in the biochemical parameters of blood and urine. Six hours exposure by inhalation to the concentration of 0.001 mg/m³ does not result in irritation and other harmful effects in humans. Similarly as in humans toxic effects were observed after inhalation for 30 minutes of rabbits to decreasing concentrations of osmium in the limits of 1300-130 mg/m³. Irritation was observed of the eyes and respiratory tract, morphological changes were found in the sclera, cornea, bronchi and lungs. The lethal concentration, following 4-hrs exposure of mice and rats amounted to 400 mg/m³. Rabbits deceased after 30-min. exposure to decreasing concentrations of 2600-260 mg/m³.

For osmium tetroxide there are no data on subacute or chronic exposure, also its toxicokinetic properties have not been recognised. Bacteriological tests point to possible mutagenic properties. Other possible remote effects were not studied.

In the majority of countries the value of MAC was set at 0.002 mg/m³, at which the irritating effects are controlled. The existing data are not sufficient for independent evaluation. Therefore the value is recommended of 0.002 mg/m³ (as MAC-TWA) and 0.006 mg/m³ (as MAC-STEL), (expressed as Os) i.e. values accepted in the majority of countries.