

mgr ANNA ŚWIDWIŃSKA-  
GAJEWSKA  
mgr inż. MAŁGORZATA  
KUPCZEWSKA-DOBECKA  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# 1-Bromopropan

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 42 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: -

NDSP: -

DSB: -

Ft (repro. Kat. 2) - substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 4.04.2007

---

**Słowa kluczowe:** 1-bromopropan, bromek propylu, NDS.

**Keywords:** 1-bromopropane, propyl bromide, MAC.

1-Bromopropan (1-BP) jest bezbarwną lub lekko żółtawą cieczą o ostrym zapachu stosowaną jako rozpuszczalnik, głównie dla tłuszczów, wosków i żywic oraz jako środek czyszczący. 1-Bromopropan, ze względu na pewien wpływ na warstwę ozonową, znajduje się na liście proponowanych bezpiecznych zamienników chloro- i fluorowęglowodorów służących do czyszczenia powierzchni metalowych i specyficznych elementów elektronicznych. Szacuje się, że w Polsce kilkaset osób jest potencjalnie narażonych na ten związek w środowisku pracy.

1-Bromopropan działa neurotoksycznie, powodując zaburzenia w nerwach obwodowych i ośrodkowym układzie nerwowym, co potwierdzają wyniki badań na zwierzętach i obserwacje ludzi narażonych na działanie związku. Działa również hepatotoksycznie, powodując wakuolizację hepatocytów w strefie centralnej zrazików, a związek o dużych stężeniach działa także drażniąco na błony śluzowe nosa, gardła i oczu. Wykazano, że związek ten działa szkodliwie na rozrodczość, zarówno upośledzając płodność, jak i wpływając na rozwój płodu.

1-Bromopropan wykazywał działanie mutagenne u *Salmonella Typhimurium* szczepu TA1535 i TA100 zarówno z systemem aktywacji metabolicznej, jak i bez tego systemu, w układzie zamkniętym. Wynik negatywny uzyskano natomiast w teście na szczepach TA1537 i TA1538 i TA98, a ponadto także w teście mikrojądrowym przeprowadzonym na myszach Swiss i w teście na wy-

---

\* Wartość NDS 1-bromopropanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia 1-bromopropanu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2006, nr 1(47), 19-25.

krywanie dominujących mutacji letalnych u szczurów Sprague-Dawley. Nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 1-bromopropanu na ludzi i zwierzęta.

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-bromopropanu. W ACGIH w 2005 r. ustalono wartość TLV-TWA na poziomie 50 mg/m<sup>3</sup>.

Wyliczenia wartości NDS 1-bromopropanu dokonano na podstawie działania hepatotoksycznego związku na zwierzęta. Przyjęto stężenie 1000 mg/m<sup>3</sup> za wartość NOEL związku. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń zaproponowano przyjęcie wartości NDS 1-bromopropanu na poziomie 42 mg/m<sup>3</sup>. Działanie drażniące 1-bromopropanu obserwowano dopiero po narażeniu na związek o średnim stężeniu wynoszącym 348 mg/m<sup>3</sup>, nie ma więc potrzeby ustalania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1-bromopropanu. Zaleca się oznakowanie substancji literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód (Repro. Kat. 2; R60).

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1-bromopropanu (1-BP), (Patty's... 2001; Sax's... 2000; HSDB 2004; CHEMINFO 2004; Rozman, Doull 2002):

– nazwa chemiczna	1-bromopropan
– wzór sumaryczny	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Br
– wzór strukturalny	$\begin{array}{ccccccc} & & \text{H} & \text{H} & \text{H} & & \\ & &   &   &   & & \\ \text{H} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{Br} \\ & &   &   &   & & \\ & & \text{H} & \text{H} & \text{H} & & \end{array}$
– nazwa CAS	1-bromopropane
– numer CAS	106-94-5
– numer RTECS	TX4110000
– numer indeksowy	602-019-00-5
– numer WE	203-445-0
– synonimy:	bromek propylu; n-propyl bromide; 1-bromopropane; 1-propyl bromie.

Klasyfikacja substancji zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i dyrektywę 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.) jest następująca:

- F; R11
- Repro. Kat. 2.; R60
- Repro. Kat. 3.; R63
- Xn; R48/20

– Xi; R36/37/38

– R67.

Symbole te i zwroty rodzaju zagrożenia oznaczają: Xn – produkt szkodliwy; Xi – produkt drażniący; F – produkt wysoce łatwopalny; Repr. Kat. 2. – produkt działający szkodliwie na rozrodczość kategorii 2.; Repr. Kat. 3. – produkt działający szkodliwie na rozrodczość kategorii 3.; R11 – produkt wysoce łatwopalny; R60 – może upośledzać płodność; R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki; R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę; R67 – pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego zapisy w dyrektywie 67/548/EWG i dyrektywie 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady WE**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602-019-00-5 1-	bromopropane; n-propyl bromide	203-445-0	106-94-5	Flam. Liq. 2 Repr. 1B STOT RE 2 (*) Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 STOT SE 3	H225 H360-FD H373 (**) H319 H335 H315 H336	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H225 H360FD H373 (**) H319 H335 H315 H336		

Wyjaśnienie klasy zagrożeń i kodów zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia:

- Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 2.
- H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1B
- H360FD – może działać szkodliwie na płodność; może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria zagrożeń 2.
- H373 – może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia)
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę.
- STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie narkotyczne
- H336 – może wywoływać uczucie senności lub zawroty głowy.

GHS02: symbol    GHS07: symbol    GHS08: symbol



**Rys. 1.** Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

## Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1-bromopropanu (1-BP), (Patty's... 2001; Sax's... 2000; HSDB 2004; CHEMINFO 2004; INCHEM 2004):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna lub lekko żółtawa ciecz o ostrym zapachu
– masa cząsteczkowa	123,01
– temperatura topnienia	-109,85 °C
– temperatura wrzenia	71,0 °C
– prężność par (w temp. 20 °C)	14,78 kPa
– gęstość par (powietrze = 1)	4,25
– gęstość	1,35 g/cm <sup>3</sup> (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	0,25 g/100 ml
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalny w etanolu, acetonie, eterze etylowym, benzenie i chloroformie
– temperatura zapłonu	25 °C
– temperatura samozapłonu	490 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda	log pow. 2,1
– granice wybuchowości	dolna – 4,6% i górna – 7,8%
– współczynniki przeliczeniowe	1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,199 ppm i 1 ppm ≈ 5,02 mg/m <sup>3</sup> .

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

1-Bromopropan (1-BP) otrzymuje się w wyniku ogrzewania n-propanolu i bromowodoru w stężonym kwasie siarkowym. Produkt jest oczyszczany przez destylację i tymczasowo przechowywany w naczyniach ceramicznych, a następnie przenoszony do zbiorników z tworzyw sztucznych przy jednoczesnym zobojętnianiu kwasem węglowym (Rozman, Doull 2002; Patty's... 2001; HSDB 2004; Ichihara i in. 2004a). Dopiero wówczas gotowy produkt umieszcza się w cysternach i w takiej postaci transportuje bądź magazynuje (Ichihara i in. 2004b). W Europie 1-bromopropan jest produkowany w Holandii (CHEMIMPO BV i Eurobrom B.V.) oraz we Francji (ALBEMARLE PPC i ELF ATOCHEM), (dane ECB). W latach 1999-2000 średnia roczna produkcja 1-bromopropanu w USA wynosiła 680 t, a średnio 1270 t 1-bromopropanu rocznie było importowanych na użytek Stanów Zjednoczonych. Według danych szacunkowych BSOC (Brominated Solvents Consortium) globalna sprzedaż i obrót bromopropanem w używaniu go jako rozpuszczalnika lub składnika klejów wynosiła: 4839;

3152 i 3736 t odpowiednio w latach: 2000; 2001 i 2002 w Stanach Zjednoczonych, a wielkość ta dla rynku światowego mieściła się w zakresie 5000 ÷ 10 000 t rocznie (NTP-CERHR 2004). Szacuje się, że w Polsce kilkaset osób jest potencjalnie narażonych na ten związek w środowisku pracy.

1-Bromopropan jest stosowany jako rozpuszczalnik, głównie dla tłuszczów, wosków i żywic oraz jako środek czyszczący powierzchnie metalowe, precyzyjne narzędzia, elementy elektroniczne, narzędzia optyczne oraz powierzchnie ceramiczne. 1-Bromopropan występuje często jako produkt pośredni w syntezie leków, insektycydów i substancji zapachowych.

1-Bromopropan stosuje się także jako anestetyk, chociaż rzadko. Ze względu na nieznaczny wpływ na warstwę ozonową, 1-bromopropan znajduje się na liście proponowanych bezpiecznych zamienników chloro- i fluorowęglowodorów, służących do czyszczenia powierzchni metalowych i specyficznych elementów elektronicznych (Rozman, Doull 2002).

Według danych zebranych przez NIOSH stężenie 1-bromopropanu (średnia ważona w czasie 8-godzinnej pracy) mierzone w strefie oddychania, na stanowiskach natryskiwania spoiw oraz odtłuszczania, mieściło się w granicach: 90 ÷ 1900 mg/m<sup>3</sup> (średnio 713 mg/m<sup>3</sup>). Po udoskonaleniu systemu wentylacji na stanowisku natryskiwania spoiw stężenia 1-bromopropanu uległy zmniejszeniu i wynosiły 6 ÷ 290 mg/m<sup>3</sup> (średnio 95 mg/m<sup>3</sup>), a na stanowisku odtłuszczania stężenia nie przekraczały 3,16 mg/m<sup>3</sup> (NTP-CERHR 2004).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania ostrego i przedłużonego 1-bromopropanu (1-BP) na ludzi.

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Przeprowadzono szacowanie ryzyka zdrowotnego (HHE, *health hazard evaluation*) wykonane przez NIOSH w STN Cushion Company w Thomasville w stanie Północna Karolina wśród pracowników narażonych na 1-bromopropan (1-BP) i pracujących w narażeniu średnio 13 miesięcy (2 ÷ 24 miesięcy). Badano osoby, które były narażone na 1-bromopropan podczas natryskiwania spoiw, w celu oszacowania czy zmiany hematologiczne, neurobehawioralne (stabilność ciała, zręczność psychomotoryczna), a także skutki zdrowotne opisane w ankietach mogą być związane z narażeniem na 1-bromopropan. Dokonano ponadto oceny zależności między 1-bromopropanem na stanowisku pracy a poziomem bromu w moczu osób narażonych. Średnie stężenie 1-bromopropanu na stanowiskach pracy wyniosło 331 mg/m<sup>3</sup> (65,9 ppm), zakres stężeń 20 ÷ 718 mg/m<sup>3</sup> (41,3 ÷ 143 ppm). Najczęstszymi objawami stwierdzonymi na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród narażonej populacji były subiektywne dolegliwości zgłaszane przez ankietowanych (ból głowy i trudności w zasypianiu). Istotnie częściej występowały u narażonych osób zawroty głowy i niewyraźne widzenie, które jednak ustępowały po pewnym czasie przebywania poza miejscem pracy. Na podstawie wyników badań krwi nie stwierdzono zaburzeń w hemostazie. Wynik badania moczu wykazał znacznie wyższy poziom bromu u osób narażonych na 1-bromopropan w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, aczkolwiek nie stwierdzono różnic między wynikami badań próbek pobranych na początku i na końcu tygodnia roboczego (średnie geometryczne stężenie bromu

w moczu u narażonych na 1-bromopropan pracowników na początku tygodnia wynosiło 6,4 mg/l, a w grupie kontrolnej – 1,9 mg/l, natomiast pod koniec tygodnia roboczego – 7,7 mg/l, a w grupie kontrolnej – 2 mg/l), co wskazuje na brak kumulacji bromu w organizmie. Stwierdzono statystycznie istotną korelację między poziomem bromu w moczu a stężeniem 1-bromopropanu na stanowisku pracy u osób narażonych na ten związek. Wyniki testów neurobehawioralnych wykazały różnicę między obu grupami (narażaną i nienarażaną) w trzech spośród szesnastu testów opisujących zręczność psychomotoryczną. Zaobserwowano zwiększenie drżenia prawej ręki u osób narażanych, choć przypuszczalną przyczyną może być także zmęczenie mięśnia. Nie znaleziono korelacji między objawami drżenia prawej ręki a wielkością stężenia bromu w moczu czy innymi parametrami narażenia (Harney i in. 2002).

W NIOSH dokonano oceny ryzyka zdrowotnego (HHE, *health hazard evaluation*) w zakładach o podobnym narażeniu na 1-bromopropan w Mooresville i Sawmills. Średnie stężenie 1-bromopropanu, na jakie byli narażeni pracownicy Mooresville wynosiło 848 mg/m<sup>3</sup> (301 ÷ 1913 mg/m<sup>3</sup>), a w Sawmills – 229 mg/m<sup>3</sup> (35,1 ÷ 1411 mg/m<sup>3</sup>). Nie znaleziono różnic w hemostazie u pracowników obu zakładów a subiektywne dolegliwości zgłaszane przez ankietowanych pracowników w Mooresville nie różniły się statystycznie między grupami osób narażanych i nienarażanych. W Sawmills takie dolegliwości, jak ból głowy i uczucie niepokoju występowały statystycznie częściej u osób narażanych (Harney i in. 2003; Reh i in. 2002).

1-Bromopropan może wywoływać zaburzenia ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego u ludzi. U trzech pracowników narażonych zawodowo na 1-bromopropan wystąpiły zaburzenia neurologiczne. Kobieta 35-letnia, która natryskiwała klej stosowany przy produkcji pianki poliuretanowej, w którego skład wchodził głównie 1-bromopropan, początkowo skarżyła się na: ból gardła, niewyraźną mowę, trudności w połykaniu, większą częstotliwość w oddawania moczu, a także drętwienie i uczucie pieczenia w kończynach dolnych – w udach i stawach biodrowych i w dolnej części pleców oraz drętwienie w kroczu. Po roku pracy z zastosowaniem kleju na bazie 1-bromopropanu pracownica miała poważne problemy z wstawianiem o własnych siłach. U drugiej z narażonych osób – 30-letniej kobiety pracującej na podobnym stanowisku, po sześciu miesiącach od rozpoczęcia pracy zaobserwowano: chwiejny chód, parestezję, częstsze oddawanie moczu, niewyraźny sposób mówienia, trudności w połykaniu, drętwienie lub parestezję kończyn górnych i dolnych, dolnej części pleców, stawów biodrowych i krocza. U trzeciej 50-letniej pracownicy już po 2 miesiącach od rozpoczęcia pracy w narażeniu wystąpiły: objawy chwiejności, drętwienia i parestezji stóp, ud, stawów biodrowych, dolnej części pleców oraz ból głowy. Stężenie 1-bromopropanu w ciągu dnia na stanowisku pracy kobiet mieściło się w granicach 301 ÷ 1310 mg/m<sup>3</sup> (60 ÷ 261 ppm), średnio wynosiło 668 mg/m<sup>3</sup> (133 ppm). Najbardziej charakterystyczne objawy stwierdzone u opisanych osób obejmowały: chwiejność postawy, drętwienie z parestezją, jak również znaczne zmniejszenie odczuwania drgań w kończynach dolnych oraz liczne symptomy w centralnym układzie nerwowym. Podejrzewa się, że objawy mogły być skutkiem uszkodzenia nie tylko nerwów obwodowych, lecz także rdzenia kręgowego lub pnia mózgu. Inne objawy, jak: biegunka, nadmierne oddawanie moczu i pocenie się, mogą wskazywać również na zaburzenia działania autonomicznego układu nerwowego (Ichihara i in. 2002).

W kolejnej pracy wskazującej na neurotoksyczne działanie 1-bromopropanu przedstawiono wyniki badania grupy 27 kobiet narażonych zawodowo na 1-bromopropan i wyniki osób z grupy kontrolnej liczącej 23 osoby. Badani byli zatrudnieni przy produkcji 1-bromopropanu w okresie średnio 27 miesięcy, w tym 10 osób ≤ 9,31 miesięcy, 16 osób ≥ 16,33 miesięcy, a dla 1 osoby nie było kompletnej informacji. Pracownicy byli poddani badaniom neurologicznym, elektrofizjologicznym, hematologicznym, biochemicznym, neurobehawioralnym z zastosowaniem podstawowo-

wych testów psychologicznych (*Bazylewicz-Walczak 1988*) oraz testowi zachowania równowagi. Średnie ważone stężenia 1-bromopropanu w czasie 8-godzinnej zmiany na stanowiskach pracy, w próbkach powietrza pobranych metodą dozymetrii indywidualnej, wynosiły  $1,7 \div 247 \text{ mg/m}^3$  (mediana  $8,05 \text{ mg/m}^3$ ; średnia geometryczna  $14,6 \text{ mg/m}^3$ ), siedemnaście osób narażano na 1-bromopropan o stężeniu  $\leq 13,2 \text{ mg/m}^3$  (2,64 ppm), siedem osób na 1-bromopropan o stężeniach  $> 13,2 \text{ mg/m}^3$  (2,64 ppm), natomiast u trzech osób nie dokonano właściwego pomiaru. U części narażonych osób zaobserwowano znacząco zmniejszoną liczbę białych krwinek. Obserwowano ponadto zmiany w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. U piętnastu narażonych osób wystąpiło zmniejszenie czucia wibracji w stopach (objawu tego nie stwierdzono u żadnej z osób w grupie kontrolnej). U pracowników narażonych na 1-bromopropan zaobserwowano także znacznie dłuższą dystalną latencję w nerwie piszczelowym, niż miało to miejsce w grupie kontrolnej, przy braku obniżenia prędkości przewodzenia nerwów ruchowych, a ponadto zmniejszenie prędkości przewodzenia w nerwach czuciowych łydki. Wyniki testów behawioralnych wskazują na zmniejszenie zdolności wykonywania testu „Powtarzanie cyfr” (powtarzanie wprost i wspak), „Testu retencji wzrokowej Bentona”, „Testu kropkowania” oraz „Testu profil nastroju”, badającego napięcie, depresję, niepokój, zmęczenie i dezorientację. Spośród badanych pracowników wyodrębniono osoby zatrudnione po 1999 r., ze względu na możliwość wcześniejszego narażenia na 2-bromopropan. U osób tych zaobserwowano podobne zmiany w odczuwaniu wibracji i latencji dystalnej, a także w wynikach „Testu retencji wzrokowej Bentona” oraz „Testu profil nastrojów”. Skutki działania 1-bromopropanu były odwracalne. Na podstawie wyników przedstawionych badań można przypuszczać, że narażenie na 1-bromopropan może mieć szkodliwy wpływ na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy (*Ichihara i in. 2004b*).

Badano działanie drażniące 1-bromopropanu wśród pracowników zakładu produkującego ten związek i narażonych w okresie  $2 \div 115$  miesięcy (średnio 34 miesiące). Najwyższe średnie stężenie ważone 1-bromopropanu na stanowiskach pracy, które mierzono w strefie oddychania za pomocą dozymetrii pasywnej podczas 12-godzinnej zmiany roboczej, wynosiło  $856 \text{ mg/m}^3$  (170,5 ppm). Badanych podzielono na trzy grupy:

- 1) dziesięć osób narażano na 1-bromopropanu o stężeniu  $> 286 \text{ mg/m}^3$  (56,9 ppm) i  $< 382 \text{ mg/m}^3$  (76,02 ppm)
- 2) dziesięć osób narażano na 1-bromopropanu o stężeniu  $\geq 382 \text{ mg/m}^3$  (76,02 ppm) i  $< 856 \text{ mg/m}^3$  (170,5 ppm)
- 3) cztery osoby, u których nie wykonano pomiaru.

Częstymi dolegliwościami, na które badani we wszystkich grupach uskarżali się w wywiadzie, były:

- podrażnienia błony śluzowej nosa, odpowiednio w grupach: 4/10; 3/10 i 3/4
- podrażnienia gardła, odpowiednio w grupach: 4/10; 3/10 i 2/4
- podrażnienia oczu, odpowiednio w grupach: 3/10; 3/10 i 3/4
- bóle głowy, odpowiednio w grupach: 4/10; 1/10 i 4/4
- zawroty głowy, odpowiednio w grupach: 3/10; 1/10 i 3/4.

Nie zaobserwowano jednak u osób badanych żadnych poważnych dłużej utrzymujących się objawów neurologicznych. Wyniki badań biochemicznych i hematologicznych wykazały obniżenie poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości referencyjnych u 29,2% kobiet i 30,7% mężczyzn, natomiast obniżenie poziomu żelaza – u 26,1% kobiet i u 46,2% mężczyzn. Stwierdzono statystycznie znamienne wyższy poziom kreatyniny w surowicy ( $0,63 \pm 0,11 \text{ mg/dl}$ ), a także wyższy

poziom płytek ( $1,67 \pm 0,44 \cdot 10^5/\mu\text{l}$ ). W grupie narażonej na związek o dużych stężeniach wykazano znamienne zmniejszenie liczby leukocytów i erytrocytów u mężczyzn. Cztery kobiety uskarżały się na zaburzenia cyklu miesiączkowego, u badanych stwierdzono także wysokie poziomy gonadotropiny i umiarkowane poziomy estradiolu (Ichihara i in. 2004a).

W tabeli 2. przedstawiono biologiczne skutki zawodowego narażenia ludzi na 1-bromopropan.

**Tabela 2.**

**Biologiczne skutki zawodowego narażenia na 1-bromopropan (1-BP)**

Stanowisko pracy	Stężenie, czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Produkcja 1-BP	średnio $348 \text{ mg/m}^3$ ( $45,2 \div 856 \text{ mg/m}^3$ ); średnio 34 miesiące ( $2 \div 115 \text{ mies.}$ )	bóle i zawroty głowy (odwracalne) podrażnienie błony śluzowej nosa, gardła i oczu	Ichihara i in. 2004a
Natryskiwanie kleju	średnio $668 \text{ mg/m}^3$ ( $301 \div 1310 \text{ mg/m}^3$ ); 12 mies.	ból gardła, zamazany głos, trudności w połykaniu, drętwienie i uczucie pieczenia w kończynach dolnych – w udach i stawach biodrowych, w dolnej części pleców, w kroczu, częstsze oddawanie moczu	Ichihara i in. 2002
Natryskiwanie kleju	średnio $668 \text{ mg/m}^3$ ( $301 \div 1310 \text{ mg/m}^3$ ) 6 miesięcy	niewyraźny sposób mówienia, trudności w połykaniu chwiejny chód, parestezja, drętwienie lub parestezja kończyn górnych i dolnych, dolnej części pleców, stawów biodrowych i krocza, częstsze oddawanie moczu	Ichihara i in. 2002
Natryskiwanie kleju	średnio $668 \text{ mg/m}^3$ ( $301 \div 1310 \text{ mg/m}^3$ ); 2 miesiące	ból głowy chwiejność postawy, drętwienie i parestezja stóp, ud, stawów biodrowych, dolnej części pleców	Ichihara i in. 2002
Natryskiwanie spoiw	średnio $331 \text{ mg/m}^3$ ( $207 \div 718 \text{ mg/m}^3$ ); średnio 13 miesięcy ( $2 \div 24 \text{ mies.}$ )	zawroty głowy, problemy z utrzymaniem równowagi, niewyraźne widzenie, zwiększenie drżenia ręki	Harney i in. 2002
Natryskiwanie spoiw	średnio $229 \text{ mg/m}^3$ ( $35,1 \div 1411 \text{ mg/m}^3$ ); średnio 17 miesięcy	ból głowy, uczucie niepokoju	Harney i in. 2003
Produkcja 1-BP	średnio $14,6 \text{ mg/m}^3$ ( $1,7 \div 247 \text{ mg/m}^3$ ); średnio 27 miesięcy	zmniejszenie wyników testów behawioralnych zmniejszenie czucia wibracji w stopach, znacznie dłuższa latencja dystalna w nerwie piszczelowym, zmniejszenie prędkości przewodzenia w nerwach czuciowych łydki, zmniejszenie liczby białych krwinek	Ichihara i in. 2004b

## Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych 1-bromopropanu (1-BP).



## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

Dawka letalna LD<sub>50</sub> 1-bromopropanu (1-BP) podana drogą pokarmową dla szczura wynosi 3600 mg/kg m.c. (RTECS 2005).

Wielkość LC<sub>50</sub> 1-bromopropanu dla szczurów Sprague-Dawley w warunkach 4-godzinnej narażenia inhalacyjnego wyniosła 72 157 mg/m<sup>3</sup> (14 374 ppm). U wszystkich narażanych zwierząt wystąpiło: nastroszenie sierści, zmniejszona aktywność, ataksja (beźład), łzawienie w przeciągu pierwszej godziny po narażeniu na 1-bromopropan, natomiast nie zaobserwowano żadnych poważnych zmian patologicznych (Kim i in. 1999).

Szczury rasy Wistar narażano na 1-bromopropan drogą inhalacyjną (tylko przez nos), przez 4 h. Wartość LC<sub>50</sub> 1-bromopropanu wyliczona na podstawie opisanego eksperymentu wyniosła 35 140 mg/m<sup>3</sup> (7000 ppm), (Elf Atochem 1997). Padnięcia zwierząt następowały na skutek zapalenia dróg oddechowych oraz obrzęku płuc.

W celu zbadania działania neurotoksycznego 1-bromopropanu, a w szczególności zmian biochemicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, samce szczura rasy Wistar, w czterech grupach (w tym grupa kontrolna) liczących po 9 zwierząt narażano inhalacyjnie na 1-bromopropan o stężeniach: 1004; 2008 lub 4016 mg/m<sup>3</sup> (200; 400; 800 ppm) 8 h dziennie, przez 7 dni. Zaobserwowano zależne od wielkości stężenia 1-bromopropanu obniżenie poziomu neurospecyficznej  $\gamma$ -enolazy, całkowitej puli glutationu oraz niebiałkowych grup sulfhydrylowych w mózgu i mózdzku. Aktywność kinazy kreatyninowej w mózgu i rdzeniu kręgowym zmniejszyła się wraz ze wzrostem stężenia 1-bromopropanu. Na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono obrzmienie aksonów dochodzących do jądra pęczka smukłego oraz zwyrodnienie osłonek mielinowych w nerwach obwodowych. Obniżenie poziomu  $\gamma$ -enolazy może sugerować, że 1-bromopropan powoduje czynnościowe zaburzenia i utratę neuronów w mózgu i mózdzku (Wang i in. 2002).

1-Bromopropan nie wywoływał ostrych reakcji alergicznych u świnek morskich (Elf Atochem 1995b).

W tabeli 3. przedstawiono ostre skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na 1-bromopropan.

**Tabela 3.**

#### **Ostre narażenie zwierząt doświadczalnych na 1-bromopropan (1-BP)**

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Skutek	Droga narażenia	Piśmiennictwo
Szczur	3600 mg/kg m.c.	LD <sub>50</sub>	pokarmowa	RTECS 2005
Szczur	35100 mg/m <sup>3</sup>	LC <sub>50</sub> ; 4 h	oddechowa, przez nos	Elf Atochem 1997
Szczur	72200 mg/m <sup>3</sup>	LC <sub>50</sub> ; 4 h	oddechowa, całe ciało	Kim i in. 1999
Szczur	59400 mg/m <sup>3</sup>	LCL <sub>0</sub>	oddechowa, całe ciało	Kim i in. 1999
Szczur	91300 mg/m <sup>3</sup>	LC <sub>100</sub>	oddechowa, całe ciało	Kim i in. 1999

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1-bromopropanu (1-BP) wykazały głównie działanie neuro- i hepatotoksyczne związku.

Szczury Sprague-Dawley poddano narażeniu na 1-bromopropan o stężeniach: 251; 1506 lub 9036 mg/m<sup>3</sup> (50 ; 300; 1800 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 8 tygodni. U zwierząt narażanych na 1-bromopropan o największym stężeniu wystąpiło zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy wątroby. Nie zaobserwowano zmian w ilości spożywanego pokarmu przez zwierzęta. We wszystkich narażanych grupach zwierząt wystąpiła wakuolizacja hepatocytów w strefie centralnej zrazików, ale wielkość objawów nie była zależna od wielkości stężenia 1-bromopropanu. Nie zauważono zmian histopatologicznych w innych narządach (*Kim i in.* 1999).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach Sprague-Dawley zaobserwowano także zmiany w hepatocytach. Zwierzęta narażano na 1-bromopropan o stężeniach: 500; 1000; 2000 lub 3000 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 13 tygodni. Nie zaobserwowano objawów zatrucia. Badania histopatologiczne wykazały wakuolizację hepatocytów w strefie centralnej zrazików u osobników narażanych na 1-bromopropan o stężeniu 2000 lub 3000 mg/m<sup>3</sup>. Wartość NOAEL 1-bromopropanu dla zmian wątrobowych ustalono na poziomie 1000 mg/m<sup>3</sup>. Nie zaobserwowano innych zmian towarzyszących narażeniu na 1-bromopropan (*ClinTrials* 1997b).

Neurotoksyczność 1-bromopropanu badano, narażając samce szczurów rasy Wistar na 1-bromopropan o stężeniu 5020 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) 8 h dziennie. Narażanie zwierząt przerwano w 5. i 7. tygodniu ze względu na nieoczekiwany całkowity paraliż kończyn tylnych i ogólne wyniszczenie organizmu szczurów. Oprócz znacznego zmniejszenia masy ciała szczurów zaobserwowano zmniejszenie prędkości przewodzenia w nerwach ruchowych MCV i wydłużenie latencji dystalnej DL. Na podstawie wyników badania histologicznego obserwowano owalne lub bąbelkowe szczątki aksonów i osłonek mielinowych w izolowanych włóknach nerwów piszczelowych i obrzmienie aksonów jądra pęczka smukłego, co wskazuje na ośrodkową i obwodową neuropatię. Wykonano również badania hematologiczne, a także histopatologiczne gonad męskich, które nie wykazały znaczących różnic między grupą narażanych zwierząt a grupą kontrolną (*Yu i in.* 1998; 2001).

Podczas badań szczurów rasy Wistar zaobserwowano także zaburzenia neurologiczne. Zwierzęta narażano na 1-bromopropan o stężeniach: 1004; 2008 lub 4016 mg/m<sup>3</sup> (200; 400; 800 ppm), 8 h dziennie, 7 dni w tygodniu, przez 12 tygodni. Zaobserwowano zależne od wielkości stężenia zmniejszenie siły (sprawności) kończyn przednich i tylnych, zmniejszenie szybkości przewodzenia nerwów ruchowych, zmiany morfologiczne w nerwach obwodowych, zwiększenie latencji dystalnej nerwów obwodowych, a ponadto obniżenie poziomu fosfokinazy kreatyninowej w surowicy krwi. W grupie szczurów narażanych na 1-bromopropan o stężeniu 4016 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm) znaleziono znaczne ilości owalnych lub pęcherzykowatych resztek osłonek mielinowych w odgałęzieniu nerwu tylnego piszczelowego. Stwierdzono brak podobnych objawów, gdy narażano zwierzęta na związek o mniejszym stężeniu 1-bromopropanu (1000 lub 2000 mg/m<sup>3</sup>), (*Ichihara i in.* 2000a).

Na podstawie wyników badania morfologicznego ośrodkowego układu nerwowego oraz nerwów krzyżowych i strzałkowych szczurów Sprague-Dawley narażanych inhalacyjnie na 1-bromopropan o stężeniach: 1004; 2510 lub 6275 mg/m<sup>3</sup> (200; 500; 1250 ppm) przez 13 tygodni, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w mózgu i rdzeniu kręgowym, zarówno w istocie szarej, jak i białej. Obserwacja nerwów krzyżowych i strzałkowych w mikroskopie elektronowym również nie wykazała znaczącej różnicy między grupami szczurów narażanych na 1-bromopropan a zwierzętami z grupy kontrolnej (*Sohn i in.* 2002).

Szczury narażano inhalacyjnie na działanie 1-bromopropanu o stężeniu 7530 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 4 tygodnie. Po upływie 3,5 tygodnia narażenia u wszystkich narażanych zwierząt zaobserwowano zmniejszenie masy ciała oraz bezładny chód (ataktyczny). Na podstawie wyników badania histopatologicznego nie zaobserwowano istotnych

zmian aksonalnych nerwu strzałkowego i łydkowego. Częstość zwyrodnień komórek Purkiniego w mózdzku zarówno w robaku, jak i półkulach mózdzku była większa w grupie narażanych zwierząt w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Ze względu na brak innych zmian histopatologicznych w układzie nerwowym, ataktyczny chód zwierząt był przypuszczalnie spowodowany zwyrodnieniem komórek Purkiniego w mózdzku na skutek narażenia na 1-bromopropan (Ohnishi i in. 1999).

U szczurów rasy Wistar narażanych na 1-bromopropan o stężeniu 7530 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm) przez 4 tygodnie, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, zaobserwowano zaburzenia neuronalne w zakręcie zębatym – obniżenie PPI (*paired-pulse inhibition*), (Fueta i in. 2000).

Badano wpływ narażenia na 1-bromopropan na ośrodkowy układ nerwowy przez obserwację zachowania szczurów F344. Zwierzęta były narażane inhalacyjnie na 1-bromopropan o stężeniach: 50,2; 251; 1004 lub 5020 mg/m<sup>3</sup> (10; 50; 200; 1000 ppm), 8 h dziennie przez 3 tygodnie. Narażenie na 1-bromopropan o stężeniach 50 ÷ 1000 mg/m<sup>3</sup> nie wpływało na koordynację ruchową mierzoną testem na walcu obrotowym. Zaobserwowano zmniejszenie siły mięśni kończyn, ale nie zaburzyło to ich koordynacji. Nie zaobserwowano wpływu narażenia na 1-bromopropan na czynność pamięci u szczurów. Mierzono spontaniczną aktywność ruchową (SLA) przed i po 3-tygodniowym narażeniu na 1-bromopropan. W grupie kontrolnej i w grupie narażanej na 1-bromopropan o stężeniu 50,2 mg/m<sup>3</sup> wartość SLA przed narażeniem i po narażeniu (zarówno 1. dnia po ustaniu narażenia, jak i później) była podobna. Jednak w przypadku grup narażanych na związek o większych stężeniach: 251; 1004 lub 5020 mg/m<sup>3</sup> wartość SLA po narażeniu była większa. Obserwowano zachowanie zwierząt podczas przeprowadzania testu otwartego pola i wykazano różnice między wynikami zwierząt w grupie kontrolnej a w grupach zwierząt narażanych na 1-bromopropan o stężeniach: 251, 1004 lub 5020 mg/m<sup>3</sup>. Większe wartości wskaźników testu otwartego pola i SLA wskazują na pobudzający wpływ 1-bromopropanu na ośrodkowy układ nerwowy (Honma i in. 2003).

Zaburzenia poruszania się, zmniejszenie masy ciała i ilości spożywanego pożywienia wystąpiło u szczurów Sprague-Dawley narażanych na 1-bromopropan o stężeniu 5020 mg/m<sup>3</sup> lub 8032 mg/m<sup>3</sup>. Zwierzęta narażano inhalacyjnie (całe ciało) na 1-bromopropan o stężeniach: 2008; 5020 lub 8032 mg/m<sup>3</sup> (400; 1000; 1600 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 28 dni. Po narażeniu na związek o największym stężeniu 1-bromopropanu nastąpiło padnięcie 8 z 10 narażanych zwierząt. Zaobserwowano ponadto: zmiany hematologiczne we krwi zwierząt, zwiększenie masy wątroby i nerek oraz zmniejszenie masy mózgu. Zmiany histopatologiczne zaobserwowano w ośrodkowym układzie nerwowym, układzie moczowym, jamie nosowej, mostkowym szpiku kostnym, układzie limfatycznym oraz gonadach męskich. Narażenie na 1-bromopropanu o stężeniu 2008 mg/m<sup>3</sup> wywołało zmiany histopatologiczne jedynie w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie udało się ustalić poziomu NOAEL 1-bromopropanu (ClinTrials 1997a).

Samce szczura rasy Wistar narażano na 1-bromopropan o stężeniu 7530 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm) drogą oddechową 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez okres 3 i 4 tygodni oraz na 1-bromopropan o stężeniu 3514 mg/m<sup>3</sup> (700 ppm) przez 1 dzień, 4 tygodnie lub 12 tygodni. Mierzono poziom 1-bromopropanu oraz jego metabolitów po narażeniu, przeprowadzono badania hematologiczne i biochemiczne krwi oraz pomiary poziomu cytochromu P450 w wątrobie u szczurów narażanych na 1-bromopropan o stężeniu 3514 mg/m<sup>3</sup>. Zaobserwowano spadek poziomu cytochromu P450 w wątrobie oraz enzymów aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT). U szczurów narażanych przez 4 tygodnie na 1-bromopropan o stężeniu 7530 mg/m<sup>3</sup> pojawiły się drgawki (Ischidao i in. 2002).

W tabeli 4. przedstawiono skutki przewlekłego narażenia zwierząt na 1-bromopropan.

**Tabela 4.**

**Skutki przewlekłego, inhalacyjnego narażenia zwierząt na 1-bromopropan (1-BP)**

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley	9036 (1800)	8 tygodni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy wątroby cytoplazmatyczna wakuolizacja hepatocytów w strefie centralnej zrazików	<i>Kim</i> i in. 1999
Szczur	7530 (1500)	4 tygodnie 5 dni/tydz. 6 h/dzień	utrata masy ciała, zaburzenia poruszania się (chód ataktyczny), zwyrodnienie komórek Purkiniego	<i>Ohnishi</i> i in. 1999
Szczur Wistar	7530 (1500)	4 tygodnie 5 dni/tydz. 6 h/dzień	zaburzenia neuronalne w zakręcie zębatym	<i>Fueta</i> i in. 2000
Szczur Sprague-Dawley	5020 (1000)	28 dni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	pogorszenie kliniczne, zaburzenia poruszania się, zmniejszenie masy ciała i ilości spożywanego pożywienia, zmiany hematologiczne, zwiększenie masy wątroby i nerek, zmniejszenie masy mózgu, zmiany histopatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, układzie moczowym, jamie nosowej, mostkowym szpiku kostnym, układzie limfatycznym i męskim układzie rozrodczym	Clin Trials 1997a
Samce szczurów Wistar	5020 (1000)	5 ÷ 7 tygodni 8 h/dzień	całkowity paraliż kończyn tylnych i ogólne wyniszczenie organizmu znaczniejsza zmniejszenie masy ciała	<i>Yu</i> i in. 1998; 2001
Samce szczura Wistar	4016 (800)	12 tygodni 7 dni/tydz. 8 h/dzień	zmniejszenie masy mózgu zmniejszenie szybkości przewodzenia nerwów ruchowych MCV zwiększenie latencji dystalnej nerwów obwodowych DL obecność owalnych szczątek osłonki mielinowej tylnego nerwu piszczelowego obrzemie aksonów dochodzących do jądra pęczka smukłego zmiany morfologiczne w nerwach obwodowych	<i>Ichihara</i> i in. 2000a
Samce szczura Wistar	≥ 2008 (400)	12 tygodni 8 h/dzień	zmniejszenie siły (sprawności) kończyn tylnych	<i>Ichihara</i> i in. 2000a
Szczur Sprague-Dawley	≥ 2000 (400)	13 tygodni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	cytoplazmatyczna wakuolizacja hepatocytów w strefie centralnej zrazików	Clin Trials 1997b
Szczur Sprague-Dawley	2008 (400)	28 dni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	zmiany histopatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym; nie udało się ustalić wartości NOAEL	Clin Trials 1997a
Samce szczura Wistar	≥ 1004 (200)	12 tygodni 7 dni/tydz. 8 h/dzień	nieznaczne obniżenie poziomu fosfokinazy kreatyninowej	<i>Ichihara</i> i in. 2000a
Szczur Wistar	≥ 1004 (200)	12 tygodni 7 dni/tydz. 8 h/dzień	zmiany biochemiczne w neuronach: zmniejszenie aktywności $\gamma$ -enolazy i fosfokinazy kreatyninowej, stężenia glutationu i niebiałkowych grup sulfhydrylowych	<i>Wang</i> i in. 2003

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley	1000 (200)	13 tygodni 5 dni/tydz. 6 h/dzień	wartość NOEL dla działania hepatotoksycznego (ACGIH 2005)	Clin Trials 1997b
Szczur Sprague-Dawley	500 (100)	po między 6. a 19. dniem ciąży 6 h/dzień	wartość NOEL dla toksyczności matczynej (ACGIH 2005)	Huntingdon... 2001
szczur Sprague-Dawley	500 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	po między 6. a 19. dniem ciąży 6 h/dzień	zmniejszenie masy ciała płodów	Huntingdon... 2001
Samce szczurów rasy F344	≥251 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	3 tygodnie 7 dni/tydz. 8 h/dzień	objawy pobudzającego wpływu na układ nerwowy mierzone testem SLA i otwartego pola	Honma i in. 2003

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

1-Bromopropan (1-BP) wykazywał działanie mutagenne u *Salmonella* Typhimurium szczepu TA1535 i TA100 zarówno z systemem aktywacji metabolicznej, jak i bez tego systemu. Wynik negatywny uzyskano w teście na bakteriach *Salmonella* Typhimurium szczepu TA1537 i TA1538 i TA98 (Barber i in. 1981).

Wynik negatywny uzyskano także w teście mikrojądrowym u myszy Swiss, którym podawano 1-bromopropan dootrzewnowo w dawce 600 mg/kg samcom lub 800 mg/kg samicom (Elf Atochem 1995).

1-Bromopropan w dawce 400 mg/kg podawanej dożołądkowo szczurom Sprague-Dawley przez 5 dni nie indukował dominujących mutacji letalnych u zwierząt (Saito-Suzuki i in. 1982).

Na podstawie badań uszkodzeń DNA przeprowadzonych testem kometkowym w warunkach in vitro i in vivo z użyciem ludzkich limfocytów krwi obwodowej wykazano, że istnieją ograniczone dowody, iż narażenie na 1-bromopropan stwarza niewielkie ryzyko zwiększenia uszkodzeń DNA (Toraason i in. 2006).

### Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 1-bromopropanu (1-BP) na ludzi.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 1-bromopropanu (1-BP) na zwierzęta.

## Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wykazano, że 1-bromopropan jest substancją upośledzającą płodność, jak również wpływa na rozwój płodu.

Działanie toksyczne na rozrodczość 1-bromopropanu obserwowano w eksperymencie dwupokoleniowym, inhalacyjnym na samicach szczurów Sprague-Dawley (WIL Research Laboratories 2001). W tym badaniu siedmiotygodniowe szczury narażano 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu przez 70 dni przed zapłodnieniem na 1-bromopropan o stężeniach: 500; 1250; 2500 lub 3750 mg/m<sup>3</sup>. Samice nie były narażane w okresie poporodowym między 0 ÷ 4. dniem, natomiast były narażane między 5. a 21. dniem. Ich potomstwo nie było narażone na 1-bromopropan w tym okresie. Narażanie szczurów z pokolenia F<sub>1</sub> rozpoczynano po zakończeniu okresu karmienia. Obserwowano zależne od wielkości stężenia 1-bromopropanu wydłużenie cykli rujowych, gdy stężenie 1-bromopropanu ≥ 1250 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm), a także torbiele pęcherzyka Graafa, śródmiąższowy rozrost jajników o stężeniach 1-bromopropanu ≥ 2500 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) u samic z pokolenia F<sub>0</sub> i pokolenia F<sub>1</sub>. Zmniejszenie płodności oraz zmniejszenie liczebności miotów obserwowano w pokoleniu F<sub>0</sub> i F<sub>1</sub> po narażeniu na 1-bromopropan o stężeniu ≥ 1250 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm). Stężenie 500 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) 1-bromopropanu przyjęto w tym eksperymencie za wartość NOEL.

Zaburzenia funkcji jajników związane z przerwaniem procesu wzrastania pęcherzyka zaobserwowano u nieciążarnych samic szczura Wistar. Zwierzęta narażano 8 h dziennie na 1-bromopropan o stężeniach 1004 lub 2008 mg/m<sup>3</sup> przez 12 tygodni oraz 4016 mg/m<sup>3</sup> przez 7 tygodni. U samic narażanych na 1-bromopropano o stężeniu 2008 lub 4016 mg/m<sup>3</sup> zaobserwowano zwiększenie częstotliwości nieregularnych cykli rujowych z wydłużeniem okresu między kolejnymi rujami. Badania histopatologiczne jajników narażanych samic wykazały zmniejszenie liczby prawidłowych pęcherzyków Graafa (Yamada i in. 2003).

Narażenie inhalacyjne szczurów na 1-bromopropan było przyczyną toksyczności rozwojowej. Ciężarne samice szczurów Sprague-Dawley narażano na 1-bromopropan o stężeniach: 0; 500; 2490 lub 4980 mg/m<sup>3</sup> (0; 100; 498; 996 ppm) 6 h dziennie między 6. a 19. dniem ciąży. Płody usuwano u samic w 20. dniu ciąży. Znaczące zmniejszenie masy ciała matek oraz spożycia paszy zanotowano po narażeniu na związek o stężeniu ≥ 2490 mg/m<sup>3</sup> (498 ppm) 1-bromopropanu. Zmniejszenie masy ciała płodów obserwowano po narażeniu na związek o wszystkich badanych stężeniach. Nie stwierdzono działania embriotoksycznego 1-bromopropanu. Zależne od wielkości stężenia zmniejszenie kostnienia w miocie obserwowano po narażeniu na 1-bromopropan o stężeniu 2490 mg/m<sup>3</sup> (498 ppm) i większym. Wartość NOEL dla toksyczności matczynej wyznaczono na poziomie 500 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), (Huntingdon... 2001).

1-Bromopropan wykazywał szkodliwe działanie na rozrodczość także u samców. W dwupokoleniowym eksperymencie inhalacyjnym na szczurach Sprague-Dawley, przeprowadzonym wcześniej dla samic (WIL 2001) zanotowano zmniejszenie ruchliwości plemników u samców szczurów narażanych na 1-bromopropan o stężeniach ≥ 2500 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm), natomiast zmniejszenie liczby plemników po narażeniu na 1-bromopropan o stężeniu 3750 mg/m<sup>3</sup> (750 ppm) zarówno u zwierząt z pokolenia F<sub>1</sub>, jak i z pokolenia F<sub>0</sub>. Zmiany histopatologiczne w najądrzach, prostatie i nasieniowodach oraz obniżenie poziomu testosteronu w osoczu krwi występowało u samców narażonych na 1-bromopropan o stężeniu 4000 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm), (WIL 2001).

Opisano negatywny wpływ 1-bromopropanu na rozrodczość u samców szczura Wistar narażanych na związek o stężeniach: 1004; 2008 lub 4016 mg/m<sup>3</sup> (200; 400; 800 ppm) 8 h dziennie przez

12 tygodni. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice między zwierzętami narażanymi na 1-bromopropan a zwierzętami z grupy kontrolnej: zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych po narażeniu na związek o stężeniu 1004 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm), najądrzy o stężeniu 2008 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) i prostaty o stężeniu 4016 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm). Narażenie na 1-bromopropan spowodowało również zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników, a także zwiększenie częstości plemników bez witki po narażeniu na związek o stężeniu wynoszącym 2008 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) oraz zwiększenie występowania plemników z nieprawidłowo wykształconą główką po narażeniu na związek o stężeniu 4016 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm). Zaobserwowano także obniżenie poziomu testosteronu w surowicy u szczurów narażanych na 1-bromopropan o stężeniu 4016 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm), (Ichihara i in. 2000b).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

1-Bromopropan (1-BP) ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego i płuc (Rozman, Doull 2002). Nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania 1-bromopropanu, natomiast strukturalne analogi 1-bromopropanu, tj. bromek etylu i metylu, wchłaniają się szybko przez płuca. Oszacowano, że hipotetyczna szybkość wchłaniania 1-bromopropanu w płucach po narażeniu na 1-bromopropan o stężeniu 50 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) wynosi 0,375 mg min<sup>-1</sup>, co odpowiada retencji rzędu 50% (Kawai i in. 2001).

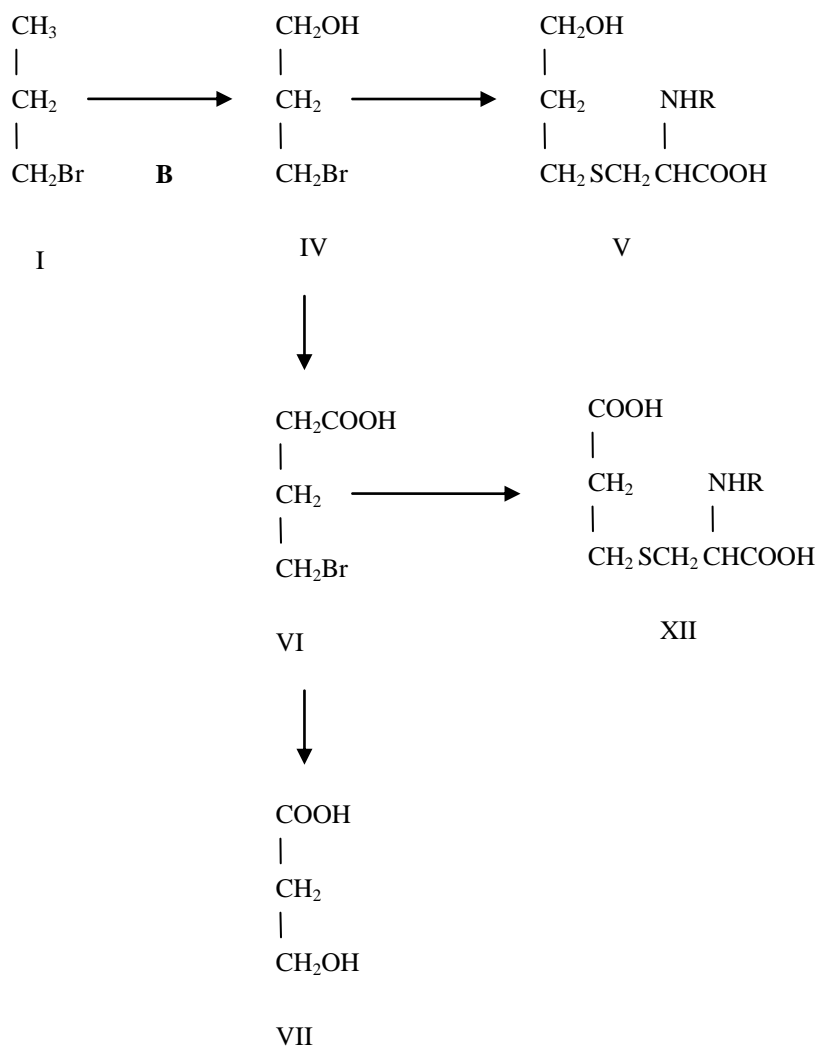
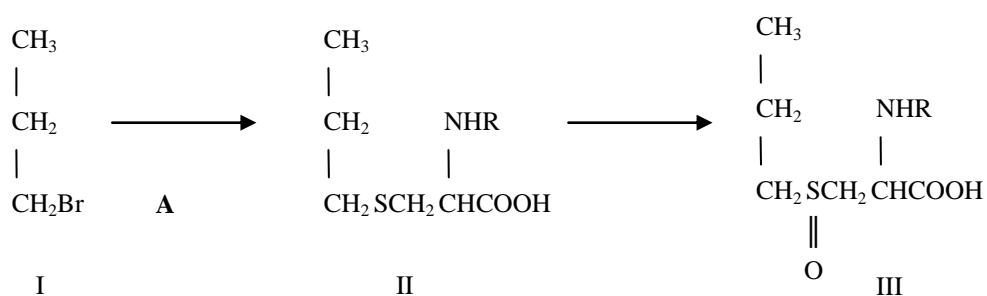
### Metabolizm i wydalanie

Pojedyncza dawka (200 mg/kg) 1-bromopropanu (1-BP) podana szczurowi dootrzewnowo jest wydalana dość szybko z wydychanym powietrzem – 56% dawki po 2 h i 60% po 4 h. Po tym czasie we wydychanym powietrzu znajdowały się jedynie śladowe ilości badanego związku. Na podstawie badań z udziałem znakowanego <sup>14</sup>C 1-bromopropanu, stwierdzono, że w czasie 48 h od podania 1-bromopropanu z moczem jest wydalana ilość równa 40% podanej dawki, a po 100 h ilość ta wzrasta do 45%. Analiza moczu szczurów narażonych na 1-bromopropan mająca na celu identyfikację metabolitów zawierających brom wykazała obecność 3-bromopropionianu (rys. 2.). Utlenienie na węglu C<sub>1</sub> do ditlenku węgla występuje tylko w niewielkim stopniu (1 ÷ 4% podanej dawki; 3 ÷ 5% metabolizowanej dawki), zatem szlak metaboliczny z udziałem propanolu (rys. 2.) ma niewielki udział w przemianach 1-bromopropanu. 1-Bromopropan i jego metabolity ulegają sprzężaniu z cysteiną. Zidentyfikowano następujące substancje: *N*-acetylo-*S*-propylocysteinę (II, R=COCH<sub>3</sub>) i *S*-tlenek *N*-acetylo-*S*-propylocysteiny (III, R=COCH<sub>3</sub>), *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksypropylo)cysteinę (X, R=COCH<sub>3</sub>), *N*-acetylo-*S*-(3-hydroksypropylo)cysteinę (V, R=COCH<sub>3</sub>) i *N*-acetylo-*S*-(2-kar-boksyetylo)cysteinę (XII, R=COCH<sub>3</sub>), (Jones i in. 1979).

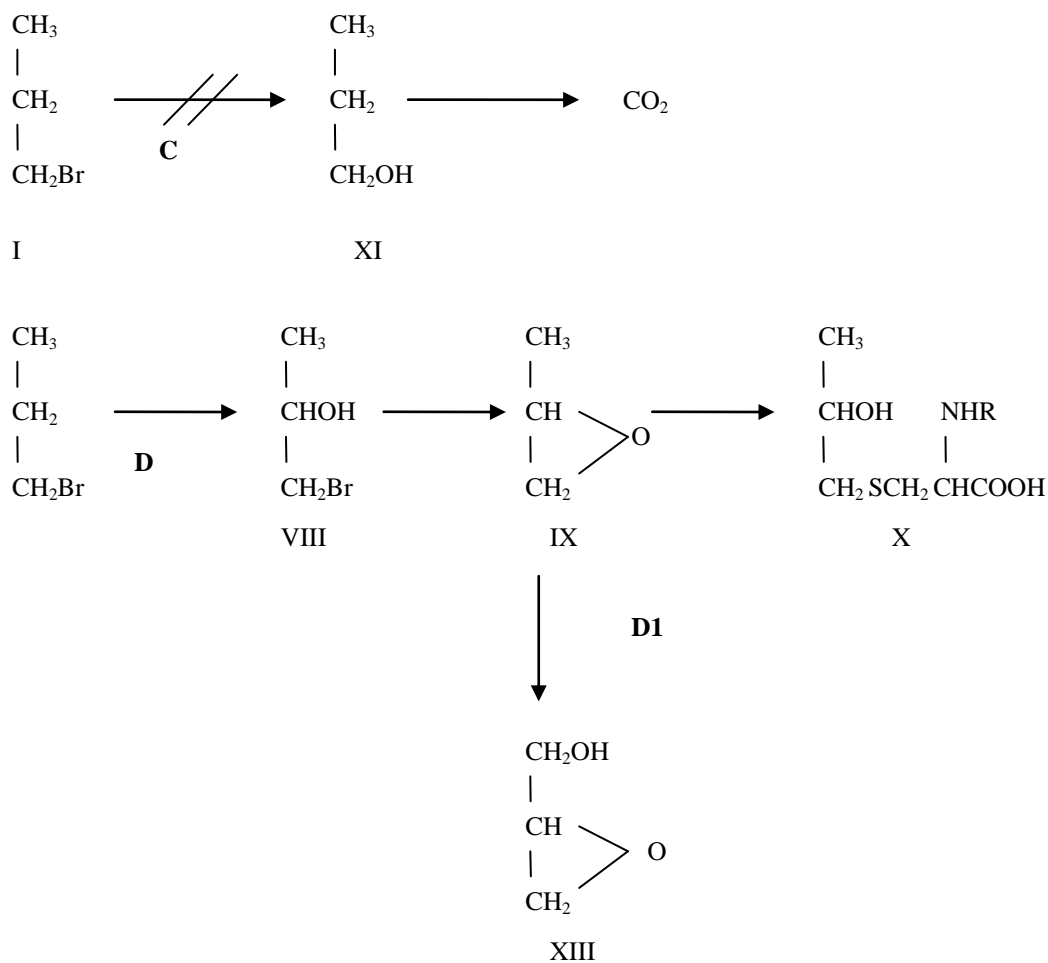
Na podstawie uzyskanych wyników, zaproponowano następujące szlaki przemian metabolicznych 1-bromopropanu (rys. 2.), (Jones i in. 1979; Ischidao i in. 2002):

- A – w wyniku bezpośredniego sprzężenia z glutationem powstaje *S*-propylocysteina (II, R=H) wydalana jako *N*-acetylo-*S*-propylocysteina (II, R=COCH<sub>3</sub>) i *S*-tlenek *N*-acetylo-*S*-propylocysteiny (III, R=COCH<sub>3</sub>)

- B – powstają *N*-acetylo-*S*-(3-hydroksypropylo)cysteina (V, R=COCH<sub>3</sub>), *N*-acetylo-*S*-(2-karboksyetylo)cysteina (XII, R=COCH<sub>3</sub>) oraz 3-bromopropanol (IV) i 3-bromopropionian (VI) jako produkty pośrednie
- C – powstaje propanol (XI), który następnie utlenia się do kwasu propionowego, co powoduje powstanie CO<sub>2</sub> na drodze dekarboksylacji – szlak o mniejszym znaczeniu ilościowym
- D – powstaje *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksypropylo)cysteina (X, R = COCH<sub>3</sub>), jednak brak jest bezpośrednich dowodów na przebieg tego szlaku, z badań przeprowadzonych w warunkach in vitro wynika, że utlenieniu w 1-bromopropanie może ulec zarówno węgiel C<sub>3</sub> (prowadząc do powstania 3-bromopropanolu i 3-bromopropionianu), jak i C<sub>2</sub>, powodując powstanie 1-bromo-hydroksypropanu (VIII), a następnie przemiany do 1,2-epoksypropanu (IX) i sprzężenia z cysteiną.







**Rys. 2.** Schemat szlaku przemian metabolicznych 1-bromopropanu (Jones i in. 1979; Ischidao i in. 2002)

Samce szczura rasy Wistar narażano na 1-bromopropan o stężeniu  $7530 \text{ mg/m}^3$  (1500 ppm) drogą oddechową 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez okres 3 i 4 tygodni oraz 1 dzień, 4 tygodnie i 12 tygodni na 1-bromopropan o stężeniu  $3514 \text{ mg/m}^3$  (700 ppm). Mierzono poziom 1-bromopropanu oraz jego metabolitów po narażeniu, pobierając próbki w określonych odstępach czasu. Ilość 1-bromopropanu we krwi gwałtownie spadła do poziomu wykrywalnego w przeciągu 0,7 h po 3-tygodniowym narażeniu na 1-bromopropan o stężeniu  $7530 \text{ mg/m}^3$ , natomiast jon bromkowy pozostawał dłużej zarówno we krwi, jak i w moczu. Okres półtrwania jonu bromkowego we krwi wynosił 4,7 dnia (narażenie przez 3 tygodnie na związek o stężeniu  $7530 \text{ mg/m}^3$ ), 10,8 dnia (narażenie przez 12 tygodni na związek o stężeniu  $3514 \text{ mg/m}^3$ ) i 15 dni (narażenie przez 4 tygodnie na związek o stężeniu  $3514 \text{ mg/m}^3$ ), natomiast okres półtrwania jonu bromkowego w moczu wynosił 5 dni (narażenie przez 3 tygodnie na związek o stężeniu  $7530 \text{ mg/m}^3$  i narażenie przez 12 tygodni na związek o stężeniu  $3514 \text{ mg/m}^3$ ) oraz 7,5 dnia (narażenie przez 4 tygodnie na związek o stężeniu  $3514 \text{ mg/m}^3$ ). W moczu wykryto obecność glicydolu (XIII), co powiązano ze szlakiem metabolicznym zaproponowanym przez Jonesa (rys. 2.), (Ischidao i in. 2002).

Stwierdzono istnienie korelacji między stężeniem 1-bromopropanu w moczu a wielkością narażenia. Ze względu jednak na konieczność transportu próbek, uzyskane dane liczbowe obrazujące zawartość 1-bromopropanu mogą być niedoszacowane, biorąc pod uwagę ograniczoną trwałość 1-bromopropanu w moczu. Wyniki badań pozwalają jednak stwierdzić, że 1-bromopropan wyda-

lany w moczu po zakończeniu narażenia może być biomarkerem narażenia na 1-bromopropan (*Ichihara i in.* 2004a).

Przeprowadzono badania 33 pracowników w Japonii zajmujących się czyszczeniem powierzchni metali preparatem zawierającym 1-bromopropan. Maksymalne stężenie 1-bromopropanu w powietrzu środowiska pracy wynosiło  $140 \text{ mg/m}^3$  (27,8 ppm), a średnie ważone (8 h)  $24 \text{ mg/m}^3$  (4,72 ppm). Zaobserwowano korelację między stężeniem 1-bromopropanu w moczu i w powietrzu (współczynnik korelacji  $r > 0,9$ ). Korelacja między wielkością stężenia jonu bromkowego w moczu i stężeniem 1-bromopropanu w powietrzu była także statystycznie znamienne ( $r$  około 0,7;  $P < 0,01$ ).

Parametry równania regresji wskazują, że narażenie na 1-bromopropan o stężeniu  $50 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) powoduje wzrost poziomu bromków w moczu o  $6,6 \mu\text{g/l}^{-1}$ . Autorzy badań konkludują, że poziom bromków w moczu pod koniec zmiany roboczej jest dobrym biomarkerem narażenia na 1-bromopropan (*Kawai i in.* 2001).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

U podstawy mechanizmu neurotoksycznego działania 1-bromopropanu (1-BP) może leżeć zmniejszenie stężenia glutationu lub też modyfikacja białek bogatych w grupy sulfhydrylowe (*Wang i in.* 2002; 2003). Badano wpływ narażenia na 1-bromopropan na parametry biochemiczne ośrodkowego układu nerwowego szczurów. Szczury rasy Wistar (w czterech grupach liczących po 9 samców, w tym i grupa kontrolna) narażano inhalacyjnie na 1-bromopropanu o stężeniach: 1004; 2008; lub  $4016 \text{ mg/m}^3$  (200; 400; 800 ppm) 8 h dziennie, 7 dni w tygodniu, przez 12 tygodni. Podczas badań mierzono: poziom glia-specyficznego białka  $\beta$ -S100, białka szoku termicznego Hsp27 oraz poziom podjednostek B i M kinazy kreatyninowej i jej aktywność, poziom glutationu zredukowanego i utlenionego (GSH i GSSG), a także grup sulfhydrylowych w mózgu, mózdzku, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. Poziom  $\gamma$ -enolazy w mózgu obniżał się zależnie od wielkości narażenia, zaobserwowano również zmniejszenie masy ciała oraz masy mózgu. Poziom białka Hsp27 obniżył się w mózdzku, pniu mózgu oraz w rdzeniu kręgowym. Liczba grup sulfhydrylowych zarówno związanych z białkami, jak i niebiałkowych oraz całkowity poziom glutationu był niższy w każdej z badanych części mózgu. Zaobserwowano ponadto zależne od wielkości stężenia zmniejszenie aktywności kinazy kreatyninowej. Obniżenie się poziomu  $\gamma$ -enolazy w mózgu, a także ubytek glutationu oraz grup sulfhydrylowych związanych z białkami świadczą o zmianach biochemicznych w neuronach towarzyszących zmniejszeniu się masy mózgu, które wskazują na wpływ długotrwałego narażenia 1-bromopropanu na ośrodkowy układ nerwowy (*Wang i in.* 2003).

Na podstawie wyników badań *Ishidao i in.* (2002) wykazano spadek poziomu cytochromu P450 w wątrobie. Obniżenie poziomu wątrobowego cytochromu P450 zaobserwowano również po narażeniu na tlenek etylenu (EO), który przez pierścień epoksydowy atakuje grupę hemową wątrobowego cytochromu P450, co zaburza równowagę hemu w komórkach wątroby. Jednymi z metabolitów 1-bromopropanu są, zgodnie z zaproponowanym przez *Jonesa i in.* (1979) oraz *Ishidao i in.* (2002), tlenek propylenu (szlak D – IX) i glicydol (szlak D1 – XIII), które również mają w swojej budowie pierścień epoksydowy. Atak pierścienia epoksydowego metabolitu 1-bromopropanu na grupę hemową wątrobowego cytochromu P450 może być podstawą mechanizmu działania 1-bromopropanu (*Ishidao i in.* 2002).

Na podstawie wyników badań *Ohnishi* stwierdzono, że tlenek propylenu ma działanie neurotoksyczne u szczurów. Zwierzęta narażane na ten związek wykazywały ataksję tylnych kończyn, obserwowano u nich zwyrodnienia aksonalne mielinowych włókien nerwowych w kończynach

tylnych i pęczku smukłym, co wskazuje na ośrodkową i obwodową odsiebną neuropatię (*Ohnishi i in.* 1988). Natomiast u szczurów narażonych na glicydol zaobserwowano objawy hamującego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, a u niektórych zwierząt drgawki (*Patty's...* 2001). Zatem można przypuszczać, że epoksydowe metabolity 1-bromopropanu mogą brać udział w mechanizmie neurotoksycznego działania tego związku.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego 1-bromopropanu (1-BP) z innymi związkami.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabeli 2. przedstawiono biologiczne skutki zawodowego narażenia na 1-bromopropan (1-BP). Ze względu na dużą rozpiętość wyników pomiarów stężeń występujących na stanowiskach pracy nie udało się określić zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na 1-bromopropan na ludzi. Pomiarzy stężenia 1-bromopropanu w środowisku pracy przedstawiano w postaci wartości średniej. Wartości stężenia 1-bromopropanu w czasie 8-godzinnej zmiany na stanowiskach pracy wynosiły  $1,7 \div 856 \text{ mg/m}^3$  (*Ichihara i in.* 2002; 2004a,b; *Harney i in.* 2002; 2003). W tym zakresie stężeń opisywano skutki działania neurotoksycznego 1-bromopropanu manifestujące się między innymi: drętwieniem kończyn górnych i dolnych, dolnej części pleców oraz stawów biodrowych, zwiększeniem drżenia dłoni, zmniejszeniem czucia wibracji w stopach, a ponadto znacznym wydłużeniem latencji dystalnej w nerwie piszczelowym, zmniejszeniem prędkości przewodzenia w nerwach czuciowych łydki oraz trudnościami w połykaniu, niewyraźnym sposobem mówienia, bólem i zawrotami głowy, a także obniżeniem wyników testów behawioralnych. Przyjęcie wartości średniej na poziomie rzędu kilkunastu miligramów na metr sześcienny za wartość LOAEL dla działania neurotoksycznego 1-bromopropanu byłoby obciążone zbyt dużym błędem. U ludzi narażonych zawodowo na 1-bromopropan o zakresie stężeń:  $45,2 \div 856 \text{ mg/m}^3$  (średnie stężenie  $348 \text{ mg/m}^3$ ) obserwowano ponadto podrażnienie błony śluzowej nosa, gardła i oczu (*Ichihara i in.* 2004a).

Na podstawie wyników badań działania biologicznego 1-bromopropanu na zwierzęta (tab. 4.) nie udało się ustalić wartości NOAEL dla działania neurotoksycznego. Zmiany histopatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym u szczura obserwowano jeszcze po narażeniu na związek o stężeniu  $2008 \text{ mg/m}^3$  (400 ppm). Przyjęto więc stężenie  $1000 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) 1-bromopropanu za wartość NOEL dla działania hepatotoksycznego związku (*ClinTrials* 1997b), natomiast stężenie  $500 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) za jego wartości NOEL dla toksyczności matczynej (zmniejszenie masy ciała), (*Huntingdon...* 2001).

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

## Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości NDS 1-bromopropanu (1-BP). Według ACGIH wartość TLV-TWA wynosi  $50 \text{ mg/m}^3$  (ACGIH 2005). Podstawą normatywu było działanie neurotoksyczne, hepatotoksyczne oraz wpływ na rozrodczość i działanie teratogenne 1-bromopropanu (tab. 5.). Do ustalenia wartości TLV przyjęto w ACGIH stężenie  $1000 \text{ mg/m}^3$  1-bromopropanu za wartość NOEL (wyniki badań toksyczności przewlekłej u szczurów).

**Tabela 5.**

**Istniejące normatywy higieniczne 1-bromopropanu (1-BP), (ACGIH 2005)**

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSch		Oznaczenia
	ppm	$\text{mg/m}^3$	ppm	$\text{mg/m}^3$	
USA, ACGIH (2005)	10	50	–	–	–

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za skutek krytyczny działania 1-bromopropanu (1-BP) przyjęto neurotoksyczne i hepatotoksyczne działanie związku na zwierzęta eksperymentalne. Na podstawie wyników badań działania biologicznego 1-bromopropanu na zwierzęta nie udało się ustalić wartości NOAEL związku dla działania neurotoksycznego, natomiast wartość NOEL dla działania hepatotoksycznego wyznaczono na poziomie  $1000 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) w inhalacyjnym 13-tygodniowym eksperymencie na szczurach (ClinTrials 1997b). Wartość tę przyjęto za podstawę do wyznaczenia wartości NDS 1-bromopropanu. Po narażeniu na związek o tym stężeniu nie obserwowano klinicznych objawów narażenia i nie stwierdzono wakuolizacji hepatocytów w strefie centralnej zrazików (Clin Trials 1997b). Oprócz działania neurotoksycznego 1-bromopropanu u zwierząt obserwowano u szczurów zmiany histopatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym po narażeniu na związek o stężeniu  $2008 \text{ mg/m}^3$  (400 ppm). Toksyczne działanie 1-bromopropanu na płód uwzględniono, wprowadzając odpowiedni współczynnik niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{1000 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3} = 42 \text{ mg/m}^3,$$

w którym przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

$A = 2$  – współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,

$B = 2$  – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,

$C = 2$  – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,

$D = 1$  – w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,

$E = 3$  – współczynnik modyfikacyjny, który dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych i jest związany z działaniem teratogenem związku i jego wpływem na rozrodczość – wartość NOEL dla toksyczności matczynej wynosi  $500 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm).

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie stężenia 42 mg/m<sup>3</sup> 1-bromopropanu za wartość NDS związku.

Ze względu na zaklasyfikowanie 1-bromopropanu jako substancji drażniącej oczy, skórę i drogi oddechowe rozważano, zgodnie z klasyfikacją Unii Europejskiej, określenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla tej substancji. Z dostępnych danych piśmiennictwa wynika, że 1-bromopropan o średnim stężeniu (348 mg/m<sup>3</sup>) wykazywał działanie drażniące na błony śluzowe nosa, gardła i oczu u ludzi zawodowo narażonych na ten związek (Ichihara i in. 2004a). Z uwagi na to, że jest to stężenie znacznie przewyższające zaproponowaną wartość NDS, nie ma potrzeby ustalania wartości NDSCh 1-bromopropanu. Zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literami Ft (Repro. Kat. 2.) oznaczającymi substancję działającą toksycznie na płód.

Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że poziom bromków w moczu pod koniec zmiany roboczej jest dobrym biomarkerem narażenia na 1-bromopropan, wydaje się więc celowe przeprowadzenie dalszych badań nad oszacowaniem dopuszczalnego poziomu bromków w moczu jako wskaźnika narażenia na 1-bromopropan.

## **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: błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz wątrobę. Badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT), a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa w nerwach obwodowych, EEG.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz wątrobę. Badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT), a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa w nerwach obwodowych, EEG.

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: błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz wątrobę. Badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT), a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa w nerwach obwodowych, EEG.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, wątroba oraz układ rozrodczy.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby obwodowego (polineuropatie) i ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, zaburzenia rozrodu oraz ciąża.

## U w a g i:

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.

1-Bromopropan może powodować zaburzenia rozrodu u kobiet i mężczyzn. Jest substancją działającą toksycznie na płód. W trakcie badań profilaktycznych, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad dotyczący rozrodczości i poinformować pracowników o możliwym wpływie narażenia na rozrodczość.

W narażeniu na 1-bromopropan nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży.

## PIŚMIENICTWO

ACGIH (2005) 1-Bromopropane. Documentation of threshold limit values on CD. Cincinnati 2009.

*Barber E.D., Donish W.H., Mueller K.R.* (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. *Mutat. Res.* 90, 31–48.

*Bazylewicz-Walczak B.* (1988) Podstawowa bateria testowa do oceny skutków narażenia na substancje neurotoksyczne. Łódź, IMP. *Zesz. Metod. Org.* 21, 79–84.

CHEMINFO (2004) Canadian Centre for Occupational Health and Safety [baza danych].

ClinTrials (1997a) A 28-day inhalation toxicity study of a vapor formulation of ALBTA1 in the albino rat, Project Number 91189; 1997a. Document ID Title OAR-2002-0064: Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington, DC. U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005].

ClinTrials (1997b) A 13-week inhalation toxicity study of a vapor formulation of ALBTA1 in the albino rat. Project Number 91190. Document ID Title OAR-2002-0064: Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington, DC. U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005] Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. 1-Bromopropane, ACGIH [komputerowa baza danych 2005].

ECB (European Chemical Bureau) [ <http://ecb.jrc.it/>].

Elf Atochem (1995b) Skin sensitization test in guinea-pigs: n-propyl bromide. Study Number 12094 TSG; 1995c. Document ID Title OAR-2002-0064: Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005].

Elf Atochem (1995b) Micronucleus test by intraperitoneal route in mice: n-propyl bromide, Study Number 12122 MAS; 1995a. Document ID Title OAR-2002-0064. Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005].

Elf Atochem (1997) Study of acute toxicity of n-propyl bromide administered to rats by vapour inhalation. Determination of the 50% lethal concentration (LC50/4 hours), Study Number 95122; 1997. Document ID Title OAR-2002-0064. Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005].

*Fueta Y.* i in. (2000) Decreased paired-pulse inhibition in the dentate gyrus of the brain in rats exposed to 1-bromopropane vapor. *J. Occup. Health.* 42, 149–151.

*Harney J.M.* i in. (2002) Health hazard evaluation. Report 20000-0410-2891. STN Cushion Company Thomasville, North Carolina, August.

*Harney J.M.* i in. (2003) Health hazard evaluation. Report 99-0260-2906. Marx Industries, Inc. Sawmills, North Carolina, June.

*Honma T., Suda M., Miyagawa M.* (2003) Inhalation of 1-bromopropane causes excitation in the central nervous system of male F344 rats. *Neurotoxicology* 24(4-5), 563–75.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2004) [komputerowa baza danych].

Huntingdon Life Sciences (2001) A developmental toxicity study in rat via whole body inhalation exposure, Study Number 98-4141. Document ID Title OAR-2002-0064. Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005].

*Ichihara G.* i in. (2004b) Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Env. Health. Persp.* 112, 1319–1325.

*Ichihara G.* i in. (2000b) Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *Toxicol. Sci.* 54, 416–423.

- Ichihara G.* i in. (2002) Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J. Occup. Health.* 44, 1–7.
- Ichihara G.* i in. (2000a) 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 55(1), 116–23.
- Ichihara G.* i in. (2004a) A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. *Am. J. Ind. Med.* 45(1), 63–75.
- INCHEM (2004) ICSC: 1332.
- Ishidao G.* i in. (2002) Effects of inhaled 1-bromopropane vapor on rat metabolism. *Toxicol. Lett.* 5, 134(1-3), 237–43.
- Jones A.R., Walsh D.A.* (1979) The oxidative metabolism of 1-bromopropane in the rat. *Xenobiotica*, vol. 9, 12, 763–772.
- Kawai T.* i in. (2001) Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion. *Biomarkers* 6(5), 303–312.
- Kim H.Y.* i in. (1999) Acute and repeated inhalation toxicity of 1-bromopropane in SD rats. *J. Occup. Health.* 41, 121–128.
- NTP-CERHR (2004) Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of 1-bromopropane. *Reproductive Toxicology.* 18, 157–188.
- Ohnishi A.* i in. (1999) Neurotoxicity of 1-bromopropane in rats. *Sangyo-Ika-Daigaku-Zasshi* 21, 23-28 (abstract).
- Ohnishi A.* i in. (1988) Propylene oxide causes central-peripheral distal axonopathy in rats. *Arch. Env. Health.* 43, 353–356.
- Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham, C.H. Powell. Cochrssen.
- Reh C.M.* i in. (2002) Health hazard evaluation. Report 98-0153-2883. Custom Products, Inc. Mooresville, North Carolina.
- Rozman K.K., Doull J.* (2002) Derivation of an occupational exposure limit (OEL) for n-propyl bromide using an improved methodology. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 17(10), 711–716.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2005) [baza komputerowa].
- Saito-Suzuki R., Teramoto S., Shirasu Y.* (1982) Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat. Res.* 101, 321–327.
- Sax's Dangerous properties of industrial materials (2000) [Red.] R.J. Lewis.
- Sclar G.* (1999) Encephalomyeloneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 101(3), 199–202.
- Sohn Y.K.* i in. (2002) A histopathologic study of the nervous system after inhalation exposure of 1-bromopropane in rat. *Toxicol. Lett.* 28, 131(3), 195–201.
- Toraason M.* i in. (2006) DNA damage in leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutation Research* 603, 1–14.
- Wang H.* i in. (2002) Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days. *Toxicol. Sci.* 67(1), 114–20.
- Wang H.* i in. (2003) Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane. *Neurotoxicology* 24, 199–206.
- WIL Research Laboratories (2001) An inhalation two-generation reproductive toxicity study of 1-bromopropane in rats. Document ID Title OAR-2002-0064: Documents available in public dockets A-2001-07, OAR-2002-0064, and A-91-42. Washington DC, U.S. Environmental Protection Agency [cyt. za ACGIH 2005].



Yu X. i in. (1998) Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative solvent for chlorofluorocarbons. *J. Occup. Health.* 40, 234–235.

Yu X. i in. (2001) Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons. *Environ. Res.* 85(1), 48–52.

---

ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA, MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

## **1-Bromopropane**

### **A b s t r a c t**

1-Bromopropane (1-BP) is a clear, colorless liquid. 1-BP is a substitute for solvents, used to clean metals and electronics, in adhesives and coatings applications, and in aerosol propellant applications. 1-Bromopropane is used to replace chlorinated solvents in vapor degreasing and cold metal cleaning operations. This substance is neurotoxic, hepatotoxic, and reproductive in developmental toxicity in animals. Human studies with 1-bromopropane have not been reported except a case study of 1-BP exposed worker who developed polyneuropathy. 1-BP was mutagenic with or without metabolic activation toward *Salmonella typhimurium* tester strains TA1535 and TA100 but it was not mutagenic towards strains TA1535, TA1538 and TA98. An increase in micronuclei was not observed in Swiss mice. 1-BP did not induce dominant lethal mutations in Sprague-Dawley rats. There are no data about carcinogenicity of this substance. Hepatotoxicity is used as critical effect to calculate maximum admissible concentration to 1-BP. The no-observed-effect (NOEL) for hepatotoxicity in the chronic rat study was 1000 mg/m<sup>3</sup>. MAC (NDS) of 42 mg/m<sup>3</sup> was established. STEL (NDSCh) was not proposed because irritating properties of this substance were observed at concentration as high as 348 mg/m<sup>3</sup>. Ft notation which indicated that 1-BP is reproductive in developmental toxicity was signed.