

7.12.2001

FOSGEENI

Ehdotus HTP -arvoiksi

Tämän ehdotuksen valmistelussa on pääasiallisena tietolähteenä käytetty Maailman Terveysjärjestön eli WHO:n julkaisua 'Environmental Health Criteria 193, Phosgene' (WHO, 1997) ja Euroopan Komission työhygieenisistä raja-arvoja käsittelevän komitean (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits eli SCOEL) vuonna 1991 valmistunutta suositusta fosgeenin viiteraja-arvoksi.

Yksilöinti ja ominaisuudet

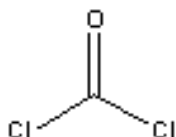
CAS No: 75-44-5

EEC No: 006-002-00-8

EINECS No: 200-870-3

COCl₂

Kaava:



Synonyymit: Karbonyylikloridi

Molekyylipaino: 98,92

Muuntokerroin: 1 ppm = 4,10 mg/m³

1 mg/m³ = 0,24 ppm

Sulamispiste: -127 °C

Kiehumispiste: 8,1 °C

Fosgeeni on väritön, syttymätön kaasu. Sen haju muistuttaa vastaniitetyn heinän hajua. Se on kolme kertaa ilmaa raskaampaa. Hajukynnys on noin 1 ppm eli 4 mg/m³.

Varoitusmerkit: T+

Luokitus: T+;R26;C;R34

R-lauseet: 26-34

S-lauseet (1/2-)9-26-36/37/39-45

Esiintyminen ja käyttö

Fosgeenia käytetään di-isosyanaattien, väriaineiden, polykarbonaattien ja lääkeaineiden valmistuksessa väliaineena. Se on neuvoston asetuksessa 793/93 tarkoitettu suurina määrinä tuotettu aine. Tuotanto on Euroopan unionissa yli 10 000 tonnia vuodessa.

Fosgeenia voi syntyä tapaturmaisesti kun orgaaninen klooriyhdiste joutuu kosketuksiin liekin tai kuuman pinnan kanssa. Palomiehet, hitsaajat ja rakennustyöntekijät voivat tällä tavalla altistua vaarallisessa määrin fosgeenille. Fosgeenia käytettiin ensimmäisessä maailmansodassa myrkkukaasuna.

Ympäristöilman fosgeenipitoisuuden voidaan odottaa vaihtelevan välillä 80 – 130 ng/m³. Fosgeenia valmistavassa ja käytävässä teollisuudessa ilman fosgeenipitoisuus on yleensä hyvin hallinnassa. Suurimmat tavatut pitoisuudet työntekijöiden hengitysilmassa ovat olleet noin 0,4 mg/m³.

Aineenvaihdunta

Fosgeenille altistutaan terveydelle vaarallisessa määrin käytännössä vain hengitysteitse. Fosgeeni on hyvin reaktiivinen aine, jonka puoliintumisaika vesiliuoksessa on 0,026 s. Tämän vuoksi se reagoi välittömästi hengitystien kudosten kanssa eikä imeydy sisemmälle elimistöön. Fosgeenin hydrolyysituotteena syntyy kloorivetyä ja hiilidioksidia. Kloorivedyn muodostumisen lisäksi voi fosgeeni kudoksen kanssa kosketuksiin joutuessaan reagoida valkuaisaineiden kanssa.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Fosgeenin käytöstä taistelukaasuna ja fosgeenin käytössä teollisessa tuotannossa tapahtuneista onnettomuuksista on saatu välitöntä tietoa fosgeenin vaikutuksista ihmisen terveyteen.

Fosgeenin vaarallisuuden kannalta keskeiset vaikutukset, eriaisteiset keuhkovauriot ja kuolema riippuvat hengitysilman fosgeenipitoisuudesta ja altistuksen kestästä niin, että pitoisuusalueella 4 – 800 mg/m³ yhtä suuri altistus eli fosgeenipitoisuuden ja altistuksen keston tulo aiheuttaa yhtäläisen vaikutuksen (Haber'in laki).

Seuraavassa on taulukoituna pienimpiä hengitysilman fosgeenipitoisuuksia ja

-altistuksia, joiden on todettu (Diller, 1985a) aiheuttavan haitallisia vaikutuksia ihmiselle.

	Altistus	Pitoisuus
Vaikutus		
	mg*min/m ³	mg/m ³
Hajukynnys		6
Limakalvojen ärsytys		12

Keuhkovauriota	120
Keuhkopöhö	600
Kuolema	1200

Eläinkokeiden havainnot

Seuraavaan taulukkoon on taulukoitu eläinkokeiden havainnot hengitysilman fosgeenin vaikutuksista lyhytaikaisessa, korkeintaan vuorokauden kestäneessä altistuksessa. Merkintä $L(CT)_{\text{minimum}}$ tarkoittaa altistusta (pitoisuus $C \cdot$ altistusaika T), jonka on havaittu aiheuttavan kuolemaa koe-eläimille. Merkintä $L(CT)_x$ tarkoittaa altistusta, joka on aiheuttanut x %:lle koe-eläimistä kuoleman.

Vaikutus	Koe-eläin	Altistus $E=C \cdot T$		Viite
		C mg*min/m ³	T mg/m ³ min	
Keuhkoteiden laajeneminen	Rotta	100	0,4	Diller <i>et al</i> , 1985
Alentunut keuhkojen puhdistautuminen bakteereista	Rotta	144	0,4	Yang <i>et al</i> , 1995
Vähäisiä oireita	Kissa	150	10	Flury, 1921
Valkuaisaineiden lisääntymistä keuhkokuuhtelunesteessä	Hiiri, rotta, hamsteri	192	0,8	Hatch <i>et al</i> , 1986
Valkuaisaineiden lisääntymistä keuhkokuuhtelunesteessä	Rotta	200	0,24	Diller <i>et al</i> , 1985
Valkuaisaineiden lisääntymistä keuhkokuuhtelunesteessä	Rotta	200	20	Diller <i>et al</i> , 1985
Keuhkopöhö	Rotta	200	20	Diller <i>et al</i> , 1985
Valkuaisaineiden lisääntymistä keuhkokuuhtelunesteessä ja tumaltaan polymorfisten leukosyyttien osuuden kasvu	Koirasrotta	240	1	Currie <i>et al</i> , 1987a
$L(CT)_{\text{minimum}}$	Kissa	440	44	Flury & Zernik, 1931
$L(CT)_{\text{minimum}}$	Kissa	450	10	Flury & Zernik, 1931

Taulukossa esitettyjä altistustasoja korkeampien altistustasojen vaikutuksista koe-

eläimiin lyhytaikaisessa, vuorokautta lyhyemmässä altistuksessa löytyy runsaasti tutkimuksia. Niiden esittelemine tässä ei ole tarpeen.

Esitetyissä eläinkokeissa havaitun perusteella haitalliset vaikutukset koe-eläimillä alkavat lyhytaikaisessa altistuksessa noin 0,2 mg/m³ fosgeenipitoisuudesta hengitysilmassa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tuloksia tutkimuksista, joissa koe-eläimiä on altistettu fosgeenipitoiselle hengitysilmalle useampana päivänä.

Vaikutus	Koe-eläin	C mg/m ³	Altistusaika	Viite
Keuhkojen puhdistautuminen bakteereista estynyt	Rotta	0,4	6h/d, 5d/w, 4 - 12 w	Selegrade <i>et al</i> , 1989
Keuhkojen painon kasvua & GPD-entsyymien aktiivisuuden lisääntymistä, keuhkorakkulasolujen liikakasvua, makrofaagien solulimassa rakkuloita, ärsytystä, LOAEL	Rotta	1	4h/d, 5d/w, 17 w	Franch & Hatch, 1986
Saman tutkimuksen NOAEL	Rotta	0,5	4h/d, 5d/w, 17 w	Franch & Hatch, 1986
Keuhkopöhö 70 % eläimistä	Marsu	0,8	300 min/d, 5 d	Cameron <i>et al</i> , 1942
Keuhkopöhö 70 % eläimistä	Kissa	0,8	300 min/d, 5 d	Cameron <i>et al</i> , 1942
L(CT) ₉₀	Hiiri	4	300 min/d, 5 d	Cameron & Foss, 1941
Keuhkopöhö 80 % eläimistä	Rotta	4	300 min/d, 5 d	Cameron & Foss, 1941
L(CT) ₂₀	Kani	4	300 min/d, 5 d	Cameron & Foss, 1941
Keuhkojen hengitysvastuksessa jopa 20-kertainen vastuslisä	Koira	96 - 160	30 min, 1-3/w, 12 w	Rossing, 1964

Taulukossa olevan mukaan pienin eläinkokeissa haitallista vaikutusta aiheuttavaksi havaittu hengitysilman fosgeenipitoisuus useampana päivänä toistuneessa altistuksessa on 0,4 mg/m³.

Koe-eläimien hengitysilman pienin fosgeenipitoisuus, jonka on havaittu aiheuttavan keuhkopöhöä on taulukossa esitetyn mukaan 0,8 mg/m³.

Ehdotus HTP-arvoiksi

Lyhytaikaisen altistuksen HTP-arvo on vahvistettu vuonna 1981. HTP-arvon vuonna

1993 valmistuneissa perusteluissa todetaan, että keskeisiä HTP-arvon perusteita ovat fosgeenin hengitysteihin ja keuhkoihin kohdistuvat vaikutukset. Muistiossa viitataan Cameron'in ja työtovereiden (Cameron *et al*, 1942) tutkimukseen, jossa havaittiin 41 %:lla (IPCS:n kriteriadokumentin mukaan 70 %) koe-eläimistä keuhkopöhöä hengitysilman fosgeenipitoisuuden ollessa 0,8 mg/m³ (0,2 ppm). Perustelumuistiossa päädytään tuntemattomin perustein käsitykseen, että 0,21 mg/m³ (0,05 ppm) aiheuttaa haitallisia keuhkovaikutuksia. Perustelumuistiossa ehdotetaan fosgeenin lyhytaikaisen altistuksen (vertailuaika 15 minuuttia) HTP-arvoksi tätä arvoa, joka on ollut käytössä vuodesta 1981..

SCOEL:in perustelumuistiossa (SEG/SUM/4B, 1991) perustellaan pitkäaikaisen altistuksen (vertailuaika 8 tuntia) viiteraja-arvo toteamalla, että Franch'in ja Hatch'in tutkimuksen NOAEL on 0,125 ppm (0,5 mg/m³), ja käyttämällä epävarmuuskerrointa 5. Tällä tavalla ja pyöristämällä SCOEL saa ehdotukseen 0,02 ppm (0,08 mg/m³). SCOEL ei perustele valitsemaansa epävarmuuskerrointa, joka poikkeaa epävarmuus-kertoimen perusarvosta 100. Euroopan komissio on raja-arvon sellaisenaan vahvistanut.

Lyhytaikaisen altistuksen (vertailuaika 15 minuuttia) viiteraja-arvoksi SCOEL ehdottaa muistiossaan arvoa 0,1 ppm (0,4 mg/m³). Raja-arvoa ehdotetaan ärsytysvaikutusten estämiseksi. Muistiosta ei selviä, mihin SCOEL:in ehdottama ja komissio vahvistama lyhytaikaisen altistuksen viiteraja-arvo perustuu.

Usean päivän altistuksessa, siis HTP-arvojen yhteydessä käytetyn terminologian mukaan pitkäaikaisessa altistuksessa, on kohdassa 'Terveysvaikutukset' esitetyn mukaan fosgeeni aiheuttanut haitallisia vaikutuksia koe-eläimille niiden hengitysilman fosgeenipitoisuuden ollessa 0,4 mg/m³.

Eläinkokeissa pienin pitoisuus, joka on kohdassa 'Terveysvaikutukset' esitetyn mukaan aiheuttanut lyhytaikaisessa altistuksessa haitallisia vaikutuksia koe-eläimissä, on 0,24 mg/m³.

Fosgeenin aiheuttaa keuhkoissa voimakasta ärsytystä. Ärsytysvaikutus voi helposti paheta keuhkopöhöksi. Ärsytysvaikutus ilmenee pienillä pitoisuuksilla viiveellä. Sen vuoksi altistus voi aiheuttaa suhteellisen pieninäkin hengitysilman fosgeenipitoisuuksina vakavia vaikutuksia, kun altistunut ei ymmärrä poistua altistuksesta. Altistuksen jatkumisesta voi seurauksena olla kuolema. Vähäininkin kuoleman riski on otettava huomioon. Fosgeenin aiheuttaman kuoleman riskin varalta on siten perusteltua käyttää riittävän suurta epävarmuuskerrointa.

Hengitysilman fosgeenipitoisuus 4 mg/m³ on aiheuttanut yllä kuvatuissa tutkimuksissa hiirille ja kaneille kuoleman toistuvassa usean päivän altistuksessa. Käyttämällä tätä tietoa ja lajien ja yksilöiden väliset herkkyserot huomioon ottavaa, toksikologisissa arvioissa yleisesti käytettyä epävarmuuskerrointa 100 saadaan pitkäaikaisen altistuksen (vertailuaika 8 tuntia) HTP-arvoa koskevan ehdotuksen ylärajaksi 0,04 mg/m³.

HTP-arvojen yhteydessä käsite 'hetkellinen altistus' tarkoittaa mitä tahansa altistusta, jonka kesto on alle 15 minuuttia. Käyttäen pienintä kuoleman koe-eläimille aiheuttavaksi yllä esitellyissä tutkimuksissa havaittua hetkellisen altistuksen pitoisuutta 44 mg/m³ ja epävarmuuskerrointa 100 saadaan hetkellisen altistuksen HTP-arvoa koskevan ehdotuksen ylärajaksi 0,44 mg/m³.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa, että fosgeenille vahvistettaisiin

pitkäaikaisen altistuksen HTP-arvoksi 0,04 mg/m³ vertailuaikana 8 tuntia. Neuvottelukunta ehdottaa lisäksi, että fosgeenin hetkellisen altistuksen HTP-arvoksi vahvistettaisiin 0,2 mg/m³. Vertailuaikaa ei tälle raja-arvolle täsmällisesti määritellä. Mittamenetelmän aikavakio tulee olla mahdollisimman pieni Sen tulee olla joka tapauksessa alle 15 minuuttia.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia epäpuhtauden työilmaraja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika		Huomautus
		8 h	15 min	
		mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³
Suomi	2000	-	0,21	-
Ruotsi	2000	-	-	0,2
Norja	2001	-	-	0,2
Tanska	2000	-	-	0,2
Hollanti	2000	0,08	0,4	-
Saksa, MAK	2000	-	-	0,082
Englanti, OES	2001	0,08	0,25	-
ACGIH	2000	0,41	-	-
EU	2000	0,08	0,4	-
Ehdotus, Suomi	2002	0,04	-	0,2

Viitteet

World Health Organisation, IPCS Environmental Health Criteria 193, Phosgene, World Health Organisation, Geneva, 1997.

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Phosgene, SEG/SUM/4B (1991)

Cucinell, SA (1974): Review of the toxicity of long-term phosgene exposure, *Arch Environ Health* **28**, 272.

Franch, S and Htch, GE (1986): Pulmonary effects of inhaled phosgene in rats, *J Toxicol Environ Health* **19**, 413.

Selgrade MJK, Starnes DM, Illing JW, Daniels MJ and Graham JA (1989): effects of phosgene exposure on bacterial, viral and neoplastic lung disease susceptibility in mice, *Inhal Toxicol*, **1**, 243.

Diller WF (1985a): Pathogenesis of phosgene poisoning, *Toxicol Ind Health*, **1**, 7-15.

Cameron, GR, Courtice FC, & Foss GL (1942): Effect of exposing different animals to low concentration of phosgene (1:5 000 000 = 0,9 mg/m³) for 5 hours on five consecutive days. Second Report. In: First report on phosgene poisoning: chapter VII. Washington, DC, British Embassy Defense Staff (Porton Report No. 2349).

HTLM-päivitys 18.2.2002
Antti Zitting