

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA MEŽIK

DIPLOMSKA NALOGA

VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJ
LABORATORIJSKE BIOMEDICINE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA MEŽIK

**UGOTAVLJANJE VARNE UPORABE ORGANSKIH
TOPIL V OBRATIH LEK-a.**

**DETERMINING THE SAFE USE OF ORGANIC
SOLVENTS IN PLANTS OF THE PHARMACEUTICAL
COMPANY LEK**

DIPLOMSKA NALOGA
VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJ LABORATORIJSKE
BIOMEDICINE

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, pod mentorstvom prof.dr. Marije Sollner Dolenc, mag.farm. in somentorstvom dr. Ester Lovšin Barle.

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Joško Osredkar

Mentorica: prof. dr. Marija Sollner Dolenc

Somentorica: dr. Ester Lovšin Barle

Član diplomske komisije: asis. dr. Jurij Trontelj

Zahvala

Najlepša hvala mentorici in somentorici za pomoč, prijaznost in napotke pri pripravi diplomske naloge. Najlepša hvala tudi ge. Barbki Ulčakar, ge. Barbari Peče Breznik in g. Iztoku Pičninu.

Iskrena hvala Mariu za izjemno podporo, zaupanje, pomoč in razumevanje.

Hvala staršema za vse.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof.dr. Marije Sollner Dolenc in somentorstvom dr. Ester Lovšin Barle.

Ljubljana, januar 2012

Maja Mežik

KAZALO

POVZETEK	7
ABSTRACT	9
SEZNAM OKRAJŠAV	11
SEZNAM SLIK	13
SEZNAM PREGLEDNIC	14
SEZNAM ENAČB	14
1 UVOD	15
1.1 ORGANSKA TOPILA	15
1.2 ZAKON O KEMIKALIJAH	16
1.3 VARNA UPORABA TOPIL NA DELOVNEM MESTU	21
1.4 UREDBA REACH	24
1.4.1 REGISTRACIJA SNOVI	26
1.4.2 INSTITUCIJE, KI SKRBIJO ZA HARMONIZACIJO POSTOPKOV	
DOLOČANJA VARNOSTI KEMIKALIJ	27
ICH	27
OECD	28
ACGIH	28
EPA	29
NIOSH	29
IARC	30
1.5 VREDNOTENJE VARNE UPORABE TOPIL NA DELOVNEM MESTU	31
1.5.1 OCENA TVEGANJA	31
1.5.2 GLOBALNO POENOTEN SISTEM RAZVRŠČANJA IN	
OZNAČEVANJA NEVARNIH KEMIKALIJ	32
1.5.3 VARNOSTNI LISTI	36
1.5.4 PARAMETRI TOKSIČNOSTI IN DOLOČITEV VARNEGA	
ODMERKA	37
LETALNI ODMEREK (LD ₅₀)	37
NOAEL	37

LOAEL	38
AOEL	38
ADI	38
MEJNA VREDNOST (MV)	39
PDE	39
KRATKOTRAJNA VREDNOST (KTV)	40
TEHNIČNO DOSEGLJIVA KONCENTRACIJA (TDK)	40
BIOLOŠKA MEJNA VREDNOST (BMV)	41
2 NAMEN DELA	42
3 METODE IN MATERIALI	43
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	44
4.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV IN NEZGOD PRI ROKOVANJU Z ORGANSKIMI TOPILI V OBRATIH LEK-a	44
4.2 POROČILA O OCENAH TVEGANJA ZA POGOSTEJE UPORABLJENA ORGANSKA TOPILA V OBRATIH LEK-a	51
4.2.1 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA ETANOL	51
4.2.1.1 Fizikalne – kemijske lastnosti	51
4.2.1.2 Uporaba	51
4.2.1.3 Metabolizem pri človeku	52
4.2.1.4 Vpliv na okolje	53
4.2.1.5 Toksikološki podatki in ocena toksičnosti	53
4.2.1.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja	54
4.2.1.7 Zaščitni ukrepi	55
4.2.2 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA METANOL	56
4.2.2.1 Fizikalne – kemijske lastnosti	56
4.2.2.2 Uporaba	56
4.2.2.3 Metabolizem pri človeku	57
4.2.2.4 Vpliv na okolje	57
4.2.2.5 Toksični podatki in ocena toksičnosti	57
4.2.2.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja	59
4.2.2.7 Zaščitni ukrepi	60
4.2.3 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA BENZEN	60
4.2.3.1 Fizikalne – kemijske lastnosti	60

4.2.3.2	Uporaba	61
4.2.3.3	Metabolizem pri človeku	61
4.2.3.4	Vpliv na okolje	62
4.2.3.5	Toksični podatki in ocena toksičnosti	63
4.2.3.6	Izpostavljenost in opredelitev tveganja	64
4.2.3.7	Zaščitni ukrepi	65
4.2.4	POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA n-HEKSAN	65
4.2.4.1	Fizikalne – kemijske lastnosti	66
4.2.4.2	Uporaba	66
4.2.4.3	Metabolizem pri človeku	66
4.2.4.4	Vpliv na okolje	67
4.2.4.5	Toksični podatki in ocena toksičnosti	67
4.2.4.6	Izpostavljenost in opredelitev tveganja	69
4.2.4.7	Zaščitni ukrepi	70
4.2.5	POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA MTBE	70
4.2.5.1	Fizikalne – kemijske lastnosti	71
4.2.5.2	Uporaba	71
4.2.5.3	Metabolizem pri človeku	71
4.2.5.4	Vpliv na okolje	72
4.2.5.5	Toksični podatki in ocena toksičnosti	72
4.2.5.6	Izpostavljenost in opredelitev tveganja	74
4.2.5.7	Zaščitni ukrepi	75
4.2.6	POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA METILEN KLORID	75
4.2.6.1	Fizikalne – kemijske lastnosti	75
4.2.6.2	Uporaba	76
4.2.6.3	Metabolizem pri človeku	76
4.2.6.4	Vpliv na okolje	77
4.2.6.5	Toksični podatki in ocena toksičnosti	77
4.2.6.6	Izpostavljenost in opredelitev tveganja	78
4.2.6.7	Zaščitni ukrepi	79
4.3	PREGLED NAJBOLJ IN NAJMANJ VARNEGA ORGANSKEGA TOPILA V OBRATIH LEK-a	80
5	SKLEPI	83
6	LITERATURA	85

POVZETEK

Vsak dan prihajamo v stik z različnimi vrstami nevarnih snovi, katerih lastnosti vse premalo poznamo. Zaradi naglega tehnološkega razvoja v mnogih vejah industrije hitro narašča število snovi, ki so nevarne za ljudi in okolico. S tem se večja možnost in pogostost nezgod za osebe, ki se nahajajo v bližini ali s snovjo delajo. Snov je obravnavana kot nevarna vse dotlej, dokler se ne dokaže, da ni nevarna.

V diplomski nalogi smo želeli ugotoviti načine za varno uporabo topil na delovnem mestu ter ugotoviti kateri postopki in zakonodaje nam pokažejo, ali je uporaba topil na delovnem mestu varna ali ne.

Ugotovili smo, da je za varno uporabo topil potrebno veliko več kot samo ustrezna zaščitna oprema ter individualna previdnost in zbranost pri delu s kemikalijami. Za zaščito zdravja delavcev pri delu je povezanih veliko zakonodaj in inštitucij, ki predpisujejo, kako je potrebno rokovati s kemikalijami. Tako je kemijska politika v Evropski uniji urejena z uredbo Registracije, evalvacije in avtorizacije kemikalij (REACH). Kemijsko politiko in preizkušanje kemikalij v svetu pa skušajo harmonizirati in izvajati naslednje inštitucije; Evropska agencija za kemikalije (ECHA), Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (ICH), Mednarodna medvladna organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD), ameriška konferenca vladnih industrijskih higienikov (ACGIH), Agencija za varstvo okolja (EPA), Nacionalni inštitut za varnost in zdravje (NIOSH) in Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC).

Za oceno varnosti uporabe organskih topil in drugih kemikalij na delovnem mestu so pomembni parametri toksičnosti, kot so letalni odmerek, najvišji preizkušen odmerek snovi brez opaznih neželenih učinkov (NOAEL), najnižja koncentracija snovi, ki povzroči neželene učinke (LOAEL), sprejemljiva raven izpostavljenosti (AOEL), sprejemljiv dnevni vnos (ADI), dovoljena dnevna izpostavljenost (PDE), mejna vrednost izpostavitve, kratkotrajna vrednost izpostavitve, biološka mejna vrednost izpostavitve ter tehnično dosegljiva koncentracija. Kako varna je uporaba, lahko predvidimo z oceno tveganja; takojšnjo informacijo pa nam dajejo varnostni listi, P in H stavki ter oznake na sami embalaži uporabljene kemikalije.

Ker nas je zanimala varna uporaba topil v delovnih procesih v tovarni Lek, smo v poročilih o oceni tveganja predstavili toksikološki profil šestih njihovih najpogosteje uporabljenih organskih topil in opisali načine, s katerimi se zaščitimo pri rokovanju z njimi.

Na osnovi zbranih literaturnih podatkov smo ugotovili, da je izmed preučevanih organskih topil najbolj nevaren benzen, najmanj nevaren pa etanol, ker ima višjo vrednost letalnega odmerka, poleg tega pa ima manjšo toksičnost kot benzen.

Iz pridobljenih podatkov o nesrečah na delovnem mestu v farmacevtski tovarni Lek, smo ugotovili, da od leta 2008 ter do julija 2011 ne beležijo nesreč povezanih z organskimi topili. Večinoma beležijo mehanske poškodbe, poškodbe materiala, vedno manj pa poškodbe v delovnem procesu s kemikalijami. Leta 2008 in 2009 je bilo skupno zabeleženih 27 nesreč na delovnem mestu, v letu 2010 pa je bilo le-teh 16. V lanskem prvem polletju so bile evidentirane 4 nesreče na delovnem mestu. Iz podatkov, ki smo jih pridobili iz obratov Leka, smo ugotovili, da se nesreče z različnimi kemikalijami štejejo v kategorijo akutna/biološka izpostavitve, zato natančnih in konkretnjših podatkov o vplivu organskih topil nimamo. Ker je pogostejša in bolj problematična večkratna dolgotrajna izpostavljenost nizkim koncentracijam toksičnim topilom, bi bila zanimiva statistika, ali je pri zaposlenih, ki imajo kakršenkoli opredek z organskimi topili, povečana verjetnost za nastanek težav z dihalni, rakom, reproduktivno toksičnostjo itn. Za to bi bilo potrebno natančneje spremljanje neželenih učinkov na delovnem mestu pri rokovanju z organskimi topili.

ABSTRACT

People come in contact with different sorts of dangerous substances every day, but are not acquainted with their characteristics well enough. In many branches of the modern industry the number of substances dangerous for the people and the environment is increasing quickly, due to the hasty technological development. This also increases the possibility and frequency of accidents happening to the people who are working with this dangerous substance or are situated in its surroundings. The substance is considered dangerous until proven safe.

The aim of this thesis is to find out the ways of the safe use of solvents in the workplace and to establish which procedures and legislations indicate whether the use of solvents in the workplace is safe or not.

It has been established that for the safe use of solvents it takes much more than just an appropriate protective equipment, individual precaution and concentration while working with chemicals. There are many legislations and institutions concerned with health protection of the workers in their workplace which regulate how to handle chemicals properly. In the European Union, the policy of the chemicals industry is managed by the regulation of Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals substances (REACH). Worldwide, this policy and the testing of chemicals are carried out by the following institutions: European Chemicals Agency (ECHA), International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Resgistration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Environmental Protection Agency (EPA), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) and International Agency for Research on Cancer (IARC).

For the evaluation of the safe use of organic solvents and other chemicals in the workplace the following parameters of toxicity are important: lethal dose, no-observed adverse effect level (NOAEL), lowest-observed adverse effect level (LOAEL), acceptable operator exposure levels (AOEL), acceptable daily intake (ADI), permitted daily exposure (PDE), the occupational exposure limits, the short-term level of exposure, the biological exposure limits and the technically achievable concentration. With the risk evaluation it can be anticipated how safe the use is; but one can get immediate information from the safety certificates, H and P statements, and from the labels on the packages of used chemicals.

Since my main interest was the safe use of solvents in working operations of the company Lek, I introduced in the reports on the risk evaluation the toxicological profile of six of their most frequently used organic solvents and described the ways of protecting oneself when handling with them.

On the basis of all the information gathered from the various sources it has been established that out of all organic solvents that have been studied, benzene is the most dangerous one, while ethanol is the least dangerous, because it has a higher value of lethal dose than benzene. The gathered information about the accidents in the workplace in the pharmaceutical company Lek has shown that in the time from 2008 until July 2011 there are no records of accidents connected with organic solvents. Mostly there are records of mechanical injuries and damages of the materials, but there are less and less injuries arising from operations with chemicals. In 2008 and 2009 there were records of 27 accidents in the workplace, but in 2010 this number dropped to 16. In the first half of this year there were only 4 accidents of this kind. The information gathered from plants of the factory Lek has shown that the accidents with various chemicals belong to the category of acute/biological exposure; this is why there are no accurate and concrete data about the influence of organic solvents. In order to gain such information, a more precise control of the unwanted effects of the handling with organic solvents in the workplace would be needed.

SEZNAM OKRAJŠAV

ACGIH	Ameriška konferenca vladnih industrijskih higienikov (ang.: American Conference of Governmental Industrial Hygienists).
ADI	Sprejemljiv dnevni vnos (ang.: Acceptable Daily Intake).
CAS	Povzetki o kemikalijah (ang.: Chemicals Abstracts Service).
CLP	Razvrščanje, označevanje in pakiranje snovi in zmesi (ang.: Classification, Labelling and Packing of substances and mixtures).
CŽS	Centralni živčni sistem
CYP	Citokromi P ₄₅₀
DLP	Dobra laboratorijska praksa
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksid
DNA	Deoksiribonukleinska kislina
ECHA	Evropska agencija za kemikalije (ang.: European Chemicals Agency).
EPA	Agencija za zaščito okolja (ang.: Environmental Protection Agency).
EU	Evropska unija (ang.: European Union).
GHS	Globalni harmonizirani sistem klasifikacije in označevanja kemikalij (ang.: Globally Harmonised System of Classification and Labelling on Chemicals).
IARC	Mednarodna agencija za raziskave raka (ang.: International Agency for Research on Cancer).
ICH	Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini. (ang.: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

LD₅₀	50% letalna doza
LTIR	Indeks pogostosti delovnih nezgod (ang.: Lost time injury and illness rate).
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil eter
MV	Mejna vrednost
NIOSH	Nacionalni inštitut za zdravje in varnost pri delu (ang.: Occupational Safety and Health).
OECD	Organizacija za ekonomsko sodelovanje in razvoj (ang.: Organisation for Economic Co-operation and development).
EU-OSHA	Ameriška agencija za zdravje in varnost pri delu (ang.: European Agency for Safety and Health at Work).
PBT	Obstojne, biokumulativne, toksične kemikalije (ang.: Persistent, Bioaccumulative, Toxic chemicals).
PDE	Največji sprejemljiv vnos dnevno (ang.: Permitted Daily Exposure).
REACH	Sistem registracije, evalvacije in avtorizacije kemikalij (ang.: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances).
RFD	Referenčni odmerek
SVHC	Snovi, ki vzbujajo zelo veliko zaskrbljenost (ang.: substance of very high concern).
TBA	<i>tert</i> -butil alkohol
TDI	Dopusten dnevni vnos (ang.: Tolerable Daily Intake)
TRCR	Indeks pogostosti vseh delovnih nezgod (ang.: total recordable case rate).
vPvB	Zelo obstojne, zelo biokumulativne kemikalije (ang.: very Persistent, very Bioaccumulative chemicals).
ZDA	Združene države Amerike

SEZNAM SLIK

- Slika 1** Logotip Uredbe REACH
- Slika 2** Logotip Mednarodne konference ICH
- Slika 3** Logotip Mednarodne medvladne organizacije OECD
- Slika 4** Logotip ameriške konference ACGIH
- Slika 5** Logotip agencije EPA
- Slika 6** Logotip Nacionalnega inštituta NIOSH
- Slika 7** Logotip Mednarodne agencije IARC
- Slika 8** Petstopenjski pristop k oceni tveganja
- Slika 9** Eksplozivno (GHS 01)
- Slika 10** Vnetljivo (GHS 02)
- Slika 11** Oksidativno (GHS 03)
- Slika 12** Plini pod tlakom (GHS 04)
- Slika 13** Jedko (GHS 05)
- Slika 14** Strupeno (GHS 06)
- Slika 15** Škodljivo, dražljivo (GHS 07)
- Slika 16** Zdravju škodljivo (GHS 08)
- Slika 17** Okolju nevarno (GHS 09)
- Slika 18** Prikaz odvisnosti učinka od odmerka
- Slika 19** Prikaz odvisnosti odgovora (%) od odmerka (mg). Prikaz točk za NOAEL in LOAEL.
- Slika 20** Odstotni delež vzrokov nezgod Lekovih zaposlenih v letu 2008
- Slika 21** Odstotni delež vzrokov nezgod Lekovih zaposlenih v letu 2010
- Slika 22** Grafična predstavitev LTIR in TRCR v farmacevtskih obratih Lek v Ljubljani in njenih podružnicah po Sloveniji
- Slika 23** Poročilo skupine Novartis, katere član je tudi Lek, o vrednostih LTIR od leta 2006 do 2010
- Slika 24** Kemijska struktura etanola
- Slika 25** Shema metabolizma etanola pri človeku
- Slika 26** Kemijska struktura metanola
- Slika 27** Shema metabolizma metanola pri človeku
- Slika 28** Kemijska struktura benzena
- Slika 29** Shema metabolizma benzena pri človeku

- Slika 30** Kemijska struktura n-heksana
Slika 31 Shema metabolizma n-heksana pri človeku
Slika 32 Kemijska struktura MTBE
Slika 33 Shema metabolizma MTBE pri človeku
Slika 34 Kemijska struktura metilen klorida
Slika 35 Shema metabolizma metilen klorida pri človeku

SEZNAM PREGLEDNIC

- Preglednica I** Razvrstitev snovi v kategorije po IARC vrednotenju
Preglednica II Seznam nekaterih hlapnih organskih spojin z MV in vrednostmi KTV
Preglednica III Nezgode Lekovih zaposlenih od leta 2008 do julija 2011
Preglednica IV Nezgode z bolniškim staležem (BS) / odsotnost > 1 dan
Preglednica V Fizikalne lastnosti etanola
Preglednica VI Primerjava v delovanju metanola in etanola na človeški organizem
Preglednica VII Fizikalne lastnosti metanola
Preglednica VIII Fizikalne lastnosti benzena
Preglednica IX Fizikalne lastnosti n-heksana
Preglednica X Fizikalne lastnosti MTBE
Preglednica XI Fizikalne lastnosti metilen klorida
Preglednica XII Pogostost uporabe, MV ter LD₅₀ pogosteje uporabljenih topil v obratih Lek-a
Preglednica XIII Učinki uporabljenih organskih topil na človeško telo
Preglednica XIV Učinki najpogosteje uporabljenih organskih topil v obratih Lek-a

SEZNAM ENAČB

- Enačba 1** Matematični izraz za določitev ADI
Enačba 2 Matematični izraz za določitev mejne vrednosti
Enačba 3 Matematični izraz za izračun PDE s pomočjo NOAEL
Enačba 4 Matematični izraz za izračun LTIR
Enačba 5 Matematični izraz za izračun TRCR

1 UVOD

Organska topila se veliko uporabljajo v industriji v različnih proizvodno-tehnoloških procesih. Pogosteje smo izpostavljeni mešanici topil kot pa enemu samemu topilu. Za primera si zamislimo posameznika, ki se ustavi na bencinskem servisu, kjer v svoj avto natoči gorivo, ki vsebuje v manjših količinah tudi benzen in toluen ali pa doma popije kozarec vode, ki lahko vsebuje sledove kloroforma, trikloroetilena ali ostalih organskih topil. Opisana primera nam dasta vedeti, da smo organskim topilom v nizkih koncentracijah izpostavljeni vsi. Organska topila imajo široko uporabo in jih pogosto uporabljamo v različnih vejah industrije, bioloških laboratorijih, domačem okolju ipd.

1.1 ORGANSKA TOPILA

Organska topila so skupina ogljikovodikov in njihovih derivatov, katerih skupna lastnost je, da topijo organske spojine. Druži jih skupna struktura (vsaj en ogljikov atom in en atom vodika), nizka molekulska teža, ustrezna lipofilnost, ki jim omogoča tudi prehajanje preko kože in hlapnost (so sorazmerno hlapljive snovi) (1).

Organska topila so kemični razred spojin, ki predstavljajo veliko in raznoliko skupino industrijsko pomembnih kemičnih spojin. Po fizikalno-kemijskih lastnostih jih delimo na:

- nasičena alifatska topila (C_nH_{2n+2})

So najmanj potencialno toksična topila ob akutni izpostavitvi. Hlapi teh topil so pri visokih koncentracijah rahlo dražilni za sluznice.

- nenasičena alifatska topila (C_nH_{2n})

So nizko vnetljiva topila in praviloma slabo hlapna, zaradi lipofilnosti pa se dobro absorbirajo.

- aromatska topila

So najbolj lipofilna in najmanj toksična topila. Povzročajo večje draženje tkiv.

- halogenirani ogljikovodiki

So zelo topni v maščobah, kopičijo se v maščobnem tkivu. Topila imajo pozne toksične učinke na posamezne organske sisteme, predvsem jetra, ledvice in krvotvorne organe.

- ketoni, estri, etri

- alkoholi

So najmanj lipofilna topila, so pa zato najbolj toksična. So dobro topna v vodi ter maščobah, kar pomeni dobro absorbcijo (1).

Organska topila pa se delijo tudi na *lahko hlapna topila*, kamor sodijo diklorometan, kloroform, tetraklorometan, benzen, aceton, n-heksan, estri, etri, in *težko hlapna topila*, to so toluen, ksilen, triklorometan, glikoli (2).

Organska topila se uporabljajo v kemični industriji, kozmetiki, kot gorivo, čistila ali kot topilo za lake in barve. So tudi sestavni del pesticidov. Pogosto so mešanica več ogljikovodikov. Organska topila so koristna, ker lahko raztopijo olja, maščobe, smole, gumo in plastiko (2).

Organska topila so nastala v drugi polovici 19. stoletja v industriji premoga in katrana. Takrat so jih pričeli tudi uporabljati. Njihova uporaba je zelo široka in raznolika (3).

1.2 ZAKON O KEMIKALIJAH

Pomembno je, da delavci zaposleni v raznih laboratorijih, v katerih se uporabljajo najrazličnejše kemikalije, od manj nevarnih pa vse do zelo nevarnih oz. strupenih, vedo kakšni zakoni, pravice ter dolžnosti obstajajo pri uporabi, rokovanju s kemikalijami na delovnem mestu. Vse te podatke pridobijo v Zakonodaji o kemikalijah, ostalih pravilnikih in varnostnih listih. Slednji so dokumenti, ki vsebujejo varnostne podatke o določeni snovi oziroma kemikaliji. Podajajo podatke o snovi, nevarnih lastnostih, ukrepih ob požaru, nevarnostih za zdravje, skladiščenju in ravnanju s snovjo. Predstavlja pomembne informacije za osebje, ki prihajajo v stik s snovjo. Varnostni list primarno ni namenjen za splošne uporabnike, temveč za osebje, ki na delovnem mestu prihajajo v stik s snovjo (4).

Poglavitni pomen ima tudi dobra laboratorijska praksa (DLP), ki se nanaša na sistem kakovosti upravljanja kontrole za raziskovalne laboratorije in organizacije, poskuša zagotoviti enotnost, doslednost, zanesljivost, ponovljivost, kakovost in celovitost kemijskih varnosti in učinkovitosti testov. DLP vključuje sklop načel, v katerih se načrtujejo, izvajajo, spremljajo, zapisujejo, arhivirajo študije in se o njih tudi poroča. DLP je tudi eden izmed načinov dokazovanja verodostojnosti laboratorijskih rezultatov pri nas in je razširjena predvsem na področju farmacevtske industrije (5).

V skladu z Zakonodajo o kemikalijah morajo delodajalci v EU svoje delavce zavarovati pred škodljivimi učinki nevarnih snovi na delovnem mestu. Delodajalci morajo izvajati ocene tveganja in ravnati v skladu z njimi. Zakonodaja ureja tudi opredelitev in označitev na tisoče različnih snovi, ki so registrirane na trgu EU (ki je urejena z GHS zakonodajo) (6).

Najpomembnejši zakonski deli evropske zakonodaje na tem področju so predpisi o varovanju delavcev pred tveganji, povezanimi s kemičnimi dejavniki, rakotvornimi (vključno z azbestom in lesnim prahom) in mutagenimi snovmi ter biološkimi dejavniki. Evropska zakonodaja vzpostavlja hierarhijo ukrepov, ki jih morajo delodajalci izvesti za obvladovanje tveganj, ki jih za delavce predstavljajo nevarne snovi. Na vrhu te hierarhije nadzornih ukrepov sta opuščanje in nadomeščanje nevarnih snovi.

Kadar je mogoče, bi bilo treba uporabo nevarne snovi opustiti na podlagi spremembe postopka ali proizvoda, v katerem se snov uporablja. Če opustitev ni mogoča, bi bilo treba nevarno snov nadomestiti s snovjo, ki ni nevarna ali je manj nevarna. Kadar tveganj za delavce ne moremo preprečiti, je treba uporabiti nadzorne ukrepe za odpravo ali zmanjšanje ogroženosti zdravja delavcev. Strožji ukrepi veljajo predvsem za nekatere snovi in postopke, kot so rakotvorne in mutagene snovi (6).

Za številne kemikalije so v Zakonodaji vzpostavljene tudi zahteve o razvrščanju in označevanju kemikalij, ki omogočajo, da se uporabniki lahko seznanijo s snovmi, s katerimi se rokujejo. Zakonodaja EU zahteva zagotavljanje jasnih in standardiziranih varnostnih oznak, oznak za tveganje in varnostnih listov (priskrbeti jih morajo proizvajalci ali dobavitelji kemikalij, vsebovati pa morajo informacije o lastnostih snovi, nevarnostih, povezanih z njimi, navodila za shranjevanje in ravnanje s snovmi, zaščitne ukrepe itd.) (6).

Pomembni členi iz Zakonodaje o kemikalijah, ki so pomembni za delavce zaposlene v farmacevtski industriji, so:

1. člen: »Zakonodaja o kemikalijah ima nalogo, da ureja promet s kemikalijami, določa ukrepe za varovanje zdravja ljudi in okolja pred škodljivimi učinki kemikalij in predpisuje obveznosti in postopke, ki jih morajo izpolnjevati pravne in fizične osebe, ki v Republiki Sloveniji proizvajajo kemikalije ter z njimi upravljajo.« (7).

5.člen: »Pravne in fizične osebe, ki izpolnjujejo pogoje po tem zakonu za proizvodnjo ali opravljanje prometa s kemikalijami in vsi, ki jih uporabljajo ali z njimi ravnajo, morajo zagotavljati kemijsko varnost.« (7).

6. člen: »Vsi uporabniki nevarnih kemikalij morajo biti ob nabavi kemikalije opozorjeni na nevarne lastnosti kemikalije, na njihovo zahtevo pa jim morajo biti na voljo ustrezna pojasnila

o pravilni uporabi kemikalije, ukrepih za varovanje zdravja in okolja, ter o ravnanju z njihovimi ostanki.« (7).

7. člen: »Ne glede na določbe 6.člena morajo vsi uporabniki zagotoviti, da pri uporabi in ravnanju z nevarnimi kemikalijami ne ogrožajo svojega in življenja drugih ter ne povzročajo škodljivih učinkov za človeka in okolje.« (7).

9. člen: »Snov se lahko daje v promet samo v tisti fizikalno-kemični obliki in sestavi ter za namene, za katere je bila prijavljena. V primeru kakršne koli spremembe in v primeru novih znanstvenih spoznanj v zvezi z nevarnostjo prijavljene snovi, mora prijavitelj obvestiti organ, pristojen za kemikalije, in predložiti dodatno dokumentacijo.« (7).

23. člen: »V postopku ocenjevanja kemikalij se na podlagi podatkov, ki jih v skladu s tem zakonom predloži predlagatelj, ter na podlagi najnovejših potrjenih znanstvenih spoznanj ugotovijo nevarne lastnosti ter obnašanje snovi v okolju, oceni izpostavljenost ljudi in okolja, ter po potrebi izdelava ocena tveganja, ki ga kemikalija predstavlja za zdravje ljudi in okolje.«

»V primerih, ko ocena kemikalije pokaže, da kemikalija v svojem življenjskem krogu povzroča povečano tveganje za zdravje ljudi ali okolje, se izvedejo ukrepi v skladu s tem zakonom, s katerimi se škodljivi učinki in tveganje zmanjšajo ali omejijo na sprejemljivo raven.« (7).

26. člen: »Razvrstitev nevarnih snovi se izvede:

a) na podlagi veljavnega EU seznama že uvrščenih nevarnih snovi, če je snov že razvrščena v ta seznam.

V primerih, ko snov še ni razvrščena v seznam iz prejšnje točke:

b) na podlagi rezultatov preskušanj lastnosti snovi v skladu z določbami tega zakona ali

c) na podlagi poizvedb o že obstoječih podatkih.

Razvrstitev nevarnega pripravka se izvede:

a) na podlagi predpisane računske metode ali

b) na podlagi neposrednih eksperimentalnih določanj toksikoloških lastnosti pripravka po predpisanih postopkih in merilih ali

c) na podlagi poizvedb o že obstoječih informacijah o lastnostih snovi, ki jih pripravke vsebuje.« (7).

27. člen: »Embalaža, v kateri se nevarna kemikalija daje v promet, mora ustrezati nevarnim lastnostim kemikalije in predvidenemu namenu in načinu njene uporabe. Določene kemikalije

morajo biti označene tako, da omogočajo razpoznavanje nevarnosti tudi osebam s posebnimi potrebami in opremljene s posebnimi zapirali, ki onemogočajo odpiranje otrokom. Ustreznost embalaže preverjajo laboratoriji, ki izpolnjujejo pogoje glede opreme, usposobljenosti in zagotavljanja kakovosti. Nevarne kemikalije morajo biti opremljene z napisi v slovenskem jeziku.« (7).

30. člen: »Za izvajanje potrebnih ukrepov za varovanje zdravja ljudi in okolja mora pravna ali fizična oseba, ki kot proizvajalec ali uvoznik daje v promet kemikalijo, zagotoviti varnostni list v skladu s tem zakonom in predpisom, izdanim na njegovi podlagi in ga posredovati organu, pristojnemu za kemikalije.« (7).

42. člen: »Pravne in fizične osebe, ki proizvajajo ali dajejo v promet nevarne kemikalije morajo zagotoviti pogoje, ki preprečujejo ali zmanjšujejo nevarnost za človeka in okolje ter zagotavljajo zamenjavo nevarnih kemikalij z manj nevarnimi nadomestili.« (7).

»Delavci, ki ravnajo z nevarnimi kemikalijami, morajo biti za varno delo z njimi ustrezno usposobljeni.« (7).

»Pravne in fizične osebe so v skladu s predpisi dolžne skrbeti za stalno usposobljenost delavcev, ki ravnajo z nevarnimi kemikalijami. Vsebino programov usposabljanja za posamezna področja kemikalij, o načinu usposabljanja, in opravljanju preizkusa znanja delavcev glede na vrsto del, ki jih opravljajo ter o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati pravne in fizične osebe, ki izvajajo usposabljanje, predpiše minister, pristojen za delo, v soglasju z ministrom, pristojnim za zdravje in ministrom, pristojnim za zaščito in reševanje ter ministrom, pristojnim za okolje.« (7).

49. člen: »Če kemikalije, njihove sestavine ali razgradnji produkti neugodno vplivajo na zdravje ljudi ali okolje, ne glede na to, ali so zaradi teh učinkov razvrščene kot nevarne ali ne, lahko minister določi pogoje, pod katerimi je take kemikalije in proizvode, ki jih vsebujejo, dovoljeno dajati v promet ali jih uporabljati.« (7).

51.a člen: »Za spremljanje ukrepov se izvaja redno spremljanje prometa in uporabe kemikalij ter spremljanje njihovih razgradnih produktov in sledi v okolju in živih organizmih. Monitoring koordinira organ, pristojen za kemikalije, izvajajo pa ga zdravstveni in drugi javni zavodi na podlagi letnega programa in načrta, ki ga pripravijo v soglasju z ministrom.« (7).

52. člen: »Neklinični preskusi snovi ali pripravkov, katerih rezultati omogočajo ocenjevanje njihovih morebitnih nevarnosti za ljudi in okolje in se uporabljajo v postopkih za dajanje v promet in uporabo, v registracijskih, prijavnih ali sporočilnih postopkih, se opravljajo v skladu z načeli DLP.« (7).

Kemikalij ne bomo našli le v označenih stekleničkah, so tudi v milih, barvah, pohištvu, avtomobilih in drugje. Vsakič, ko kemikalija prispe na trg, se začne tudi njena pot, po kateri sčasoma preide v okolje. Veliko kemikalij pride v naše telo z zaužitjem, vdihavanjem ali prehajanjem skozi kožo, pri čemer se jih telo ne more vedno enostavno znebiti. Zato moramo pridobiti čimveč znanja, informacij o nevarnih kemikalijah v okolju in izdelkih, ki nas obkrožajo.

Preko televizijskih sprejemnikov sem zasledila, da so po podatkih Eurostata v EU, vzrok za skoraj 5.700 nesreč na delovnem mestu v EU na leto lahko tudi kemikalije. Zato upoštevajmo navodila in zakone za varno delo s kemikalijami, dosledno uporabo predpisane varovalne opreme in kar je najpomembnejše, nenehno izobraževanje.

Vsaka napačna uporaba kemikalij ima lahko resne posledice na naše zdravje in okolje, zato moramo zmanjšati količino kemikalij in jih uporabljati previdno in odgovorno.

1.3 VARNA UPORABA TOPIL NA DELOVNEM MESTU

Nevarne snovi, kamor spadajo vse tekočine, plini ali trdne snovi, ki predstavljajo tveganje za varnost in zdravje delavcev, je mogoče najti na skoraj vseh delovnih mestih. Po Evropi pride na milijone delavcev v stik s kemičnimi in biološkimi dejavniki, ki ogrožajo njihovo varnost in zdravje.

Glede na nedavno raziskavo 19 % delavcev v EU poroča, da so najmanj četrtno svojega delovnega časa izpostavljeni strupenim hlapom, medtem ko mora 15 % delavcev v okviru svojega vsakdanjega dela ravnati z nevarnimi snovmi (6).

Mnogo kemičnih snovi, katerim so delavci izpostavljeni pri opravljanju njihovega vsakodnevnega dela, lahko pri nepravilni uporabi in pri neupoštevanju vseh varnostnih ukrepov povzroči negativne učinke na zdravje. Kakšni so negativni učinki kemičnih snovi na zdravje, je odvisno od količine kemičnih snovi, kako pogosto in na kakšen način je posameznik izpostavljen določeni kemični snovi.

Še posebno visokemu tveganju zaradi izpostavljenosti kemičnim snovem pri delu so po podatkih EU-OSHA oziroma European Agency for Safety and Health at Work (Evropske agencije za zdravje in varnost na delovnem mestu) izpostavljeni delavci v naslednjih dejavnostih: proizvodnja kemikalij, kemičnih izdelkov in umetnih vlaken, proizvodnja koksa, naftnih derivatov in jedrskega goriva, proizvodnja izdelkov iz gume in plastičnih mas ter v kmetijstvu. V teh dejavnostih je ponavadi največ poškodb pri delu, ki jih povzročajo kemične snovi.

Če se tveganja, ki izvirajo iz uporabe nevarnih snovi, ustrezno ne obvladajo, je lahko zdravje delavcev prizadeto na različne načine, vplivi pa segajo od draženja oči in kože do astme, reproduktivnih težav in prirojjenih napak ter raka. Ti so lahko posledica enkratne kratke izpostavljenosti ali večkratne izpostavljenosti in dolgotrajnega kopičenja snovi v telesu (6).

Mejne vrednosti za poklicno izpostavljenost pomagajo nadzorovati izpostavljenost nevarnim snovem na delovnem mestu z določitvijo najvišje varne koncentracije snovi (v zraku). Povprečno trajanje izpostavljenosti na seznamih mejnih vrednosti poklicne izpostavljenosti je običajno osem ur na dan (pogosto temu rečemo časovno tehtano povprečje v osemurnem intervalu). Mejne vrednosti za poklicno izpostavljenost običajno temeljijo na predpostavki, da

je delavec snovi izpostavljen vse obdobje svojega poklicnega življenja, ki traja 40 let in obsega 200 delovnih dni na leto. Mejne vrednosti za poklicno izpostavljenost so določene za celotno EU, toda vsaka država članica določi svoje nacionalne vrednosti, ki so pogosto strožje kot zakonodaja EU. Delavcem morajo biti zagotovljene informacije o tveganjih, povezanih z nevarnimi snovmi, pa tudi usposabljanje o varni uporabi teh snovi (8).

Nasveti za delavce na delovnem mestu

Da bi poskrbeli za varnost delavcev v zvezi z nevarnimi snovmi, jih je potrebno redno obveščati o:

- ugotovitvah ocen tveganja;
- tveganjih, katerim so izpostavljeni;
- posledicah izpostavljenosti;
- tem, kaj morajo storiti, da poskrbijo za svojo varnost in varnost drugih;
- tem, kako preverjati in opaziti morebitne nepravilnosti;
- tem, komu morajo sporočiti kakršne koli težave;
- rezultatih spremljanja izpostavljenosti ali nadzоровanja zdravja;
- preventivnih ukrepov, ki jih je treba upoštevati ob vzdrževalnih delih;
- ukrepov prve pomoči in postopkih v sili (8).

Statistika o varnosti in zdravju na delovnem mestu

Čeprav statistični podatki ne povedo vsega, so ključni del vsake analize vprašanj varnosti in zdravja. Razkrivajo na primer naslednja neprijetna dejstva:

- po podatkih Eurostata v Evropski uniji za posledicami nesreč pri delu vsako leto umre 5.720 ljudi.
- poleg tega Mednarodna organizacija dela ocenjuje, da zaradi poklicnih bolezni v EU vsako leto umre 159.500 delavcev.

Na podlagi obeh podatkov lahko sklepamo, da v EU vsake tri minute in pol nekdo umre zaradi vzrokov, povezanih z delom. Evropska agencija za varnost in zdravje pri delu zbira statistične podatke o varnosti in zdravju pri delu in raziskave z vsega sveta. Statistična poročila pokrivajo področja, kot so nezgode pri delu, demografska gibanja in bolezni, povezane z delom. Poročila, ki jih pripravijo, analizirajo vire podatkov na nacionalni ravni in ravni EU, ter opisujejo, kaj pomenijo te številke za varnost in zdravje pri delu (9).

Za varnost pri delu tudi zelo dobro pripomorejo organizacijski in tehnični varnostni ukrepi.

Med organizacijske ukrepe prištevamo (10):

- **Zmanjševanje števila delavcev:** Delo mora biti organizirano tako, da je število delavcev, ki so izpostavljeni ali so lahko izpostavljeni nevarnim kemičnim snovem, čim manjše. Izogniti se je potrebno nepotrebemu izpostavljanju delavcev, kar je možno npr. tako, da se nevarni delovni postopki izvajajo, ko je na delu najmanj delavcev in da določeno nevarno delo opravlja najmanjše možno število delavcev, ki so potrebni za nemoten potek dela.
- **Zmanjšanje količin in zalog kemičnih snovi:** Količina nevarnih kemičnih snovi na delovnem mestu mora biti čim manjša, torej le tolikšna, kot je potrebna za nemoteno opravljanje dela. Zaloge kemičnih snovi morajo biti shranjene v ustreznih skladiščih in ne nakopičene na delovnih mestih.
- **Zmanjševanje trajanja in intenzitete izpostavljenosti:** Delavci naj bodo nevarnim kemičnim snovem izpostavljeni čim krajši čas, intenziteta izpostavljenosti pa mora biti čim krajša.
- **Higienski ukrepi:** Za vsako delovno mesto se naj uvedejo in izvajajo primerni higienski ukrepi, kot so npr. čiščenje nastalega prahu, odstranjevanje odpadkov, čiščenje delovnih površin, čiščenje sten ipd.
- **Delovna oprema:** Pri načrtovanju investicij in posodabljanju delovne opreme mora biti glavno vodilo večja varnost delavcev. Za vsako delovno mesto mora biti zagotovljena primerna delovna oprema, ki omogoča varno delo, in postopki vzdrževanja, ki zagotavljajo varnost in zdravje delavcev pri delu.
- **Vzdrževanje delovne opreme:** Zagotovljeno mora biti redno vzdrževanje delovne opreme in nadzorovanje pravilnega delovanja vseh delov opreme.
- **Varni delovni postopki:** Delovni postopki in procesi naj bodo že načrtovani tako, da bo tveganje za delavce čim manjše. Uporabljati je treba čim bolj varne delovne postopke.
- **Varno skladiščenje in odstranjevanje odpadkov:** V podjetju mora biti organiziran sistem varnega skladiščenja nevarnih kemičnih snovi, sistem varnega ravnanja z odpadki in zagotovljeni ukrepi za varen prevoz nevarnih kemičnih snovi znotraj podjetja. Pri uporabi kemičnih snovi je treba zagotoviti varno ravnanje z njimi v vseh fazah od prihoda kemične snovi v podjetje, do skladiščenja, transporta, uporabe in

odlaganja ter uničevanja odpadkov. Poskrbljeno mora biti tudi za zbiranje, označevanje in odstranjevanje nevarnih odpadkov v skladu z veljavnimi predpisi.

- **Reden nadzor:** Zelo pomembno je tudi redno nadziranje in preverjanje izvajanja prej naštetih organizacijskih ukrepov in dejavnosti, ki so usmerjene v zmanjševanje tveganja za delavce.

Tehnični varnostni ukrepi po prednostnem vrstnem redu pa so (10):

- 1) **Zamenjava kemične snovi:** Varnostni ukrep z najvišjo prednostjo pred vsemi drugimi je nadomestitev nevarne kemične snovi in/ali procesa s kemično snovjo in/ali procesom, ki ni nevaren ali je manj nevaren, če je to tehnično možno. Uporabi nevarne kemične snovi se da izogniti.
- 2) **Omejitev nevarnosti:** Nevarnost se lahko omeji z uvedbo zaprtega procesa ali ločevanjem nevarnega procesa od ostalih procesov. Izpostavljenost delavcev nevarnim kemičnim snovem se lahko prepreči z uvedbo zaprtega sistema tistega dela tehnologije ali delovnega postopka, pri katerem se sproščajo v zrak nevarne kemične snovi, ki jih delavec lahko vdihne. (npr. zaprt sistem pretakanja nevarne snovi, cevovod za transport topil ipd.).
- 3) **Lokalno prezračevanje:** Kadar tehnologije ali delovnih postopkov ni mogoče izvesti oziroma organizirati tako, da ne pride do sproščanja hlapov ali aerosolov nevarnih kemičnih snovi v zrak na delovnem mestu, mora biti na viru sproščanja teh snovi v zrak nameščena učinkovita naprava za lokalno odsesavanje. Z napravo za lokalno odsesavanje je možno znižati koncentracijo določene nevarne kemične snovi v zraku na delovnem mestu.
- 4) **Splošno prezračevanje:** Če zajem nevarnih kemičnih snovi pri viru sproščanja ni popoln in se plini, pare ali aerosoli sproščajo tudi v prostor, mora imeti delovni prostor dodatni, splošni prezračevalni sistem, ki z odvajanjem onesnaženega zraka in dovodom zadostne količine svežega zraka v prostor redči koncentracijo nevarnih kemičnih snovi v zraku.

1.4 UREDBA REACH

Sredi devetdesetih let so v Evropi spoznali, da vse večja uporaba kemikalij, posebej organskih topil, pomembno vpliva na človekovo zdravje in tudi na okolje, saj so raziskave pokazale zdravstvene težave, ki jih lahko pripišejo tudi kemikalijam, tako v izdelkih kot v okolju. Zato

obstaja zakonodaja, ki naj bi zagotovila visoko raven zaščite zdravja državljanov in našega okolja (11).

Leta 2007 je tako začela veljati uredba EU, imenovana REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances) oz. slovensko, Sistem registracije, evalvacije in avtorizacije kemikalij, ki uvaja nov pristop pri nadzoru proizvodnje, prometa in uporabe kemikalij in proizvodov, ki vsebujejo nevarne kemične snovi. 1. junija 2008 se je uredba REACH začela v celoti uporabljati, in velja za vse nevarne snovi, kot tudi za tiste, ki niso označene kot nevarne. REACH zahteva od proizvajalcev in distributerjev, da zagotovijo podatke o tveganjih in nevarnostih, ki jih kemikalije, njihovi pripravki in izdelki, ki jih vsebujejo, povzročajo za zdravje ljudi in tudi okolja. Ustanovljena je bila tudi ECHA (European Chemicals Agency) ali po slovensko Evropska agencija za kemikalije, ki zbira podatke o tveganjih in nevarnostih. ECHA, s sedežem v Helsinkih, želi zagotoviti doslednost pri upravljanju kemikalij v vsej Evropski uniji ter ponuditi tehnične in znanstvene nasvete, navodila in informacije o kemikalijah (12). Postopki so namenjeni zagotovitvi dodatnih informacij o kemikalijah, varni uporabi kemikalij in večji konkurenčnosti evropske industrije (13).

Uredba EU REACH zagotavlja potrošnikom pravico, da so obveščeni o nevarnih kemikalijah ali snoveh v izdelkih, ki v EU kot tudi drugod po svetu vzbujajo zelo veliko zaskrbljenost. To so tako imenovane kemikalije oziroma snovi SVHC (substances of very high concern ali slovensko »snovi, ki vzbujajo veliko skrb«).

Uredba REACH nalaga proizvajalcem oziroma trgovcem, da morajo potrošnikom, ki jih povprašajo, ali izdelek vsebuje nevarne kemikalije, pisno odgovoriti v 45 dneh in naštetih vse kemikalije s seznama REACH (seznam najnevarnejših kemikalij), ki so v izdelku (14).

Na podlagi uredbe REACH morajo podjetja obveščati o tveganju, ki jih za zdravje ljudi in okolje predstavljajo kemikalije. To storijo z registracijo, ki je obvezna. Registrirati se morajo uvozniki in proizvajalci kemikalij, kakor tudi podjetja zunaj sektorja kemikalij (74). Registracija je zaključena, ko Evropska agencija za kemikalije prejeme pristojbino za registracijo. Nato se registriranemu zavezancu pošlje številka registracije (14).

Po merilih evropske zakonodaje REACH so učinki najnevarnejših kemikalij SVHC naslednji:

- so rakotvorne (npr. benzen, formaldehid, ki ga lahko vsebujejo premazi, najdemo ga v pohištvu, ipd., dioksini in furani, ki se sproščajo pri gorenju);

- so mutagene (vplivajo na DNA in s tem povzročajo dedne spremembe);
- vplivajo na reproduktivno sposobnost (npr: ftalati v plastičnih materialih, šminkah, šamponih, tekstilu, parfumih, ipd., in bisfenol A v izdelkih iz plastike);
- trajno vplivajo na okolje; so lahko strupene in se kopičijo v živih bitjih (npr. perfluorirane snovi v teflonu, pa tudi organoklorni pesticidi, kot so aldrin, heptaklor, heksaklorobenzen, poliklorirani bifenili in drugo);
- kako drugače škodljivo vplivajo na organizem, npr. na delovanje žlez (bromirani zaviralci gorenja v elektronskih napravah, oblačilih...) (14).



Slika 1: Logotip Uredbe REACH

1.4.1 REGISTRACIJA SNOVI

V nadaljevanju navajamo, zakaj je potrebna registracija ter na kakšen način poteka.

Registracija zahteva od proizvajalcev in uvoznikov snovi, s stalnim bivališčem oziroma sedežem v Evropski uniji (v količinah od 1 tone ali več na leto na podjetje), da pridobijo zahtevane podatke o snoveh, ki so določeni v prilogah uredbe REACH oziroma Sistema registracije, evalvacije in avtorizacije kemikalij, in jih predložijo Evropski kemijski agenciji (ECHA) v rokih, ki so določeni. Ti podatki omogočajo varno uporabo snovi ter pripravo ukrepov za zmanjševanje tveganja. Zahteva po podatkih je odvisna od količine proizvedene ali uvožene snovi in je razdeljena v štiri skupine:

- 1 do 10 ton
- 10 do 100 ton
- 100 do 1000 ton in
- nad 1000 ton.

Ob večanju količine snovi se večja tudi obseg zahtevanih podatkov (13, 14).

Proizvajalci in uvozniki morajo predložiti informacije o vplivih snovi na okolje in zdravje, oceno tveganja, ki izhaja iz uporab njihovih snovi v obliki tehnične dokumentacije (za snovi v

količini od 1 tone ali več na leto) in poleg tega še poročilo o kemijski varnosti (za snovi v količinah od 10 ton ali več na leto).

Tehnična dokumentacija vsebuje podatke o proizvajalcu ali uvozniku, identiteto snovi, informacije o proizvodnji in uporabi snovi, razvrstitev in označitev snovi, navodila za varno uporabo snovi ter zahtevane podatke o snoveh, ki so določeni v prilogah uredbe REACH.

Poročilo o kemijski varnosti se nanaša na oceno tveganja kemikalije, ki vključuje ugotovitev nevarnih lastnosti kemikalije, oceno učinkov, oceno izpostavljenosti in opredelitev tveganja (14).

V primeru, da iz opredelitve sledi, da tveganje ni ustrezno kontrolirano, sledi še zadnji korak. Gre za dodatna spreminjanja v posameznih delih ocene, da se lahko dokumentira, da je tveganje ustrezno kontrolirano. Registracijska dokumentacija se predloži elektronsko in vsako podjetje mora po prejemu številke predložitve od ECHA plačati pristojbino za registracijo, ki so določene v Uredbi komisije (ES). Registracija je zaključena, ko ECHA prejme pristojbino za registracijo. Nato se registracijskemu zavezancu pošlje številka registracije. Kemikalije, ki niso registrirane, se ne smejo proizvajati ali uvažati (14).

1.4.2. INSTITUCIJE, KI SKRBIJO ZA HARMONIZACIJO POSTOPKOV DOLOČANJA VARNOSTI KEMIKALIJ

Za določanje varne uporabe kemikalij je potrebno razviti enotne standardne metode določanja toksikološkega profila kemikalij, ki bi jih upoštevala Zakonodaja o kemikalijah v vseh državah sveta. Za to poenotenje metodologij pa skrbijo naslednje institucije;

ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements

for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) je Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini. Je edinstven projekt, ki združuje regulativne organe, kot so Evropa, Japonska in Združene države Amerike ter strokovnjake iz farmacevtskih industrij, da bi razpravljali o znanstvenih in tehničnih vidikih registracije izdelka. Namen je, da se pripravijo priporočila o tem, kako doseči večjo usklajenost pri razlagi in uporabi tehničnih smernic in zahtev za registracijo izdelka, da se zmanjša ali prepreči podvajanje preskusov, izvedenih v raziskavah in razvoju novih zdravil. Cilj te uskladitve je bolj varčno ravnanje z ljudmi, živalmi in materialnimi viri ter odpravo nepotrebnih zamud v globalnem razvoju in dostopnosti do novih zdravil ob

ohranitvi zaščitnih ukrepov glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti, in regulativne obveznosti za zaščito javnega zdravja (15).



Slika 2: Logotip Mednarodne konference ICH

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) je Mednarodna medvladna Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj, ki združuje 32 gospodarsko najrazvitejših držav članic, med katerimi je od julija 2010 tudi Republika Slovenija. Ta institucija spodbuja politike, da izboljšajo gospodarsko in družbeno blaginjo ljudi po vsem svetu. OECD je forum, v katerem lahko vlade sodelujejo in si izmenjujejo izkušnje in iščejo rešitev za skupne probleme. Vlada poskuša razumeti, kaj povzroča gospodarske, socialne in okoljske spremembe (16). Njena glavna misija pa je analizirati in primerjati podatke za napovedovanje prihodnjih trendov. Oblikuje mednarodne standarde za vse mogoče stvari, od varnosti kemikalij in jedrskih elektrarn, do kakovosti živil, povečuje zaposlenost in skrbi za gospodarsko rast, pomaga drugim državam nečlanicam v gospodarskem razvoju in prispeva k rasti svetovne trgovine, javne uprave itd (75). Predhodnica OECD je bila Organizacija za evropsko ekonomsko sodelovanje (OEEC), ki je bila ustanovljena leta 1948 za izvajanje Marshallovega načrta za povojno obnovo Evrope. Članstvo v OECD zato pomembno vpliva na mednarodni ugled države in zaupanje morebitnih vlagateljev, saj pomeni, da država spoštuje in sledi najvišjim svetovnim standardom, kar vpliva tudi na pogoje financiranja na mednarodnih trgih in na ugled in prepoznavnost podjetij (16).



Slika 3: Logotip mednarodne medvladne organizacije OECD

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) je ameriška konferenca vladnih industrijskih higienikov. Je strokovno združenje industrijskih higienikov in praktikov, s sedežem v Ohio. Poslanstvo in namen ACGIH je, da vnaprej varujejo zdravje delavcev s pomočjo izobraževanja, razvoja in razširjanja znanstvenega in tehničnega znanja. Danes, enajst odborov ACGIH skrbi za zdravje ljudi in okolja, za izboljšanje pogojev na

delovnih mestih, določa pa tudi mejne vrednosti izpostavitve za kemične snovi, fizikalne dejavnike in biološke indekse izpostavitve (17).



Slika 4: Logotip ameriške konference ACGIH

EPA (Environmental Protection Agency) je Agencija za varstvo okolja, ki je zadolžena za varovanje zdravja ljudi in okolja, s pisanjem in izvajanjem predpisov, ki temeljijo na zakonih, ki jih sprejme kongres. EPA je predlagal predsednik Richard Nixon in je začela delovati 3. decembra 1970. EPA zaposluje 17.000 ljudi, tako v pisarnah, območnih enotah, kot tudi v laboratorijih po vseh državah Amerike. Več kot polovico zaposlenih, so inženirji, znanstveniki in strokovnjaki za varstvo okolja, druge skupine pa vključujejo pravne, finančne in računalniške strokovnjake. EPA izvršuje pooblastila, ki vključujejo globe, sankcije in druge ukrepe. Agencija sodeluje tudi z industrijo, in na vseh ravneh upravljanja v različnih prostovoljnih programih za preprečevanje onesnaževanja in prizadevanja za varčevanje z energijo (18).



Slika 5: Logotip agencije EPA

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) ali Nacionalni inštitut za varnost in zdravje, je ameriška zvezna agencija, pristojna za izvajanje raziskav in priporočil za preprečevanje z delom povezanih poškodb in bolezni. NIOSH je del Centra za nadzor in preprečevanje bolezni v ZDA. Ima sedež v Washingtonu in vodi strokovno različne organizacije, v katerih je zaposlenih več kot 1.400 ljudi, ki predstavljajo široko paleto disciplin, vključno z epidemiologijo, medicino, higieno, varnostjo, psihologijo, inženiringom, kemijo in statistiko. NIOSH je bila ustanovljena, da pomaga zagotoviti varne in zdrave delovne pogoje, ki jih zagotavljajo raziskave, obveščanja, izobraževanja in usposabljanja na področju varnosti in zdravja. Določa tudi nacionalno in vodilno vlogo v svetu za preprečevanje z delom povezanih bolezni, poškodb, invalidnosti in smrtnosti, zaradi zbiranja

informacij, vodenja znanstvenih raziskav ter prenosa znanja, pridobljenega z izdelki in storitvami (19).



Slika 6: Logotip Nacionalnega inštituta NIOSH

IARC (International Agency for Research on Cancer) je Mednarodna agencija za raziskovanje raka in je del Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Cilj IARC je spodbujati mednarodno sodelovanje na področju raziskav raka. Agencija je interdisciplinarno združenje, ki združuje znanje iz epidemiologije, laboratorijske znanosti in biostatistike pri ugotavljanju vzrokov za nastanek raka. Pomembna značilnost IARC je strokovno znanje pri usklajevanju raziskav med državami in organizacijami; njeno samostojno vlogo kot mednarodna organizacija olajšuje to dejavnost. Agencija ima poseben interes za izvajanje raziskav v revnejših državah in regijah s srednjim dohodkom (20, 21).



Slika 7: Logotip Mednarodne agencije IARC

Preglednica I: Razvrstitev snovi v kategorije po IARC vrednotenju (22).

skupina

- | | |
|-------------------|--|
| skupina 1 | snov (pripravek) je rakotvorna za človeka; okoliščina izpostavljenosti ima za posledico, da so izpostavljenosti rakotvorne za človeka. |
| skupina 2A | snov (pripravek) je verjetno rakotvorna za človeka; okoliščina izpostavljenosti ima za posledico, da so izpostavljenosti morda rakotvorne za človeka. |
| skupina 2B | snov (pripravek) je morda (verjetnost je manjša kot pri 2A) rakotvorna za človeka; okoliščina izpostavljenosti ima za posledico, da so izpostavljenosti morda rakotvorne za človeka. |
| skupina 3 | snov (pripravek ali okoliščina pripravljenosti) ni razvrščena kot rakotvorna za človeka. |
| skupina 4 | snov (pripravek) verjetno ni rakotvorna za človeka. |
-

1.5 VREDNOTENJE VARNE UPORABE TOPIL NA DELOVNEM MESTU

Za večjo možnost ugotavljanja nevarnosti topila v nekem določenem procesu moramo navajati naslednje podatke, ki pripomorejo k oceni varne uporabe topil na delovnem mestu:

1.5.1 OCENA TVEGANJA

Tveganje = nevarnost x izpostavljenost

Ocenjevanje tveganja kemikalij je sistematično evidentiranje in proučevanje vseh dejavnikov delovnega procesa, z namenom ugotoviti možne vzroke za nastanek poškodb pri delu, poklicnih bolezni, bolezni v zvezi z delom in možnosti preprečevanja, odpravljanja in zmanjševanja tveganj. Je ključnega pomena za zagotovitev, da pri proizvodnji ali predvideni uporabi kemikalij ne pride do nezaželenih oziroma škodljivih učinkov na zdravje ljudi, živali in okolje. Pri tem gre za opredelitev in po možnosti kvantitativno določitev tveganja, ki izhaja iz izpostavljenosti določeni snovi ali pripravku, vključno z določitvijo razmerja med odmerkom in učinkom ter ciljne populacije. V splošnem je to postopek, ki vključuje ugotovitev nevarnih lastnosti kemikalije, oceno učinkov, oceno izpostavljenosti in opredelitev tveganja (23).



Slika 8: Petstopenjski pristop k oceni tveganja (24)

Za delovno mesto oziroma skupino delovnih mest se ocena tveganja opredeli kot:

- PRIMERNO: nepomembno in zanemarljivo tveganje, ukrepi niso potrebni.
- SPREJEMLJIVO: prisotno in zmerno tveganje, ukrepi so potrebni, vendar pa časovne omejitve ni.
- MEJNO: na meji sprejemljivega tveganja, potrebni so dodatni ukrepi, ki znižajo tveganje na sprejemljivo (25).

Ocenjevanje tveganja obsega:

- opredelitev nevarnosti,
- opredelitev delovnih mest in delavcev, ki so izpostavljeni tveganju,
- ocenitev ravni oziroma stopnje tveganja,
- določitev potrebnih ukrepov za preprečevanje tveganja oziroma zmanjševanja tveganja,
- revizijo v primeru sprememb tehnoloških postopkov in ob uvajanju novih tehnologij (26).

Ocenjevanje tveganja po uredbi REACH:

PKV ali poročilo o kemijski varnosti je po zakonodaji REACH zahtevano, ko se snov proizvede ali uvozi v količini ≥ 10 ton na leto. Poročilo mora biti dokumentirano v Poročilu o kemijski varnosti ter posredovano kot del registracijskega dosjeja (26).

OKV ali ocena kemijske varnosti ima namen oceniti tveganja, ki izhajajo iz proizvodnje in/ali uporabe snovi, in zagotoviti, da so tveganja ustrezno nadzorovana. OKV vključuje oceno nevarnosti za zdravje ljudi, oceno nevarnosti fizikalno-kemijskih lastnosti, oceno nevarnosti za okolje in oceno obstojnih, biokumulativnih, strupenih snovi (PBT) ter zelo obstojnih, zelo biokumulativnih snovi (ang.: very Persistent, very Bioaccumulative chemicals - vPvB) (26).

1.5.2 GLOBALNO POENOTEN SISTEM RAZVRŠČANJA IN OZNAČEVANJA NEVARNIH KEMIKALIJ

Predvsem je pomembno, da se delavci popolnoma zavedajo, katerim tveganjem so izpostavljeni in katere varnostne ukrepe je podjetje sprejelo.

Na področju razvrščanja, pakiranja in označevanja nevarnih kemikalij so članice EU po štiridesetih letih dopolnjevanja in spreminjanja zakonodaje na tem področju v januarju 2009

med prvimi na svetu pričele uporabljati globalno poenoten sistem razvrščanja in označevanja nevarnih kemikalij, to je GHS (Globally Harmonized System). V EU se je na podlagi dokumenta GHS, ki sicer nastaja od leta 2001 in se dopolnjuje pod okriljem Združenih narodov v Ženevi, sprejel v obliki uredbe CLP (Classification, Labelling and Packing of substances and mixtures). Za njeno vsebino in pravočasen sprejem ima veliko zaslug Slovenija, in sicer Urad RS za kemikalije. Uredba CLP obravnava nevarnosti kemičnih snovi in zmesi ter načine, kako o nevarnostih obvestiti druge (27). Naloga industrije je, da ugotovi, kakšne nevarnosti predstavljajo snovi in zmesi, preden jih da v promet. Če je snov ali zmes nevarna, mora biti označena, tako da se delavci in potrošniki seznanijo z njenim učinkom, preden jih uporabijo. Od leta 2010 naprej morajo biti izdelki v EU, ki vsebujejo nevarne kemikalije, označeni z mednarodno dogovorjenimi in zakonsko predpisanimi znaki, stavki ali besedami, ki potrošnike opozorijo na nevarne lastnosti kemikalij v izdelku.

Torej, GHS, ki ni samo evropski, ampak tudi svetovni projekt, je bil uveden predvsem zato, da:

- pospeši promet s kemikalijami na globalni ravni,
- hkrati varuje zdravje ljudi,
- poenoti razvrstitve (in označevanje kemikalij),
- prispeva k boljši osveščenosti in s tem k večji varnosti uporabnikov kemikalij (28).

V nadaljevanju bomo predstavili nekaj novih piktogramov oz. opozorilnih znakov, ki predstavljajo nevarnost ob uporabi določenih kemikalij.

Razvrščanje po fizikalno-kemijskih lastnostih:

Simbol: bomba med eksplozijo

Nevarne lastnosti, ki predstavljajo nevarnost za požar in eksplozijo



Slika 9: Eksplozivno (GHS 01)

Kemikalije, ki lahko eksotermno reagirajo tudi brez zračnega kisika, pri čemer se zelo hitro sproščajo plini, ki pod določenimi pogoji detonirajo, se hitro vžgejo ali zaradi segrevanja in povečanja tlaka eksplodirajo, če so prostorsko omejeni.

Sem sodijo: nestabilni eksplozivi, samoreaktivne snovi in zmesi, organski peroksidi.

Simbol: plamen

Nevarne lastnosti, ki predstavljajo nevarnost za požar in eksplozijo



Slika 10: Vnetljivo (GHS 02)

Poznamo zelo lahko vnetljive snovi in lahko vnetljive snovi.

Sem sodijo: vnetljivi plini, aerosoli, tekočine, trdne snovi, pa tudi samoreaktivne snovi in zmesi, samosegrevajoče snovi in zmesi, snovi in zmesi, ki v stiku z vodo sproščajo vnetljive pline ter organski peroksidi.

Simbol: plamen okoli kroga

Nevarne lastnosti ki predstavljajo nevarnost za požar in eksplozijo



Slika 11: Oksidativno (GHS 03)

Kemikalije, ki povzročajo močno eksotermno reakcijo, kadar so v stiku z drugimi, predvsem vnetljivimi snovmi.

Sem sodijo: oksidativni plini, tekočine ter oksidativne trdne snovi.

Fizikalne nevarnosti:

Simbol: plinska jeklenka



Slika 12: Plini pod tlakom (GHS 04)

Sem sodijo plini pod tlakom: stisnjeni plini, utekočinjeni plini ter ohlajeni utekočinjeni plini.

Simbol: jedkost



Slika 13: Jedko (GHS 05)

Sem sodijo snovi, ki so jedke za kovine. GHS05 se razvršča tudi na podlagi zdravju nevarnih lastnosti; kemikalije, ki lahko poškodujejo ali uničijo tkivo, če pridejo z njim v stik.

Razvrščanje na podlagi zdravju nevarnih lastnosti

Simbol: lobanja in prekrizane kosti



Slika 14: Strupeno (GHS 06)

Poznamo zelo strupene in strupene snovi. Sem sodi akutna strupenost (ob različni izpostavitvi: oralno, dermalno, pri vdihavanju).

Simbol: klicaj



Slika 15: Škodljivo, dražljivo (GHS 07)

Sem sodijo: akutna strupenost (pri različni izpostavitvi: oralno, dermalno, pri vdihavanju), draženje kože in oči, preobčutljivost kože, draženje dihalnih poti in narkotični učinki.

Simbol: silhueta človeka z oznako na dihalih



Slika 16: Zdravju škodljivo (GHS 08)

Sem sodijo: preobčutljivost dihal, mutagenost za zarodne celice, rakotvornost, strupenost za razmnoževanje, nevarnost pri vdihavanju.

Okolju nevarne kemikalije

Simbol: okolje



Slika 17: Okolju nevarno (GHS 09)

Kemikalije, ki lahko ob prehajanju v okolje povzročijo ali pa utegnejo povzročiti takojšnjo ali dolgoročno nevarnost za eno ali več sestavin okolja. Sem sodi nevarnost za vodno okolje akutne in kronične nevarnosti.

Vsaka kemikalija mora imeti na etiketi poleg mednarodno dogovorjenih in zakonsko predpisanih grafičnih znakov tudi besedilo, ki potrošnika oz. uporabnika opozarja na nevarne lastnosti kemikalije (H-stavki) in na preventivne ukrepe (P-stavki). Stavki za nevarnost (H-hazard) sporočajo vrsto nevarnosti, ki jo povzroča nevarna snov ali zmes, po potrebi pa tudi na stopnjo nevarnosti. Preventivni ali previdnostni stavki (P-stavki) pa opisujejo priporočene ukrepe za zmanjšanje ali preprečevanje negativnih učinkov, ki so posledica izpostavljenosti nevarni snovi ali zmesi, zaradi uporabe ali odstranjevanja (38).

1.5.3 VARNOSTNI LISTI

Za izvajanje potrebnih ukrepov za varovanje zdravja ljudi in okolja mora pravna ali fizična oseba, ki kot proizvajalec ali uvoznik daje v promet kemikalijo, zagotoviti varnostni list v skladu z zakoni in predpisi, izdanimi na njegovi podlagi in ga posredovati organu, pristojnemu za kemikalije.

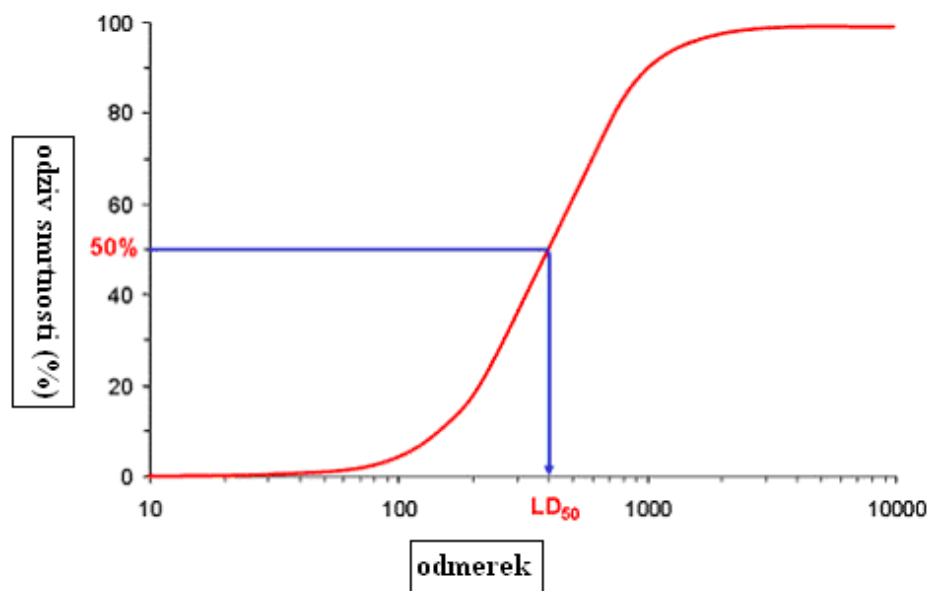
Varnostni listi vsebujejo koristne podatke za izdelovalca: izjavo o varnosti z oceno tveganja, navodila za varno delo, navodila v primeru razlitja ali nezgod, navodila za prvo pomoč, nadzor mejnih vrednosti v zraku na delovnem mestu... (29).

1.5.4 PARAMETRI TOKSIČNOSTI IN DOLOČITEV VARNEGA ODMERKA

Če je mogoče, morajo podjetja nevarne snovi odpraviti ali jih nadomestiti z nenevarno ali vsaj manj nevarno snovjo. Zaradi tega moramo poznati osnovne toksikološke parametre, katerim je delavec izpostavljen vso svojo delovno obdobje.

LETALNI ODMEREK (LD_{50}) predstavlja 50% letalni (smrtni) odmerek, ki nam pove, kolikšen je enkratni odmerek, ki povzroči v kratkem času (14 dni) smrt pri 50% poskusnih živali (miške, zajci, morski prašički, podgane...). Je parameter akutne toksičnosti in statistično določen odmerek, ki povzroči smrt 50% opazovane (testne) populacije (30).

Za vsako snov lahko določimo odnos odmerek - učinek. Zveza med odmerkom in učinkom neke prejete, največkrat strupene snovi, je podana v obliki grafa (slika 18) (31).

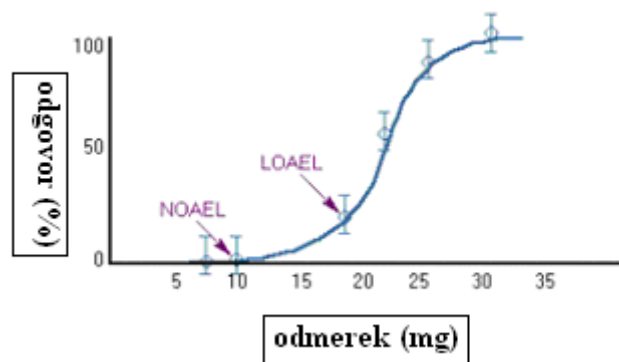


Slika 18: Prikaz odvisnosti učinka od odmerka.

NOAEL (no-observed adverse effect level) pomeni najvišji preizkušen odmerek snovi, o katerem so poročali, da nima nobenih škodljivih (neželenih) učinkov na zdravje ljudi ali

živali. Je parameter kronične toksičnosti in osnova za določitev varnega odmerka in mejnih vrednosti (32).

LOAEL (lowest-observed adverse effect level) pomeni najnižjo koncentracijo ali količino snovi, pri kateri zagotovo vemo, da spojina povzroči škodljive spremembe na morfologijo, funkcionalne sposobnosti, rast in razvoj ali življenjsko dobo organizma (33).



Slika 19: Prikaz odvisnosti odgovora (%) od odmerka (mg). Prikaz točk za NOAEL in LOAEL (33).

AOEL (Acceptable Operator Exposure Levels) pomeni sprejemljive ravni izpostavljenosti. Predstavlja količino kemične snovi izražene na kg telesne mase, ki mu je delavec lahko izpostavljen po vseh možnih poteh vnosa (preko kože, vdihavanje) in ne predstavlja upoštevanja vrednega tveganja za zdravje, tudi če mu je delavec izpostavljen dnevno skozi vso delovno dobo (26).

ADI (Acceptable Daily Intake) pomeni sprejemljiv dnevni vnos. Je mera zneska specifične snovi (običajno aditiva) v hrano ali pitno vodo, ki se lahko zaužije (ustno) dnevno v celotnem življenju brez povzročitve tveganja za zdravje (tudi tedenski vnos – za zelo strupene snovi, npr. me-Hg). Izražena je z maso telesa, običajno v miligramih (snovi) na kg telesne mase na dan (26).

Določitev ADI:

$$ADI = \frac{NOAEL}{UF}$$

Enačba 1: Matematični izraz za določitev ADI.

kjer je:

UF je varnostni faktor (Uncertainty Factor) med 100 in 1000.

Nižji ADI pomeni običajno potencialno bolj strupeno substanco!

MEJNA VREDNOST (MV) pomeni za poklicno izpostavljenost, povprečno koncentracijo nevarne kemične snovi v zraku na delovnem mestu znotraj območja vdihavanja, ki na splošno ne škoduje zdravju delavca, če delavec dela pri koncentraciji nevarnih kemičnih snovi v zraku na delovnem mestu, ki je manjša ali enaka mejni vrednosti nevarne kemične snovi, 8 ur na dan oz. 40 ur na teden, polno delovno dobo, pri fizično lahkem delu. Izražena je v ml/m^3 (ppm) ali mg/m^3 . Koncentracija nevarnih kemičnih snovi na delovnem mestu, ki je nižja od mejne vrednosti, še ne pomeni popolne varnosti za delavca. Zmotno je misliti, da so mejne vrednosti ostra meja med varnostjo in nevarnostjo. Ljudje smo različni in nekateri ljudje se lahko počutijo neugodno in imajo lahko tudi zdravstvene težave že pri koncentracijah pod mejnimi vrednostmi. Zato je treba koncentracije nevarnih kemičnih snovi v zraku na delovnem mestu znižati do najnižje možne stopnje pod mejno vrednostjo (34).

Določitev mejne vrednosti:

$$MV = \frac{(ADI \times t_m \times P)}{C}$$

Enačba 2: Matematični izraz za določitev mejne vrednosti.

kjer je:

AI = izračunani dopustni dnevni odmerek za dano snov na osnovi eksperimentalnih podatkov o strupenosti

t_m = dogovorjena povprečna telesna masa, 60 kg

P = dogovorjeni delež (alokacija) vnosa v telo, različno za vodo in za živila

C = dogovorjena povprečna količina zaužitega živila oziroma pitne vode (26).

PDE (Permitted Daily Exposure) je kratica za dovoljeno dnevno izpostavljenost in pomeni največji dovoljen dnevni vnos ostanka topila, ki se uporablja ali nastaja pri proizvodnji učinkovin ali pomožnih snovi in ne povzroča škodljivih učinkov za zdravje.

PDE izhaja iz NOAEL (ali LOAEL) na naslednji način:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{teža}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

Enačba 3: Matematični izraz za izračun PDE s pomočjo NOAEL.

PDE je lahko pridobljen iz NOAEL ali celo LOAEL. Ti podatki se nanašajo na ljudi in se uporabljajo pri EHC (Environmental Health Criteria) oziroma merilu za zdravstveno varstvo. Predpostavka 100% sistemske izpostavljenosti, se uporablja v vseh izračunih, ne glede na način uporabe.

F1 = razmerje telesne teže za zaskrbljene vrste in za človeka.

F2 = faktor 10, ki upošteva razlike med posamezniki.

F3 = variabilni faktor, ki upošteva toksičnost študij kratkotrajne izpostavljenosti.

F4 = faktor, ki se lahko uporablja v primerih hude toksičnosti, npr. negenotoksična karcinogenost, nevrotoksičnost ali teratogenost.

F5 = variabilni faktor, ki se lahko uporablja, če ravni brez učinka niso ugotovili (26).

KRATKOTRAJNA VREDNOST (KTV) pomeni dovoljeno odstopanje od mejne vrednosti nevarne snovi navzgor za krajša obdobja oziroma faktor, s katerim množimo mejno vrednost, da dobimo koncentracijo snovi, ki ji je delavec brez nevarnosti za zdravje lahko izpostavljen krajši čas. Izpostavljenost kratkotrajni vrednosti snovi lahko traja največ 15 min in se ne sme ponoviti več kot štirikrat v delovni izmeni, med dvema izpostavljenostima tej koncentraciji pa mora preteči najmanj 60 minut. Izražena je v ml/m³ (ppm) ali mg/m³ (26).

TEHNIČNO DOSEGLJIVA KONCENTRACIJA (TDK) je koncentracija snovi na delovnem mestu, ki jo je glede na stanje tehnike mogoče doseči in še mogoče tolerirati, in ki jo je treba upoštevati kot kriterij za primerne varnostne ukrepe in mersko tehnično kontrolo na delovnem mestu. TDK se nanaša le na rakotvorne snovi, kjer ne bo mogoče postaviti utemeljenih mejnih vrednosti na delovnem mestu. TDK naj bi zmanjševala nevarnosti zdravstvenih okvar, vendar jih ne more popolnoma izključiti (26).

Preglednica II: Seznam nekaterih hlapnih organskih spojin z MV in vrednostmi KTV (26).

<i>organsko topilo</i>	<i>MV (mg/m³)</i>	<i>KTV*</i>	<i>skupina rakotvornih snovi</i>
acetone	1210		/
benzen	3,25	4	1
dietil eter	308	2	/
diklorometan	350	4	3
etanol	1900	4	/
metanol	260		/

KTV* pomeni faktor, s katerim množimo MV

BIOLOŠKA MEJNA VREDNOST (BMV) pomeni opozorilno raven nevarne kemične snovi in njenih metabolitov v tkivih, telesnih tekočinah ali izdihanem zraku, ne glede na to, ali je nevarna kemična snov vnesena v organizem z vdihavanjem, zaužitjem ali skozi kožo (26).

Delavci v industriji, kjer uporabljajo organska topila, imajo lahko poklicno izpostavljenost, medtem ko imajo lahko drugi posamezniki okoljsko izpostavljenost, če živijo blizu industrijskih naprav in/ali imajo kontakt s kontaminirano vodo, tlemi, zrakom ali hrano. V nekaterih državah je deset do petnajst odstotkov poklicnega prebivalstva lahko redno izpostavljeno topilom enega ali drugega tipa. V Združenih državah Amerike, Nacionalni inštitut za zdravje in varnost pri delu (National Institute of Occupational Safety and Health – NOISH), ocenjuje, da je verjetno imelo v poznih osemdesetih letih okoli sto tisoč delavcev določeno stopnjo izpostavljenosti toluenu in okoli stoštirideset tisoč posameznikov potencialno izpostavitve ksilenu na njihovem delovnem mestu (35). Večina poklicnih izpostavljenosti je rezultat mešanice topil. Izpostavljenost topilom se tipično razlikuje med individualno in poklicno populacijo. Pričakujemo tudi lahko, da se bodo spreminjala skozi čas za določenega posameznika, kar temelji na upoštevanju tipa dela, specifične službe in programa dela. Taka ocena obsega izpostavljenosti je pogosto zapletena in lahko zahteva podrobne ocene populacije delavcev v zvezi s koncentracijami v zraku in/ali kožnim stikom, kot tudi oceno pogostosti in trajanjem izpostavitve. Ustrezna zaščitna oprema, tehnični nadzor in ustrezna delovna praksa imajo ključno vlogo pri izpostavljenosti na delovnem mestu. Nepredvideno ali neizkušeno ravnanje s topili, se lahko še vedno pojavlja ne le v manjših objektih (npr. avtomobilske barve, kovinski izdelki), ampak lahko je tudi problem v kratkem času dejavnosti v velikih, a sicer dobro vodenih tovarnah in storitvenih dejavnostih.

2 NAMEN DELA

V diplomski nalogi bomo najprej predstavili Zakonodajo o kemikalijah, ki sledi uredbi REACH, katera določa, kako je potrebno ravnati s kemikalijami na delovnem mestu, kakšna naj bo varna uporaba kemikalij ter opisali kako poteka registracija snovi na osnovi uredbe REACH.

Predstavili bomo tudi ostala vrednotenja varne uporabe topil na delovnem mestu, ki zagotavljajo varnost in zdravje ljudi pri delu ter varujejo okolje, preprečujejo z delom povezane bolezni in poškodbe, še posebno preprečujejo razvoj rakavih obolenj.

Ugotavljali bomo najpogosteje uporabljena organska topila v farmacevtskih obratih Lek, za katere bomo tudi sestavili in oblikovali oceno tveganja in ugotovili predvsem njihov toksikološki profil ter na osnovi tega ocenili, katera topila so najbolj nevarna za rokovanje.

Naš cilj diplomske naloge pa bo predvsem ugotoviti, kakšne učinke so povzročila ta topila tamkajšnjim zaposlenim delavcem, delež vzrokov nastanka poškodb pri delu, indeks pogostosti delovnih nezgod Lekovih zaposlenih in katere zdravstvene preglede opravijo zaposleni pri sistematskem pregledu.

3 METODE IN MATERIALI

Podatke o nezgodah Lekovih zaposlenih smo pridobili od strokovnega delavca iz Leka v Ljubljani, iz oddelka za varnost pri delu. Statistični podatki iz letnih poročil so pridobljeni za obdobje od leta 2008 do julija 2011. Podatki veljajo tako za sedež družbe v Ljubljani, kot njene podružnice v Sloveniji, ki se nahajajo v Prevaljah, Mengšu ter Lendavi.

Statistični podatki predstavljajo nezgode Lekovih zaposlenih od obdobja 2008 do julija 2011, nezgode z bolniškim staležem ter LTIR oz. indeks pogostosti delovnih nezgod Lekovih zaposlenih ter TRCR oz. indeks pogostosti vseh delovnih nezgod Lekovih zaposlenih.

Podatki o neželenih učinkih pri rokovanju z organskimi topili v Leku, pa so bili pridobljeni v zasebni specialistični ordinaciji Medicine dela, prometa in športa v Ljubljani, pri zdravnici medicine dela Lekovih zaposlenih.

Informacije o oceni tveganja smo pridobili iz različnih literaturnih virov (spletne strani z bazami podatkov, članki ter knjige). O pogostosti uporabe organskih topil v Leku pa nam je posredovala strokovna delavka, ki je odgovorna za kemijsko varnost.

Pri vrednotenju podatkov smo uporabljali opisno statistiko, dobljeni podatki pa so zbrani v obliki tabel ter grafov.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Nevarne snovi najdemo na številnih delovnih mestih in v vseh panogah zaposlovanja. Snovi pa zaposlenim škodijo na različne načine: nekatere povzročajo raka, druge vplivajo na plodnost ali imajo sorodne negativne učinke, nekatere vplivajo na delovanje možganov zaposlenih, okvare živčnega sistema, povzročajo astmo ali težave s kožo. Te poškodbe lahko nastanejo že ob kratkotrajni izpostavljenosti, lahko pa tudi zaradi dolgotrajnega kopičenja teh snovi v telesu.

4.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV IN NEZGOD PRI ROKOVANJU Z ORGANSKIMI TOPILI V OBRATIH LEK-a

V farmacevtski tovarni Lek v Ljubljani v preteklosti med zaposlenimi ni prišlo do večjih poškodb pri delu. Pred letom 2008 se je izpostavljenost izražala tamkajšnjim delavcem s kožnimi alergijami, raznimi izpuščaji in astmo, zaradi pomanjkljive zaščitne opreme pri delu. Podatkov, koliko je bilo teh izpostavljenosti, nismo pridobili. Od leta 2008 naprej pa le-teh ne beležijo več.

Leta prej, ko še ni bilo primerne varovalne opreme na delovnem mestu, in ni bilo primernih zakonov o zaščiti dela delavcev, je prihajalo do poklicnih bolezni. V današnjem času pa skoraj ni več mogoče zaslediti bolezni zaradi neprimerne zaščite pri delu.

Najbolj nevarno topilo za rokovanje je benzen, saj ga IARC uvršča v razred 1, kar pomeni, da je snov rakotvorna za človeka. Poleg tega je mutagen, genotoksičen in teratogen ter razvojno, reproduktivno in imunološko toksičen. Povzroča motnje vida, ventrikularne motnje, vrtoglavice, nezavest, aplastično anemijo, oslabitev imunskega sistema, levkemije in druge oblike krvnega raka, okvaro pljuč, možganov, kromosomov, nevrološke težave in celo smrt. Kot nadomestno topilo za benzen v večji meri uporabljajo toluen, ki pa ni kancerogen in je manj toksičen.

Pri delavcih, ki pri delu rokujejo z metil *terc*-butil etrom (MTBE) in metilen kloridom, so opazili kožne alergije, suhe sluznice, glavobole. Znano je, da imata topila dražilni učinek, imata pa tudi sinergističen učinek z alkoholom. MTBE lahko povzroča težave z dihanjem, nevrološke težave ter alergije. EPA je ugotovila, da razpoložljivi podatki ne zadostujejo tveganja za zdravje. Potrjuje pa ugotovitev, da je rakotvoren za človeka v velikih odmerkih. Metilen klorid deluje narkotično in pri visokih koncentracijah povzroča depresijo CŽS. Pri

metilen kloridu so študije na živalih pokazale, da povzroča nastanek pljučnega raka, raka jeter in benignih tumorjev mlečnih žlez. Pri ljudeh podobne študije niso znane, saj se le-te niso izvajale na ljudeh.

Pri izpostavljenosti etru, ki ima značilen narkotični učinek, niso zasledili večjih težav ali morda zlorabe le-tega topila

n-Heksan je nevaren pri dolgotrajni izpostavljenosti z vdihovanjem. Najbolj prizadene centralni in periferni živčni sistem, dihala, srce... Akutna izpostavitve lahko privede do kome ali celo smrti. EPA je izdala predpis o nadzoru emisij plinov, zaradi njegovih potencialno rakotvornih lastnosti.

Naj omenim, da je dvakrat prišlo do zlorabe snovi cianid v suicidalen namen. Smrtnih žrtev ni bilo. Pri eni osebi so zaradi astme posumili na poklicno bolezen, vendar je bil sum ovržen. V preteklosti je prišlo do zastрупitev s cikličnimi ogljikovodiki, posledice niso znane.

Za nezgode na delovnem mestu, so bile največkrat krive poškodbe materiala, nepravilnega delovanja in upravljanja strojev in neustrezne delovne opreme.

Organska topila, ki pa nista med najpogostejšimi v uporabi v obratih Lek-a, in ju je potrebno vseeno omeniti, sta acetonitril in N,N-dimetilformamid.

Acetonitril (CH_3CN): njegova uporaba je velika, predvsem v analitiki; v industriji in drugih raziskovalnih laboratorijih. Uporablja se kot topilo za pridobivanje deoksiribonukleinske kisline (DNA) oligonukleotidov iz monomerov. V široki rabi pa je kot mobilna faza pri uporabi metode visoke ločljivostne tekočinske kromatografije (HPLC) in v tekočinski kromatografiji z masno spektrometrijo (LC-MS). Acetonitril je blago toksičen, vendar pa lahko pri metabolizmu proizvede vodikov cianid, ki povzroča težave z dihanjem, upočasnjen srčni utrip, vrtoglavico in bruhanje. Lahko uniči celično dihanje, kar povzroča krče in odpoved respiratornega sistema. Ni mutagen in nima podatkov o rakotvornosti. Naj ne bi vplival na plodnost ter zarodek, vendar je vsekakor priporočljiva premestitev noseče delavke na drugo delavno mesto. Dovoljena dnevna izpostavitve acetonitrilu je 4.1, mejna vrednost pa je 70 mg/m^3 .

N,N-dimetilformamid ($(\text{CH}_3)_2\text{NC(O)H}$): je znan kot hepatotoksin, lahko povzroči poškodbe pri rojstvu, poškodbe ledvic, in začasno alkoholno nestrpnost. Simptomi, ki se pojavijo pri njegovi izpostavitvi lahko vključujejo bolečino v trebuhu, slabost, bruhanje, omotico, utrujenost, glavobol in izgubo apetita. Uporablja se za proizvodnjo akrilnih vlaken in plastike, pri oblikovanju pesticidov in v proizvodnji sintetičnega usnja, filmov in površinskih premazov, ter kot topilo v farmaciji z nizko stopnjo izhlapevanja. N,N-dimetilformamid se po IARC klasifikaciji uvršča med potencialno rakotvorne snovi pri ljudeh. V nekaterih sektorjih

industrije so ženskam prepovedali delo z N,N-dimetilformamidom, ker je teratogen. Vrednost dovoljene dnevne izpostavljenosti je 8.8, njegova mejna vrednost izpostavitve pa je 30 mg/m³. Za mnoge reakcije se ga nadomešča z dimetil sulfoksidom.

Pogostost izpostavljenosti v Lekovih obratih se tako pri moški kot ženski populaciji kaže enako. Vpliv določene kemične snovi na človeški organizem je odvisen tudi od dovzetnosti posameznega človeka za določeno kemično snov. Vsi možni negativni vplivi določene kemične snovi na človeško telo se nikoli ne bodo pojavili pri vseh izpostavljenih delavcih enako. Ne glede na to velja, da daljša izpostavljenost (leta) in večji odmerek pomenita večje tveganje za zdravje. Torej na stopnjo izpostavljenost vpliva genetski faktor, starost zaposlenega, čas izpostavljenosti, pot in pogostost izpostavitve ter kemična sestava in koncentracija snovi.

Za zaposlene v Leku potekajo redni kontrolni pregledi na dve leti. Sem so vključene preiskave krvi (predvsem so pomembne vrednosti bilirubina in jetrnih encimov), urina, kože (izgled ter alergološki testi) ter telesne teže. Seveda sem sodijo še vsi drugi dejavniki, ki jih mora zdravnik pridobiti. To so kajenje, pogostost uživanja alkohola, družinska anamneza, genetski faktor...

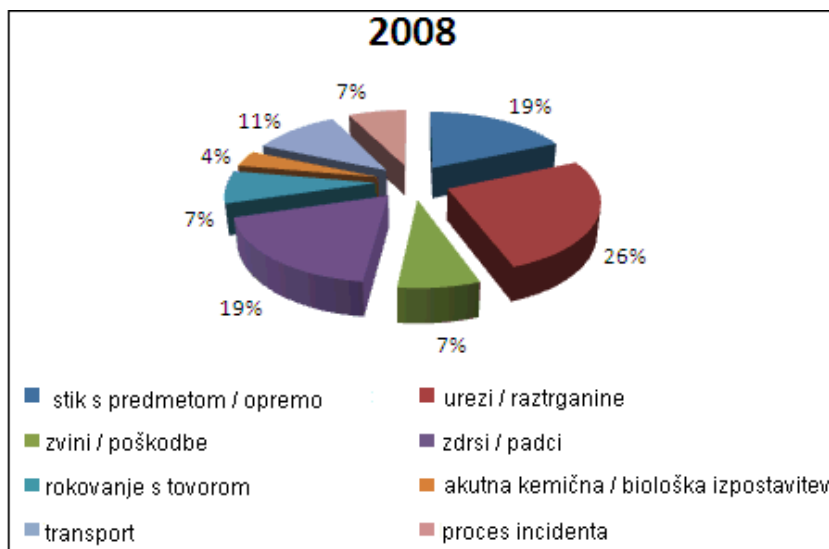
Podatke o nezgodah na delovnem mestu v farmacevtskih obratih Lek, smo pridobili od strokovnega delavca, ki je v Leku odgovoren za varnost pri delu.

Preglednica III: Nezgode Lekovih zaposlenih od leta 2008 do julija 2011

leto	2008	2009	2010	2011
stik s	5	6	7	1
predmetom/opremo				
urezi/raztrganine	7	7	3	1
zvini/poškodbe	2	0	0	0
zdrsi/padci	5	10	4	1
rokovanje s tovorom	2	0	0	0
akutna kemična/biološka	1	0	2	0
izpostavitve				
transport	3	3	0	0
proces incidenta	2	1	0	1
skupaj	27	27	16	4

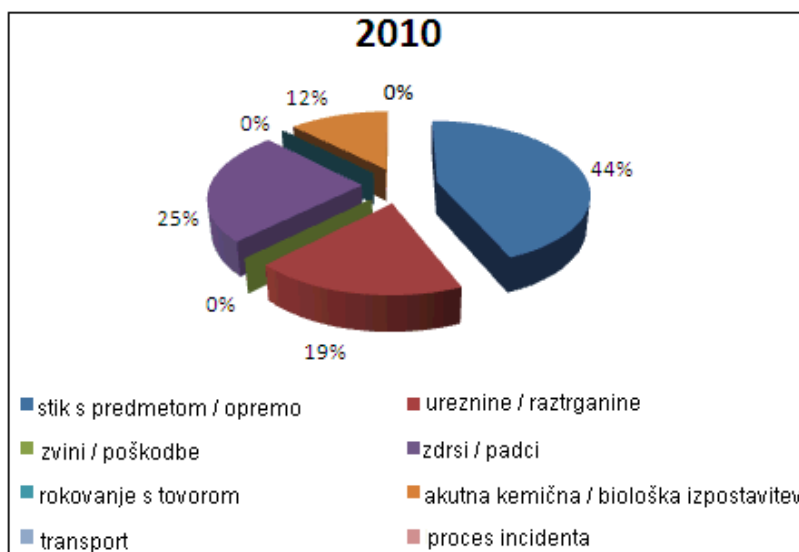
Naslednje skupine predstavljajo večji odstotni delež vzrokov nastanka nezgod: zdrsi/padci, vreznine in kontakt z opremo. Več kot 85 % primerov je povezanih s človeškim faktorjem kot vzrok nastanka delovne nezgode.

Leta 2008 in 2009 je bilo skupno število zabeleženih nesreč 27. Leto kasneje je število nezgod upadlo kar za 11, letošnje prvo polletje pa kaže zaenkrat le 4 nesreče na delovnem mestu.



Slika 20: Odstotni delež vzrokov nezgod Lekovih zaposlenih v letu 2008.

Najpogostejše nezgode v letu 2008 (slika 20) so urezi in raztrganine (26%), katerim sledijo poškodbe pri stiku s predmetom/opremo (19%) ter zdrsi in padci (19%). Nato pa jim sledijo poškodbe pri transportu (11%) ter v enakih deležih poškodbe pri rokovanju s tovorom, procesu incidenta ter zvini (7%). Najmanjši odstotek nesreč pri delu pa predstavljajo akutna kemična / biološka izpostavitve (4%), kamor lahko vključimo tudi izpostavitve organskim topilom.



Slika 21: Odstotni delež vzrokov nezgod Lekovih zaposlenih v letu 2010.

V letu 2010 (slika 21) prevladujejo poškodbe zaradi rokovanja s tovorom (44%), tem pa sledijo zdrsi in padci (25%), vreznine in raztrganine (19%) ter akutna kemična/biološka izpostavitve (12%). Nesreč kot so zvini, stik s predmetom/opremo in nezgode v procesu incidenta ne beležijo.

Zelo pomembna sta LTIR in TRCR, saj z njima vrednotijo pogostost nezgod na delovnem mestu ter s tem ugotavljajo uspešnost zmanjševanja nezgod pri delu. Nekatere nezgode se končajo tudi z bolniškim staležem, vendar pa je tudi teh čedalje manj.

LTIR – Lost time injury and illness rate oz. indeks pogostosti delovnih nezgod Lekovih zaposlenih.

$$\text{LTIR} = \frac{\text{število primerov BS} \times 200.000 \text{ ur}}{\text{število opravljenih ur}}$$

Enačba 4: Matematični izraz za izračun LTIR.

TRCR – total recordable case rate oz. indeks pogostosti vseh delovnih nezgod Lekovih zaposlenih.

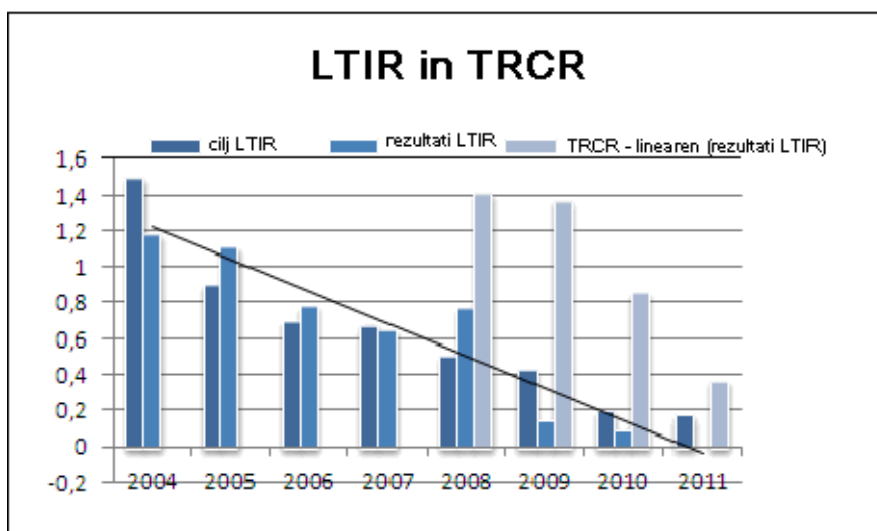
$$\text{TRCR} = \frac{\text{skupno število poškodb in bolezni} \times 200.000 \text{ ur}}{\text{število delovnih ur vseh zaposlenih}}$$

Enačba 5: Matematični izraz za izračun TRCR.

Preglednica IV: Nezgode z bolniškim staležem (BS) / odsotnost > 1 dan

leto	število LTIR primerov (bolniški stalež)
2008	15
2009	3
2010	2
2011 (januar-julij)	0

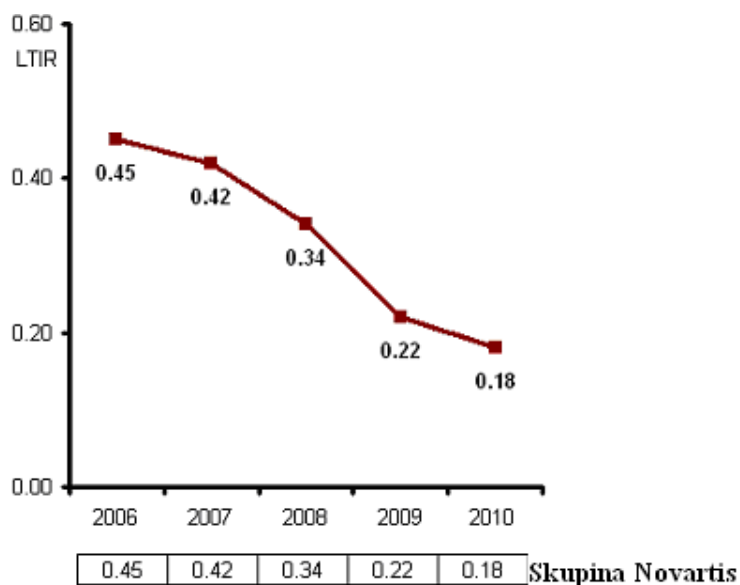
Iz preglednice IV je razvidno, da se število nezgod z bolniškim staležem manjšajo iz leto v leto, kar pomeni, da iz leto v leto uspešno zmanjšuje število nezgod pri delu z različnimi pristopi in metodami.



Slika 22: Grafična predstavitev LTIR in TRCR v farmacevtskih obratih Lek v Ljubljani in njenih podružnicah po Sloveniji.

Grafična predstavitev LTIR in TRCR (slika 22) ponazarja pogostost delovnih nezgod pri delu (LTIR) ter vseh delovnih nezgod Lekovih zaposlenih (TRCR). Padajoča krivulja pa ponazarja uspešnost zmanjševanja skupnih nezgod (LTIR in TRCR).

Novartis poroča, da se poškodbe in bolezni na delovnem mestu štejejo kot ključni kazalniki uspešnosti, ki omogočajo neposredno primerjavo med delovanjem enot in organizacij. V letu 2010 se je LTIR v podjetjih skupine Novartis zmanjšal z 0,22 na 0,18 pri 200.000 ur dela po vsem svetu.



Slika 23: Poročilo z uradne spletne strani skupine Novartis, katere član je tudi Lek, o vrednostih LTIR od leta 2006 do 2010 (36).

Lekovi zaposleni v postopku odkrivanja poklicnih bolezni sodelujejo z izvajalci medicine dela. V navedenem obdobju ni bilo prepoznavnih oz. prijavljenih poklicnih bolezni.

V Leku so najpogostejše mehanične poškodbe pri delu, poškodbe zaradi materiala, nepravilnega delovanja tovarniških strojev ali celo nezbranosti pri delu, vendar večjih poškodb oz. posledic izpostavljenosti v farmacevtski tovarni Lek ne beležijo. Prav tako ne beležijo smrtnih primerov.

Glavni razlog za napredek pri zmanjševanju poškodb in bolezni (LTIR) je vodenje stalne stroge uporabe varnostnih sistemov in postopkov, v povezavi s tekočim usposabljanjem za zaposlene.

Iz podatkov, ki smo jih pridobili iz obratov Leka, smo ugotovili, da Lek šteje evidenco nesreč z raznimi kemikalijami kar v kategorijo akutna kemična/biološka izpostavitvev, zato konkretnjših podatkov o vplivu organskih topil nimamo. Ker je podatkov malo in so do neke mere pomanjkljivi, bi morali v Leku natančneje spremljati neželene učinke na delovnem mestu pri rokovanju z organskimi topili.

Iz pridobljenih podatkov poročil o letnih nezgodah na delovnem mestu v tovarni Lek lahko trdimo, da je varna uporaba organskih topil in ostalih kemikalij zadostna oziroma ustrezna, saj iz podatkov lahko razberemo, da je nezgod čedalje manj. S ciljem zagotavljanja kontinuiranih procesov je poleg tehničnih in organizacijskih ukrepov del preventive usmerjen v spreminjanje varnostne kulture oz. varnega vedenja. Temeljita raziskava delovnih nezgod, skoraj nezgod (oz. dogodkov, ki lahko pripeljejo do nepravilnosti, ki pa ne povzročijo telesnih poškodb niti materialne škode) in širjenje preventivnih ukrepov sta pomembna pri odpravi ponavljajočih nezgod.

Ugotovili smo, da lahko veliko sami pripomoremo k temu, da do poškodbe z nevarnimi snovmi sploh ne pride. Potrebno je, da smo seznanjeni, kako ukrepati, če vseeno pride do stika z nevarno snovjo. S tem zmanjšamo posledice poškodbe. Najbolj žalostno pa je, če se poškodujemo z nevarno snovjo zaradi neuporabe zaščitnih sredstev ali našega neznanja ali pa celo podcenjevanja dane situacije ali iz malomarnosti.

4.2 POROČILA O OCENAH TVEGANJA ZA ORGANSKA TOPILA UPORABLJENA V OBRATIH LEK-a

Izdelali smo poročila o oceni tveganja na delovnem mestu za pogosteje uporabljena topila v tovarni Lek, ki nam jih je posredovala strokovna delavka, ki je v Leku v Ljubljani odgovorna za kemijsko varnost. Ta topila so: etanol, metanol, aceton, eter, pentan, dimetilsulfoksid, metil *terc*-butil eter, metilen klorid, N,N-dimetilformamid, benzen, n-heksan ter toluen. Podrobneje v nadaljevanju predstavljamo etanol, metanol, benzen, n-heksan, MTBE in metilen klorid. Izmed vseh se najpogosteje uporabljajo aceton, etanol, metanol in metilen klorid.

4.2.1 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA ETANOL

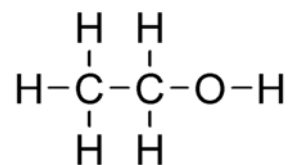
Kemijsko ime: etanol

IUPAC ime: etilni alkohol

Sinonim: špirit

CAS številka: 64-17-5

Kemijska formula: C₂H₅OH



Slika 24: Kemijska struktura etanola

4.2.1.1 Fizikalno – kemijske lastnosti

Etanol je alkohol, brez barve, vonja, lahko vnetljiv in topen v vodi ter maščobah. Kot osnovno sestavino ga najdemo v alkoholnih pijačah.

Etanol v naravi pridelujejo glive kvasovke iz sladkorja z alkoholnim vrenjem, pridobivamo pa ga tudi v petrokemiji, iz naftnih derivatov, zlasti z oksidacijo etilena (1,37). Ob požaru ali visoki temperaturi reagira do ogljikovega dioksida (CO₂) in ogljikovega monoksida (CO).

Preglednica V: Fizikalne lastnosti etanola

fizikalne lastnosti	vrednosti
vrelišče	78,5 °C
tališče	-114,1 °C
specifična gostota	0,79 g/dm ³ pri 20 °C
molekulska masa	46,07 g/mol

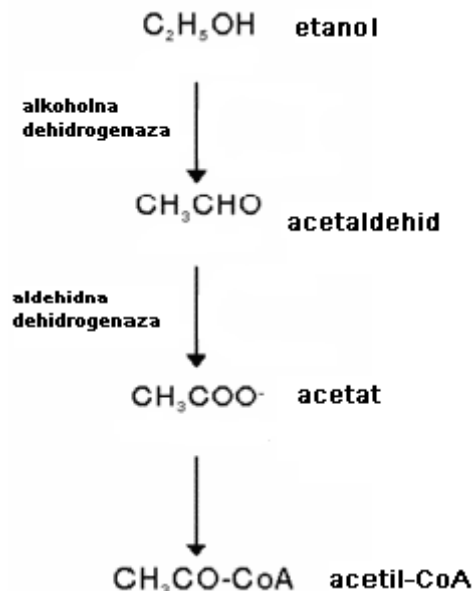
4.2.1.2 Uporaba

- uporablja se kot tehnično topilo, antiseptik, v zdravilnih tinkturah in kozmetiki;

- zaradi majhne toksičnosti in sposobnosti raztapljanja nepolarnih snovi se uporablja tudi v parfumih in rastlinskih ekstraktih in
- kot pomožno visoko oktansko gorivo (38).

4.2.1.3 Metabolizem pri človeku

Etanol se hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta in dobro prehaja preko celične membrane. Na hitrost absorpcije vpliva hrana v želodcu, spremembe v prebavnem traktu, čas in koncentracija zaužitega alkohola. Maščobe in sladkorji upočasnijo absorpcijo etanola, voda in CO₂ pa pospešijo. V želodcu se ga absorbira manj kot 20%, večina etanola se absorbira v tankem črevesju. Absorpcija v ustih, požiralniku in debelem črevesju je minimalna, možna pa je skozi kožo in dihala. Najvišje koncentracije etanola v krvi so 30-60 minut po zaužitju. Etanol se metabolizira v jetrih s pomočjo encimov, kot sta alkoholna dehidrogenaza in aldehydna dehidrogenaza. Alkoholna dehidrogenaza (ADH) oksidira etanol v acetaldehid, aldehydna dehidrogenaza pa oksidira acetaldehid v acetat, ki se nato preko acetyl-CoA in acetata v Krebsovem ciklusu razgradi v vodo in ogljikov dioksid. Le majhen delež etanola (2-10%) se izloči skozi ledvice, pljuča in z znojem. Koncentracijo zaužitega etanola v krvi merimo v gramih na kilogram krvi. Etanol hitro prehaja skozi celično membrano in krvno možgansko pregrado. Deluje kot anestetik (38).



Slika 25: Shema metabolizma etanola pri človeku

4.2.1.4 Vpliv na okolje

Študije znanstvenikov so dokazale negativne učinke avtomobilske uporabe etanola. Izgorevanje alkohola naj bi proizvajalo več ozona, to pa bi povzročilo več bolezni in smrti, povezanih s smogom. Plin ozon je namreč ena od pomembnih sestavin smoga.

Znanstvenik Marc Jacobson je dokazal, da ozon povzroči več rakavih obolenj, draži pljuča, s čimer se posledično poveča število astmatikov (39). Topilo ni razvrščeno kot okolju nevarno.

4.2.1.5 Toksikološki podatki in ocena toksičnosti

Osnova klinične slike zastrupitve z etanolom je sindrom depresije osrednjega živčnega sistema. Najpogostejši zapleti in vzroki smrti pri zastrupitvah z etanolom so: poškodbe, krvavitve iz prebavil, pankreatitis, hipoglikemija, aspiracijska pljučnica, toksični hepatitis, motnje srčnega ritma (atrijska fibrilacija), hipotenzija in hipotermija (40, 70).

a) splošna toksičnost

❖ akutna toksičnost po enkratni izpostavitvi

Načini izpostavitve etanolu in učinki na človeško telo:

- oči: povzroča hudo draženje, lahko povzroči bolečo preobčutljivost na svetlobo in poškoduje očesno veznico in roženico;
- koža: povzroča zmerno draženje, lahko povzroči tudi cianozo okončin;
- sistemska toksičnost z acidozo;
- depresija CZS, značilna razburjenja, katerim sledi glavobol, vrtoglavica, zaspanost in slabost;
- napredna faza lahko povzroči kolaps, nezavest, komo in smrt (najpogosteje zaradi odpovedi dihal);
- zaužitje: izpostavitve visokim koncentracijam lahko povzroči prebavne motnje (slabost, bruhanje in drisko);
- vdihavanje: pri vdihavanju visokih koncentracij lahko povzročijo lažje vnetje nosne in ušesne sluznice, učinke centralnega živčnega sistema, značilno slabost, glavobol, vrtoglavico, nezavest in komo. Povzroča draženje dihal, oči in kože. Lahko povzroči narkotične učinke na visoko koncentracijo. Hlapi lahko povzročijo omotičnost ali zadušitev (40, 70).

❖ splošna toksičnost po kratki ali dolgotrajni ponavljajoči izpostavitvi

- vdihavanje: pri kronični izpostavitvi lahko privede do reproduktivnih učinkov in učinkov na plod. Dolgotrajna izpostavljenost lahko povzroči okvaro jeter, ledvic in poškodbe srca (3, 71).

b) reproduktivna in razvojna toksičnost

Topilo ni razvrščeno kot strupeno za razmnoževanje in pri nadaljnjem razvoju človeka, vendar pa lahko pri kronični izpostavitvi z vdihavanjem topila privede do reproduktivnih učinkov in učinkov na plod (41).

c) genotoksičnost in mutagenost

Laboratorijski poskusi na živalih, so dokazali, da etanol deluje mutageno in poročali so tudi razvoj tumorjev pri živalih (42).

d) kancerogenost

Topilo ni razvrščeno kot rakotvorno (42).

e) teratogenost

Etanol prosto prehaja skozi placento in neposredno in posredno vpliva na razvoj zarodka. Nepovratni škodljivi učinki etanola na razvoj ploda so bili leta 1970 opisani s skupnim imenom FAS, kar pomeni fetalni alkoholni sindrom (44). Prav tako je študija na miših pokazala, da izpostavljenost etanolu povzroča škodljive učinke in negativne posledice pri zarodku/plodu pri izpostavljenosti na etanol. Te posledice se kažejo kot zaostanek v rasti in razvoju, vedenjske motnje, moteno delovanje CŽS (42).

4.2.1.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja

Mejna vrednost izpostavitve;

MV = 1900 mg/m³ ali 1000 ppm v 8 urah

Toksični odmerki;

LD₅₀ = 3450 – 9500 mg/kg (oralno, miš)

LD₅₀ = 8000 mg/kg (vdihavanje, podgana)

LD₅₀ = 7060 mg/kg (oralno, podgana)

LD₅₀ = 1440 mg/kg (intravensko, podgana)

LD₅₀ = 6300 mg/kg (oralno, zajec)

Akutna toksičnost:

$LD_{50} = 1400 \text{ mg/kg}$ (oralno, človek)

NOAEL; za ponavljajoče učinke odmerka, so poročali, da je najnižja vrednost NOAEL = 2400 mg/kg telesne teže/ dnevno s hrano.

Referenčni odmerek; RFD = 200 mg/kg telesne teže / dan



Simbol tveganja:

Preglednica VI: Primerjava v delovanju metanola in etanola na človeški organizem.

	metanol	etanol
toksični metaboliti	formaldehid, mravljična kislina	acetaldehid, očetna kislina
acidoza	močna	mila do srednje mila
ketoza	mila ali je ni	mila do srednje mila
zaviranje CŽS	+	+++
LD	1-2 ml/kg	3-6 ml/kg

4.2.1.7 Zaščitni ukrepi

Tehnični zaščitni ukrepi:

- dobro in učinkovito prezračevanje
- z lokalnim ali splošnim odsesavanjem preprečimo nastajanje hlapov ali prahu.
- Če koncentracija hlapov ali prahu na delovnem mestu kljub tehničnim ukrepom presega mejne vrednosti, je potrebno nositi osebna zaščitna sredstva.

Osebna zaščita:

- zaščita dihal: specifičnih priporočil ni, vendar pa je zahtevana uporaba zaščite za dihala, če splošna raven presega raven poklicne izpostavljenosti (1000 ppm v osmih urah). Pri višjih koncentracijah je priporočljivo uporabiti zaprt dihalni aparat z lastnim zrakom.
- zaščita rok: v primeru dolgotrajnega in ponavljajočega se stika je potrebno uporabiti kemično odporne rokavice, to so neoprenske ali s PVC-jem prevlečene rokavice.
- zaščita oči: nepropustna zaščitna očala.

- zaščita kože: nosite primerna oblačila v izogib ponavljajočemu se ali dolgotrajnemu stiku s kožo (zaščitna obleka, gumasti škornji) (44).

4.2.2 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA METANOL

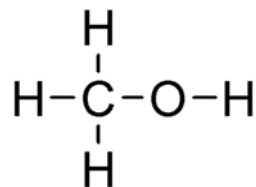
Kemijsko ime: metanol

IUPAC ime: metilni alkohol

Sinonimi: lesni špirit, karbinol, metilhidroksid

CAS številka: 67-56-1

Kemijska formula: CH₃OH



Slika 26: Kemijska struktura metanol

4.2.2.1 Fizikalno – kemijske lastnosti

Metanol lahko pridobivamo s suho destilacijo lesa ali sintetično. Je bistra, brezbarvna, vnetljiva in hlapljiva tekočina s šibkim sladkobnim vonjem po alkoholu. Zaradi polarnih lastnosti, se popolnoma meša z vodo in večino organskih spojin (1,2). S kisikom bogatimi spojinami lahko pri pomanjkljivem hlajenju reakcije reagira eksplozivno.

Preglednica VII: Fizikalne lastnosti metanola

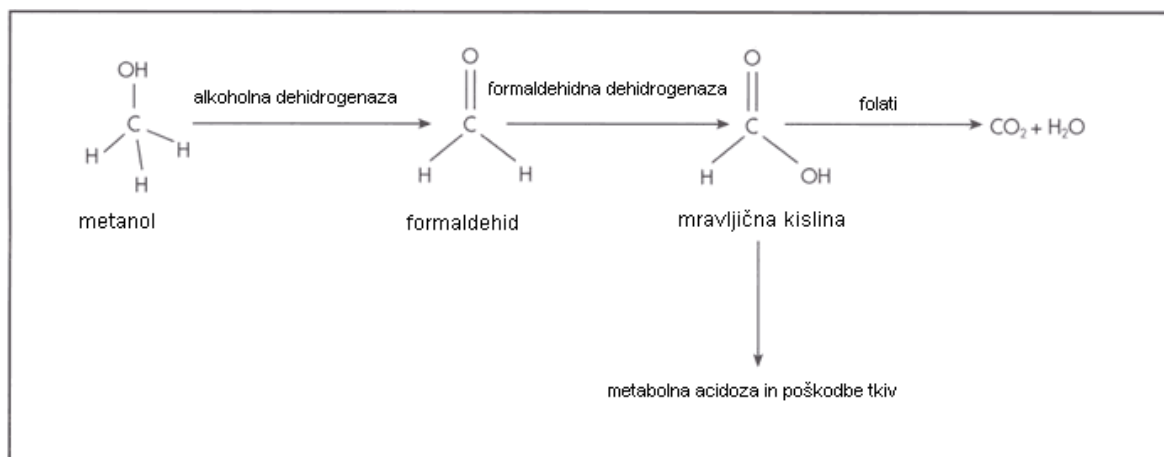
fizikalne lastnosti	vrednosti
vrelišče	64,6 °C
tališče	-98 °C
specifična gostota	0,79 g/dm ³ pri 20 °C
molekulska masa	32,04 g/mol

4.2.2.2 Uporaba

- uporablja se kot topilo in hladilna tekočina;
- vsebujejo ga čistila za steklo (30-40% metanola), plinsko olje, alkoholne pijače domače proizvodnje in odstranjevalci barv;
- za sintezo drugih kemikalij (barv, lakov, formaldehida, očetne kisline);
- pri pridobivanju rastlinskih in živalskih olj (ekstrakcija);
- kot gorivo za dirkalne in letalske motorje (ker se hlapi metanola v zmesi z zrakom mnogo močnejše stisnejo kot bencinski, zato ima tako vozilo večji pospešek) (38,45).

4.2.2.3 Metabolizem pri človeku

Metanol se dobro absorbira iz prebavnega traku, največjo koncentracijo v krvi doseže 30-90 minut po zaužitju. Možna je tudi absorpcija skozi kožo in pljuča. Metanol sam po sebi ni strupen. Na organizem delujejo toksično njegovi presnovki. V jetrih se razgradi 90-95% metanola. Alkoholna dehidrogenaza (ADH) oksidira metanol v formaldehid, ki se nato razgradi v mravljično kislino in nato pod vplivom folatov v ogljikov dioksid in vodo. Metabolizem metanola poteka do 10-krat počasneje od metabolizma etanola (46).



Slika 27: Shema metabolizma metanola pri človeku

4.2.2.4 Vpliv na okolje

Metanol v okolju hitro izhlapeva v atmosfero. Biotično je razgradljiv z biološkimi razgrajevalci v biomasi okolja oziroma odpadnih vod. Produkti biotične razgradnje v biomasi so neškodljivi CO₂ in voda. Izgine v 11-15 urah. Onesnaženo vodo ne smemo koristiti za pitje, kuhanje in podobno (47).

4.2.2.5 Toksikološki podatki in ocena toksičnosti

Približno 5% metanola se izloči nespremenjenega skozi ledvice. Najbolj toksična sta presnovka formaldehid in mravljična kislina. Formaldehid okvari predvsem vidni živec in očesno mrežnico. Nabiranje mravljične kisline v tkivih pa povzroči hudo presnovno acidozo z anionsko verzeljo, ki je pogosto prvi znak zastrupitve. Slepota in okvare tkiv se pojavijo pri serumskih koncentracijah metanola, ki so večje od 20 mg/dl (47, 71).

a) splošna toksičnost

- ❖ akutna toksičnost po enkratni izpostavitvi

- presnovna acidoza: je stanje znižane plazemske koncentracije bikarbonata in znižanega pH krvi;
- vdihavanje: pare metanola v koncentracijah 1000-1200 ppm po 1 uri izzivajo glavobol, dražijo oči in dihalne organe, motnje vida in utrujenost. Višje koncentracije povzročajo omamljenost, narkozo in smrt;
- zaužitje: simptomi zastrupitve se pojavijo hitro in se kažejo kot; vrtoglavica, glavobol, slabost, bolečine v trebuhu, padec krvnega tlaka, cianoza, razdražljivost, krči, koma. Včasih prihaja do paralize delovanja možganov in pljuč. Zaužitje 30-60 ml metanola je smrtno nevarno. Etanol je protistrup oziroma ublaži toksične učinke pri zastrupitvi z metanolom. Narkotično delovanje metanola pri višjih odmerkih je močnejše kot pri etanolu;
- stik s kožo: lahko se resorbira skozi kožo v takih količinah, da je končni učinek isti kot pri vdihavanju metanola;
- trajne poškodbe CŽS. Privede do prizadetosti vida oziroma vidnega živca, kar lahko vodi v slepoto (47, 72).

❖ splošna toksičnost po kratki ali dolgotrajni ponavljajoči izpostavitvi

V organizmu deluje škodljivo na CŽS, na prebavni in srčno-žilni sistem ter na jetra in ledvice. Posledice nastopajo s počasnim delovanjem. Možne so poškodbe vidnega živca do oslepitve.

- vdihavanje: kronična izpostavljenost metanolu lahko povzroči trajne ali ponavljajoče glavobole in motnje vida, zamegljen vid, slabost, omotica in draženje oči;
- stik s kožo: raztaplja naravne kožne maščobe, koža postane hrapava, rdeča in suha. Pojavi se dermatitis (47).

b) reproduktivna in razvojna toksičnost

Se ne uvršča kot reproduktivno ali razvojno toksičen pri ljudeh.

c) genotoksičnost in mutagenost

Ni podatkov o mutagenosti metanola pri ljudeh. Prav tako so študije in vitro pri živalih za mutagenost, negativne (48).

d) kancerogenost

Se ne uvršča med rakotvorne. Rakotvoren je njegov metabolni presnovek, formaldehid. Glede na podatke iz študij na živalih, je premalo genotoksičen, zato se ne šteje med rakotvorne.

e) teratogenost

Je teratogen. Toksičnost za zarodek lahko nastane sekundarno, torej preko matere. Ugotovitve študij na živalih so navedle možna tveganja za plod v zgodnjih fazah razvoja. Izpostavljenost nizkim koncentracijam metanola ne povzročajo škodljivih učinkov na plod (47).

Značilni znaki zastrupitve na posameznih organskih sistemih:

- oči (meglen vid, dilatacija zenic, slepota);
- koža (pomodrelost ustnic in nohtov);
- prebavni trakt (siljenje na bruhanje, bruhanje, gastritis, pankreatitis);
- kardiovaskularni sistem (hipotenzija, motnje v delovanju srca);
- centralni živčni sistem (glavobol, krči, utrujenost, koma);
- ledvice (oligurija);
- pljuča (pljučni edem, Kussmaulovo dihanje, dihalni zastoj) (45).

4.2.2.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja

Mejna vrednost izpostavitve;

MV = 260 mg/m³ ali 200 ppm/8 ur ali

MV = 250ppm/15 min

Toksični odmerki;

LD₅₀ = 5628 mg/kg (oralno, podgana)

LD₅₀ = 15800 mg/kg (dermalno, kunec)

LD₅₀ = 5628 mg/kg (oralno, podgana)

LD₅₀ = 428 mg/kg (oralno, človek)

NOAEL = 500 mg/kg/dan

Referenčni odmerek; RFD = 0,5mg/kg/dan



Simbola tveganja: (strupeno ob vdihavanju, stiku s kožo in v primeru zaužitja).

4.2.2.7 Zaščitni ukrepi

Tehnični zaščitni ukrepi:

- dobro in učinkovito prezračevanje
- z lokalnim ali splošnim odsesavanjem preprečimo nastajanje hlapov ali prahu.
- Če koncentracija hlapov ali prahu na delovnem mestu kljub tehničnim ukrepom presega mejne vrednosti, je potrebno nositi osebna zaščitna sredstva.

Osebna zaščita:

- zaščita dihal: potrebno je imeti zaščitno masko za dihanje s filtrom A (rjava barva). V pripravljenosti je priporočljivo imeti cevno masko ali izolacijski aparat za dihanje v primeru višjih koncentracij par metanola, kot je dovoljeno (200 ppm).
- zaščita rok: uporabiti je potrebno zaščitne rokavice iz gume, PVC ali neoprena. Po delu s topilom je potrebno umiti roke z vodo in milom ter nato nanesti zaščitno kremo za kožo.
- zaščita oči: tesnilna zaščitna očala.
- zaščita kože: delovna obleka mora biti ognjeodporna in antistatična. Pri delu z večjo količino metanola je za delavce predvidena uporaba vodne (sanitarne) prhe (4,49).

4.2.3 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA BENZEN

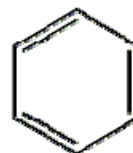
Kemijsko ime: benzen

IUPAC ime: benzen

Sinonimi: benzol, fenil hidrid

CAS številka: 71-43-2

Kemijska formula: C₆H₆



Slika 28: Kemijska struktura benzena

4.2.3.1 Fizikalno – kemijske lastnosti

Benzen ali benzol je aromatska kemična spojina. Je brezbarvna, zelo lahko vnetljiva tekočina sladkega vonja, ki dobro raztaplja maščobe, smole, jod in naftalen. Je pomembno industrijsko topilo in izhodna surovina za proizvodnjo zdravil, plastičnih mas, gum in barvil. Uporablja se kot dodatek k bencinu, vendar je zaradi kancerogenosti njegova uporaba omejena. Hlapi so težji od zraka (nabiranje pri tleh). Pridobiva se iz premogovega katrana, nekaterih frakcij nafte ali sintetsko (46). Nezdružljivi materiali z benzenom so guma in različne plastike. Hlapi lahko tvorijo eksplozivno mešanico z zrakom.

Preglednica VIII: Fizikalne lastnosti benzena

fizikalne lastnosti	vrednosti
vrelišče	80,1 °C
tališče	5,5 °C
specifična gostota	0,88 g/dm ³ pri 20 °C
molekulska masa	78,11 g/mol

4.2.3.2 Uporaba

V 19. in zgodnjem 20. stoletju se je benzen zaradi svojega prijetnega vonja uporabljal v kozmetiki, do leta 1920 pa tudi kot industrijsko topilo za razmaščevanje kovin, pripravo lepil in odstranjevanje barvnih premazov. Leta 1903 so ga začeli uporabljati za dekofeiniziranje kave, vendar so postopek kmalu opustili. Ko so spoznali njegovo strupenost, so ga nadomestili z drugimi topili, predvsem s toluenom, ki ima zelo podobne lastnosti, vendar ni karcinogen (46).

Benzen povečuje oktansko število bencina in zmanjšuje klenkanje motorja, zato se je uporabljal kot dodatek motornemu bencinu. Okrog leta 1950 ga je nadomestil svinčev tetraetil, zaradi strupenosti svinčevih spojin pa se je namesto njega v nekaterih državah spet začel uporabljati benzen. Zaradi negativnih vplivov na zdravje in možno onesnaženje podtalnice je vsebnost benzena v bencinu v EU omejena na 1 %, do leta 2011 pa naj bi se zmanjšala na 0,62 % (50).

Trenutno se največ benzena porabi za sintezo drugih kemikalij. V Evropi se 50 % benzena porabi za sintezo stirena, ki je surovina za polistiren, 20 % za sintezo kumena, ki je surovina za sintezo fenola, smol in lepil in 15 % za sintezo cikloheksana, ki je surovina za sintezo najlona. Manjše količine benzena se porabijo za proizvodnjo gume, lepil, barvil, detergentov, zdravil, eksplozivov in pesticidov.

V laboratorijih se kot topilo namesto benzena uporablja toluen, ki ima podobne lastnosti, ni strupen in je uporaben na večjem temperaturnem območju (46).

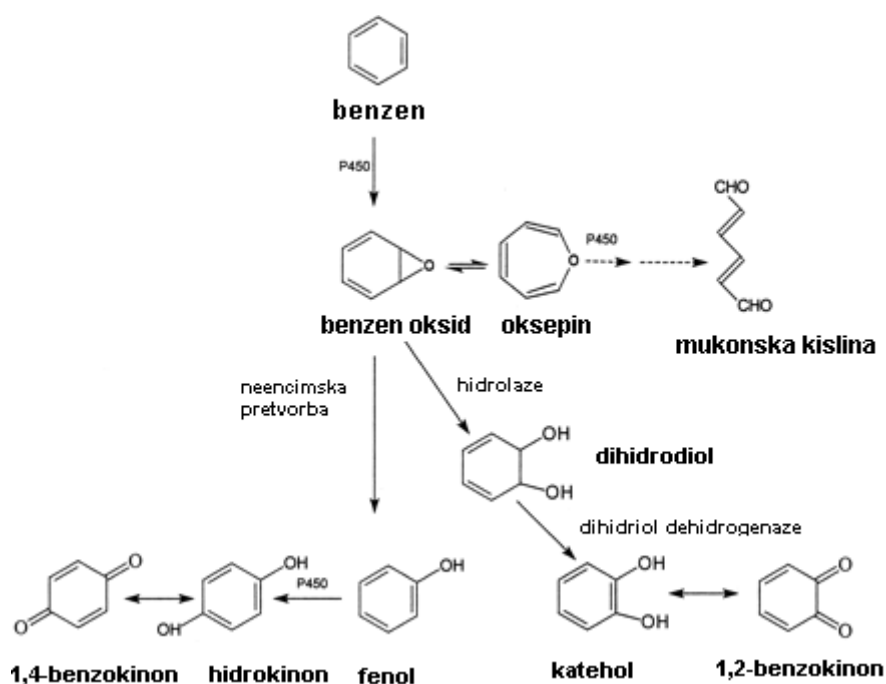
4.2.3.3 Metabolizem pri človeku

Benzen lahko vstopi v telo preko vdihovanja (obseg absorpcije 30 – 50%) in kožnega stika, redkeje z zaužitjem (obseg absorpcije 100%). Porazdeli se po celotnem telesu, ne glede na pot vnosa. V pljučih vstopi preko alveolarne membrane v kri. Preko pljuč se sicer po drugi strani izloča nemetaboliziran benzen.

Glede na to, da je benzen lipidotopen, ga privzemajo tkiva z veliko vsebnostjo maščob, kot sta maščobno in živčno tkivo, v manjši meri pa tudi kostni mozeg, jetra, vranica in ledvica.

Končni produkti metabolizma benzena so fenol v jetrih in kostnem mozgu, katehol, hidrokinon in mukonska kislina (specifični biomarker). Omenjeni produkti se konjugirajo z anorganskim fosfatom in glukuronsko kislino ter se izločijo z urinom. Najprej poteče oksidacija benzena v benzen oksid, iz katerega z neencimsko pretvorbo nastane fenol, iz tega pa z reakcijo katalize s citokromi P450 (CYP) nastane hidrokinon. Hidrokinon se lahko oksidira in nastane 1,4-benzokinon. Iz benzen oksida pa lahko z encimom hidrolaze nastane dihidrodiol, ta pa se pod vplivom dihidrodiol dehidrogenaze pretvori v katehol. Katehol se lahko oksidira v 1,2-benzokinon. Reaktivna presnovka benzena sta 1,4-benzokinon in 1,2-benzokinon (50).

Katehol in hidrokinon se lahko konjugirata tudi z žveplovo (VI) kislino. Nastala metabolita sta bolj topna v vodi in se izločata iz telesa (50).



Slika 29: Shema metabolizma benzena pri človeku

4.2.3.4 Vpliv na okolje

Največji vir benzena v okolju so izpušni plini, laki, mazila in avtomobilska industrija. Naravno je prisoten v nekaterem sadju (brusnice, banane in drugo tropsko sadje), kavi in žganih pijačah ter običajno prisoten kot posledica onesnaženega okolja ali nekaterih

tehnoloških postopkov proizvodnje, v živilih živalskega izvora (meso, jajca, ribe, sir). Benzen lahko prehaja v zrak iz vode in tal (51).

4.2.3.5 Toksikološki podatki in ocena toksičnosti

Benzen je strupen in povzroča resne okvare zdravja. Izpostavljenost benzenu je svetovni zdravstveni problem.

a) splošna toksičnost

❖ akutna toksičnost po enkratni izpostavitvi

- Pri akutni zastrupitvi je pomemben učinek draženja sluznic in kože, ki se kaže kot iritacija, oteklina in dermatitis. Pri večjih količinah se zaradi nalaganja v živčnem tkivu pokažejo tudi nevrološki simptomi (50). Izpostavljenost benzenu hkrati z etanolom poveča toksičnost benzena;
- **zaužitje** večjih količin benzena povzroči bruhanje, razdraženost želodca, vrtoglavost, zaspanost, krče in smrt. Smrten odmerek pri zaužitju je 10 ml oz. 8,8 g benzena;
- **vdihavanje nizkih koncentracij** pri 1600 mg/m³ benzena v eni uri povzroči zaspanost, vrtoglavico, bruhanje, povišan srčni utrip (tahikardijo), glavobol, drhtenje in zmedenost. Pri 4800 mg/m³ v eni uri pa nezavest;
- **kratkotrajno vdihavanje visokih koncentracij** benzena pri 24000 mg/m³ v roku 30-60 minut lahko povzroči motnje vida, tremor, plitko in hitro dihanje, ventrikularne motnje, paralizo, nezavest ter smrt (50). Ocenjena smrtna koncentracija za izpostavljenost za 5-10 minut je 64000mg/m³ (69).

❖ splošna toksičnost po kratki ali dolgotrajni ponavljajoči izpostavitvi

- dolgotrajno izpostavljanje benzenu povzroča okvare jeter, ledvic, pljuč, srca možganov, DNA in kromosomov, levkemijo in druge oblike krvnega raka (50);
- povzroča spremembe v gastrointestinalnem traktu, okvaro kostnega mozga, katere posledice so krvavitve in oslabitev imunskega sistema, kar poveča verjetnost okužb ter aplastično anemijo (52);
- pri kroničnem delovanju se znatno zmanjša količina kostnega mozga, poleg tega povzroča kromosomske nepravilnosti (50);

- **dolgotrajno vdihavanje:** povzroča motnje v krvi (levkopenija), še posebej pa vpliva na kostni mozeg.

b) reproduktivna, razvojna toksičnost in imunotoksičnost

Je razvojno, reproduktivno in imunotoksičen, ker povzroča oslabitev imunskega sistema s posledico povečanja verjetnosti okužb ter anemij, levkemijo in druge oblike krvnega raka (53).

c) genotoksičnost in mutagenost

Benzen je mutagen za zarodne celice in se uvršča v razred 2. Lahko povzroči genske okvare. Povzroča kromosomske napake in genske mutacije pri sesalcih (53).

d) kancerogenost

Povzroča raka pri različnih vrstah preskusnih živali, ne glede na to, kako so mu bile izpostavljene ter tudi pri človeku. Prva poročila, da povzroča raka, so iz leta 1920. Mednarodna agencija za raziskavo raka (IARC) je benzen uvrstila v skupino 1 (karcinogen za ljudi). Pri delavcih, izpostavljenih nizkim koncentracijam, se je razvila levkemija prej kot v enem letu (52).

e) teratogenost

Benzen je teratogen pri živalih in se odraža z nizko porodno maso, zakasnitvijo razvoja kosti in poškodbami kostnega mozga. Obstaja tudi možnost, da je teratogen pri človeku, vendar teh študij še niso dokazali (54).

Za ugotavljanje prisotnosti benzena v organizmu je na voljo več testov: izmeriti ga je možno v izdihanem zraku, krvi ali urinu. Testiranje je sicer možno samo kmalu po kontaminaciji ali pri zelo visokih sprejetih količinah, ker se zelo hitro odstrani iz telesa preko izdihovanja ali biotransformacije. Ugotavljanje izpostavljenosti z analizo urina je težavno, ker enaki presnovki nastajajo tudi iz drugih virov (50).

4.2.3.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja

Mejna vrednost izpostavitve;

MV = 50 mg/m³ ali 15 ppm

MV (8 h/40-urni delavnik) = 1,0 ppm

MV = 5 ppm za največ 15 minut

Toksični odmerek;

LD₅₀ = 930 mg/kg (oralno, podgana)

LD₅₀ = > 8260 mg/L/4h (dermalno, kunec)

LD₅₀ = 50 mg/kg (oralno, človek)

NOAEL; 9,6 mg/kg telesne teže/dan (podgana)

Referenčni odmerek; RFD: 0,004 mg/kg telesne teže/dan

Simboli tveganja:



4.2.3.7 Zaščitni ukrepi

Tehnični zaščitni ukrepi:

- delajte v digestoriju. Ne vdihujte snovi. Preprečite nastanek hlapov ali aerosolov.
- topilo hranite ločeno od odprtega ognja, vročine in ostalih možnih virov vžiga
- snov hranite v tesno zaprtih posodah v suhem in dobro prezračenem prostoru.

Osebna zaščita:

- zaščita dihal: zahtevana uporaba maske pri tvorbi aerosolov ali prahu. Priporočeni tip maske s filtrom A
- zaščita rok: gumijaste rokavice z debelino 0,7mm in časom predrtja > 480 minut.
- zaščita oči: zahtevana zaščitna očala
- zaščita kože: delajte v digestoriju in da preprečite stik s kožo ostanite na varni razdalji ter nosite protipožarno ali antistatično zaščitno obleko (55).

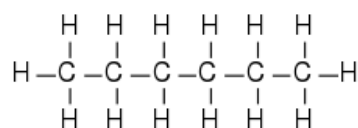
4.2.4 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA n-HEKSAN

Kemijsko ime:n- heksan

IUPAC ime: heksan

CAS številka: 110-54-3

Kemijska formula: C₆H₁₄



Slika 30: Kemijska struktura n-heksan

4.2.4.1 Fizikalno – kemijske lastnosti

n-Heksan je ogljikovodik iz skupine alkanov. Je brezbarvna, hlapljiva tekočina. Je sestavina bencina. Je netopen v vodi, topen pa v večini organskih topil ter alkoholu. Pridobiva se predvsem z rafiniranjem iz surovega olja (56). Razvršča se kot vnetljiv, zdravju škodljiv ter nevaren za okolje.

Preglednica IX: Fizikalne lastnosti n-heksana

fizikalne lastnosti	vrednosti
vrelišče	68,74 °C
tališče	-95,35 °C
specifična gostota	0,66 g/dm ³ pri 20 °C
molekulska masa	86,18 g/mol

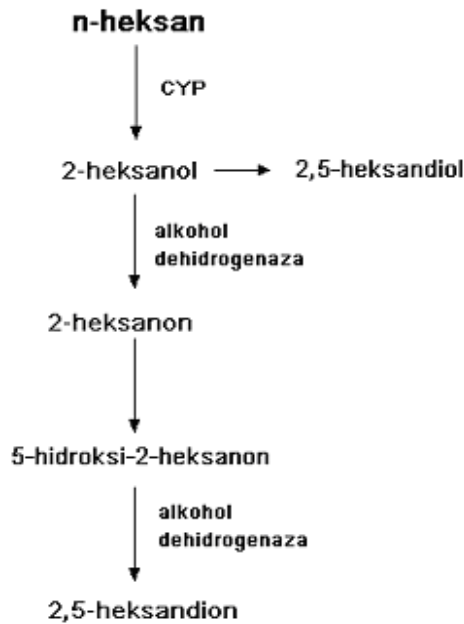
4.2.4.2 Uporaba

- v industriji se uporablja kot sestavina lepil za čevlje, usnjenih izdelkov in strešnih kritin;
- za pridobivanje jedilnega olja iz semen, kot so žafranika, soja, bombaž in lan, pa tudi za čiščenje in razmaščevanje vseh vrst predmetov ter v proizvodnji tekstila;
- ker je n-heksan zelo slabo reaktiven z bazami, se uporablja v laboratorijih za reakcije, ki vključujejo zelo močne baze, kot je priprava Grignardovih reagentov (arilni ali alkilni magnezijevi halogenidi);
- uporablja se v kemiji pa tudi v farmaciji (je nadomestek za eter, je nepolarno topilo, ki se pogosto uporablja pri kemičnih reakcijah) in čedalje manj v kozmetični industriji (za izdelavo mil, šamponov, bleščilih za ustnice...) (56).

4.2.4.3 Metabolizem pri človeku

n-Heksan prehaja preko alveolarno-kapilarne membrane v krvni obtok. Metabolizira se v jetrih in pod vplivom oksidaze CYP reagira v 2-heksanol, ta pa se nato pretvori z alkohol dehidrogenazo v 2-heksanon. Ponovno poteče oksidacija 2-heksanona ob prisotnosti CYP in tako dobimo alkohol, na katerega ponovno deluje alkohol dehidrogenaza. Dobimo 2,5-heksandion. Ta povzroča polinevropatije, ker se kovalentno veže na nevrofilamente.

Metabolita 1-heksanol in 3-heksanol sta manj toksična. Izločajo se preko pljuč in z urinom (56).



Slika 31: Shema metabolizma n-heksana pri človeku

4.2.4.4 Vpliv na okolje

Topilo se uvršča kot nevarno za okolje. n-Heksan pri njegovi izdelavi in uporabi vstopi v zrak, vodo in tla. Njegovi hlapi zelo enostavno izhlapijo v zrak. Če se heksan razlije v reko ali jezero, se bo zelo majhen del raztopil v vodi, večino pa ga lahko najdemo na površju vode, saj je lažji od le-te. Nato izhlapi v zrak, kjer lahko hlapi reagirajo s kisikom. n-Heksan je strupen za vodne organizme; lahko povzroči dolgotrajne škodljive učinke na vodno okolje (56).

4.2.4.5 Toksikološki podatki in ocena toksičnosti

a) splošna toksičnost

❖ akutna toksičnost po enkratni izpostavitvi

- pri akutni izpostavitvi visokim koncentracijam od 500-1000 ppm za 3 minute se pojavi depresija CŽS, glavobol, nezavest, slabost, koma ali smrt;
- po akutni izpostavitvi 5000 ppm za 10 minut povzroča vrtoglavico, pri izpostavljenosti do 1500 ppm n-heksana pa se lahko pojavijo kašelj, glavobol, omedlevica, tahikardija in povišana telesna temperatura. Znano pa je tudi, da povzroča atrofijo semenskih cevk (46,56);

- vdihavanje: v študijah pri miših so ugotovili anestezijo le-teh pri 1-minutni izpostavljenosti z vdihavanjem;
- testi vdihavanja pri podganah so pokazali pomanjkanje koordinacije mišic oziroma ataksijo in zmanjšano motorično aktivnost po 25-30 minutni izpostavljenosti, histopatološke spremembe na pljučih ter značilno degeneracijo primarnih spermatocitov;
- **pri zaužitju ali aspiraciji** v pljuča lahko povzroči kemično pnevmonijo (vnetje pljuč, zaradi delovanja kemičnih snovi), ki je posledica nizke viskoznosti n-heksana, ki omogoča hitro širjenje po veliki površini pljučnega parenhima (56, 72).

❖ splošna toksičnost po kratkotrajni ali dolgotrajni izpostavitvi

n-Heksan je nevaren za zdravje pri dolgotrajnem izpostavljanju z vdihovanjem.

- najbolj prizadene centralni in periferni živčni sistem (nevrotoksično delovanje), dihala, srce, kožo in oči;
- kronična izpostavitve koncentracijam n-heksana v zraku 450-650 ppm povzroči motnje perifernega živčnega sistema in mišično slabost, možna je popolna paraliza;
- zaužitje 50 g heksana je lahko za človeka smrtna (46, 56);
- vdihavanje: pri izpostavitvi 880 ppm za 15 minut povzroči draženje oči, nosne sluznice in dihalnega trakta, znižanje telesne mase;
- nevropatski učinki n-heksana na podganah (nevropatija);
- povzroča nevrotoksičnost pri 400-600 ppm, z občasno izpostavljenostjo 2500 ppm;
- študija intraperitonealnega injiciranja na živalih, dvakrat na teden za 45 dni pri izpostavljenosti heksana pri 2500-3000 ppm, je pokazala nekrozo jeter;
- pri študiji vdihavanja n-heksana pri kuncih pri izpostavitvi koncentracijam 3000 ppm/8 ur na dan za 8 dni, so poročali hude poškodbe pljuč, vključno z edemom, celično infiltracijo, ognjki, nekrozami, fibrozami in krvavitvijo;
- pri daljšem stiku s kožo za 1-5 ur s tekočim heksanom povzroča eritem in po petih urah mehurje;

- učinki na živčni sistem: periferna nevropatija pri ljudeh izpostavljenih industrijskemu n-heksanu ali pri zlorabi lepil in topil, ki vsebujejo heksan (56, 73).
- ABC News so februarja lani poročali, da tajvansko podjetje Wintek v svojih kitajskih obratih za čiščenje na dotik občutljivih zaslonov in za nameščanje nalepk, uporablja organsko topilo n-heksan brez upoštevanja varnostnih ukrepov, zaradi česar naj bi ena oseba avgusta 2009 izgubila življenje, več deset zaposlenih pa je bilo zastrupljenih (57).

b) reproduktivna in razvojna toksičnost

Reproduktivna toksičnost topila ni ustrezno raziskana. Ni dokazov o embriotoksičnosti ali teratogenosti pri podganah po vdihavanju ali pri miših po peroralnem odmerku. Obstajajo pa dokazi, da povzroča nepopravljivo sterilnost pri podganah (57).

c) genotoksičnost in mutagenost

Je genotoksičen. Študije na hrčkih so pokazale kromosomske poškodbe. Za točkovne mutacije pa so bile študije negativne (57).

d) kancerogenost

Kancerogenost heksana ni ustrezno raziskana (57). Leta 1994 je bil n-heksan vključen na seznam kemikalij v ZDA. Leta 2001 je EPA izdala predpise o nadzoru emisij plinov heksana, zaradi njegovih potencialno rakotvornih lastnosti in skrbi za okolje.

e) teratogenost

Ni dokazov o teratogenosti pri živalih (57).

4.2.4.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja

Mejna vrednost izpostavitve;

$MV = 180 \text{ mg/m}^3$ ali 50 ppm

$MV = 72 \text{ mg/m}^3$ 8 ur ali 20 ppm 8 ur

Kronična izpostavitve: 650 mg/m^3

Toksični odmerek;

$LD_{50} = 28700 \text{ mg/kg}$ (oralno, podgana)

$LD_{50} = 3000 \text{ mg/kg}$ (dermalno, zajec)

NOAEL pri kronični izpostavitvi: 100 ppm

Referenčni odmerek; RFD = 0,0047 mg/kg/dan

Simboli tveganja:



4.2.4.7 Zaščitni ukrepi

Tehnični ukrepi:

- zagotoviti zadostno prezračevanje. Kjer je smiselno, je potrebno zagotoviti lokalno odsesavanje ali splošno prezračevanje.
- če ti ukrepi ne zadostujejo za vzdrževanje mejnih koncentracij delcev ali hlapov topila pri izpostavitvi na delovnem mestu, je obvezna uporaba primerne dihalne opreme.

Osebna zaščita:

- zaščita dihal: zaščitna dihalna maska je potrebna pri prekoračitvi mejne vrednosti (180 mg/m³ v osmih urah) ter nezadostnem prezračevanju.
- zaščita rok: uporabo rokavic, odpornih na kemikalije je treba izbrati glede na izvedbo v odvisnosti od koncentracije in količine nevarne snovi na delovnem mestu. Za daljše ali ponavljajoče rokovanje uporabite tipe rokavic s fluorirano gumo. Ne sme pa se uporabljati rokavic iz nitrilne in butilne gume ter neoprena. Zaščitne rokavice iz PVC niso priporočljive.
- zaščita oči: uporabiti zaščitna očala, ki dobro tesnijo in ščitijo pred brizganjem tekočin.
- zaščita kože: nositi ustrezno, udobno, čisto delovno obleko, ki naj bo antistatična iz naravnih ali sintetičnih vlaken odpornih na visoko temperaturo (58).

4.2.5 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA MTBE

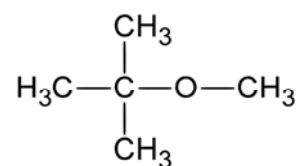
Kemijsko ime: metil terciarni butil eter

IUPAC ime: 2-metoksi-2-metilpropan

Sinonimi: metil *terc*-butil eter, T-butil metil eter, MTBE, tBME

CAS številka: 1634-04-4

Kemijska formula: C₅H₁₂O



Slika 32: Kemijska struktura MTBE

4.2.5.1 Fizikalno – kemijske lastnosti

MTBE je hlapna, vnetljiva, brezbarvna tekočina, ki se meša z vodo. Ima vonj po meti in spominja na dietileter. MTBE je dodatek gorivu, ki se uporablja za povečanje oktanskega števila. Uporablja se tudi v organski kemiji kot relativno poceni topilo, ki ima primerljive lastnosti z dietiletrom, vendar z višjo temperaturo vrelišča in nižjo topnostjo v vodi. Uporablja se tudi v zdravstvu, in sicer za raztapljanje žolčnih kamnov, ki se preko uvedenega katetra dovaja v žolčnik. Na ta način se lahko raztapljajo žolčni kamni ne glede na velikost in število (60). MTBE se sintetizira iz metanola in izobutilena (60). V Združenih državah Amerike so MTBE proizvajali v zelo velikih količinah (leta 1999 več kot 200.000 sodčkov oziroma 31.797.460 litrov na dan) (61).

Preglednica X: Fizikalne lastnosti MTBE

fizikalne lastnosti	vrednosti
vrelišče	55,3 °C
tališče	-109 °C
specifična gostota	0,74 g/dm ³ pri 20 °C
molekulska masa	88,15 g/mol

4.2.5.2 Uporaba

- kot topilo v industriji (ima posebno prednost pred večino etri, ker ima veliko nižjo nagnjenost k tvorbi eksplozivnih organskih peroksidov);
- je dodatek k bencinu (ker poveča oktansko število in dovaja kisik, ko gori. To pomeni da zmanjša količino neizgorelih ogljikovodikov in ogljikovega monoksida v izpuhu);
- nahaja se v starter spreju (to je sprej, ki omogoča lažji in hitrejši zagon bencinskih in diesel motorjev pri nizkih temperaturah, nanese se ga na sesalni nastavek zračnega filtra v avtu);
- v farmacevtski industriji;
- v medicini v obliki nekirurškega zdravljenja za topljenje žolčnih kamnov (60).

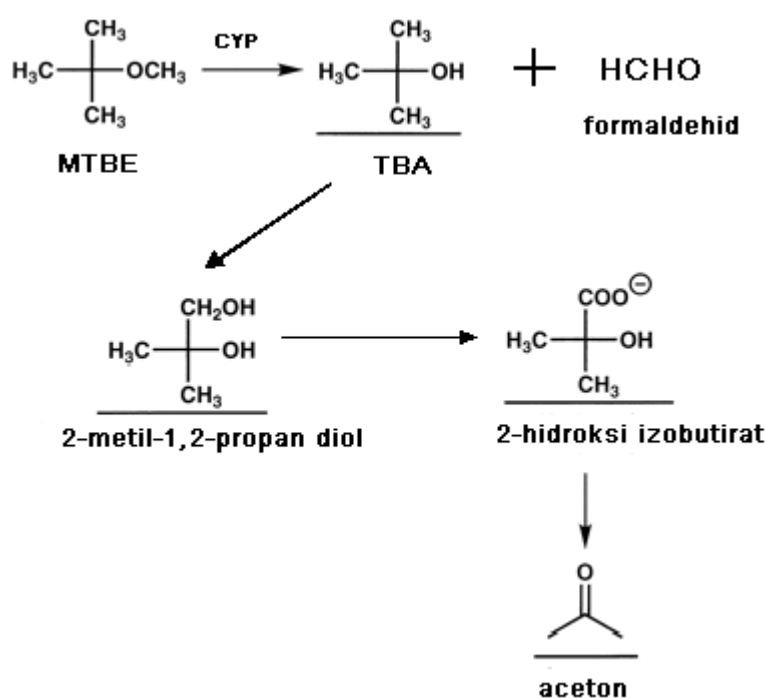
4.2.5.3 Metabolizem pri človeku

Študija kaže, da so človeška jetra aktivna v presnovi MTBE na *tert*-butil alkohol (TBA), ki je glavni presnovek v metabolizmu in marker za izpostavljenost MTBE.

MTBE se s pomočjo mikrosomalnega encima CYP z oksidacijo pretvori v formaldehid in TBA. Formaldehida ni možno izmeriti in vivo pri izpostavljenosti MTBE, je pa znano, da se v nadaljnjem hitro biotransformira v mravljično kislino in ogljikov dioksid. TBA se pojavi v krvnem obtoku za daljše obdobje in v višjih koncentracijah kot MTBE. V metabolizmu MTBE pa je nastali produkt tudi aceton (62).

Študije in vivo pri podganah in ljudeh kažejo podobno presnovo.

Številne študije vdihavanja pri ljudeh, prostovoljcih, ki so bili izpostavljeni MTBE, kažejo hitro sprejemanje in zmerno hitro izločitev iz krvi. Prisotnost TBA so ugotovili tako v krvi kot urinu po izpostavljenosti vdihavanju.



Slika 33: Shema metabolizma MTBE pri človeku

4.2.5.4 Vpliv na okolje

MTBE ima nizko vrelišče, zato izhlapi že pri sobni temperaturi iz odprtih posod. Zlahkoto se raztopi v vodi. Če se razlije po zemlji, ga dež raztopi in raznosi čez kamnine v podtalnico, ki jo lahko tudi onesnaži (62).

4.2.5.5. Toksikološki podatki in ocena toksičnosti

a) splošna toksičnost

- ❖ akutna toksičnost po enkratni izpostavitvi

Nekateri ljudje se ponavadi odzovejo na MTBE z glavobolom, slabostjo in vrtoglavico. To se pojavlja pogosto v večjih velemestih, kjer je gost promet, še posebej pa na bencinskih servisih. Pri zaužitju, vdihavanju ali absorpciji skozi kožo, lahko MTBE, s svojim dražilnim učinkom, poškoduje tkivo sluznice in zgornjih dihalnih poti, oči ter kožo.

Simptome lahko v grobem razdelimo v štiri kategorije:

respiratorni: je posledica draženja tkiv v pljučih, bronhijih in v nosnih prehodih. Rezultat je podoben prehladu. Nekateri ljudje poročajo tudi o nenadnih težavah dihanja. Pojavi se dolgotrajen kašelj, krč, vnetje, edem grla in bronhijev, kemični pneumonitis in pljučni edem ter pekoč občutek, piskajoče in težko dihanje, laringitis, slabost in bruhanje. Pogost simptom pa je tudi kronično vnetje sinusov.

nevrolški: sem sodijo simptomi, kot so razdražljivost, omotica, slabost, nespečnost in glavobol. Lahko se pojavijo tudi težave s kratkoročnim spominom. Pogosta težava so motnje koncentracije. Vsi ti simptomi pa so lahko posledica depresije CŽS, ki lahko vodi v komo in smrt pri primerih prekomerne izpostavljenosti vdihavanju topila (62).

alergijski: vključujejo rosne oči in kožni izpuščaj.

simptomi srca: se lahko pojavijo zaradi izpostavljenosti avtomobilskim izpušnim plinom ali celo ob oblačnih dneh, ko je v ozračju večja količina MTBE.

❖ splošna toksičnost po kratkotrajni ali dolgotrajni izpostavitvi

- pojavijo se bolezenska stanja, ki se kažejo kot navzea, vrtoglavica, omotičnost, glavobol ter razdraženost nosu in grla;
- študije na živalih pri dolgotrajni izpostavitvi pri višji koncentraciji MTBE so prikazale učinke na živčnem sistemu in nezavest. Druge študije so pokazale ledvična obolenja, negativne učinke na fetalni razvoj ter nastanek tumorjev (63).

b) reproduktivna in razvojna toksičnost

Trenutno ni podatkov študij glede morebitnih učinkov na razmnoževanje pri ljudeh.

Študije izpostavitve z vdihavanjem pri brejih miših in zajcih, pri izpostavljenosti 4000 in 8000 ppm so prikazale prizadetost matere in manjšo težo ploda. Študirali so učinek prisotnosti primarnega metabolita MTBE, TBA, ki se pojavi tudi v materinem mleku odraslega ženskega osebk pri izpostavitvi štiri ure za štiri tedne, vendar ni znano ali je škodljiv za zarodek (64).

c) genotoksičnost in mutagenost

Trenutno ni podatkov glede morebitnih genotoksičnih učinkov pri ljudeh.

Genetske študije pri podganah so pokazale, da MTBE verjetno povzroča poškodbe DNA in nenačrtovane sinteze DNA (64).

d) kancerogenost

Dosedanje raziskave so opravili na živalih in na podlagi rezultatov so Oddelek za zdravje in pomoč ljudem (The Department of Health and Human Services, DHHS), IARC in EPA uvrstile MTBE med kancerogene snovi, vendar ni kancerogen za človeka, temveč za živali. (62). IARC uvršča MTBE, glede na rakotvornost, v skupino 3. Presnovek formaldehid je od leta 2010 uvrščen v skupino 1, torej je rakotvorno za človeka. Študije na podganah so pokazale celične tumorje, levkemije in limfome tako pri moških kot ženskih osebkih (64). Študija, pri kateri so ugotavljali neželene učinke MTBE z vdihavanjem različnih koncentracij pri miših za 18 mesecev in podganah za obdobje enega leta, so prikazale hepatocelične adenome in tumorje ledvic.

Nekateri strokovnjaki za rakotvornost pri EPA se strinjajo, da je potrebno MTBE razvrstiti kot rakotvorno snov, ki brez težav pride v podtalnico in kontaminira črpališča pitne vode, če pride do razlitja bencina obogatenega z MTBE (64).

e) teratogenost

Trenutno ni podatkov o teratogenosti MTBE (64).

4.2.5.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja

Mejna vrednost izpostavitve;

$$MV = 250 - 360 \text{ mg/m}^3$$

Toksični odmerek;

$$LD_{50} = 3870 \text{ mg/kg (oralno, podgana)}$$

$$LD_{50} = > 10000 \text{ mg/kg (dermalno, zajec ali podgana)}$$

NOAEL = 400 ppm 6 ur na dan, 5 dni na teden

Referenčni odmerek; RFD = 0,01 mg/kg telesne teže na dan



Simboli tveganja:

4.2.5.7 Zaščitni ukrepi

Tehnični ukrepi:

- zagotoviti je potrebno dobro in splošno prezračevanje prostorov, da se koncentracije par ohranijo pod mejno vrednostjo izpostavitve.
- poskrbeti je potrebno za primerno delovanje in dostop do postaj za izpiranje oči ter tušev.
- če ti ukrepi ne zadostujejo za vzdrževanje mejnih koncentracij delcev ali hlapov topila pri izpostavitvi na delovnem mestu, je obvezna uporaba primerne osebne zaščitne opreme.

Osebna zaščita:

- zaščita dihal: uporabiti zaščitno masko, dihalni aparat.
- zaščita rok: uporabiti kemično odporne zaščitne rokavice iz nitrilne gume. Niso priporočljive rokavice iz neopren gume, PVC ali lateksa, ker je izbira rokavic odvisna od prebojnega časa, difuzije in degradacije topila.
- zaščita oči: uporabiti zaščitna očala ali ščitnika za obraz, zaradi možnih brizgov tekočine ali razpršitve hlapov v zraku.
- zaščita kože: uporabiti popolno delovno obleko in čevlje (65).

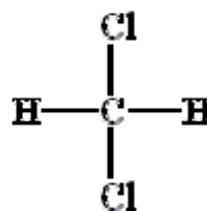
4.2.6 POROČILO O OCENI TVEGANJA ZA METILEN KLORID

Kemijsko ime: metilen klorid

IUPAC ime: diklorometan

CAS številka: 75-09-2

Kemijska formula: CH₂Cl₂



Slika 34: Kemijska struktura metilen klorid

4.2.6.1 Fizikalno – kemijske lastnosti

Skupni sinonim za metilen klorid je diklorometan. Je brezbarvna tekočina sladkobnega vonja. Ima zelo nizko vrelišče in je zelo hlapno topilo. Je topen v vodi in nevnetljiv. Hlapi tvorijo z zrakom eksplozivne zmesi (pri koncentraciji 15,5 – 66%). Pri močnem segrevanju v prisotnosti kisika se lahko tvori oksidativni produkt, imenovan fosgen, ki je strupen plin (dušljivec), ki draži sluznice. Za človeka ni kancerogen in naj ne bi interagiral z genskim materialom (46).

Preglednica XI: Fizikalne lastnosti metilen klorida

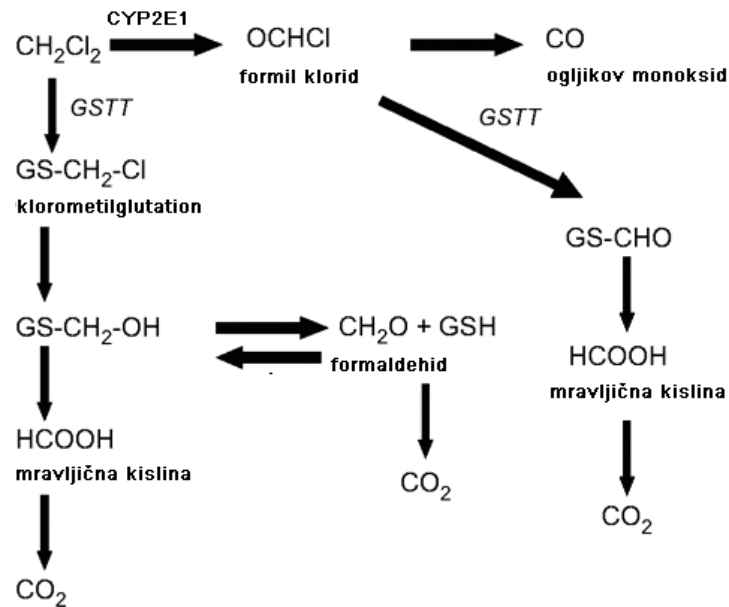
fizikalne lastnosti	vrednosti
vrelišče	39 - 40 °C
tališče	-95 °C
specifična gostota	1,33 g/dm ³ pri 20 °C
molekulska mala	84,93 g/mol

4.2.6.2 Uporaba

- pretežno se uporablja kot topilo v odstranjevalcih barve;
- kot topilo v proizvodnji zdravil, farmacevtskih izdelkov in filmskih oblog;
- za čiščenje kovin in kot zaključno topilo v proizvodnji elektronike;
- za izdelovanje plastike;
- uporablja se tudi kot pogonsko gorivo za razpršitev aerosolov za izdelke, kot so barve in spreji proti insektom;
- uporablja se kot ekstrakcijsko topilo za začimbne oljne smole, hmelj in za odstranitev kofeina iz kave;
- diklorometan je prav tako odobren za uporabo kot razkužilo po žetvi za žitarice in jagode in kot dozoritveni agent za agrume (66).

4.2.6.3 Metabolizem pri človeku

Metabolizem poteka pri glodalcih kot tudi pri ljudeh preko treh poti. Prva vključuje z encimom CYP2E1 katalizirano oksidacijo do ogljikovega monoksida preko formil klorida, ki je zelo reaktiven intermediat. Druga poteka preko konjugacije metilen klorida z glutationom do tvorbe S-klorometilglutaciona, ki hitro razpade v glutation in formaldehid. Tretja pot pa vključuje konjugacijo formil klorida, presnovnega intermedrata prve poti, prav tako z glutationom. Akutne toksične učinke pripisujemo predvsem tvorbi ogljikovega monoksida in posledičnemu nastanku karboksihemoglobina, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo v centralnem živčevju (66).



Slika 35: Shema metabolizma metilen klorida pri človeku

4.2.6.4 Vpliv na okolje

Metilen klorid je zelo hlapno topilo. Njegove emisije v okolici industrij lahko povzročijo višjo raven v ozračju, vendar zaradi njegove kratke življenjske dobe povišane koncentracije v ozračju ne vplivajo na zaposlene (67, 71).

4.2.6.5 Toksikološke podatki in ocena toksičnosti

a) splošna toksičnost

❖ akutna toksičnost po enkratni izpostavitvi

Akutna izpostavljenost visokim ravnam pri ljudeh povzroči učinke na CŽS, vključno z zmanjšano vidno, slušno in psihomotorično funkcijo, vendar so ti učinki reverzibilni po koncu izpostavljenosti (73).

- vdihavanje: je glavni način izpostavljenosti metilen kloridu pri ljudeh, je zdravju škodljivo, ker ima narkotične učinke, pojavi se lahko glavobol, zaspanost in vrtoglavica, pri večjih odmerkih pa lahko pride do nezavesti. Metilen klorid se v telesu lahko spremeni v ogljikov monoksid, ki zmanjša sposobnost vezave kisika v krvi. Izpostavljenost 500 ppm povzroči evforijo.
- metilen klorid pri visokih koncentracijah tudi draži sluznice (nos, oči in grlo, posledica pa je lahko tudi pljučni edem) in kožo. Poklicna izpostavljenost se lahko pojavi zaradi višje koncentracije metilen klorida v zraku v zaprtih

prostorih, predvsem pri delavcih, ki rokujejo s slikarskimi pršili ali aerosoli (68, 72).

❖ splošna toksičnost po kratki ali dolgotrajni ponavljajoči izpostavitvi

Pri kronični izpostavljenosti z vdihavanjem, se pojavijo učinki na CŽS, kot so glavobol, omotica, slabost in izguba spomina. Pri zaužitju pa se lahko pojavijo poškodbe CŽS, jeter, ledvic, krvi in kostnega mozga. Ima tudi možen rakotvoren učinek (68, 70).

b) reproduktivna in razvojna toksičnost

Študije na živalih so pokazale, da metilen klorid prehaja skozi placento, povzroči nižjo telesno težo in manjše skeletne spremembe na plodu (68).

c) genotoksičnost in mutagenost

Metilen klorid je bil pozitiven v testu Ames, kjer gre za preoblikovanje v celicah zarodka pri podganah in mitotični rekombinaciji genov. EPA v ZDA je poročala, da je metilen klorid mutagen v bakteriji *Salmonelle* in negativen v genskih mutacijah in kromosomskih aberacijah testov v celicah sesalcev (68).

d) kancerogenost

Študije pri nekaterih živalih so pokazale, da je metilen klorid lahko kancerogen.

Številne študije o rakotvornosti niso poročale o povečanju števila smrti zaradi raka med delavci, ki so izpostavljeni metilen kloridu. Vendar pa so študije na živalih, po izpostavljenosti vdihavanju metilen kloridu, pokazale nastanek pljučnega raka, raka jeter in benignih tumorjev mlečnih žlez. Kancerogeni učinki so vezani na določene vrste in niso v povezavi s človeškim mehanizmom nastanka malignih obolenj. Topilo spada v skupino 3 rakotvornih snovi, kar pomeni, da topilo ni razvrščeno kot rakotvorno za človeka (69).

e) teratogenost

Ni dokazano, da je metilen klorid teratogen pri ljudeh, je pa teratogen pri miših, saj pri 500 ppm povzroča malformacije v srcu zarodka (68).

4.2.6.6 Izpostavljenost in opredelitev tveganja

Mejna vrednost izpostavitve;

MV = 350 mg/ml³

Toksični odmerki;

LD₅₀ = 1600 mg/kg (oralno, podgana)

LD₅₀ = >2000 mg/kg (dermalno, podgana)

NOAEL;

Referenčni odmerki; RFD = 0,06 mg/kg telesne teže/dan, ki temelji na toksičnosti jeter pri podganah.

Simbol tveganja:



4.2.6.7 Zaščitni ukrepi

Tehnični ukrepi:

- preprečiti je potrebno statični naboj. Oprema mora biti v eksplozijsko varni izvedbi.
- potreben nadzor izpostavljenosti delovnega okolja: redne meritve koncentracije hlapov na delovnem območju.
- potrebno prostorsko in lokalno prezračevanje.

Osebna zaščita:

- zaščita dihal: po potrebi uporabiti zaščitno masko s filtrom za organske hlapce.
- zaščita rok: uporabiti PVC rokavice.
- zaščita oči: uporabiti neprepustna zaščitna očala.
- zaščita kože: uporabiti zaščitno obleko, PVC ali neopren škornje (68).

4.3 PREGLED NAJBOLJ IN NAJMANJ VARNEGA ORGANSKEGA TOPILA V OBRATIH LEK-a

Za pogosteje uporabljena organska topila v obratih Lek-a smo oblikovali preglednice iz katerih je razvidno katero topilo je najnevarnejše in katero najmanj. V preglednici XII smo predstavili pogostost uporabe, MV in LD₅₀ topil. V preglednici XIII in XIV pa smo predstavili še učinke topil na človeško telo.

Preglednica XII: Pogostost uporabe, MV ter LD₅₀ pogosteje uporabljenih topil v obratih Lek-a

topilo	pogostost uporabe	MV pri izpostavitvi mg/m ³	LD ₅₀ (podgana, oralno) mg/kg telesne teže
aceton	↑	1210	5800
benzen	↓	3,25	930
dimetilsulfoksid	↓	250	17400-28300
etanol	↑	1900	7060
eter (dietileter)	↓	310	1200
metanol	↑	260	5600
metil <i>terc</i> -butil eter	↓	250-360	3870
metilen klorid	↑	350	1600
N,N-dimetilformamid	↓	30	2800
n-heksan	↓	180	28700
pentan	↓	3000	25000
toluen	↓	190	5000

S primerjavo topil v preglednici XII smo ugotovili, da ima najnižjo mejno vrednost benzen (3,25 mg/m³), kar pomeni, da je izpostavitve le-temu minimalna, kar je razumljivo, saj je rakotvoren. Med najvišjima mejnima vrednostima pa sta etanol (1900 mg/m³) in pentan (3000 mg/m³), kar pomeni, da smo tema topiloma lahko izpostavljeni dlje časa ali pa določen čas višjim koncentracijam. Najnižjo vrednost letalnega odmerka ima benzen (930 mg/kg), najvišjo pa n-heksan (28700 mg/kg). Torej iz podatkov o vrednosti letalnega odmerka je najnevarnejše oz. najmanj varno topilo benzen, najbolj varno pa n-heksan. S krepko pisavo so označena topila, ki se v obratih Lek-a najpogosteje uporabljajo; torej puščice obrnjene

navzgor pomenijo večjo uporabo, puščice obrnjene navzdol pa manjšo uporabo topil. Med najpogosteje uporabljenimi topili pa predstavljata največjo nevarnost za zaposlene v Leku metanol in metilen klorid.

Preglednica XIII: Učinki organskih topil na človeško telo 1.

topilo	učinki na koži	učinki na dihalih	učinki na očeh	narkotičen učinek
aceton	++	++	+	/
benzen	+++	+++	+++	++
dimetilsulfoksid	++	++	++	/
etanol	++	++	+++	++
eter	++	++	++	+++
metanol	++	++	++	+++
metil <i>terc</i> -butil eter	++	++	++	/
metilen klorid	++	+++	++	+++
N,N-dimetilformamid	+	++	++	/
n-heksan	+	++	+	++
pentan	+	++	+	+
toluen	+	++	++	/

+ malo; ++ zmerno; +++ zelo

Toksičnost organskih topil je odvisna od številnih dejavnikov, kot so; toksičnost topila samega, način in količina izpostavljenosti, trajanje izpostavljenosti, individualne občutljivosti in interakcije z ostalimi spojinami. Učinki organskih topil, s katerimi se zaposleni v Leku najpogosteje rokujejo so prikazani v preglednici XIII. Več znakov ima organsko topilo, bolj povzroča opisan neželen učinek.

Preglednica XIV: Učinki organskih topil na človeško telo 2.

topilo	genotoksičnost	teratogenost	mutagenost	kancerogenost	nevrotoksičnost	reproduktivna toksičnost
aceton	/	/	/	/	da (p.i.)	/
benzen	da	da	da	da	da	da
DMSO	/	/	/	/	da (p.ž.)	da (p.ž.)
etanol	da (p.ž.)	da	/	/	da (p.i.)	da
eter	/	da (p.ž.)	/	/	da	da (p.ž.)
metanol	/	da	/	/	da (p.i.)	/
MTBE*	da (p.ž.)	da (p.ž.)	da (p.ž.)	da (p.ž.)	da (p.i.)	da (p.ž.)
metilen klorid	da (p.ž.)	da (p.ž.)	da	da	da (p.i.)	da
N,N-DMF*	da	da	/	p.r.	da (p.ž.)	da
n-heksan	da (p.ž.)	/	/	p.r.	da	da (p.ž.)
pentan	/	/	/	/	da	/
toluen	/	da	da	/	da	da

DMSO* – dimetilsulfoksid

p.ž. – pri živalih

MTBE* – metil *terc*-butil eter

p.i. – ponavljajoča izpostavljenost

N,N-DMF* – dimetilformamid

p.r. – potencialno rakotvoren

V preglednici XIV so predstavljeni učinki najpogosteje uporabljenih topil v Lekovih obratih oziroma predstavljena je toksičnost posameznega topila. Etanol je značilno teratogen, saj prehaja preko posteljice ter neposredno in posredno vpliva na razvoj zarodka, prav tako pa je strupen za razmnoževanje in pri nadaljnjem razvoju človeka. Pri živalih pa je genotoksičen, kar pomeni, da povzroča poškodbe genetskega materiala. Poleg etanola se tudi metanol uvršča med teratogene snovi, saj povzroča škodljive učinke na plod. Največjo strupenost v preglednici XIV pa poleg benzena, ki je čedalje manj v uporabi, predstavlja metilen klorid, saj je reproduktivno in razvojno toksičen, ker prehaja preko placente na plod, povzroča mutagenost pri ljudeh, pri živalih pa je genotoksičen, rakotvoren in teratogen.

5 SKLEPI

- Pogosto uporabljena topila v obratih Lek so etanol, metanol, aceton, eter, pentan, dimetilsulfoksid, metil *terc*-butil eter, metilen klorid, N,N-dimetilformamid, benzen, n-heksan ter toluen.
- Najpogosteje se v obratih Lek-a uporabljajo aceton, etanol, metanol in metilen klorid.
- Najbolj nevarno topilo za rokovanje je benzen, ki ga nadomeščamo s toluenom. Najmanj nevarno topilo pa je etanol.
- Metanol je bolj toksičen in ima večji vpliv na CŽS kot etanol, ker pri presnovi v jetrih nastaja toksični formaldehid.
- Med najpogosteje uporabljenimi topili v obratih Lek so kancerogena topila za človeka benzen, metil *terc*-butil eter, metilen klorid, ki je rakotvoren za živali ter potencialno rakotvoren n-heksan. Po IARC vrednotenju spada benzen v skupino 1, metil *terc*-butil eter in metilen klorid pa v skupino 3.
- Izpostavljenost organskim topilom se je v preteklosti pri Lekovih zaposlenih izražala predvsem s kožnimi alergijami, raznimi izpuščaji in astmo.
- Leta 2008 in 2009 je bilo skupno število zabeleženih poškodb in nesreč pri delu v Lekovih proizvodnih enotah 27, leto kasneje je število nezgod upadlo kar za 11.
- Najpogostejše nezgode v letu 2008 so urezi in raztrganine (26%), katerim sledijo stik s predmetom/opremo (19%) ter zdrsi in padci (19%).
- Ugotovili smo, da v tovarni Lek nimajo natančne evidence o neželenih učinkih pri rokovanju s topili, ampak le-te vključujejo v akutno kemično/biološko izpostavitvev. Ta v letu 2008 predstavlja najmanjši odstotek nesreč pri delu, to je 4%.

- V letu 2010 pa so najpogostejše nezgode rokovanje s tovorom (44%). Iz leta 2008 se poveča število zdrsov in padcev iz 19 na 25%. Poveča pa se tudi akutna kemična/biološka izpostavitvev na 12%.
- V opazovanem obdobju v obratih Lek ne beležijo poklicnih bolezni. Prav tako smrtnih primerov ne beležijo.
- Iz pridobljenih podatkov poročil o letnih nezgodah na delovnem mestu v tovarni Lek, lahko trdimo, da je varna uporaba organskih topil in ostalih kemikalij ustrezna, vendar bi bilo potrebno bolj natančno spremljati neželene učinke v zvezi z izpostavitvijo snovem v delovnem procesu, saj je zaščita zaposlenih predvsem določena z ocenitvijo nevarnosti na določenem delovnem mestu in prepisanim standardnim operativnim postopkom (SOP) za delo na konkretnem delovnem mestu.

6 LITERATURA

1. Ian M. Smallwood: Organic Solvent Properties, Arnold, Great Britain, June 1996: 68-69.
2. J.A. Riddick et al: Organic Solvents; Physical and methods of purification, 4th edition, Wiley&Sons; London, 1986: 43-65.
3. Christian Reichardt and Thomas Welton: Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 3rd edition, Wiley-VCH Verlag&Co.KGaA, Weinheim, 2003: 718.
4. http://www.kemofarmacija.si/index.php?option=com_content&view=article&id=136&v=1&Itemid=279&lang=sl (Dostopano: 10-2010)
5. http://en.wikipedia.org/wiki/Good_Laboratory_Practice (Dostopano: 10-2010)
6. <http://osha.europa.eu/sl/topics/ds/legislation> (Dostopano: 11-2010)
7. <http://www.uradni-list.si/1/content?id=46005> (Dostopano: 10-2010)
8. http://osha.europa.eu/sl/topics/ds/advice_workers (Dostopano: 11-2010)
9. <http://osha.europa.eu/sl/statistics> (Dostopano: 11-2010)
10. <http://www.uradni-list.si/1/content?id=43566> (Dostopano: 11-2010)
11. http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/sl/usable_substances.html (Dostopano: 11-2010)
12. http://echa.europa.eu/home_en.asp (Dostopano: 12-2010)
13. http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/reach/ (Dostopano: 12-2010)
14. <http://www.kemikalije.si/REACH.html> (Dostopano: 12-2010)
15. <http://www.ich.org/home.html> (Dostopano: 01-2011)
16. http://www.mzz.gov.si/si/gospodarska_diplomacija/oecd/ (Dostopano: 01-2011)
17. http://www.washingtonsafepatienthandling.org/images/ACGIH_Lifitng_TLV.pdf (02-2011)
18. <http://www.epa.gov/aboutepa/whatwedo.html> (Dostopni: 02-2011)
19. <http://www.cdc.gov/niosh/about.html> (Dostopano: 02-2011)

20. International Agency for Research on Cancer. www.iarc.fr (Dostopano: 01-2011)
21. <http://www.iarc.fr/en/about/index.php> (Dostopano: 01-2011)
22. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (Dostopano: 01-2011)
23. http://osha.europa.eu/sl/topics/riskassessment/index_html (Dostopano: 03-2011)
24. <http://osha.europa.eu/fop/slovenia/sl/topics/ocena/index.stm> (Dostopano: 04-2011)
25. http://en.wikipedia.org/wiki/Risk_assessment (Dostopano: 03-2011)
26. Zbirka pravil varnega dela za študente na FKKT, II. letnik: 11-13.
27. http://www.msds-europe.com/kateg-102-1-ghs_clp.html (Dostopano: 04-2011)
28. http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/razvrscanje_pakiranje_in_oznacevanje_kemikalij/html (Dostopano: 03-2011)
29. <http://www.kemikalije.si/varnostnilist.html> (Dostopano: 01-2011)
30. http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html#_1_1 (Dostopano: 03-2011)
31. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/L/LD50.html> (Dostopano: 04-2011)
32. <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/3597129> (Dostopano: 04-2011)
33. <http://old.iupac.org/goldbook/L03633.pdf> (Dostopano: 04-2011)
34. http://www.minet.si/mod/scrom/player.php?a=673¤torg=eXenem_okolju4823c6301ddea6f6ed108&scoid=27856 (Dostopano: 03-2011)
35. C. D. Klaassen: The Basic Science of Poisons, 6th ed., McGraw Hill, New York, 2001: 241–319.
36. <http://www.corporatecitizenship.novartis.com/environmental-care/hse-performance/ltar.shtml> (Dostopano: 07-2011)
37. http://running_on_alcohol.tripod.com/id7.html (Dostopano: 03-2011)
38. <http://www.tutornext.com/uses-methanol-ethanol/14625> (Dostopano: 03-2011)

39. <http://www.stanford.edu/group/efmin/jacobson/E85PaperEST0207.pdf> (Dostopano: 03-2011)
40. Zastrupitve v predbolnišničnem okolju, Zbornica zdravstvene nege Slovenije, Zbornik, 17. april 2002: 4-37.
41. <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747536> (Dostopano: 04-2011)
42. <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981580> (Dostopano: 04-2011)
43. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/fetalalcoholsyndrome.html> (Dostopano: 03-2011)
44. http://sl.wikipedia.org/wiki/Ethanol/Varnostni_list (Dostopano: 03-2011)
45. Martin Možina: Osnove klinične toksikologije, Center za zastrupitve, Ljubljana, 2001: 21-42.
46. Ryan E. Carter. Organic Solvents; Properties, Toxicity, and Industrial Effects, Nova Science Publishers, New York, 2007: 35-39.
47. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Projekt:Metanol> (Dostopano: 04-2011)
48. http://www.msk.rs/doc/msds/MSDS_SR/MeOH_SR.pdf (Dostopano: 04-2011)
49. http://www.methanex.com/products/documents/Mx_Safe_Handling_Eng.pdf (Dostopano: 04-2011)
50. <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim063.htm> (Dostopano: 05-2011)
51. <http://www.rtvslj.com/okolje/novi-podatki-bolj-ugodni-za-lafarge-eko-krog-sumnicav/252032> (Dostopano: 05-2011)
52. J. Huff: Benzene-induced cancers; abridged history and occupational health impact, Int J Occup Environ Health, 2007: 213–221.
53. http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=115&pi=5&_5_id=409&_5_PageIndex=0&_5_groupId=245&_5_newsCategory=&_5_action>ShowNewsFull&pl=115-5.0 (Dostopano: 05-2011)

54. <http://www.publications.doh.gov.uk/pdfs/andfillrep.pdf> (Dostopano: 05-2011)
55. http://lex.si/varnostni_listi/BENZENE%20PA-r_8005%20GHS.pdf (Dostopano: 06-2011)
56. http://oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/110543.pdf (Dostopano: 05-2011)
57. <http://www.abc.net.au/news/2010-10-26/workers-poisoned-while-making-iphones>
(Dostopano: 06-2011)
58. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc122.htm> (Dostopano: 06-2011)
59. http://www.geneplanet.si/zakaj_opraviti_dnk_analizo/kaj_izveste_iz_dnk_analize_potencialne_bolezni/zolcni_kamni_opis (Dostopano: 06-2011)
60. <http://www.icis.com/v2/chemicals/9076052/methyl-tertiary-butyl-ether.html>
(Dostopano: 07-2011)
61. Nihlén et al: Occupational Toxicants, Wiley-VCH, München, 1998: 119
62. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological Profiles for Methyl tert-Butyl Ether, Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, , 1996: 233
63. <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/pollution/mtbe>
(Dostopano: 06-2011)
64. http://.hip-petrohemija.com/proizvodi/pdf/18_SDS_MTBE_eng.pdf (Dostopano: 07-2011)
65. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0080:FIN:SL:HTML> (Dostopano: 06-2011)
66. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/37/2/168.abstract> (Dostopano: 05-2011)
67. <http://www.npi.gov.au/substances/dichloromethane/environmental.html> (Dostopano: 06-2011)

68. http://www.cinkarna.si/filelib/varlist/graf/p-204_gumi-reg_za_regeneracijo_gum.pdf
(Dostopano: 06-2011)
69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6867940> (Dostopano: 05-2011)
70. O. Axelson and C.Hogstedt: The health effects of solvents, in Occupational Medicine, C.Zenz et al., eds., Mosby, St. Louis, 1994: 764-778
71. K. Ekberg, M. Hane, and T. Berggren: Psychologic effects of exposure to solvents and other neurotoxic agents in the work environment, in Occupational Medicine, C. Zenz et al., eds., Mosby, St. Louis, 1994: 779-789.
72. Sittig: Handbook of Toxic and Hazardous Chemical and Carcinogens, 2nd ed., Noyes Publications, Park Ridge, NJ, 1985: 404
73. B.S. Levy and D. H. Wegman: Occupational Health, 3rd edn. Little, Brown&Company, Boston, 1995. p. 4-6.
74. http://ec.europa.eu/commission_2010-2014/tajani/hot-topics/reach/index_sl.htm
(Dostopano: 05-2011)
75. http://www.mzz.gov.si/si/gospodarska_diplomacija/oced/vloga_poslantsvo_in_pomen_oced/ (Dostopano: 06-2011)

