

## REVISIONES

### El impacto en el ambiente debido a la fabricación y el uso de propulsantes sólidos. Evaluación del riesgo tóxico: necesidades y desafíos

### Environmental impact of solid propellant manufacturing and use. Toxic risk assessment: needs and challenges

Ross, Pablo G.<sup>1,2</sup>; Costantini, Martín H.<sup>3,4</sup>; Castro, Gerardo D.<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ingeniería del Ejército Gral. Div. Manuel N. Savio, Universidad de la Defensa Nacional (UNDEF). Av. Cabildo 15, C1426AAA Ciudad Autónoma de Buenos Aires. <sup>2</sup>Departamento de Química Aplicada. <sup>3</sup>Departamento de Investigaciones en Bioseguridad y Toxicología. Instituto de Investigaciones Científicas y Técnicas para la Defensa (CITEDEF). Juan Bautista de La Salle 4397, B1603ALO Villa Martelli. <sup>4</sup>Unidad de Investigación y Desarrollo Estratégicos para la Defensa (UNIDEF, MINDEF-CONICET).

\*gcastro@citedef.gob.ar

Recibido: 15 de octubre de 2024

Aceptado: 30 de diciembre de 2024

Editor: Adolfo de Roodt

**Resumen:** Los ésteres nítricos alifáticos son actualmente los ingredientes energéticos más utilizados en propulsantes sólidos de base simple, doble y triple. Estos compuestos son inestables en condiciones ambientales, por lo que deben incorporarse en la fórmula del propelante agentes estabilizantes para inhibir y ralentizar las reacciones que llevan a su descomposición. Varias de estas sustancias estabilizantes son tóxicas o generan productos tóxicos durante su uso, ocasionando diversos problemas ambientales y para la salud humana. Al ser liberados a la biosfera, estos xenobióticos representan riesgos tóxicos para los ecosistemas, los seres humanos y otras biotas. Los suelos de todo el mundo se contaminan con materiales energéticos provenientes de operaciones de fabricación, conflictos militares, entrenamientos militares en campos de tiro e impacto, y la quema/detonación a cielo abierto de municiones obsoletas. En estos contextos, los materiales energéticos experimentan transformaciones bióticas y abióticas, dependiendo de los compuestos involucrados y de factores ambientales, que causan diferentes niveles de contaminación con efectos negativos en los receptores ecológicos que habitan los sitios impactados y las áreas adyacentes expuestas a la migración externa de los contaminantes. La evaluación del impacto tóxico provocado por la contaminación del ambiente con compuestos explosivos y propulsantes es un tema complejo, no solamente por la variedad de sustancias energéticas que pueden involucrarse sino también -y fundamentalmente- por las interacciones con las variables ambientales, que pueden modificar drásticamente el destino y la persistencia ambientales y por supuesto, la toxicidad para organismos diversos. Puede decirse que los explosivos y propulsantes más comunes hoy en uso no son sustancias muy estables en el ambiente o refractarias a la degradación, tanto por caminos abióticos como mediados por organismos vivos. Sin embargo, esto no debe interpretarse como una ventaja (respecto a otras sustancias más persistentes) ya que varios de sus caminos de transformación química conducen a compuestos con una toxicidad apreciable. Esta característica hace que, aun cuando la permanencia de la estructura química original en un ambiente no sea extensa, el aporte crónico del contaminante sumado a su conversión a especies más tóxicas lleve a un escenario de riesgo ambiental persistente y de complejidad cambiante.

**Palabras clave:** Propulsantes; Nitrocelulosa; Nitroglicerina; Difenilamina; Centralitas; Perclorato de amonio.

**Abstract:** Aliphatic nitric oxide esters are currently the most widely used energetic ingredients in single-, double-, and triple-base solid propellants. These compounds are unstable under ambient conditions, so stabilizing agents must be incorporated into the propellant formula to inhibit and slow the reactions that lead to their decomposition. Several of these stabilizing substances are toxic or generate toxic byproducts during use, causing various environmental and human health problems. When released into the biosphere, these xenobiotics provoke toxic risks to ecosystems, humans, and other biota. Soils around the world are contaminated with energetic materials from manufacturing operations, military conflicts, military training at firing and impact ranges, and the open burning/detonation of obsolete munitions. In these contexts, energetic materials undergo biotic and abiotic transformations, depending on the compounds involved and environmental factors, causing varying levels of contamination with negative effects on ecological receptors inhabiting the impacted sites and adjacent

areas exposed to the external migration of contaminants. Assessment of the toxic impact caused by environmental contamination with explosive and propellant compounds is a complex issue, not only due to the variety of energetic substances that can be involved but also—and fundamentally—due to the interactions with environmental variables, which can drastically alter environmental fate and persistence, and of course, toxicity to different organisms. It can be said that the most common explosives and propellants in use today are not very stable substances in the environment or refractory to degradation, either through abiotic pathways or mediated by living organisms. However, this should not be interpreted as an advantage (compared to other more persistent substances), since several of their chemical transformation pathways lead to compounds with appreciable toxicity. This characteristic means that, even when the permanence of the original chemical structure in an environment is not extensive, the chronic contribution of the contaminant, combined with its conversion to more toxic species, leads to a scenario of persistent environmental risk of evolving complexity.

**Keywords:** Propellants; Nitrocellulose; Nitroglycerin; Diphenylamine; Centralites; Ammonium perchlorate.

## INTRODUCCIÓN

La utilización de los compuestos energéticos, que no son más que los componentes químicos activos de los explosivos y propulsantes, es necesaria tanto para fines pacíficos (por ejemplo: construcción, demolición y minería) como en actividades militares. Entre los compuestos energéticos de uso más común se encuentran los explosivos 2,4,6-trinitrotolueno (TNT), hexahidro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazina (RDX) y octahidro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocina (HMX) (Castro 2024; Ross y Castro 2024). La nitroglicerina, la nitroguanidina, la nitrocelulosa, el 2,4-dinitrotolueno y el perclorato de amonio se emplean en distintas formulaciones de propulsantes de misiles, cohetes y armas. Los propulsantes sólidos para cañones, artillería y morteros se componen de materiales de baja explosividad formulados para operar a una velocidad controlada y producir gases que propulsan cohetes o aceleran los proyectiles de los cañones. El componente principal de las formulaciones de propulsantes para cañones, artillería y morteros suele ser un compuesto químico orgánico nitrado, como la nitrocelulosa, frecuentemente combinado con otras sustancias energéticas como la nitroglicerina, la nitroguanidina o los dinitrotoluenos. Es así que los propulsantes sólidos que contienen nitrocelulosa se dividen en tres clases, según la presencia de energéticos añadidos y los propulsantes de base simple que contienen la nitrocelulosa como único material energético. Los propulsantes de base doble contienen al polímero impregnado con un nitrato orgánico como la nitroglicerina y los de base triple incluyen además nitroguanidina. Otros ingredientes comprenden compuestos que modifican la velocidad de combustión, aglutinantes o plastificantes que facilitan la carga del propulsante en la carcasa y a compuestos que mejoran la estabilidad del propulsante durante su almacenamiento (Pichtel 2012).

Uno de los problemas técnicos principales relacionados con la fabricación y el uso de propulsantes, es la evaluación de su estabilidad química y la predicción de

su vida útil segura. A una temperatura de almacenamiento normal de 21-30 °C, los propulsantes deberían tener una vida útil segura de 140 años, y un mínimo de 35 años (Lee *et al.* 2015). Sin embargo, es una propiedad característica de los propulsantes basados en nitrocelulosa, que los constituyentes de tipo éster nítrico (como la nitroglicerina o la nitrocelulosa) experimenten una descomposición lenta incluso a temperatura ambiente. Los procesos químicos subyacentes en esta degradación espontánea han sido muy bien estudiados (Lindblom 2004; Trache y Tarchoun 2018). Los productos de degradación formados, a menos que se eliminen, pueden reducir la estabilidad química, lo que puede provocar la autoignición del propulsante debido a la naturaleza exotérmica de las reacciones. Además, pueden provocar pérdida del poder calorífico, cambios en las propiedades balísticas y agrietamiento en cargas de diámetro grande.

Es por esta razón que se incluyen cantidades pequeñas de compuestos estabilizadores en las formulaciones de los propulsantes, ya sea individualmente o en mezclas, para que reaccionen con los productos de degradación, reduciendo así la probabilidad de estos efectos adversos. Estos aditivos no pueden prevenir la descomposición de los ésteres nítricos, pero sí pueden inhibirla y evitar el efecto catalítico causado por productos de descomposición como NO, NO<sub>2</sub>, HNO<sub>2</sub> y HNO<sub>3</sub>. Los estabilizantes reaccionan progresivamente con los gases liberados por la composición energética hasta su agotamiento. La disminución de estos “estabilizadores primarios” se acompaña de la formación de diferentes derivados considerados “estabilizadores secundarios”, ya que también desempeñan una acción estabilizadora. Los estabilizantes convencionales empleados para materiales energéticos basados en ésteres nítricos, son aminas aromáticas como la difenilamina, la 2-nitro-difenilamina y la p-nitro-N-etilanilina, y compuestos de urea como la N,N'-dietil-N,N'-difenilurea (etyl centralita), la N,N'-dimetil-N,N'-difenilurea (metil centralita) y la N-metil-N,N'-difenilurea (akardita II). Al reaccionar con los óxidos de nitrógeno, los estabiliza-

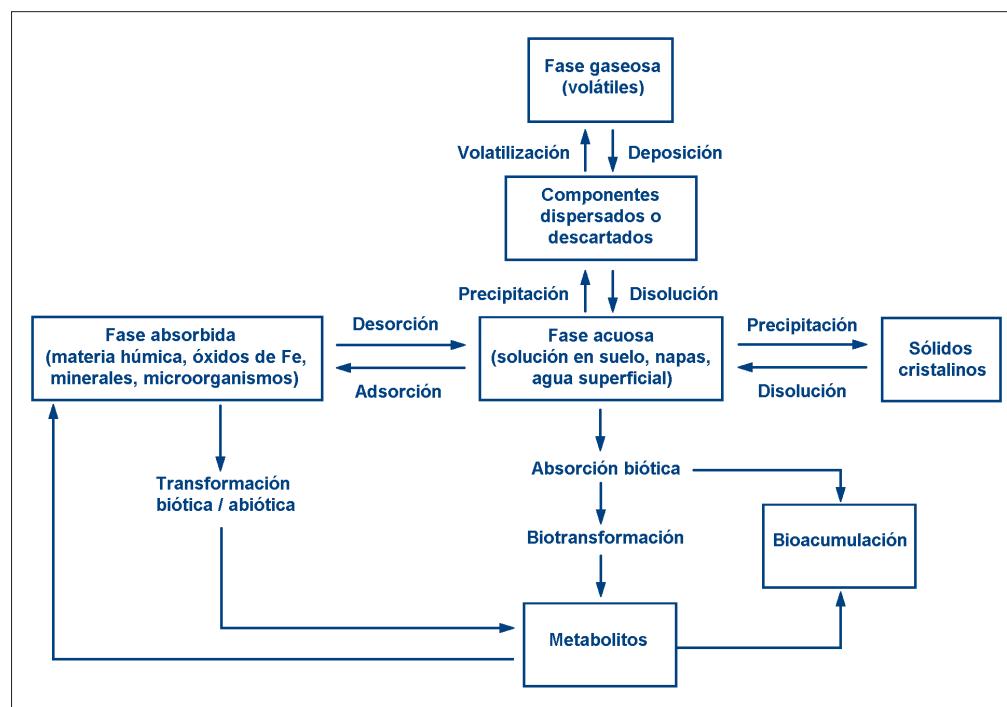
dores convencionales se convierten en una variedad de N-nitrosaminas y C-nitroaminas. Las reacciones de estos agentes estabilizadores son complejas y en ellas se generan diferentes productos sucesivos desde el estabilizador primario, que también pueden actuar como estabilizadores (Lindblom 2004; Trache y Tarchoun 2018). El término "estabilizador eficaz" se utiliza para evaluar la estabilidad en la prueba de temperatura única. Los estabilizadores secundarios son sustancias con propiedades estabilizadoras que no se incluyeron en la formulación del propelente, pero que se produjeron a partir de los estabilizadores iniciales durante su fabricación o envejecimiento. La mayoría de los productos de agotamiento de los estabilizadores pertenecen a esta clase. Algunos de los productos de transformación de la difenilamina pueden unirse a la estructura polimérica de la nitrocelulosa mediante interacciones complejas (Lindblom 2004). Lo cierto es que en cualquier caso o etapa del envejecimiento del propelente se forman sustancias tóxicas (no todas con una fórmula conocida) con potencial para migrar al ambiente. Los derivados nitrosados generados se consideran tóxicos y cancerígenos. Esto ha motivado la búsqueda de alternativas más seguras y exentas de la formación de N-nitrosaminas y de otros productos tóxicos (Krumlinde *et al.* 2017; Trache y Tarchoun 2018).

### El destino ambiental y la toxicidad de los componentes de las formulaciones propulsantes

La gestión sostenible de los campos de entrenamiento y todo aquel ámbito donde se produzcan o utilicen explo-

sivos y propulsantes requiere el conocimiento de la distribución, el transporte, el destino y la cuantificación de los componentes de las municiones (propulsantes y explosivos) en el suelo, en las aguas superficiales y en las subterráneas (Brannon y Myers 1997; Juhasz y Naidu 2007). Las formulaciones de propulsantes sólidos son mezclas compuestas por compuestos energéticos, aglutinantes, estabilizadores y modificadores de la velocidad de combustión. Los factores que afectan el transporte y el destino ambiental de estos compuestos, tan diversos en estructura y actividad biológica, incluyen la disolución, la sorción, la biotransformación, la volatilización y la transformación fotoquímica (Mirecki *et al.* 2006). Como resultado de las actividades que los utilizan y debido a prácticas inadecuadas para su gestión y eliminación, muchas sustancias energéticas y sus subproductos han contaminado el ambiente hasta niveles que amenazan el ganado, la fauna silvestre y los ecosistemas, y también la salud humana (Pichtel 2012).

Los compuestos energéticos pueden ingresar al suelo a partir de distintas fuentes. Entre las más importantes se destacan: (i) instalaciones de producción de municiones y propulsantes, por ejemplo, desde lagunas de aguas residuales, fosas de filtración; (ii) instalaciones de empaque o almacenamiento; (iii) instalaciones de eliminación y destrucción de residuos, por ejemplo, vertederos a cielo abierto, fosas de quema, incineradores; (iv) campos de tiro y zonas de impacto de armas (Spalding y Fulton 1988; Best *et al.* 1999; Spiegel *et al.* 2005; Martel *et al.* 2008; Martel *et al.* 2009; Kalderis *et al.* 2011; Pichtel 2012) (*Figura 1*).



**Figura 1.** Vías y compartimentos posibles para el destino ambiental de explosivos y propulsantes.

La contaminación del suelo y agua por compuestos energéticos en plantas de fabricación, zonas de conflicto y campos de tiro militares es una preocupación internacional (Ferreira *et al.* 2017; Galante *et al.* 2017). Solo en Estados Unidos, miles de instalaciones militares están catalogadas como contaminadas por compuestos energéticos (Becker 1995; Hains *et al.* 2001; Martel *et al.* 2009; Kalderis *et al.* 2011). Aproximadamente 20 millones de hectáreas se ven afectadas por bombardeos y otras actividades de entrenamiento. Un número aún mayor de sitios contaminados podría existir en Europa y en Asia (Pichtel 2012). Las importantes emergencias de salud pública derivadas de la contaminación del suelo han generado demandas de la ciudadanía en varios de esos lugares para que se tomen medidas de remediación (Eriksson *et al.* 2004). Durante las últimas décadas, una mayor conciencia ambiental ha obligado a los organismos de Defensa en EE.UU., Canadá y muchos países europeos y asiáticos a identificar sitios contaminados y a evaluar el impacto de las actividades militares en la calidad del suelo, las aguas subterráneas y las aguas superficiales (Pichtel 2012).

A diferencia de los compuestos energéticos más comunes, como el TNT y las nitraminas, no es mucho lo que se conoce sobre la toxicidad en los ecosistemas de los componentes orgánicos de las fórmulas propulsantes, una vez liberadas en el ambiente. Esto es notable, visto que existen reportes en la literatura sobre ensayos en modelos experimentales animales (para toxicidad humana) y algunos protocolos para una eventual evaluación de riesgo tóxico ambiental (Arenal y Sample 2015; Quinn 2015; Sample y Arenal 2015; Williams *et al.* 2015; ATSDR 2017; DCPH-A 2023). Esto no es lo mismo que estudiar el destino ambiental de las sustancias, aspecto sobre el cual sí hay información publicada (Kitchens *et al.* 1978; Wentsel *et al.* 1979a; Wentsel *et al.* 1979b; Brannon y Myers 1997; Dave *et al.* 2000; Mirecki *et al.* 2006; Juhasz y Naidu 2007; Pichtel 2012; Liu *et al.* 2019; Edebali *et al.* 2024). En los escenarios ambientales donde estas sustancias podrían estar presentes, juegan un papel determinante variables físico-químicas y biológicas que condicionan su persistencia e impacto tóxico, tal como se analizó en publicaciones recientes de los autores de este manuscrito sobre el impacto tóxico ambiental de los explosivos (Castro 2024; Ross y Castro 2024). El caso del anión perclorato es distinto, ya que es abundante en la literatura la información tanto sobre su disposición en el ambiente como sobre los efectos tóxicos en animales y plantas (Clarkson *et al.* 2006; Smith 2006; Eck 2015; Kumar *et al.* 2023; Sahu 2024).

### **Nitrocelulosa**

Existe poca información sobre el destino ambiental de la nitrocelulosa, aunque puede inferirse algún patrón

de comportamiento a partir de las propiedades físico-químicas del compuesto. La baja solubilidad de la nitrocelulosa en agua sugiere que es poco probable que se produzca un lavado desde el aire o una lixiviación desde vertederos y otros sitios contaminados hacia aguas superficiales o subterráneas (Quinn 2015). La nitrocelulosa es relativamente resistente a la biodegradación, lo que puede contribuir a su persistencia en el ambiente (Ryon 1986). Reconociendo que la fabricación de municiones que contienen el compuesto genera cantidades sustanciales de nitrocelulosa residual en el ambiente, el Centro Ambiental del Ejército de los Estados Unidos publicó un informe técnico sobre la posibilidad de eliminar de forma segura el compuesto mediante compostaje (U.S. AEC 2002). Este organismo realizó una demostración de campo en la Planta de Municiones del Ejército Badger (EE.UU.) identificando mezclas de compost viables que contenían sustratos biodegradables y agentes de carga para promover la actividad catabólica microbiana. Sin embargo, la eficiencia del sistema sigue siendo incierta debido a la dificultad de monitorear su rendimiento. Otro estudio sugirió que, dado que el triacetato y el trinitrato de celulosa son resistentes a la digestión enzimática, la nitrocelulosa debería ser muy persistente en el ambiente (Sullivan *et al.* 1987). Aunque la biodegradación de la nitrocelulosa no parece muy probable, se ha demostrado que la hidrólisis alcalina produce metabolitos que sí pueden ser degradados por microorganismos (Ryon 1986; Hartley *et al.* 1992).

Estudiar la toxicidad de un compuesto polimérico como la nitrocelulosa implica dificultades experimentales, asociadas con fenómenos que no son habituales para la toxicocinética de moléculas pequeñas. Los pocos estudios referidos en la bibliografía fueron realizados en modelos experimentales animales relevantes para la toxicología humana (rata, perro y ratón; y esencialmente por vía oral) (Quinn 2015). La nitrocelulosa se consideró no tóxica, ya que los únicos efectos observados en estos estudios de toxicidad oral (incluyendo protocolos crónicos y multigeneracionales) fueron un aumento del consumo de alimento, una disminución del aumento de peso y la impactación intestinal. La impactación solo se observó en los ratones debido a sus tractos gastrointestinales relativamente pequeños. En las ratas y perros la nitrocelulosa pudo pasar libremente por sus intestinos, más grandes. Los efectos sobre la alimentación y el peso corporal se debieron al volumen no nutritivo del material fibroso y no degradable. Si bien estos estudios nos llevarían a la conclusión que la nitrocelulosa no es tóxica para la mayoría de las especies de mamíferos monogástricos (incluidos los humanos), no sería prudente extender este juicio para la eventual exposición oral en rumiantes o especies con fermentación intestinal que digieren la celulosa. En

estos animales, sus procesos digestivos podrían liberar nitratos al digerirla, en un ambiente microbiano anaeróbico con potencial redox bajo, que facilitarían reacciones de reducción. Por lo tanto, se debe tener precaución al extrapolar este concepto a los herbívoros. No hay registros en la literatura sobre estudios de toxicidad de la nitrocelulosa en aves, reptiles o anfibios (Quinn 2015). Hay registros sobre toxicidad inhalatoria o dérmica y ocular en humanos para material particulado lo suficientemente fino (NJDOH 2010).

Si bien no hay evidencia que la nitrocelulosa sea directamente tóxica para las plantas, es cierto que su proceso de producción puede generar aguas residuales tóxicas para la vegetación (Ribeiro *et al.* 2013). Estudios de laboratorio han demostrado que la nitrocelulosa puede ser tóxica para algunos organismos acuáticos, especialmente algas (Bentley *et al.* 1977; U.S. EPA 2009). Otras especies como peces, invertebrados y algas, no han mostrado efectos tóxicos agudos. La naturaleza fibrosa de la nitrocelulosa también puede causar problemas ambientales al cubrir los hábitats bentónicos, lo que podría afectar sus poblaciones (Ryon 1986; Ribeiro *et al.* 2013).

Por último, debe mencionarse que el proceso de envejecimiento de la nitrocelulosa en un propelente, aun en presencia de agentes estabilizantes, supone en alguna medida la modificación química de la estructura polimérica, por interacciones entre la celulosa y los productos que se van formando con el tiempo (por ejemplo, derivados de la difenilamina). Aunque no identificados, su presencia es obvia a través de los cambios de color que el propelente experimenta al envejecer (Lindblom 2004). Desde el lado toxicológico del problema esto implica que sustancias desconocidas en cantidades variables pasarán al ambiente cuando la nitrocelulosa envejecida se descarte.

### **Difenilamina y sus derivados nitrados y nitrosados**

La difenilamina es una sustancia que se utiliza principalmente por sus propiedades antioxidantes. Tiene numerosas aplicaciones como antioxidante industrial. Esta amina (y sus derivados) se utilizan principalmente como estabilizadores en explosivos y propulsantes que contienen nitrocelulosa, en perfumería y como antioxidantes en la industria del caucho y los elastómeros. También se la utiliza ampliamente para prevenir el deterioro poscosecha de los cultivos de manzanas y peras. Es un compuesto precursor de numerosas sustancias que se utilizan para la producción de tintas, productos farmacéuticos, productos químicos para fotografía y otras aplicaciones a pequeña escala. Esto ha llevado a que desde hace bastante tiempo haya merecido la atención de organismos reguladores, en cuanto a su toxicidad humana, residualidad e impacto en

el ambiente (U.S. EPA 1987; U.S. EPA 1998; Drzyzga 2003; Arenal y Sample 2015; U.S. EPA 2015; Ahmed 2024). La razón de fondo es que su propiedad antioxidante está relacionada con la capacidad para generar intermediarios o productos químicos que son reactivos biológicamente (por ejemplo, radicales libres y otros). La difenilamina es un compuesto incluido en la tercera lista de contaminantes prioritarios de la Unión Europea, asignándole a Alemania la evaluación y control de sus riesgos ambientales (Drzyzga 2003).

La difenilamina y la 2-nitrodifenilamina se utilizan como estabilizantes en numerosas mezclas de propulsantes sólidos (Kitchens *et al.* 1978; Mirecki *et al.* 2006). La difenilamina estabiliza los propulsantes de base simple, en los que la nitrocelulosa es el principal material energético; la 2-nitrodifenilamina estabiliza propulsantes de base doble y triple, en los que la nitroglicerina gelatiniza a la nitrocelulosa. Estos compuestos reaccionan con los óxidos de nitrógeno que se forman *in situ* a partir de la degradación de la nitrocelulosa (Wentsel *et al.* 1979a; Haberman 1986). Durante el almacenamiento del propulsante, la difenilamina muestra una creciente sustitución con grupos nitrógeno a medida que se consumen los óxidos de nitrógeno (Haberman 1986). La difenilamina y los compuestos nitrógeno-, dinitro- y nitroso-sustituidos relacionados, presentan una solubilidad en agua de baja a moderada. En la literatura se ha descrito un rango de solubilidades en agua para la difenilamina, con valores entre 36 y 300 mg/L (Mirecki *et al.* 2006). Si bien no abundan los datos sobre el destino y el transporte de la difenilamina en el ambiente, pueden inferirse algunas características a partir de sus propiedades físico-químicas. Por ejemplo, la baja solubilidad de la difenilamina en agua sugiere que el compuesto no se repartirá ni dispersará fácilmente en medios acuosos. Además, un log Kow bajo (3,50) sugiere una baja movilidad en el suelo, aunque se esperaría que la amina se volatilice del suelo húmedo, dada la constante estimada de la Ley de Henry de 2,69 atm·m<sup>3</sup>/mol (Arenal y Sample 2015). La degradación de la difenilamina se dedujo a partir de la disminución de la toxicidad en Daphnia al utilizar soluciones acuosas de difenilamina envejecidas (30 días), aunque los productos no se cuantificaron en estos experimentos (Dave *et al.* 2000). La N-nitrosodifenilamina, la 2-nitrodifenilamina, la 4-nitrodifenilamina y la 2,4-dinitrodifenilamina son productos de transformación de la difenilamina. La N-nitrosodifenilamina y la 2-nitrodifenilamina también presentan una solubilidad baja en agua, aunque los valores no están bien cuantificados (Mirecki *et al.* 2006). Estos compuestos también resisten la degradación (Wentsel *et al.* 1979a; U.S. EPA 1992). La 4-nitrodifenilamina es prácticamente insoluble y es improbable que se degrade rápido.

La difenilamina ha mostrado alguna biodegradación,

al menos en condiciones experimentales, mediante bacterias o barros activados (Drzyzga 2003; Arenal y Sample 2015). Es interesante también el hallazgo de cepas bacterianas provenientes de suelos contaminados con la amina, que pueden crecer utilizándola como única fuente de carbono, nitrógeno y energía. Esto puede suponer que se trata de una respuesta adaptativa a la contaminación (Shin y Spain 2009).

A pesar de lo que podría inferirse de la  $DL_{50}$  relativamente alta de la difenilamina, hay un factor común para la toxicidad aguda en modelos animales experimentales (roedores) y es el daño renal como blanco crítico. Se observa una variabilidad muy importante en cuanto a la susceptibilidad entre especies, lo cual es sugestivo para la existencia de pasos críticos mediados por el metabolismo o por las defensas celulares, donde se exprese una diferencia entre los distintos animales (Arenal y Sample 2015). En un régimen de administración subcrónico aparecieron también alteraciones en el bazo y el hígado de ratones, como refiere el documento del IPCS (OMS) sobre esta sustancia. En el mismo, se refieren a los niveles de exposición seguros (NOAEL) como también detalles experimentales de los estudios realizados (IPCS 1998). Para una exposición crónica también se realizaron estudios detallados sobre la morfología y la función renal, detectándose daños progresivos con el tiempo de exposición (rata) (Evan *et al.* 1978). Otros estudios de toxicidad crónica, esta vez con perros durante dos años, mostraron daños en bazo, hígado, riñón y médula ósea (U.S. EPA 1987). Otros varios protocolos de exposición reportados siempre fueron concurrentes en lo que concierne a los sitios blancos de la toxicidad (Arenal y Sample 2015). En el documento elaborado por el IPCS se refieren también a varios estudios realizados en roedores para evaluar toxicidad reproductiva y del desarrollo (IPCS 1998). No hay evidencia en la literatura sobre toxicidad provocada por la inhalación de difenilamina y respecto a la absorción dérmica, estudios realizados con conejos y ratas solamente mostraron alteraciones renales en éstas últimas para dosis altas (Arenal y Sample 2015). Para otras especies no-mamíferas es poca la información disponible, mencionando estudios en gallinas que mostraron daño renal solamente, y en el caso de anfibios la difenilamina mostró ser tóxica y teratogénica (Fort *et al.* 1999).

Respecto a los derivados nitrados de la difenilamina, la información disponible en la literatura refiere esencialmente a los mononitrados y con mayor información para la 4-nitro difenilamina. El isómero orto es un aditivo estabilizante para algunas formulaciones propulsantes como el Otto Fuel II y aquellos de base doble y también con algunos otros usos en la industria civil (Sample y Arenal 2015). Se trata de sustancias con una volatilidad muy baja con lo cual no debería esperarse su

participación hacia el aire. Lo mismo puede decirse respecto de su muy baja solubilidad en agua, que prevendría su difusión hacia napas desde lo absorbido por los sedimentos o suelos, como ya mencionamos. Esto no evitó que se estudiara su impacto ambiental, en particular de la 4-nitro difenilamina (Monsanto Incorporated 1991; ATSDR 1995; OECD 1998). En estos estudios se concluyó que si bien la degradación ambiental podría ser lenta no se esperarían efectos serios debido a su bajo nivel de producción (Sample y Arenal 2015). La información disponible (y relevante para este trabajo) respecto a la toxicidad en modelos animales de laboratorio refiere a daño renal, en el bazo, y a alteraciones en parámetros hematológicos en rata, para dosis moderadas a bajas de 4-nitro difenilamina por vía oral. No debería suponerse un comportamiento similar para el isómero orto utilizado en los propulsantes ya que la posición 2 de un sustituyente como el nitrógeno seguramente influirá en la toxicidad y en el metabolismo de la sustancia. No hay disponibles datos toxicológicos para otras especies, ya sean éstos modelos experimentales o relevantes para la ecotoxicidad (Sample y Arenal 2015).

Por último, nos referiremos a la N-nitroso difenilamina, que es tanto un producto de la acción estabilizante de la difenilamina en las formulaciones propulsantes como también una sustancia con amplio uso en la industria del caucho desde hace muchos años (aunque progresivamente fuera reemplazada por otros compuestos) (ATSDR 2017). La N-nitroso difenilamina puede pasar al ambiente, degradándose en el aire, el agua o el suelo en pocas semanas. En el aire, la luz solar la descompone, como ocurre con muchas N-nitrosaminas. En el suelo y el agua, es degradada por bacterias. La N-nitroso difenilamina se disuelve en agua, pero se adhiere firmemente al suelo y no se desplaza rápidamente. Estudios de laboratorio muestran que esta N-nitrosamina se descompone después de 30 días en ciertos tipos de suelo. No se espera que se acumule en plantas ni en animales (ATSDR 2017). Es importante hacer notar que se trata de una N-nitrosamina que no se ve afectada por las vías metabólicas comunes a muchas otras que son fuertemente carcinogénicas, en razón de su metabolismo de fase I oxidante y mediado por el citocromo P450. En este caso, su metabolismo transcurre esencialmente por denitrosación y posterior oxidación de la difenilamina resultante sobre el átomo de nitrógeno o en el anillo aromático. Esto explica la toxicidad por otros mecanismos que no son los usuales de la N-nitrosaminas (IARC 1982; ATSDR 2017).

### **Dimetil centralita y dietil centralita**

Las centralitas de metilo y etilo son derivados de difenilurea (carbanilida) con sustituyentes alquilo. Estos compuestos estabilizan las mezclas de propulsantes y sus componentes de ignición y detonación en diversas

municiones de pequeño y gran calibre (Mirecki *et al.* 2006; Padfield *et al.* 2014). Estos compuestos también reducen la temperatura del propelente durante la deflagración, reducen el destello y actúan como gelatinizantes en propulsantes que contienen nitroglicerina (U.S. AARDC 1983). Diversos compuestos de nitrourea, anilina y N-nitrosamina se forman *in situ* a medida que la mezcla de propelente envejece (Wentsel *et al.* 1979b; Curtis 1987; Trache y Tarchoun 2018). Tanto la centralita de metilo como la de etilo presentan una baja solubilidad en agua (Mirecki *et al.* 2006). Si se detectan etil o metil centralita en el suelo, es probable que se dispersarán como sólidos de grano fino, en lugar de como soluto. La etil centralita se hidroliza a un compuesto de anilina solo en condiciones ácidas y cálidas (100 °C, 60 % de ácido sulfúrico) (Wentsel *et al.* 1979b) y es resistente a la hidrólisis básica (Kitchens *et al.* 1978).

Muy poca es la información disponible en la literatura acerca de las transformaciones bióticas de estas sustancias, así como de su toxicidad (U.S. Army Environmental Hygiene Agency 1977; Cerilliant 2012; East Harbour Group 2022). Aun así, estas sustancias se consideran residuos peligrosos generados desde la industria militar (Department of the Army 2023). Su estructura química simple permite inferir reacciones bióticas probables, desde lo que se conoce sobre la biotransformación de xenobióticos con base a urea (ejemplo, algunos fármacos y pesticidas). Las ureas sustituidas, en las que uno o ambos átomos de nitrógeno del grupo urea (NH-CO-NH) se sustituyen por grupos alquilo o arilo, se metabolizan mediante mecanismos, como la desalquilación, la hidroxilación y la hidrólisis de la urea misma. Las vías metabólicas específicas y los metabolitos formados dependerán de la estructura de la urea sustituida y de los sistemas enzimáticos implicados. Para la escisión de los grupos etilo o metilo intervendría la desalquilación oxidativa, que a menudo implica enzimas del citocromo P450. Este proceso puede conducir a la formación de ureas menos sustituidas o no sustituidas. La hidroxilación es probable también en las centralitas, por la presencia de los anillos aromáticos, lo que da lugar a la formación de metabolitos hidroxilados (fenoles). Por otra parte, el propio enlace urea puede escindirse, lo que da lugar a la formación de amidas, aminas e isocianatos. Los metabolitos también pueden conjugarse con ácido glucurónico o sulfato, lo que los hace más solubles en agua y facilita su excreción. El hecho que intervengan sistemas enzimáticos como las enzimas del citocromo P450 implica que la naturaleza de los grupos sustituyentes alquilo y arilo, influirá en las vías metabólicas que resulten aptas para biotransformar y los tipos de metabolitos formados. Estas vías metabólicas pueden variar entre las distintas especies, y las diferencias individuales en la actividad

enzimática también pueden afectar el metabolismo de estas ureas sustituidas. En resumen, si bien a priori no se supone que sean compuestos muy tóxicos y con impacto importante en el ambiente, debería monitorearse su persistencia y evaluar su toxicidad en organismos centinela de ecosistemas.

### **Nitroglicerina**

La nitroglicerina se produce esencialmente para su uso militar como componente de propulsantes y explosivos. Tiene uso también como vasodilatador, para el tratamiento de enfermedades cardíacas y parece tener un futuro en quimioterapia anti cáncer (Meunier *et al.* 2023). Es posible que la nitroglicerina se libere al ambiente durante su producción y uso como componente de propulsantes y explosivos, así como en compuestos farmacéuticos (en una cantidad mucho menor, por supuesto) (Williams *et al.* 2015). Los vertidos de aguas residuales procedentes de la fabricación de preparaciones de dinamita comercial, explosivos militares y otras fuentes de producción pueden contener nitroglicerina. La solubilidad relativamente alta en agua (1 800 miligramos por litro a 20 °C) sugiere que cantidades ambientalmente significativas podrían disolverse en el agua de efluentes y de residuos y permanecer luego en la columna de agua. Su liberación al ambiente se ve influenciada por procesos tanto abióticos como bióticos. La degradación de la nitroglicerina suele ser lenta (Smith 1986). Se estimó que su vida media fotolítica en agua pura es de cinco días, y que su vida media hidrolítica a temperaturas ambientales normales es superior a un año a un pH de 3 a 8. Un entorno alcalino reduce significativamente la vida media hidrolítica del éster (Williams *et al.* 2015).

Si llegara al suelo, la nitroglicerina puede filtrarse fácilmente debido a su alta solubilidad en agua y a su movilidad. Si bien no se dispone de muchos datos experimentales sobre su destino en el suelo, puede deducirse como procesos probables la biotransformación y la hidrólisis abiótica (en condiciones alcalinas preferentemente), mediante pasos sucesivos de desnitrificación. En ambientes acuáticos los caminos de degradación parecen ocurrir principalmente mediante biotransformación y fotólisis. Si se libera a la atmósfera, la nitroglicerina probablemente se encontrará en forma de aerosol y estará sujeta a sedimentación y lavado por la lluvia. En un trabajo de investigación realizado en el contexto real de un campo de entrenamiento militar, se evaluó el destino ambiental de la nitroglicerina, recogiendo muestras de suelos superficiales, suelos subterráneos y agua (Bordeleau *et al.* 2012). Los resultados mostraron que los residuos están compuestos de partículas de propelante intactas, así como de pequeñas cantidades de nitroglicerina, dinitroglicerina y nitrato, que se disuelven rápidamente por la precipitación, lo

que resulta en pulsos esporádicos de estos compuestos en el agua de la zona no saturada después de eventos de lluvia o deshielo. La nitroglicerina y la dinitroglicerina disueltas pueden degradarse progresivamente, liberando nitrato como producto final. Se dedujo que a lo largo de varios años, las pequeñas partículas ubicadas en la superficie del suelo pueden descender a través del mismo mediante la infiltración de agua, lo que explica la presencia de nitroglicerina en los suelos subterráneos del sitio original, décadas después del cierre del sitio. La nitroglicerina ya no lixivia desde estas partículas antiguas; por lo tanto, su presencia en los suelos subterráneos no implica que las aguas subterráneas corran riesgo de contaminación (Bordeleau *et al.* 2012).

La fotólisis de la nitroglicerina o de su diéster también es una posibilidad, aunque se carece de datos. La constante de la Ley de Henry, calculada a partir de las solubilidades en agua y presiones de vapor reportadas, oscila entre 3,3 y 0,06 Torr L/mol, lo que resulta en una vida media de volatilización a partir del agua de aproximadamente 3 000 días (o aproximadamente ocho años). Por lo tanto, el transporte físico desde sistemas acuosos debería ser relativamente poco importante. Dado su alta solubilidad en agua, su adsorción al suelo y a los sedimentos, así como su bioconcentración en organismos acuáticos, no deberían ser apreciables. En lo que concierne a la toxicidad de la nitroglicerina, no abunda la información sobre el impacto para la vida silvestre (Sullivan *et al.* 1979). La evidencia más sólida y completa proviene de ensayos con modelos animales experimentales relevantes para la toxicidad humana (roedores, perro), donde se pudo observar para distintos regímenes de administración y dosis una clara toxicidad en el sistema vascular, hepático y en testículo. En estudios de toxicidad reproductiva multigeneracional pudo observarse una caída severa de la fertilidad en roedores (Williams *et al.* 2015). Respecto de ensayos con otras especies animales la evidencia es muy escasa. Tampoco abundan los datos respecto a la fitotoxicidad de la nitroglicerina. En un trabajo se pudo observar actividad metabólica desnitrificante en raíces y translocación de los metabolitos hacia otros tejidos de la planta, junto con bioconcentración de la dinitroglicerina en raíces y brotes (Rocheleau *et al.* 2011).

### **Perclorato de amonio**

El anión perclorato, a pesar de lo que podría suponerse por su nivel de oxidación elevado, es bastante estable en el ambiente y puede persistir en aguas superficiales y subterráneas durante más de una década. Esto se debe a la alta energía de activación que requiere para reaccionar con otros componentes del ambiente (Callahan *et al.* 1998). Sin embargo, una vez que se produce la combustión en el propelente, el perclorato de amonio provoca reacciones químicas fuertemente exo-

térmicas. Por esta razón, se lo utiliza en propulsantes sólidos para cohetes, fuegos artificiales y municiones (Eck 2015).

Una vía importante de entrada de los percloratos en el ambiente ocurre durante la fabricación y recarga de municiones y de motores sólidos para cohetes. Estas actividades han provocado la contaminación por perclorato de las aguas subterráneas en numerosas instalaciones militares y de fabricación de cohetes (Callahan *et al.* 1998; Sterner y Mattie 1998). Otras fuentes antropogénicas de perclorato incluyen los fuegos artificiales, bengalas de seguridad, explosivos, productos de cloro preparados electroquímicamente y los fertilizantes de nitrato chilenos. También se descubrió que el perclorato se forma naturalmente por la acción de las descargas eléctricas (rayos) sobre las especies de cloro presentes en la atmósfera (Eck 2015).

La persistencia del anión perclorato en el suelo, el agua y en muchos productos que consumen los humanos está ampliamente documentada (Dasgupta *et al.* 2008; Calderón *et al.* 2017; Fang y Naidu 2023; Sahu 2024). La retención del perclorato en el suelo se ve afectada por el pH y la fuerza iónica. Es insignificante en suelos arenosos en la mayoría de las condiciones, incluido a un pH casi neutro. Sin embargo, se ha observado que el perclorato se adsorbe ligeramente en suelos con carga variable en entornos de pH bajo (Pichtel 2012). El anión perclorato pertenece a la clase de contaminantes emergentes que impactarán el ambiente en un futuro cada vez más cercano. Los contaminantes emergentes se definen como aquellas sustancias presentes en fuentes de agua que pueden causar diversos impactos ambientales o en la salud humana (Arman *et al.* 2021). Fuerte oxidante por naturaleza, el perclorato ha sido objeto de preocupación debido a su presencia, naturaleza reactiva y persistencia en diversos entornos, como aguas superficiales y subterráneas, suelos y alimentos. La exposición al perclorato ocurre al ingerirlo, desde el agua o los alimentos. En los animales superiores, la ingestión de perclorato afecta la absorción de yodo en la tiroides, lo que provoca una disminución en la síntesis de la hormona tiroidea, un componente crítico para el metabolismo, el desarrollo neuronal y otras funciones fisiológicas del organismo. Altera el funcionamiento del transportador de sodio-yoduro, impidiendo así el transporte de yodo desde la circulación hacia las células foliculares tiroideas. Esto produce una inhibición competitiva de la captación de yoduro, lo que afecta a la producción de hormona tiroidea. La tiroides es el órgano blanco de toxicidad más importante para la exposición al perclorato, que actuaría como un disruptor endocrino.

En los invertebrados, la función de las hormonas tiroideas (similares a las hormonas tiroideas de los vertebrados) juega un papel equivalente por su relevancia, aunque con algunas diferencias clave en la regulación

y el mecanismo de acción. En invertebrados, las hormonas tiroideas desempeñan un papel en el desarrollo, la metamorfosis (en algunos casos), la regulación del metabolismo y otros procesos fisiológicos.

Distintas publicaciones han informado sobre la acumulación de perclorato en aguas superficiales, subterráneas y suelo, lo que representa una amenaza para la vegetación y, en última instancia, para el ambiente. La vegetación absorbe perclorato debido al aumento de su concentración en aguas superficiales y subterráneas. La capacidad de una planta para absorber perclorato depende de diversos factores, como su concentración y las de nutrientes (nitratos y cloruros) en el agua y el suelo, la especie, su etapa de desarrollo y sus procesos fisiológicos. Al penetrar en la planta, el perclorato afecta a todas sus partes, pero se acumula principalmente en las hojas, presentando necrosis, clorosis y quemaduras en las puntas, que podrían deberse a la destrucción de los cloroplastos por su acción oxidante. Esto provocaría una disminución del rendimiento de los cultivos y fitotoxicidad (Sahu y Kumari 2024).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La evaluación del impacto tóxico causado por la contaminación del ambiente derivada de las actividades de producción y uso de propelentes sólidos es un tema complejo, no solo por la variedad de sustancias que pueden estar involucradas, sino también y fundamentalmente, por las interacciones con variables ambientales que pueden modificar drásticamente el destino y la persistencia y, en consecuencia, la toxicidad para diferentes organismos y en el ecosistema. Como se describió más arriba, las formulaciones de propelentes sólidos más comunes en uso hoy en día son poco estables en el tiempo y por eso requieren de aditivos estabilizantes. Desde un punto de vista toxicológico, esto implica no solamente la toxicidad de estos componentes si no (y fundamentalmente) la formación de cantidades variables de otros compuestos tóxicos que luego pueden pasar al ambiente. En general estamos hablando de sustancias que no son refractarias a la degradación, ya sea por vías abioticas o por transformaciones mediadas por organismos vivos. Sin embargo, esto no debe interpretarse como una ventaja (en comparación con otras sustancias más persistentes), ya que algunas de sus vías de transformación química conducen a compuestos con una toxicidad apreciable. Esta característica significa que, incluso cuando la permanencia de la estructura química original en un ambiente no sea extensa, el impacto a largo plazo del contaminante en el ambiente, además de su conversión a especies más tóxicas, conduce a un escenario de riesgo ambiental persistente y de complejidad cambiante. Además, al-

gunas de estas sustancias pueden resultar muy tóxicas para organismos de suelos o sedimentos que podrían degradar a otras, con lo cual la respuesta que puede esperarse en determinado escenario contaminado varía con su historia. Es de esperar entonces que la toxicidad y los biomarcadores que la revelan también varíen según el caso (Castro 2024).

En este contexto, el biomonitoring se enfrenta a dos retos. En primer lugar, es necesario detectar de forma específica y sensible la presencia de sustancias derivadas de la degradación ambiental de los propelentes en diferentes muestras ambientales, ya que esto determina el tipo y la cantidad de productos que pueden formarse. En segundo lugar, será necesario identificar bioindicadores y biomarcadores de efectos tóxicos adecuados a cada situación, mediante el desarrollo de modelos biológicos para la evaluación del impacto tóxico *in situ* o, al menos, en el laboratorio con muestras (por ejemplo, agua, suelo, sedimentos) de sitios contaminados. Respecto a este punto es importante señalar que los modelos y protocolos para la evaluación del impacto tóxico deben tener como objetivo ser aptos para fines regulatorios (ej. Gold Standard, ya que de otro modo no serán reconocidos para la toma de decisiones y para establecer valores de referencia (Bozo *et al.* 2007; Quiroga Martínez 2009). En este sentido el aporte de un laboratorio de investigación es generar la información básica (por ejemplo, identificar las especies químicas presentes y los tejidos u órganos diana en los organismos seleccionados o disponibles en cada contexto). Eventualmente estos hallazgos podrán escalarse con un propósito regulatorio (Gómez *et al.* 2020; Gold Standard for the Global Goals). Por lo tanto, los problemas para establecer los riesgos ambientales y los objetivos de remediación de sitios contaminados generalmente se deben al conocimiento incompleto del destino ambiental y de los efectos de los propelentes y explosivos en los ecosistemas (Fernández-López *et al.* 2022; Castro 2024). En la evaluación de la toxicidad crónica del suelo, es necesario incluir respuestas subletales que pueden tener implicancias directas en la supervivencia, la reproducción y el comportamiento de las especies y, por lo tanto, ser de importancia ecológica. Los efectos subletales en los organismos estarían relacionados con dosis más bajas y exposiciones a largo plazo. En este sentido, los biomarcadores bioquímicos se consideran señales de alerta temprana de consecuencias ecológicas adicionales (Solé 2020; Dahiya *et al.* 2022; Dhiman y Pant 2022).

El Laboratorio de Toxicología Experimental del CITEDEF está desarrollando la capacidad para evaluar el impacto tóxico derivado de la contaminación ambiental con explosivos, propelentes y sus productos de degradación. Para ello, es importante realizar un biomonitoring que pueda revelar el impacto en el ecosistema y predecir las posibles consecuencias para éste y la población

cercana (D'Alessandro *et al.* 2024). En nuestro laboratorio estamos desarrollando metodologías analíticas sensibles y específicas para la identificación y cuantificación de estos tóxicos y sus productos de transformación a bajas concentraciones en suelos, así como también, estudiando modelos biológicos para la evaluación del impacto tóxico *in situ* o en el laboratorio con muestras provenientes de sitios contaminados. En estos ensayos, se realizan exposiciones para evaluar la toxicidad subletal y la absorción de explosivos o propulsantes envejecidos de estos suelos por los organismos (plantas o invertebrados). Un enfoque posible para la evaluación de pasivos ambientales (desde una perspectiva toxicológica) incluiría el estudio de los efectos de los explosivos o propulsantes y subproductos de su envejecimiento presentes en el suelo sobre organismos diana que representan, por ejemplo, dos niveles tróficos (por ejemplo, una especie vegetal local o modelo y algún invertebrado del suelo). Estos datos pueden utilizarse para definir criterios o valores de referencia para la gestión ambiental y para llevar a cabo evaluaciones de riesgos específicas. Por supuesto, es claro que, eventualmente, estos datos serán tenidos en cuenta con fines regulatorios o para establecer valores guía, solamente si se aplicaron modelos o protocolos Gold Standard o test de referencias o nuevos métodos comparables a los métodos estándar. Por otra parte, los datos con fines regulatorios o para establecer valores guía pueden utilizarse si son el resultado de estudios de monitoreo periódicos que se mantienen en el sitio y en el tiempo (Quiroga Martínez 2009; Gómez *et al.* 2020; Gold Standard for the Global Goals; Zare Jeddi *et al.* 2023). Algo que seguramente escapa a las posibilidades y logística de nuestro laboratorio, pero para lo cual esperamos contribuir con información básica, hasta ahora en gran parte desconocida.

Las lombrices de tierra son organismos esenciales para el ecosistema del suelo y se utilizan ampliamente para monitorear los sistemas terrestres, ya que se comportan como indicadores sensibles de la calidad del suelo frente a un amplio espectro de xenobióticos. En nuestro laboratorio, las lombrices de tierra fueron expuestas a explosivos para evaluar la toxicidad subletal (Castro 2024). Estos organismos se evalúan mediante diversas medidas, como la histología, la histoquímica y las determinaciones bioquímicas relacionadas con el estrés oxidativo o el daño genético, así como la identificación y cuantificación de las especies químicas presentes en sus tejidos, y también en muestras de agua y suelo. Los experimentos ya realizados reflejan las diferencias esperadas entre los compuestos explosivos ensayados en su acción tóxica sobre este organismo, en relación con su liposolubilidad y reactividad química (Fuchs *et al.* 2023; Castro 2024; Formosa Lemoine *et al.* 2024).

La comprensión de los mecanismos subyacentes de la toxicidad constituye una herramienta poderosa para re-

conocer una intoxicación en curso, así como para anticipar un riesgo durante el desarrollo o el uso de un producto químico. Los problemas que aparecen al estudiar el mecanismo de acción tóxica de una sustancia radica en que el sitio objetivo del daño no siempre está definido o es único, y que, entre las alteraciones evidentes en la bioquímica celular, no todas tienen una relación directa con las consecuencias (Castro 2013; Castro 2023). En otras palabras, la ocurrencia de fenómenos medibles en el entorno celular no significa necesariamente que tengan la misma relevancia en relación con la lesión tóxica (Castro 2023). Comprender un proceso tóxico en un entorno donde varias especies se ven afectadas es mucho más difícil, y es entonces cuando se hace evidente la necesidad de un biomonitoring específico pero exhaustivo para caracterizar el caso (Arenal y Sample 2015; Eck 2015; Quinn 2015; Sample y Arenal 2015; Williams *et al.* 2015; Solé 2020; Dahiya *et al.* 2022; Dhiman y Pant 2022). La toxicidad ambiental de las formulaciones propulsantes cumple con esta premisa, ya que plantea objetivos dirigidos a comprender el impacto tóxico desde diferentes enfoques, utilizando organismos centinelas aceptados como indicadores de la contaminación del suelo o aguas. En primer lugar, existen medidas que permiten localizar el daño dentro de esos organismos y distinguir su tipo, como la histología o la histoquímica (Fuchs *et al.* 2023; Castro 2024; Formosa Lemoine *et al.* 2024). Otras medidas buscarían revelar la relación entre lo observado microscópicamente y la naturaleza de las especies químicas derivadas de las sustancias tóxicas en ese ambiente. Aquí es donde entra en juego el análisis químico instrumental y la bioquímica enzimática. Finalmente, cabe mencionar las pruebas en campo, que, además de relacionar la realidad con lo estudiado en el laboratorio, permiten demostrar la relevancia de variables que no se pueden reproducir fácilmente en un contexto "de mesa" pero que pueden cambiar la comprensión del problema. La toxicología experimental y el biomonitoring pueden contribuir al esclarecimiento de estas cuestiones, y los temas analizados en este trabajo no son la excepción (Castro 2013; Castro 2023; Navarro *et al.* 2023; Adomako-Bonsu *et al.* 2024). El impacto tóxico ambiental presenta varias situaciones conocidas y bien estudiadas, donde la contaminación puede afectar gravemente la salud ambiental y la calidad de la vida humana, y este caso es uno de ellos. En otras palabras, con el biomonitoring se trata de contribuir a identificar los problemas, medirlos y encontrar soluciones.

## AGRADECIMIENTOS

Proyecto de Investigación PDTs 2024-2025 (FIE-UNDEF). Al soporte de financiación de CITEDEF (OT 03 NAC 049/23) y UNIDEF (MINDEF-CONICET).

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses o relaciones personales que hayan podido influir sobre lo enunciado en este trabajo.

## REFERENCIAS

- Adomako-Bonsu AG, Jacobsen J, Maser E. 2024. Metabolic activation of 2,4,6-trinitrotoluene; a case for ROS-induced cell damage. *Redox Biology*. 72: 103082.
- Ahmed AR. 2024. Diphenylamine. En: Wexler P. editor. *Encyclopedia of Toxicology* (Fourth Edition) Vol. 3. Amsterdam: Elsevier. p. 863-868.
- Arenal CA, Sample BE. 2015. Wildlife Toxicity Assessment for Diphenylamine. En: Williams MA, Reddy G, Quinn Jr MJ, Johnson MS, editors. *Wildlife Toxicity Assessments for Chemicals of Military Concern*. Amsterdam: Elsevier. p. 439-464.
- Arman NZ, Salmiati S, Aris A, Salim MR, Nazifa TH, Muhamad MS, Marpongahtun M. 2021. A review on emerging pollutants in the water environment: existences, health effects and treatment processes. *Water*. 13(22): 3258.
- [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1995. Toxicological profile for Otto fuels II. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2017. Toxicological Profile for N-Nitrosodiphenylamine.
- Becker NM. 1995. Fate of selected high explosives in the environment: A literature review. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory.
- Bentley R, Leblanc G, Hollister T, Sleight III BH. 1977. *Laboratory Evaluation of the Toxicity of Nitrocellulose to Aquatic Organisms*. Washington DC: U.S. Army Medical Research and Development Command, 40 pp.
- Best EPH, Sprecher SL, Larson SL, Fredrickson HL, Bader DF. 1999. Environmental behavior of explosives in groundwater from the Milan army ammunition plant in aquatic and wetland plant treatments. Removal, mass balances and fate in groundwater of TNT and RDX. *Chemosphere*. 38(14): 3383-3396.
- Bordeleau G, Martel R, Ampleman G, Thiboutot S, Poulin I. 2012. The fate and transport of nitroglycerin in the unsaturated zone at active and legacy anti-tank firing positions. *Journal of Contaminant Hydrology*. 142-143: 11-21.
- Bozo L, Fernández M, López M, Reyes R, Suárez P. 2007. Biomarcadores de contaminación química en comunidades microbianas. *Interciencia*. 32(1): 8-13.
- Brannon JM, Myers TE. 1997. Review of fate and transport processes of explosives, Tech. Rep. IRRP-97-2. Vicksburg, Miss: U.S Army Engineer Waterways Experiment Station.
- Calderón R, Godoy F, Escudey M, Palma P. 2017. A review of perchlorate ( $\text{ClO}_4^-$ ) occurrence in fruits and vegetables. *Environmental Monitoring and Assessment*. 189: 82.
- Callahan C, Sprenger M, Long GC, Porter R. 1998. Perchlorate ecological risk studies – a report on literature reviews and studies conducted by the Ecological Impact/Transport and Transformation Subcommittee of the Interagency Perchlorate Steering Committee. Brooks Air Force Base (TX): US Air Force Institute for Environment Safety, and Occupational Health Risk Analysis, Risk Analysis Directorate, Risk Assessment Division. IERA-RS-BR-TR-2001-0004.
- Castro GD. 2013. Dependencia de la dosis en los mecanismos de toxicidad y la evaluación de riesgo en toxicología. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 47: 561-585.
- Castro GD. 2023. El aporte de la toxicología experimental a la evaluación de riesgo tóxico y el desarrollo de tratamientos para las intoxicaciones. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 57: 107-120.
- Castro GD. 2024. Soil contamination with explosives and their degradation products. Biomonitoring to assess sublethal toxicity in soil sentinel organisms. *Current Topics in Toxicology*. 20: 19-30.
- Cerilliant. 2012. Material Safety Data Sheet, Ethyl Centralite. Disponible en: <https://www.cerilliant.com/shoponline/MSDS.aspx?itemno=a211e767-96da-4b2d-892d-0111f70285cc>
- Clarkson J, Sager S, Locey B, Yu L, Silberhorn E. 2006. Perchlorate: Ecological and human health effects. En: Arapis G, Goncharova N, Baveye P, editors. *Ecotoxicology, Ecological Risk Assessment and Multiple Stressors*. NATO Security Through Science Series, Vol 6. Dordrecht: Springer. p. 73-93.

- Curtis NJ. (1987). Syntheses and characterizations of derivatives of ethyl centralite. Technical Report WSRL-0563-TR (ADA198333). Adelaide, Australia: Weapon Systems Research Lab.
- D'Alessandro PG, Costantini MH, Castro GD. 2024. El impacto tóxico en la contaminación del ambiente con explosivos y sus productos de degradación. TEC1000: Estudios de Vigilancia y Prospectiva Tecnológica en el Área de Defensa y Seguridad 2023/2024: 219-229.
- Dahiya UR, Das J, Bano S. 2022. Biological indicators of soil health and biomonitoring. En: Malik JA, editor. Advances in Biorremediation and Phytoremediation for Sustainable Soil Management. Heidelberg: Springer Nature. p. 327-348.
- Dasgupta PK, Kirk AB, Dyke JV, Ohira S. 2008. Intake of iodine and perchlorate and excretion in human milk. Environmental Science and Technology. 42(21): 8115-8121.
- Dave G, Nillson E, Wernersson AS. 2000. Sediment and water phase toxicity and UV-activation of six chemicals used in military explosives. Aquatic Ecosystem Health and Management. 3: 291-299.
- [DCPH-A] Defense Centers for Public Health – Aberdeen. 2023. Technical Guide (TG) 254, Standard Practice for Wildlife Toxicity Reference Values. Report No. HEF-0120190001. Aberdeen Proving Ground, Maryland. Disponible en: <https://ph.health.mil/PHC%20Resource%20Library/tox-standard-practice-for-wildlife-toxicity-reference-values-techguide.pdf>
- Department of the Army, U.S. Army Chemical Materials Activity. 2023. Response to Notice of Deficiency (NOD) Class 2 PCAPP Permit Modification Request B071, PCAPP Closure, submittal.
- Dhiman B, Pant D. 2022. Bioindication and biomarker responses of earthworms: A tool for soil pollution assessment. En: Malik JA, editor. Advances in Biorremediation and Phytoremediation for Sustainable Soil Management. Heidelberg: Springer Nature. p. 365-378.
- Drzyzga O. 2003. Diphenylamine and derivatives in the environment: a review. Chemosphere. 53(8): 809-818.
- East Harbour Group. 2022. Material Safety Data Sheet, Ethyl Centralite. Disponible en: <https://www.eastharbourgroup.com/storage/download-files/ethyl-centralite/Ethyl-Centralite-MSDS-226-V2.pdf>
- Eck WS. 2015. Wildlife Toxicity Assessment for Perchlorate. En: Williams MA, Reddy G, Quinn Jr MJ, Johnson MS, editors. Wildlife Toxicity Assessments for Chemicals of Military Concern. Amsterdam: Elsevier. p. 499-553.
- Edebali Ö, Krupčíková S, Goellner A, Vrana B, Muz M, Melymuk L. 2024. Tracking aromatic amines from sources to surface waters. Environmental Science & Technology Letters. 11(5): 397-409.
- Eriksson J, Frankki S, Shchukarev A, Skyllberg U. 2004. Binding of 2,4,6-trinitrotoluene, aniline, and nitrobenzene to dissolved and particulate soil organic matter. Environmental Science and Technology. 38(11): 3074-3080.
- Evan AP, Hong SK, Gardner K, Park YS, Itagaki R. 1978. Evolution of the collecting tubular lesion in diphenylamine-induced renal disease. Laboratory Investigation. 38(3): 244-252.
- Fang C, Naidu R. 2023. A review of perchlorate contamination: Analysis and remediation strategies, Chemosphere. 338:139562.
- Fernández-López C, Posada-Baquero R, Ortega-Calvo JJ. 2022. Nature-based approaches to reducing the environmental risk of organic contaminants resulting from military activities. Science of the Total Environment. 843: 157007.
- Ferreira C, Ribeiro J, Almada S, Freire F. 2017. Environmental assessment of ammunition: the importance of a life-cycle approach. Propellants, Explosives, Pyrotechnics. 42(1): 44-53.
- Formosa Lemoine F, Fuchs JS, Ross PG, Castro GD. 2024. Alteraciones histológicas en la lombriz de tierra inducidas por la exposición al explosivo RDX (1,3,5-trinitro-1,3,5-triazaciclohexano). Acta Toxicológica Argentina. 32(Supl.): 55-56.
- Fort DJ, Rogers RL, Copley HF, Bruning LA, Stover EL, Helgen JC, et al. 1999. Progress toward identifying causes of maldevelopment induced in *Xenopus* by pond water and sediment extracts from Minnesota, USA. Environmental Toxicology and Chemistry. 18: 2316-2324.
- Fuchs JS, Formosa Lemoine F, Castro GD. 2023. Cambios histológicos y morfométricos en la lombriz de tierra inducidos por la exposición al explosivo TNT (2,4,6-trinitrotolueno). Acta Toxicológica Argentina. 31(Supl.): 102.

Galante E, Temple T, Ladyman M, Gill PP. 2017. The UK Ministry of Defence Project Orientated Environmental Management System (POEMS). Propellants, Explosives, Pyrotechnics. 42(1): 36-43.

Gold Standard for the Global Goals. Procedure for development, revision, and clarification of methodologies and methodological tools. The Gold Standard Foundation International Environment, Geneva. Disponible en: <https://globalgoals.goldstandard.org/>. Consulta: 12 de noviembre de 2024.

Gómez N, Domínguez E, Rodrigues Capítulo A, Fernández HR. 2020. Los indicadores biológicos. En: Dominguez E, Giorgi A, Gómez N, editores. La bioindicación en el monitoreo y evaluación de los sistemas fluviales de la Argentina: bases para el análisis de la integridad ecológica. Buenos Aires: EUDEBA. p. 58-71.

Haberman J. 1986. High performance liquid chromatography of propellants, part I: Analysis of M1, M6, and M10 propellants. Technical Report ARAED-TR-86017 (ADA168206). Dover, NJ: U.S. Army Armament Research and Development Center.

Hains S, Martel R, Lefebvre R, Gélinas P, Deslisle S, Amplemant G, Thiboutot S. 2001. Natural attenuation of nitroaromatic compounds in soils and groundwater at a production plant. En: Proceedings of the 54th Canadian Geotechnical Conference: an Earth Odyssey. September 2001. Calgary, Canada. p. 16–19.

Hartley WR, Glennon J, Gordon L, Normandy J. 1992. Nitrocellulose (NC). En: Roberts WC, Hartley WR, editors. Drinking water health advisory: munitions. Boca Raton (FL): Lewis Publishers, p. 181-199.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. 1982. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Some Aromatic Amines, Anthroquinones and Nitroso Compounds, and Inorganic Fluorides Used in Drinking Water and Dental Preparations. Lyon (France): WHO, IARC, Vol. 27. p. 213-225.

[IPCS] International Program on Chemical Safety. 1998. Diphenylamine. Addendum to the Joint Meeting of the FAO/WHO Expert Group on Pesticide Residues. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr07.htm>

Juhasz AL, Naidu R. 2007. Explosives: fate, dynamics, and ecological impact in terrestrial and marine environments. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. 191: 163-215.

Kalderis D, Juhasz AL, Boopathy R, Comfort S. 2011. Soils contaminated with explosives: environmental fate and evaluation of state-of-the-art remediation processes (IUPAC technical report). Pure and Applied Chemistry. 83(7): 1407-1484.

Kitchens JF, Harward III WE, Lauter DM, Wentsel RS, Valentine RS. 1978. Preliminary problem definition study of 48 munitions-related chemicals, vol. II. Propellant-related chemicals, ADA066308. Alexandria, VA: Atlantic Research Corp.

Krumlinde P, Ek S, Tunestål E, Hafstrand A. 2017. Synthesis and characterization of novel stabilizers for nitrocellulose-based propellants. Propellants, Explosives, Pyrotechnics. 42(1): 78-83.

Kumar KS, Kavitha S, Parameswari K, Sakunthala A, Sathishkumar P. 2023. Environmental occurrence, toxicity and remediation of perchlorate – A review. Chemosphere. 311(2): 137017.

Lee S-B, Seo J-W, Choi K-S, Kim S-B. 2015. The shelf-life prediction of single-base propellants by applying the kinetic model of n-th order. Journal of the Korea Academia-Industrial Cooperation Society. 16(5): 3633-3642.

Lindblom T. 2004. Reactions in the system nitrocellulose/diphenylamine with special reference to the formation of a stabilizing product bonded to nitrocellulose. [Dissertation]. [Uppsala]: Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Science and Technology 935. 70 pp.

Liu R, Li Y, Lin Y, Ruan T, Jiang G. 2019. Emerging aromatic secondary amine contaminants and related derivatives in various dust matrices in China. Ecotoxicology and Environmental Safety. 170: 657-663.

Martel R, Mailloux M, Gabriel U, Lefebvre R, Thiboutot S, Ampleman G. 2009. Behavior of energetic materials in ground water at an anti-tank range. Journal of Environmental Quality. 38(1): 75-92.

Martel R, Robertson TJ, Doan MQ, Thiboutot S, Ampleman G, Provatas A, Jenkins T. 2008. 2,4,6-Trinitrotoluene in soil and groundwater under a waste lagoon at the former Explosives Factory Maribyrnong (EFM), Victoria, Australia. Environmental Geology. 53(6):1249-1259.

Meunier M, Yammine A, Bettaieb A, Plenckette E. 2023. Nitroglycerin: a comprehensive review in cancer therapy. Cell Death Disease. 14(5): 323.

Mirecki JE, Porter B, Weiss Jr. CA. 2006. Environmental transport and fate process descriptors for propellant compounds. Environmental Quality and Technology Program. ERDC/EL TR-06-7. Washington, DC: U.S. Army Corps of Engineers.

Monsanto, Incorporated. 1991. Material safety data sheet for 4-Nitrodiphenylamine. En: U.S. EPA, editor. Follow-up information: teratology study in rats with 4-nitrodiphenylamine (Final report) with attachments and cover letter dated 042391. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; EPA/OTS: Doc #89-910000119.

Navarro ÁR, Costantini MH, Castro GD. 2023. El impacto de la contaminación ambiental en la salud pública. En: Bidiña A, Blesa MA, Fernández Niello J, Guti P, Jacovkis P, Semorile L, editores. ¿En qué conurbano queremos vivir?. Buenos Aires: Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias. p. 218-253.

[NJDOH] New Jersey Department of Health. 2010. Hazardous Substance Fact Sheet - Nitrocellulose. Disponible en: <https://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/1366.pdf>

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 1998. Screening Information Data Set (SIDS). Benzenamine, 4-nitro-N-phenyl. CAS No: 836-30-6. Paper presented at: SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM) 8; 1998 Oct 28-30; Paris, France. Disponible en: [www.inchem.org/documents/sids/sids/836306.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/836306.pdf)

Padfield J, Ferran MD, Linmei AL. 2014. Chemical desensitization of explosives. Part 1. Effect of ethyl centralite on the properties of an RDX-based PBX. Journal of Energetic Materials. 32(2): 106-116.

Pichtel J. 2012. Distribution and fate of military explosives and propellants in soil: A review. Applied and Environmental Soil Science. 2012(1): 1-33.

Quinn MJ. 2015. Wildlife Toxicity Assessment for Nitrocellulose. En: Williams MA, Reddy G, Quinn Jr MJ, Johnson MS, editors. Wildlife Toxicity Assessments for Chemicals of Military Concern. Amsterdam: Elsevier. p. 217-226.

Quiroga Martínez R. 2009. Guía metodológica para desarrollar indicadores ambientales y de desarrollo sostenible en países de América Latina y el Caribe. Serie Manuales, 61. Santiago de Chile: Naciones Unidas - CEPAL.

Ribeiro EN, Da Silva FT, De Paiva TC. 2013. Ecotoxicological evaluation of waste water from nitrocellulose pro-

duction. Journal of environmental science and health. Part A, Environmental science and engineering & toxic and hazardous substance control. 48(2):197-204.

Rocheleau S, Kuperman RG, Dodard SG, Sarrazin M, Savard K, Paquet L, Hawari J, Checkai RT, Thiboutot S, Ampleman G, Sunahara GI. 2011. Phytotoxicity and uptake of nitroglycerin in a natural sandy loam soil. Science of the Total Environment. 409(24): 5284-5291.

Ross PG, Castro GD. 2024. Biomonitoring para evaluar impacto tóxico por contaminación ambiental con explosivos. Primer Congreso de Ciencia, Tecnología e Innovación para la Defensa. 2 y 3 de octubre de 2024. Disponible en: <https://www.ctid.ar/papers/>

Ryon MG. 1986. Water quality criteria for nitrocellulose. Final report. Oak Ridge National Lab., TN (USA). DOE Contract Number: AC05-84OR21400. OSTI ID: 5683896. Report Numbers: ORNL-79; ON: DE86012039.

Sahu N, Kumari A. 2024. Perchlorate stress in plants: insights into growth and physiological consequences. En: Kumari A, Rajput VD, Mandzhieva SS, Minkina T, Van Hullebusch E, editors. Emerging Contaminants. Woodhead Publishing. p. 291-305.

Sahu P. 2024. Source and Fate of Perchlorate in the Environment: A Grave Concern for World. En: Kumar M, Snow D, Honda R, Mukherjee S, editors. Contaminants in Drinking and Wastewater Sources. Springer Transactions in Civil and Environmental Engineering. Singapore: Springer. p.137-157.

Sample BE, Arenal CA. 2015. Wildlife Toxicity Assessment for 2-Nitrodiphenylamine and 4-Nitrodiphenylamine. En: Williams, M.A., Reddy, G., Quinn Jr, M.J., Johnson, M.S., editors. Wildlife Toxicity Assessments for Chemicals of Military Concern. Amsterdam: Elsevier. p. 257-269.

Shin KA, Spain JC. 2009. Pathway and evolutionary implications of diphenylamine biodegradation by Burkholderia sp. strain JS667. Applied and Environmental Microbiology. 75(9): 2694-2704.

Smith JG. 1986. Water quality criteria for nitroglycerin: final report. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory.

Smith PN. 2006. The Ecotoxicology of Perchlorate in the Environment. En: Gu B, Coates JD, editors. Perchlorate: Environmental Occurrence, Interactions and Treatment. Boston, MA: Springer. p. 153-168.

- Solé M. 2020. Biomarkers in earthworms. En: Pérez Solsona S, Montemurro N, Chiron S, Barceló D, editors. *Interaction and Fate of Pharmaceuticals in Soil-Crop Systems. The Impact of Reclaimed Wastewater*. Heidelberg: Springer Nature. p. 311-337.
- Spalding RF, Fulton JW. 1988. Groundwater munition residues and nitrate near Grand Island, Nebraska, U.S.A. *Journal of Contaminant Hydrology*. 2(2): 139-153.
- Spiegel K, Headley JV, Peru KM, Haidar N, Gurprasad NP. 2005. Residues of explosives in groundwater leached from soils at a military site in Eastern German. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*. 36(1-3): 133-153.
- Stern TR, Mattie DR. 1998. Perchlorate literature review and summary: developmental effects, metabolism, receptor kinetics and pharmacological uses. Wright-Patterson Air Force Base (OH): US Air Force Armstrong Laboratory, AFRL-HE-WP-TR-1998-0106.
- Sullivan JH, Putnam HD, Keirn MA, Pruitt BC, Nichols JC, McClave JT. 1979. A summary and evaluation of aquatic environmental data in relation to establishing water quality criteria for munitions unique compounds. Part II. Nitroglycerin. Final report. Contract No. DAMD 17-77-C-7027. Preparado para: U.S. Army Medical Research and Development Command, Fort Detrick, Frederick, MD.
- Sullivan JH, Putnam HD, Keirn MA, Pruitt BC, Nichols JC. 1987. A summary and evaluation of aquatic environmental data in relation to establishing water quality criteria for munitions unique compounds. Part I. Nitrocellulose. Final report. Contract No. DAMD 17-77-C-7027. Preparado para: U.S. Army Medical Research and Development Command, Fort Detrick, Frederick, MD.
- Trache D, Tarchoun AF. 2018. Stabilizers for nitrate ester-based energetic materials and their mechanism of action: a state-of-the-art review. *Journal of Material Sciences*. 53:100-123.
- [U.S. AARDC] U.S. Army Armament Research and Development Command. 1983. Encyclopedia of explosives and related items. Fedoroff BT, Dunkel CG, Walter H, McLean DC, editors. Dover, NJ: Picatinny Arsenal.
- [U.S. AEC] U.S. Army Environmental Center. Composting of nitrocellulose fines [Internet]. Aberdeen Proving Ground (MD): U.S. Army Environmental Center [cited 2002]. Disponible en: [www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD1/4ADA427022](http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD1/4ADA427022)
- U.S. Army Environmental Hygiene Agency. 1977. Preliminary assessment of relative toxicity of ethyl centralite (N,N'-diethyl carbanilide). Study No. 51-0923-77. ADA 041736. Aberdeen Proving Ground, MD: U.S. Army Environmental Hygiene Agency.
- [U.S. EPA] Environmental Protection Agency. 2009. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Nitrocellulose (CASRN 9004-70-0). EPA/690/R-09/039F Final 9-08-2009. Cincinnati, OH: Superfund Health Risk Technical Support Center, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency.
- [U.S. EPA] U.S. Environmental Protection Agency. 1987. Integrated Risk Information System, Diphenylamine; CASRN 122-39-4. Cincinnati (OH): U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. Disponible en: [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0048\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0048_summary.pdf)
- [U.S. EPA] U.S. Environmental Protection Agency. 1992. Drinking water toxicity profiles (nitrosodiphenylamine). PB93-122406. Washington, DC: Human Risk Assessment Branch.
- [U.S. EPA] United States Environmental Protection Agency. 1998. Reregistration Eligibility Decision. Diphenylamine. List B. Case 2210. EPA738-R-97-010. Washington DC: Prevention, Pesticides And Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency.
- [U.S. EPA] United States Environmental Protection Agency. 2015. Combined Problem Formulation, Environmental Fate, Ecological Preliminary Risk Assessment and Endangered Species Assessment for the Registration Review of Diphenylamine. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs Environmental Fate and Effects Division (EFED).
- Wentsel RS, Jones III WE, Fitzpatrick WH, Kitchens JF. 1979a. Problem definition study on TAX (1-acetylhexahydro-3,5-dinitro-1,3,5-triazine), SEX (1-acetylloctahydro-3,5,7-trinitro-1,3,5,7-tetrazine), lead salicylate and lead beta-resorcylate, 2-nitrodiphenylamine and ethyl centralite. Final Report (ADA099749). Alexandria, VA: Atlantic Research Corporation.
- Wentsel RS, Jones III WE, Fitzpatrick WH, Kitchens JF. 1979b. Problem definition study: ethyl centralite. Final Report (ADA955469). Alexandria, VA: Atlantic Research Corporation.

Williams MA, Sample BE, Leach GJ. 2015. Wildlife Toxicity Assessment for Nitroglycerin. En: Williams MA, Reddy G, Quinn Jr MJ, Johnson MS, editors. *Wildlife Toxicity Assessments for Chemicals of Military Concern*. Amsterdam: Elsevier. p. 239-255.

Zare Jeddi M, Galea KS, Viegas S, Fantke P, Louro H, Theunis J, Govarts E, Denys S, Fillol C, Rambaud L,..., Hopf NB. 2023. FAIR environmental and health registry (FAIREHR)- supporting the science to policy interface and life science research, development and innovation. *Frontiers in Toxicology*. 5: 1116707.