

mgr ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

4-Toliloamina (*p*-toluidyna)

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 8 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: 2% methemoglobiny we krwi

I - substancja o działaniu drażniącym

Sk - substancja wchłania się przez skórę

A - substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.11.2008

Słowa kluczowe: 4-toliloamina (*p*-toluidyna), methemoglobinemia, NDS.

Keywords: 4-aminotoluene, methemoglobin inducer, OEL.

4-Toliloamina (*p*-toluidyna) ma postać białych, połyskujących płatków o charakterystycznym zapachu przypominającym zapach wina. Na skalę przemysłową jest otrzymywana przez redukcję *p*-nitrotoluenu w obecności żelaza i kwasu solnego. Związek jest używany przede wszystkim jako półprodukt w syntezach chemicznych, m.in. przy produkcji barwników, pestycydów, żywic jonowymiennych oraz farmaceutyków. 4-Toliloamina jest jednym ze związków obecnych w dymie papierosowym (wielkość emisji do 2,4 µg/papieros).

Podczas narażenia zawodowego na 4-toliloaminę (produkcja i stosowanie substancji) duże znaczenie ma sposób narażenia – droga inhalacyjna i kontakt ze skórą.

4-Toliloamina jest klasyfikowana jako substancja: działająca toksycznie po połknięciu, przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą, działająca drażniąco na oczy oraz uczulająca w kontakcie ze skórą. Ponadto 4-toliloaminę sklasyfikowano jako substancję rakotwórczą kategorii 3., czyli substancję, co do której istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego. Z dostępnych danych wynika, że w przypadku 4-toliloaminy narządami krytycznymi działania są krew (methemoglobinemia) i wątroba.

¹ Wartości normatywne 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia 4-toliloaminy w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011 nr 1(67).

Wzrost względnej masy wątroby przyjęto za skutek krytyczny działania 4-toliloaminy przy ustalaniu wartości NDS na poziomie 8 mg/m³. Ze względu na brak danych o działaniu drażniącym 4-toliloaminy na układ oddechowy i skórę nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Zaleca się także oznakowanie normatywu 4-toliloaminy literami „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), ze względu na wartość DL₅₀ po podaniu związku na skórę królika, która wynosi 890 mg/kg m.c., a także literami „I” (substancja o działaniu drażniącym) i „A” (substancja o działaniu uczulającym). Proponuje się również przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 2% methemoglobiny we krwi.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 4-toliloaminy (*p*-toluidyny), (HSDB 2008; SIDS 2005):

- wzór sumaryczny C₇H₉N
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 4-toliloamina
- numer CAS 106-49-0
- numer RTECS XU3150000
- numer indeksowy 612-160-00-4
- numer WE 203-403-1
- synonimy: *p*-toluidyna, 1-amino-4-metylobenzen, 4-aminotoluen, 4-metyloanilina, 4-metylobenzoamina.

4-Toliloamina, zgodnie z załącznikiem VI (tabela 3.2.) do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L 353 z dnia 31 grudnia 2008, 1–1355 ze zm.), jest obecnie zaklasyfikowana jako:

- Rakotw. Kat. 3, R40
- T; R23/24/25
- Xi; R36
- R43
- N, R50.

Wymienione symbole i zwroty rodzaju zagrożenia oznaczają:

- Rakotw. Kat. 3 – substancja rakotwórcza kategorii 3.
- T – substancja toksyczna
- R23/24/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- Xi – substancja drażniąca
- R36 – działa drażniąco na oczy
- R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego
- R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą

- N – substancja niebezpieczna dla środowiska
- R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L 353 z dnia 31 grudnia 2008, 1–1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2002 (Dz.Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody hasel ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
612-160-00-4	<i>p</i> -toluidine, 4-amino-toluene	203-403-1	106-49-0	Carc. 2 Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* Eye Irrit. 2 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1	H351 H331 H311 H301 H319 H317 H400	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H351 H331 H311 H301 H319 H317 H400		

Objaśnienia :

- Carc. 2 – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 2.
- H351 – podejrzewa się, że powoduje raka (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia)
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry
- Aquatic acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne

GHS06: symbol



GHS08: symbol



GHS09: symbol



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

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 4-toliloaminy (*p*-toluidyny), (HSDB 2008; SIDS 2005):

- | | |
|---|--|
| – postać, wygląd i zapach | białe, połyskujące płatki o charakterystycznym zapachu przypominającym zapach wina |
| – masa cząsteczkowa | 107,16 |
| – temperatura topnienia | 44 °C |
| – temperatura wrzenia | 200,5 °C |
| – prężność par (w temp. 25 °C) | 38,1 Pa |
| – gęstość par (powietrze = 1) | 3,9 |
| – gęstość | 0,9619 g/cm ³ (w temp. 20 °C) |
| – stała dysocjacji (pKa) | 4,98 (szacowana) |
| – rozpuszczalność w wodzie | 6,64 g/l (w temp. 20 °C) |
| – rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: | dobrze rozpuszczalna w etanolu, metanolu, acetonie, eterze, rozcieńczonych kwasach i olejach |
| – temperatura zapłonu | 87 °C |
| – temperatura samozapłonu | 482 °C |
| – współczynnik podziału oktanol-woda jako log Kow | 1,39 |
| – współczynniki przeliczeniowe | 1 ppm = 4,38 mg/m ³ i 1 mg/m ³ = 0,229 ppm. |

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe (SIDS 2005; HSDB 2008)

4-Toliloamina (*p*-toluidyna) na skalę przemysłową jest otrzymywana przez redukcję *p*-nitrotoluenu w obecności żelaza i kwasu solnego. W 2000 r. wielkość światowej rocznej produkcji (23 producentów) wynosiła 19 600 t, w tym 8000 t wyprodukowano w zachodniej Europie (głównie w: Niemczech, Belgii i Wielkiej Brytanii), 3000 t w Stanach Zjednoczonych, 1200 t w Japonii, 2400 t w Pd. Korei, 3800 t w Chinach oraz 1200 t w Indiach.

4-Toliloamina jest używana przede wszystkim jako półprodukt w syntezach chemicznych, m.in. przy produkcji barwników (Basic Red 9, Acid Green 25), pestycydów, żywic jonowymiennych oraz farmaceutyków. 4-Toliloamina jest obecna w dymie papierosowym (wielkość emisji do 2,4 µg/papieros).

Podczas narażenia zawodowego na 4-toliloaminę (produkcja i stosowanie substancji) znaczenie ma droga narażenia – inhalacyjna i kontakt ze skórą. Pomiar prowadzone w zakładach pracy na terenie Stanów Zjednoczonych łącznie dla 2- i 4-toliloaminy wykazały obecność związku o stężeniach 0,001 ÷ 0,037 mg/m³ (średnio 0,004 ÷ 0,010 mg/m³) przy produkcji żelaza i stali oraz 0,05 ÷ 0,77 mg/m³ w przemyśle aluminiowym.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) na ludzi w warunkach narażenia ostrego i przedłużonego. Opisywane przypadki zatrucia toluidynami (najczęściej izomer *o*- lub bez określenia rodzaju izomeru) jako związkami o potwierdzonym dzia-

łaniu methemoglobinotwórczym są porównywane do skutków zatrucia aniliną, a wymieniane najczęściej objawy zatrucia toluidynami to: podrażnienie skóry i oczu, methemoglobinemia, anemia, sinica, upośledzenie funkcji nerek i pęcherza moczowego (ACGIH 2001).

Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania podprzewlekłego i przewlekłego 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) na ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących badań epidemiologicznych nad skutkami przewlekłego narażenia ludzi na 4-toliloaminę (*p*-toluidynę).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

4-Toliloamina (*p*-toluidyna) została zaklasyfikowana jako substancja działająca toksycznie przez: drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu, pomimo iż wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych, które uzyskiwano w badaniach doświadczalnych na szczurach, myszach i królikach, po narażeniu dożołądkowym, inhalacyjnym oraz po podaniu na skórę, pozostają nieco powyżej górnych wartości zakresów dawek/stężeń uzasadniających tę klasyfikację. Najczęściej wymienianym skutkiem narażenia ostrego na 4-toliloaminę jest methemoglobinemia i objawy z nią związane.

Wartości DL₅₀ 4-toliloaminy po podaniu dożołądkowym szczurom wynosiły 620 ÷ 656 mg/kg m.c. Po aplikacji na skórę królika wartość DL₅₀ ustalono na poziomie 890 mg/kg m.c., natomiast wartość CL₅₀ po narażeniu inhalacyjnym szczurów wynosiła > 0,64 mg/dm³. Uzyskane wartości DL₅₀ i CL₅₀ przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości DL₅₀ i CL₅₀ 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) uzyskane w badaniach toksyczności ostrej

Gatunek zwierząt, płeć	Droga podania	Wartość DL ₅₀ /CL ₅₀	Piśmiennictwo
Szczury Wistar	dożołądkowo	620 mg/kg	Bayer A.G. 1978
Szczury, samce	dożołądkowo	656 mg/kg	Industrial... 1973
Króliki	na skórę	890 mg/kg	Industrial... 1973
Szczury	inhalacyjne	> 0,64 mg/dm ³	Industrial... 1973

Seńczuk i Rucińska (1984) po jednorazowym podaniu dożołądkowo samicom szczurów szczepu Wistar 4-toliloaminy w dawce 200 mg/kg m.c. obserwowali wzrost stężenia methemoglobiny we krwi obwodowej sięgający 21,7% po 2 h od podania związku. W tym samym badaniu szczurom samicom na skórę aplikowano na 2 ÷ 6 h roztwory 4-toliloaminy: 0,5-; 0,75-; 1- i 1,25-procentowe i również obserwowano wzrost poziomu methemoglobiny we krwi sięgający 40%, który był proporcjonalnie zależny od dawki oraz czasu narażenia.

W jednym z badań skutków narażenia ostrego na 4-toliloaminę samcom szczurów szczepu Wistar (10 osobników/dawka) podano jednorazowo dożołądkowo zgłębnikiem 4-toliloaminę w dawkach: 100; 500; 600; 650; 700 lub 900 mg/kg m.c. Wartość DL₅₀ związku ustalono na poziomie 620 mg/kg m.c., a wśród objawów narażenia obserwowano: obniżenie aktywności ruchowej, poliurię, zmniejszenie masy ciała, przekrwienie oczu, sinicę, anoreksję oraz śpiączkę, która prowadziła do padnięcia zwierząt przed upływem 14-dniowego okresu obserwacji (Bayer A.G. 1978). W nieco wcześniejszych badaniach, w których samcom szczurów (5 osobników/dawkę) podano zgłębnikiem 4-toliloaminę w dawkach: 316; 464; 681 lub 1000 mg/kg m.c., obserwowano analogiczne skutki narażenia na związek, natomiast wartość DL₅₀ ustalono na poziomie 656 mg/kg m.c. (Industrial... 1973). W tym samym badaniu na skórę królików nakładano jednorazowo 4-toliloaminę zmieszaną z wodą w dawkach: 464; 691; 1000 lub 1470 mg/kg m.c. (brak danych o czasie narażenia). Wartość DL₅₀ ustalono na poziomie 890 mg/kg m.c., a wśród objawów występujących po dawce 691 mg/kg m.c. obserwowano: obniżenie aktywności ruchowej, obniżenie siły mięśniowej, podrażnienie skóry (zaczerwienienie, obrzęk, oparzenia i krwotoki śródskórne), drgawki oraz padnięcie zwierzęcia. W badaniu tym szczury samce narażano inhalacyjnie na 4-toliloaminę o stężeniu 0,64 mg/dm³ przez 1 h. U zwierząt obserwowano: obniżenie aktywności ruchowej oraz nieżyt nosa i łzawienie. Wszystkie objawy ustępowały po 24 h.

W badaniach działania drażniącego na skórę 4-toliloaminy na wewnętrzną powierzchnię ucha królików nałożono na 24 h 50 mg substancji zmieszanej z wodą. Nie obserwowano podrażnienia skóry (Bayer A.G. 1978). Podobnie w późniejszych badaniach, w których na ogoloną skórę grzbietu królików (2 samce, 4 samice) nałożono 500 mg 4-toliloaminy na 4 h nie wystąpiło podrażnienie skóry (First... 1997). W badaniu działania drażniącego 4-toliloaminy na oczy podawano do worka spojówkowego królików 50 mg związku. Po 24 h wystąpiło zaczerwienienie spojówek, obrzęk i łzawienie, które ustąpiły po 7 dniach od aplikacji (Bayer A.G. 1979). W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych o działaniu drażniącym 4-toliloaminy na układ oddechowy.

W teście skórnym przeprowadzonym na 10 świnkach morskich potwierdzono działanie uczulające 4-toliloaminy (Kleniewska, Maibach 1980).

Szczurom samcom podawano z paszą przez 28 dni 4-toliloaminę w dawkach: 0; 13,8; 66,8 lub 125,7 mg/kg m.c./dzień. Żadne ze zwierząt nie padło. Nie obserwowano również objawów zatrucia podczas trwania badań. W grupie otrzymującej dawkę 125,7 mg/kg m.c. 4-toliloaminy obserwowano znacznie mniejszą końcową masę ciała narażanych zwierząt niż w grupie kontrolnej. Badania stosunku masy poszczególnych organów (wątroby, nerek, nadnerczy, gonad) do masy ciała wykazały znaczne zwiększenie masy wątroby w grupach otrzymujących dawki 66,8 oraz 125,7 mg/kg m.c./dzień (Industrial... 1973). Szczegółowo warunki badania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Toksyczność przedłużona, podprzewlekła i przewlekła 4-toliloaminy (p-toluidyny) w narażeniu dożołądkowym

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury (brak informacji o szczepie); grupy po 10 samców 28 dni; z paszą; dawki: 0, 13,8; 66,8; 125,7 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 13,8 mg/kg mc/dzień	dawka 66,8 mg/kg m.c./dzień – zwiększenie względnej masy wątroby (6,42%) dawka 125,7 mg/kg m.c./dzień – mniejsza (w porównaniu z grupą kontrolną) końcowa masa ciała – zwiększenie względnej masy wątroby (7,71%)	Industrial... 1973

cd. tab. 3.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar; grupy po 8 samic; 6 miesięcy 12 miesięcy (największa dawka); z dietą nisko- (8%) i wysokobiałkową (24%); dawki: 0; 40; 80; 160 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: < 40 mg/kg m.c./dzień	zależny od dawki wzrost stężenia metemoglobin; pasza niskobiałkowa: dawka 0 mg/kg m.c./dzień 2,2% metemoglobin dawka 40 mg/kg m.c./dzień 6,7% metemoglobin dawka 80 mg/kg m.c./dzień 10,5% metemoglobin pasza wysokobiałkowa (brak danych liczbowych – przebieg krzywej analogiczny do grup karmionych paszą niskobiałkową)	<i>Malik-Brys, Seńczuk</i> 1995a; 1995b
Szczury CD; 18 miesięcy + 6 miesięcy obserwacji; grupy po 25 samców; z paszą; dawki: 0; 75; 150 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 150 mg/kg m.c./dzień (toksyczność układowa)	brak	<i>Weisburger i in.</i> 1978
Myszy CD-1; 6 miesięcy (większe dawki), 12 miesięcy (mniejsze dawki) 3 miesiące obserwacji; grupy po 25 samców i samic; z paszą; dawki: początkowo: 0; 150; 300 mg/kg m.c./dzień, następnie: 0; 75; 150 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 75 mg/kg m.c./dzień (toksyczność układowa)	dawka 150 mg/kg m.c./ dzień: znaczące zmniejszenie masy ciała podwyższona liczba padłych zwierząt	<i>Weisburger i in.</i> 1978
Szczury Sprague-Dawley; 24 miesiące; grupy po 30 samców i samic; podskórnie w oleju z orzecha ziemnego raz w tygodniu; dawki: 0; 25; 75 mg/kg m.c./dzień	LOAEL: 25 mg/kg m.c./dzień (toksyczność układowa)	dawka 25 mg/kg m.c./ dzień: zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną martwica hepatocytów (8/60 – samce i samice) dawka 75 mg/kg m.c./ dzień: zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną martwica hepatocytów (9/60 – samce i samice)	Bayer A.G. 1981

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Skutki działania toksycznego 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego oceniano na podstawie wyników badań na szczurach i myszach. Zwierzęta narażano wyłącznie dożołądkowo. Pomimo ograniczonej wiarygodności dostępne wyniki badań wskazują, że 4-toliloamina jest związkami o stosunkowo małej toksyczności układowej, a narządami krytycznymi są wątroba i krew. Szczegółowe informacje dotyczące omawianych w dalszej części dokumentacji badań wraz z wartościami NOAEL przyjętymi przez autorów przedstawiono w tabeli 3.

Szczury szczepu Wistar samice (8 w grupie) otrzymywały z paszą 4-toliloaminę w dawkach: 0; 40; 80 lub 160 mg/kg m.c./dzień w diecie wysoko- (24%) i niskobiałkowej (8%) przez 6 i 12 miesięcy (grupy otrzymujące największą dawkę). Oprócz parametrów toksykokinetycznych ocenianych w tym eksperymencie (omawianych w rozdziale: Toksykokinetyka) obserwowano również stężenie methemoglobiny we krwi. Zależny od dawki wzrost stężenia methemoglobiny obserwowano zarówno u zwierząt karmionych paszą niskobiałkową, jak i wysokobiałkową. W grupach otrzymujących największą dawkę 4-toliloaminy po 12 miesiącach zaobserwowano poziom methemoglobinemii poniżej poziomu zanotowanego po 6 miesiącach. W opisie badania dane przedstawiono jedynie graficznie. W grupach niskobiałkowych otrzymujących kolejne dawki związku przez 6 miesięcy poziom methemoglobiny we krwi wynosił odpowiednio: 2,2; 6,7 i 10,5%, a po 12 miesiącach po największej dawce 4-toliloaminy spadł do 4 ÷ 5%. Przebieg krzywej obrazującej wzrost stężeń methemoglobiny w grupie wysokobiałkowej był analogiczny, przy czym stężenia methemoglobiny były relatywnie większe (*Malik-Brys, Seńczuk i in. 1995a,b*).

W badaniach działania rakotwórczego 4-toliloaminy (*Weisburger i in. 1978*), szczurom CD samcom (25 osobników w grupie) podawano z paszą 4-toliloaminę w dawkach: 0; 75 lub 150 mg/kg m.c./dzień przez 18 miesięcy, po których następował 6-miesięczny okres obserwacji. Żadne ze zwierząt nie padło i nie obserwowano również u zwierząt żadnych objawów zatrucia ani zmian histopatologicznych.

Analogiczne badanie przeprowadzono na myszach CD-1 obu płci (*Weisburger i in. 1978*). Zwierzętom (25 osobników w grupie) podawano z paszą 4-toliloaminę w dawkach: 0; 150 lub 300 mg/kg m.c./dzień przez 6 miesięcy, po których ze względu na zwiększoną liczbę padnięć zwierząt zmniejszono dawki do 75 lub 150 mg/kg m.c./dzień, które podawano przez następne 12 miesięcy. Nie zaobserwowano żadnych innych objawów zatrucia ani zmian histopatologicznych u badanych zwierząt, z wyłączeniem zmiany o charakterze nowotworowym opisanych w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego 4-toliloaminy.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

4-Toliloamina (*p*-toluidyna) nie wykazuje działania mutagennego w testach *in vitro* na *Salmonella Typhimurium* (szczepy: TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535 i TA1537) oraz *Escherichia coli* (szczepy: WP2urA i WP2urA/pKM101) przeprowadzonych zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej (*Zeiger i in. 1992; JETOC 1996; 1997*). W testach na komórkach płuc chomika chińskiego związek ten indukował aberracje chromosomowe jedynie po zastosowaniu aktywacji metabolicznej (*Ishidate 1987; 1988*).

W teście w warunkach *in vivo* na myszach Swiss (samcach) dootrzewnowe wstrzyknięcie 4-toliloaminy spowodowało wzrost częstości pęknięć nici DNA w obrębie komórek wątroby i nerek. Autorzy badania zaznaczyli jednak, że interpretacja wyników nie jest jednoznaczna ze względu na wystąpienie obserwowanego wyniku po dawce równej 2/3 DL₅₀ 4-toliloaminy. Dlatego obserwowane uszkodzenie DNA mogło być spowodowane zarówno działaniem cytotoksycznym, jak i genotoksycznym związku (*Bolognesi i in. 1980; Cesarone i in. 1982*). Wyniki dostępnych badań i przyjęte kryteria klasyfikacji pozwoliły na przyjęcie założenia, że 4-toliloamina nie wymaga klasyfikacji jako substancja mutagenna. Wyniki dostępnych badań zostały przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4.**Działanie mutagenne 4-toliloaminy (*p*-toluidyny)**

Rodzaj testu	Dawka	Wyniki	Piśmiennictwo
Testy w warunkach in vitro (bakterie)			
<i>Salmonella</i> Typhimurium szczepy: TA98, TA100, TA1535, TA1537 mutacje powrotne (test Ames) z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	20 ÷ 5000 µl/płytką	negatywne	JETOC 1996
<i>Salmonella</i> Typhimurium szczepy: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102, TA104 mutacje powrotne (test Ames) z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	0,0763 ÷ 5000 µl/płytką	negatywne	JETOC 1997
<i>Salmonella</i> Typhimurium szczepy: TA97, TA98, TA100, TA1535 mutacje powrotne (test Ames) z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	33 ÷ 3333 µl/płytką	negatywne z wyj. TA100 w obecności frakcji S9 z wątroby cho- mika	Zeiger i in. 1992
<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA mutacje powrotne (test Ames)	20 ÷ 5000 µl/płytką	negatywne	JETOC 1996
<i>Escherichia coli</i> WP2urA, WP2urA/pKM101 mutacje powrotne (test Ames)	0,0763 ÷ 5000 µl/płytką	negatywne	JETOC 1997
Testy w warunkach in vitro (komórki ssaków)			
Komórki płuc chomika chińskiego aberracje chromosomowe (CA) z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	0,05 mg/ml 0,025 mg/ml 0,0125 mg/ml	bez aktywacji – negatywne z aktywacją – pozytywne	Ishidate 1988
Komórki płuc chomika chińskiego aberracje chromosomowe (CA) z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej	do 1000 µg/ml	bez aktywacji – negatywne z aktywacją – pozytywne	Ishidate 1987
Testy w warunkach in vivo			
Myszy Swiss CD-1 (samce) pęknięcie nici DNA (jądra kom. wątroby, nerek) dawki podane dożylnie	0 mg/kg m.c. 35 mg/kg m.c.	pozytywny	<i>Bolognesi</i> i in. 1980 <i>Cesarone</i> i in. 1982
Myszy CD-1 (samce i samice) test mikrojądrowy dawki podane dożylnie	43,75 mg/kg m.c. 87,50 mg/kg m.c. 175 mg/kg m.c.	negatywny	Chem First Corp. 1997 (GLP+)

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących rakotwórczego działania 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dwuletnich badaniach szczurom szczepu CD samcom (25 osobników w grupie) podawano z paszą 4-toliloaminę (*p*-toluidynę) w dawkach: 0; 75 lub 150 mg/kg m.c./dzień przez 18 miesięcy. Następnie zwierzęta pozostawiono na 6-miesięczny okres obserwacji. Żadne ze zwierząt nie padło, a wyniki badań histopatologicznych nie wykazały zmian o charakterze nowotworowym (Weisburger i in. 1978).

Na myszach CD-1 obu płci przeprowadzono analogiczne badanie, w którym zwierzętom (25 osobników w grupie) podawano 4-toliloaminę z paszą w dawkach: 0; 150 lub 300 mg/kg m.c./dzień. Po upływie 6 miesięcy, ze względu na zwiększoną liczbę padnięć zwierząt, zmniejszono dawki do 75 lub 150 mg/kg m.c./dzień, które podawano przez kolejne 12 miesięcy. U samców otrzymujących zarówno mniejszą, jak i większą dawkę obserwowano znaczący wzrost częstości występowania nowotworów wątroby (hepatoma – rak wątrobowokomórkowy). Ten sam skutek wystąpił u samic po większych dawkach (Weisburger i in. 1978).

Szczurom szczepu Sprague-Dawley obu płci (30 osobników w grupie) wstrzykiwano podskórnice 4-toliloaminę w oleju z orzecha ziemnego w dawkach: 0; 25 lub 75 mg/kg m.c./dzień raz w tygodniu przez 24 miesiące. Podczas trwania eksperymentu żadne ze zwierząt nie padło i nie obserwowano żadnych objawów narażenia. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano zmiany martwicze komórek wątroby we wszystkich grupach także w grupie kontrolnej. Nieznaczny wzrost częstości występowania nowotworów złośliwych w miejscu aplikacji i łagodnych nowotworów wątroby obserwowano u samic i samców otrzymujących 4-toliloaminę (Bayer A.G. 1981).

Szczegółowo wyniki badań działania rakotwórczego 4-toliloaminy przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Działanie rakotwórcze 4-toliloaminy (*p*-toluidyny)

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury CD; 18 miesięcy + 6 miesięcy obserwacji; grupy po 25 samców; z paszą; dawki: 0; 75; 150 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 150 mg/kg m.c./dzień	brak	Weisburger i in. 1978
Myszki CD-1; 6 miesięcy (większe dawki), 12 miesięcy (mniejsze dawki) 3 miesiące obserwacji; grupy po 25 samców i samic; z paszą; dawki: początkowo: 0; 150; 300 mg/kg m.c./dzień następnie: 0; 75; 150 mg/kg m.c./dzień	LOAEL: 75 mg/kg m.c./dzień	samce – rak wątrobowokomórkowy grupa kontrolna 3/18 mniejsze dawki 8/17 większe dawki 9/18 samice – guzy wątroby (bliżej nieokreślone) grupa kontrolna 0/20 mniejsze dawki 2/21 większe dawki 3/17	Weisburger i in. 1978
Szczury Sprague-Dawley; 24 miesiące; grupy po 30 samców i samic; podskórnice w oleju z orzecha ziemnego raz w tygodniu; dawki: 0; 25; 75 mg/kg m.c./dzień	LOAEL: 25 mg/kg m.c./dzień	nowotwory złośliwe w miejscu wstrzyknięcia samce: samice: grupa kontrolna 0/30 0/30 dawka 25 mg/kg m.c. 9/30 2/30 dawka 75 mg/kg m.c. 8/30 5/30 łagodne guzy wątroby samce: samice: grupa kontrolna 0/30 0/30 dawka 25 mg/kg m.c. 0/30 1/30 dawka 75 mg/kg m.c. 1/30 6/30	Bayer A.G. 1981

Wyniki badań działania rakotwórczego 4-toliloaminy są niejednoznaczne. Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) nie zaklasyfikowali 4-toliloaminy do żadnej z grup. Eksperti UE zaklasyfikowali 4-toliloaminę do kategorii 3., czyli substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego. W ACGIH zaliczono 4-toliloaminę do grupy A3., czyli związków o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na człowieka.

DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) na rozrodczość ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość zwierząt

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisów badań mających na celu ocenę działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) na rozrodczość zwierząt.

W badaniach toksyczności przedłużonej (28 dni), w których szczurom samcom podawano 4-toliloaminę z paszą w dawkach: 0; 13,8; 66,8 lub 125,7 mg/kg m.c./dzień badano m.in. stosunek masy gonad do masy ciała zwierząt. Nie zaobserwowano u zwierząt zmian względnej masy gonad w żadnej grupie narażanej w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (Industrial... 1973). Także w badaniach działania rakotwórczego 4-toliloaminy prowadzonych na szczurach i myszach (Weisburger i in. 1978) opisanych w rozdziale dotyczącym rakotwórczości, nie obserwowano zmian histopatologicznych w gonadach narażanych zwierząt.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) przez skórę i układ oddechowy, jednak biorąc pod uwagę wielkość cząsteczki tego związku można przypuszczać, że wchłania się on również tymi drogami. EPA określa współczynnik przenikania izomeru 4-toliloaminy (2-toliloaminy) przez nieuszkodzoną skórę człowieka na poziomie 0,0037 mg/cm²/h (US EPA 1988). Po podaniu dożołądkowym czterem szczurom (samcom) 4-toliloaminy znakowanej izotopem w oleju kukurydzianym w dawce 500 mg/kg m.c. największe stężenia we krwi obserwowano po 12 i 24 h od podania. Okres półtrwania we krwi wynosił od 12 do 15 h, a 72 h po podaniu związku najwyższe poziomy radioaktywności obserwowano w tkance tłuszczowej > wątrobie > skórze > nerkach > krwi > śledzionie > pęcherzu moczowym > płucach > układzie pokarmowym > sercu > szpiku > mięśniach > mózgu > gonadach (Brock i in. 1990).

Metabolizm i wydalanie

Parametry toksykokinetyczne oceniano w eksperymencie na szczurach szczepu Wistar samicach (8 w grupie), które otrzymywały z paszą 4-toliloaminę (*p*-toluidynę) w dawkach: 0; 40; 80 lub 160 mg/kg m.c./dzień z dietą wysoko- (24%) i niskobiałkową (8%) przez 6 i 12 miesięcy (grupy otrzymujące największą dawkę), (*Malik-Brys, Seńczuk* 1995a; 1995b). Pod koniec 6. miesiąca wzrósł zależnie od wielkości dawki poziom 4-toliloaminy we krwi i moczu zarówno w grupie otrzymującej paszę wysoko-, jak i niskobiałkową, przy czym poziomy związku obserwowane we krwi i w moczu były niższe w grupie zwierząt otrzymujących paszę o mniejszej zawartości białka. Stwierdzono, że 12-miesięczne narażenie nie skutkowało podwyższeniem poziomów 4-toliloaminy we krwi i moczu powyżej wartości obserwowanych po 6 miesiącach.

4-Toliloaminę podano 4 szczurom szczepu Sprague-Dawley (*samcom*) dożołądkowo w jednorazowej dawce 500 mg/kg m.c. (*Cheever* i in. 1980). Po 24 h stwierdzono w moczu 2,5% podanej dawki w postaci związku niezmienionego oraz główny metabolit 2-amino-5-metylofenol (brak podanej ilości). Na tej podstawie autorzy badania stwierdzili, że głównym szlakiem metabolizmu 4-toliloaminy jest hydroksylacja pierścienia węglowego i następująca po niej reakcja sprzęgania.

W innym badaniu poziomy niezmienionej 4-toliloaminy, która została wydalona z moczem szczurów 24 h po podaniu dożołądkowym zgłębnikiem związku w dawkach: 20; 100 lub 200 mg/kg m.c., wynosiły odpowiednio: 26; 10 i 10% podanej dawki (*Seńczuk* i in. 1984).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

4-Toliloamina (*p*-toluidyna) jest związkiem o działaniu methemoglobinotwórczym, podobnie jak izomery 3- i 2-toliloaminy (*m*- i *o*-toluidyny) oraz szereg amin aromatycznych.

Z dostępnych danych wynika, że poza krwią, narządem krytycznym działania 4-toliloaminy jest wątroba – zmniejszenie względnej masy wątroby oraz martwicę hepatocytów obserwowano w badaniach Industrial Bio-Test Laboratory Inc. (1973) oraz Bayer A.G. (1981).

4-Toliloaminę oraz oba pozostałe izomery badano pod względem ich wpływu na aktywność systemu monoooksygenaz oraz enzymów uczestniczących w procesach detoksykacji u szczurów. Związki podano dożylnie w trzech kolejnych dawkach po 75 mg/kg szczurom szczepu Wistar (*samcom*). 4-Toliloamina w wątrobie szczurów spowodowała: zmniejszenie zawartości cytochromu P-450, zmniejszenie aktywności hydroksylazy węglowodorów arylowych, demetylazy aminopyriny oraz zwiększenie aktywności mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej i *S*-transferazy glutationowej (*Gnojkowski* i in. 1984).

Badano także zależność między rakotwórczym działaniem 4-toliloaminy oraz 2-toliloaminy a występowaniem adduktów tych związków z DNA i RNA hepatocytów szczurów, którym podano dożołądkowo związek w dawce 500 mg/kg m.c. Nie stwierdzono badanej korelacji (*Brock* i in. 1990).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabeli 3. przedstawiono zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na 4-toliloaminę (*p*-toluidynę). Wartości NOAEL w poszczególnych badaniach są

zróznicowane i wahają się w przedziale $13,8 \div 150$ mg/kg m.c./dzień dla toksyczności układowej (zmiany masy wątroby i podwyższenie poziomu methemoglobiny) przy narażeniu dozoładowym.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości NDS 4-toliloaminy (*p*-toluidyny). Dla jednego z izomerów tego związku 2-toliloaminy (*o*-toluidyna, związek rakotwórczy kat. 2.) przyjęto w Polsce wartość NDS na poziomie 3 mg/m^3 (wartości NDSCh nie ustalono). Wartość ta obowiązuje od 2007 r. (rozporządzenie z dnia 30 sierpnia 2007 r., DzU nr 161, poz. 1142). Istniejące wartości normatywów 4-toliloaminy przedstawiono w tabeli 6. (RTECS 2008; ACGIH 2008).

Tabela 6.

Istniejące normatywy higieniczne 4-toliloaminy (*p*-toluidyny), (ACGIH 2005; RTECS 2008)

Państwo/organizacja/ Instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Oznaczenia
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	
Austria (2006)	1	0,2		0,8	Skin
Belgia (2002)	8,9	2	–	–	Skin
Dania (2002)	9	2	–	–	Skin
Holandia	9	–	–	–	Skin
Irlandia (2002)	0,9	0,2	–	–	Skin
Szwajcaria	9	2	–	–	Skin
Nowa Zelandia (2001)	8,8	2	–	–	Skin
Niemcy (2008)	–	–	–	–	Rakotw. grupa 3B, skin
Węgry (2000)	1	–	4	–	
Australia	9	2	–	–	Skin, Carcinogen
USA:					
– ACGIH (1996)	8,8	2	–	–	Skin, A3, BEI: 1,5%
– NIOSH	–	–	–	–	methemoglobiny we
– OSHA	–	–	–	–	krwi po koniec zmia- ny roboczej

Objaśnienia:

- Skin – substancja wchłania się przez skórę
- Carcinogen – substancja o działaniu rakotwórczym
- A3 – substancja o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta
- Grupa 3B (Niemcy) – substancje, dla których wyniki badań *in vitro* lub badań na zwierzętach wskazywały na działanie rakotwórcze, ale są one niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do wyższej grupy rakotwórczości. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań.

Ustalona przez ACGIH wartość TLV-TWA 4-toliloaminy na poziomie $8,8 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) istnieje od 1996 r. Wartość TLV-TWA dla związku została ustalona przez analogię do *o*-toluidyny i aniliny oraz pośrednio do nitrobenzenu. Wartość ta ma zabezpieczyć pracowników przed methemoglobino-twórczym działaniem związku oraz przed jego działaniem drażniącym na oczy, skórę, nerki i pęcherz

moczowy. 4-Toliloaminę zaliczono – ze względu na działanie rakotwórcze 4-toliloaminy na wątrobę, stwierdzone na podstawie wyników badań na myszach, ale nie potwierdzone na tych samych dawkach w badaniach na szczurach (samcach) – do grupy A3 (związki o działaniu rakotwórczym na zwierzęta). 4-Toliloamina wykazuje słabsze działanie mutagenne i rakotwórcze niż 2-toliloamina. Normatyw oznakowano informacją o wchłanianiu przez skórę („skin”). Brak wystarczających danych do ustalenia wartości chwilowej TLV-STEL oraz oznakowania jako substancji o działaniu uczulającym („sen”). Wartość BEI ustalono taką samą, jak dla substancji methemoglobino-twórczych na poziomie 1,5% methemoglobiny we krwi pod koniec zmiany roboczej (ACGIH 2001).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Na podstawie dostępnych wyników badań stwierdzono, że w przypadku 4-toliloaminy (*p*-toluidyny) krytycznymi narządami jej działania są krew (methemoglobinemia) oraz wątroba. Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie określono wartości NOAEL/LOAEL dla działania methemoglobino-twórczego związku, za podstawę do wyliczenia proponowanej wartości NDS przyjęto skutek zwiększenia względnej masy wątroby u zwierząt doświadczalnych. W 28-dniowym eksperymencie szczurom (samcom) podawano z paszą 4-toliloaminę w dawkach: 0; 13,8; 66,8 lub 125,7 mg/kg m.c./dzień. Badania stosunku masy poszczególnych organów (wątroby, nerek, nadnerczy i gonad) do masy ciała wykazały znaczne zwiększenie masy wątroby w grupach otrzymujących dawki 66,8 oraz 125,7 mg/kg m.c./dzień (Industrial... 1973). Autorzy eksperymentu przyjęli dawkę 13,8 mg/kg m.c./dzień 4-toliloaminy, która nie powodowała zmian względnej masy wątroby u szczurów, za wartość NOAEL związku. Na podstawie dziennej dawki 4-toliloaminy dla szczura, odpowiadającej wartości NOAEL, obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, na podstawie wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

gdzie:

D_h – równoważne stężenie 4-toliloaminy w powietrzu dla człowieka,

D_w – dawka podana szczurom *per os*,

W_h – masa ciała człowieka (70 kg),

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3),

zatem:

$$D_h = (13,8 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3 = 96,6 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS 4-toliloaminy przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

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

– $B = 3$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (podanie dawki z paszą)

– $C = 2$, narażenie trwało 28 dni, a więc jest konieczne przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych

– $D = 1$, do wyliczeń przyjęto wartość NOAEL

– $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Obliczamy wartość NDS 4-toliloaminy, podstawiając przyjęte wartości współczynników do wzoru:

$$\text{NDS} = D_h / (A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E)$$
$$\text{NDS} = 96,6 / (2 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 1) = 8,05 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń oraz porównania z wartościami NDS przyjętymi na świecie proponuje się przyjęcie stężenia 8 mg/m^3 4-toliloaminy za wartość NDS związku. 4-Toliloamina wykazuje właściwości drażniące na oczy u zwierząt laboratoryjnych. Ze względu na brak danych o działaniu drażniącym 4-toliloaminy na układ oddechowy i skórę nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Normatyw 4-toliloaminy oznakowano literami: „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), ze względu na wartość DL_{50} po podaniu na skórę królika wynoszącą 890 mg/kg m.c. , a także literami „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz „A” (substancja o działaniu uczulającym).

Proponuje się również przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2% methemoglobiny we krwi.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi i badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, stężenie methemoglobiny we krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, stężenie methemoglobiny we krwi i badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT).

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, spojówki, wątroba i układ krwiotwórczy (krwinki czerwone).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Niedokrwistość, methemoglobinemia wrodzone i nabyte, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, przewlekłe stany zapalne błon oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2008) Guide to Occupational Exposure Values.

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values (TLV) and biological exposure indices (BEI). *p*-Toluidine.

Bayer A.G. (1978) Loeser E. Akute orale Toxizität *p*-Toluidin. Short report, November 09, 1978 [cyt. za OECD SIDS 2005].

Bayer A.G. (1979) Thyssen J. Untersuchungen zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit. Short report, March 19, 1979 [cyt. za OECD SIDS 2005].

Bayer A.G. (1981) Steinhoff and Dycka. Vergleichende Kanzerogenese, Untersuchungen. Report No. 10682, July 06, 1981 [cyt. za OECD SIDS 2005].

Bolognesi C., Cesarone C.F., Santi L. (1980) L'induzione della eluibilata in alcali del DNA. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* 56, 2480–2485 [cyt. za OECD SIDS 2005].

Brock W.J., Hundley S.G., Lieder P.H. (1990) Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. *Toxicol. Lett.* 54, 317–325.

Cesarone C.F., Bolognesi C., Santi L. (1982) Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol. Suppl.* 5, 355–359.

Cheever K.L., Richards D.E., Plotnick H.B. (1997) Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56, 361–369.

First Mississippi Corporation (1997) IIT Research Institute: Primary dermal irritation study of para-toluidine in rabbits. January [cyt. za OECD SIDS 2005].

Gnojkowski J., Baer-Dubowska W., Klimek D., Chmiel J. (1984) Effect of toluidenes on drug metabolizing enzymes in rat liver, kidney and lung. *Toxicol.* 32, 335–342.

HSDB (2008) [komputerowa baza danych].

Industrial Bio-Test Laboratory Inc. (1973) Datasheet for *p*-toluidine. BIO-FAX 31-4/73 [cyt. za OECD SIDS 2005].

Ishidate Jr M. (1987) Chromosomal aberration test in vitro. L.I.CInc., Tokio cited in *Ishidate M Jr, Harnois MC, Sofuni T* (1988) A comparative analysis of data on clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.* 195, 151–213.

Ishidate M. Jr (1988) Data book of chromosomal aberration test in vitro. Revised Edition. Amsterdam, Elsevier, 419.

JETOC, Jap Chem Ind Ecolog Toxicol Inform Center (1996) Mutagenicity test data of existing chemical substances 31–34, 218–220.

JETOC, Jap Chem Ind Ecolog Toxicol Inform Center (1997) Mutagenicity test data of existing chemical substances, Suppl. 33–39, 247–249.

Kleniewska D., Maibach H. (1980) Allergenicity of aminobenzene compounds: structurefunction relationships. *Dermat. Beruf. Umwelt* 28, 11–13.

Malik-Brys M., Senczuk W. (1995a) Toxicodynamic properties of toluidines in chronic poisoning. Part I. Experiments on animals maintained on protein-rich diet (polish). *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 28, 67–71.

Malik-Brys M., Senczuk W. (1995b) Toxicodynamic properties of *p*-toluidines in chronic poisoning. Part II: tests on animals maintained on low-protein diet (polish). *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 28, 175–178.

OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21, Washington, DC, October 2005. *p*-Toluidine. [<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/106490.pdf>].

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.)

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 161/2007, poz. 1142.

Senczuk W., Rucinska H. (1984) Toxicodynamic properties of toluidines and cumulation coefficient. Part I. Toxicity of toluidines. *Bromatol. Chem. Toksykol.* 17, 241–243.

US EPA (1988) Agency, Research and Development: Evaluation of potential carcinogenicity of *p*-Toluidine: NTIS/PB93-201192.

Weisburger E.K., Russfield A.B., Homburger F., Bogner E., Van Dongen C.G., Chu K.C. (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environm. Pathol. Toxicol.* 2, 325–356.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. (1992) Salmonella Mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environm. Mol. Mutagen.* 19 [suppl. 21], 2–141.

ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ, SŁAWOMIR CZERCZAK

4-Aminotoluene (*p*-toluidine)

Abstract

4-Aminotoluene (*p*-toluidine) has the form of white, lustrous plates or leaflets with a characteristic wine-like odour. It is produced by the reduction of *p*-nitrotoluene with iron and hydrochloric acid. It is used exclusively as an intermediate in chemical processes including the production of dyes and pigments, pesticides, ion exchange resins and pharmaceutical products. 4-Aminotoluene is present in tobacco

smoke (< 2.4 µg/cigarette). As far as occupational exposure to 4-amino-toluene (production and use) is concerned, the route of exposure is significant: inhalation and dermal contact.

Taking into consideration health effects, 4-aminotoluene is classified as toxic by inhalation, in contact with the skin and if swallowed, irritating to eyes, sensitising by skin contact and carcinogenic cat. 3 (limited evidence of a carcinogenic effect). A review of scientific literature showed that exposure to 4-aminotoluene affects blood (methemoglobin inducer) and the liver. Liver weight (relative) increase was accepted as a critical effect in 4-aminotoluene Polish OEL value derivation at the level of 8 mg/m³. It is recommended to label the substance Sk (absorbed through skin), I (irritant) and A (sensitiser). 2% of methemoglobin in blood is proposed as admissible concentration.