

mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
dr MAREK DOBECKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof.dr.med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Etyloamina

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 9,4 mg/m³

NDSch: 18 mg/m³

NDSP: –

DSB: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2002

Słowa kluczowe: etyloamina, aminoetan, NDS, narażenie zawodowe.

Key words: ethylamine, aminoethane, MAC, OEL, occupational exposure.

Etyloamina (EA) jest bezbarwną cieczą (w temperaturze niższej od 16,6 °C), o ostrym amoniakalnym zapachu lub zapachu ryb oraz słonym smaku. Etyloamina znalazła zastosowanie w syntezie chemicznej i produkcji leków, jako półprodukt do produkcji pestycydów, herbicydów triazynowych (np. atrazyny i symazyny), surfaktantów (np. dimetyloetylotriazonu), przyspieszaczy, inhibitorów korozji, etyloamino-etanolu, 1,3-dietylotiomocznika, 4-etylo-morfoliny, a także w przemyśle barwników i garbników oraz rafinacji ropy naftowej, gdzie występuje jako produkt pośredni.

Narażenie inhalacyjne na pary EA powoduje podrażnienie błon śluzowych układu oddechowego charakteryzujące się bólem gardła, kaszlem, bólami w klatce piersiowej, dusznościami, sinicą i obrzękiem płuc. Pary EA wywołują podrażnienia lub oparzenia chemiczne skóry i oczu. Wielkość najniższego stężenia działającego nie jest znana. Stężony roztwór EA w kontakcie ze skórą powoduje oparzenia, nawet jeśli roztwór zostanie zmyty wodą z mydłem w ciągu kilku minut. W przypadku kontaktu ciekłej EA z oczami obserwowano martwicę rogówki. Głównym skutkiem przewlekłego narażenia na pary EA jest działanie drażniące na oczy. Obserwowano skutki działania drażniącego na oczy, charakteryzujące się zmętnieniem rogówki i obrzękiem u pracowników narażonych na etyloaminę. Nie podano wielkości stężenia EA w powietrzu środowiska pracy. U ludzi narażonych zawodowo na etyloaminę, tj. dietyloaminę, trietyloaminę i etyloaminę, występowały zaburzenia widzenia charakteryzujące się zamazanym, o zatartych konturach, zamglonym widzeniem i niebieskoczerwonym widzeniem. Nie wyjaśniono jednoznacznie, czy czysta etyloamina powoduje takie działanie.

EA można zaliczyć do substancji szkodliwych. Wyznaczona wartość LD₅₀ dla szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi 400 mg/kg m.c., natomiast po podaniu na skórę – 390 mg/kg. Pary EA wykazywały słabą toksyczność u zwierząt w eksperymentach inhalacyjnych: LC₅₀ wyznaczono na poziomie 2300 mg/m³ dla ssaka, natomiast na

* Wartość NDS etyloaminy została przyjęta przez Komisję, która wniosowała o jej wprowadzenie do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na dzień 10.11.2005 r.).

poziomie 10 000 mg/m³ w czasie 1 h dla szczura. Wyznaczona wartość RD₅₀ dla samców myszy szczepu Swiss OF₁ wynosi 278 mg/m³.

Powtarzane narażenie na pary EA powoduje działanie drażniące na układ oddechowy u zwierząt. W 24-tygodniowym eksperymencie inhalacyjnym przeprowadzonym na szczurach nie obserwowano działania drażniącego etyloaminy o stężeniu 18 lub 180 mg/m³ na nabłonek nosa. W innym eksperymencie inhalacyjnym przeprowadzonym w latach 50. obserwowano działanie kardi toksyczne EA przejawiające się uszkodzeniem mięśnia sercowego, a także działanie drażniące charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej nosa, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej oraz podrażnieniem oczu manifestującym się licznymi nadżerkami nabłonka, obrzękiem rogówki i migotki już przy stężeniu 90 mg/m³. Nie są znane inne badania naukowe, które zweryfikowałyby uzyskane w tym eksperymencie wyniki.

Przyjmując działanie drażniące związku za główny efekt krytyczny, za podstawę ustalenia wartości NDS uznano wartość RD₅₀ wyznaczoną w badaniach na myszach. Przyjmując wartość 1/30 RD₅₀ zalecaną przez higienistów amerykańskich do ustalenia wartości NDS, jako wartość NDS etyloaminy należy przyjąć ok. 9,4 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące etyloaminy proponuje się ustalenie wartości NDSCh na poziomie 18 mg/m³ (2 · NDS).

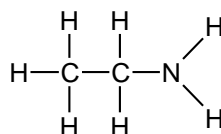
Zaleca się oznakowanie substancji symbolem „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), ponieważ wyznaczona wartość LD_{50s} jest mniejsza niż 1000 mg/kg m.c. i wynosi dla królika 390 mg/kg.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Etyloamina jest pierwszorzędową aminą alifatyczną. Ogólne informacje charakteryzujące etyloaminę (HSDB 2002; RTECS 1999; ACGIH 2000):

- wzór sumaryczny (C₂H₅)NH₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna etyloamina
- synonimy Aminoetan; 1-Aminoetan; Etanoamina; Monoetyloamina; EA; MEA
- nazwa w rejestrze CAS ethylamine
- numer w rejestrze CAS 75-04-7
- numer EINECS 200-834-7
- numer EEC 612-002-00-4

Klasyfikacja etyloaminy zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych: F+, Xi; R12-36/37 (F+ – produkt skrajnie łatwo palny, Xi – produkt drażniący, R12 – produkt skrajnie łatwo palny, R36/37 – działa drażniąco na oczy i drogi oddechowe).

Właściwości fizykochemiczne

Etyloamina charakteryzuje się następującymi właściwościami (ACGIH 2000; CHEMINFO 2002; HSDB 2002):

- postać i wygląd bezbarwna ciecz, palna, o ostrym zapachu amoniakalnym i ryb oraz słonym smaku

– masa cząsteczkowa	45,08
– temperatura topnienia	(-81,1) °C
– temperatura wrzenia	16,6 °C (1013 hPa)
– gęstość względna	0,6836 w temp. 20 °C (woda = 1)
– gęstość par	1,55 (powietrze = 1)
– ciśnienie pary nasyconej	53 kPa (400 torr) w temp. 2 °C (ciecz) 117 kPa w temp. 20 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda	log Kow = -0,13 0,27
– rozpuszczalność w wodzie	$1 \cdot 10^6$ mg/l w temp. 25 °C
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w etanolu, eterze etylowym acetonie
– temperatura zapłonu	< (-17 °C) (1013 hPa) (zamknięty tygiel) < (-6,6 °C) (otwarty tygiel)
– temperatura samozapłonu	380 °C
– próg zapachu	ok. 0,5 mg/m ³ (0,27 ppm) w powietrzu
– granice wybuchowości z powietrzem	14% – górna i 3,5% – dolna
– reaktywność	EA działa korodująco na niektóre metale i ich stopy: cynk, mosiądz, glin, miedź; tworzy mieszaniny wybuchowe z nitrometanem, reaguje gwałtownie z kwasami, materiałami utleniającymi, chlorem, podchlorynami, chlorowcopochodnymi, rtęcią i związkami nitrozowymi; podczas ogrzewania rozkłada się, emitując toksyczne dymy tlenków azotu (Lewis 1996)
– pH	11,9 (roztwór 0,1 M) – zasada silniejsza od amonowej
– pKa	10,71 w temp. 25 °C.
– współczynniki przeliczeniowe (w warunkach normalnych)	1 ppm = 1,84 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,54 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (HSDB 2002)

Etyloaminę otrzymuje się przez ogrzewanie amoniaku z jodkiem etylu lub w reakcji hydrogenacji nitroetanu, a także podczas ciśnieniowego termicznego rozkładu alkoholowego roztworu amoniaku. EA jest dostępna jako roztwór wodny 50-70-procentowy. Znalazła zastosowanie w syntezie chemicznej i syntezie leków, jako półprodukt do produkcji pestycydów, herbicydów triazynowych (np. atrazyny i symazyny), surfaktantów (np. dimetyloetylotriazonu), przyspieszaczy, inhibitorów korozji, etyloamino-etanolu, 1,3-dietylo-tiomocznika, 4-etylomorfoliny, a także w przemyśle barwników i garbników, rafinacji ropy naftowej, gdzie występuje jako produkt pośredni.

EA jest naturalnym składnikiem moczu. Według *Rechenbergera* (cyt. *Beard* 1981) człowiek wydal z moczem około 10 mg lotnych alkiloamin dziennie.

Z danych służb sanitarno-epidemiologicznych (*Dawydzik* i in. 2001) wynika, że w 2000 r. w Polsce na etyloaminę narażonych było kilkadziesiąt osób. Nie zgłaszano narażenia na stężenia ponadnormatywne (> 5 mg/m³).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Głównym skutkiem ostrego działania EA jest działanie drażniące i żrące. Narządami krytycznymi w przypadku narażenia zarówno na pary EA jak i ciekłą aminę są oczy, skóra i układ oddechowy (Lewis 1996; Merck 1983).

Narażenie na pary EA

Narażenie inhalacyjne na pary EA powoduje podrażnienie układu oddechowego charakteryzujące się bólem gardła, kaszlem, bólami w klatce piersiowej, dusznościami, sinicą i obrzękiem płuc (CHEMINFO 2002). Pary EA wywołują podrażnienia lub oparzenia chemiczne skóry i oczu. Kontakt z nimi powoduje zaczerwienienie oczu, łzawienie, ból oczu, światłowstręt (CHEMINFO 2002; Benya 1993-94), a także obrzęk rogówki i zaburzenia widzenia (Amor 1950).

Kontakt roztworów EA ze skórą i oczami

Stężony roztwór EA w kontakcie ze skórą powoduje oparzenia, nawet jeśli roztwór zostanie zmyty wodą z mydłem w ciągu kilku minut. W przypadku kontaktu EA z oczami obserwowano martwicę rogówki (CHEMINFO 2002).

Narażenie drogą pokarmową

Spożycie wodnego roztworu aminy może powodować oparzenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i krtani oraz żołądka, co prowadzi do krwawych wymiotów i biegunki. W wyniku obrzęku głośni może nastąpić utrata przytomności (CHEMINFO 2002).

Działanie przewlekłe

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia na pary EA jest działanie drażniące na oczy (HSDB 2002). Obserwowano skutki działania drażniącego na oczy, charakteryzujące się zmętnieniem rogówki i obrzękiem u pracowników narażonych na etyloaminę (Amore 1949, 1950). Nie podano wielkości stężeń EA w powietrzu środowiska pracy. Grant (1986) podaje, że u ludzi narażonych zawodowo na etyloaminy, tj. dietyloaminę, trietyloaminę i etyloaminę, występowały zaburzenia widzenia charakteryzujące się zamazanym, o zatartych konturach, zamglonym widzeniem i niebieskoczerwonym widzeniem. Nie wyjaśniono jednoznacznie, czy czysta etyloamina wywołuje takie skutki.

Według National Institute of Occupational Safety and Health wartość stężenia stwarzającego natychmiastowe zagrożenie dla zdrowia i życia IDLH wynosi 1080 mg/m³ (600 ppm), (NIOSH 2002).

Badania epidemiologiczne

Dostępne piśmiennictwo przeglądowe oraz bazy danych nie zawierają informacji na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

EA można zaliczyć do substancji szkodliwych. Wyznaczona wartość LD_{50} dla szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi 400 mg/kg m.c. (ACGIH 2001). LD_{50} dla królika po podaniu na skórę wyznaczono na poziomie 390 mg/kg (Smyth 1951).

Pary EA wykazywały słabą toksyczność u zwierząt w eksperymentach inhalacyjnych: LC_{50} wyznaczono na poziomie 1250 ppm (2300 mg/m³) dla ssaka (Kulagina 1975), przy czym osobno – na poziomie 10000 mg/m³ (5540 ppm) w czasie 1 h – dla szczura (NTI Service, cyt. za RTECS 2002). Hine (1960) podaje, że najniższe stężenie śmiertelne EA dla szczura wynosi 5400 mg/m³ (3000 ppm) w odniesieniu do 4-godzinnej narażenia.

Obserwowano śmierć szczurów narażonych na pary nasycone EA w ciągu 2 min, natomiast dwa z sześciu szczurów padły po 4-godzinnym narażeniu na pary EA o stężeniu 14400 mg/m³ (8000 ppm), (Smyth 1951).

W eksperymencie inhalacyjnym narażano szczury na pary EA o stężeniu 5000÷12000 mg/m³ przez 4 h. U zwierząt obserwowano działanie drażniące EA na oczy, nos, skórę i płuca, charakteryzujące się zmętnieniem i obrzękiem rogówki, wodnistą wydzieliną z nosa, dusznościami. W wyniku badania morfologicznego stwierdzono ostre przekrwienie mózgu, krwotoki w płucach i rozedmę płuc (Directorate 1990).

Wszystkie szczury przeżyły pojedyncze 4-godzinne narażenie na EA o stężeniu 4644 mg/m³ (2580 ppm). U zwierząt obserwowano katar, łzawienie oczu, obniżenie aktywności, zaburzenia oddychania (Brieger 1951).

Po podaniu podskórnym EA szczurom w całkowitej dawce 10,82 g/kg (w dawkach podzielonych) stwierdzono owrzodzenie dwunastnicy i martwicę kory nadnerczy (Directorate... 1990).

Działanie drażniące na układ oddechowy

Wyznaczona dla samców myszy szczepu Swiss OF₁ wartość RD_{50} (stężenie substancji drażniącej pobieranej z powietrzem wdychanym, które powoduje redukcję częstości akcji oddechowej do 50% wartości należnej) wynosi 278 mg/m³ (151 ppm); 95-procentowy przedział ufności wynosi 254÷295 mg/m³ (141÷164 ppm), (Gagnaire 1989).

Działanie drażniące na oczy i skórę

EA jest związkiem o działaniu drażniącym dla oczu i skóry zwierząt (Benya 1993-94). Ciekła etyloamina powoduje martwicę skóry i krwawienia u świnek morskich.

Aplikacja roztworu wodnego EA jednorazowo na skórę królika wywołuje zaczerwienienie skóry, ocenione w 10-stopniowej skali na 1 (Smyth 1951). Opisano występowanie oparzeń skóry, prowadzących do martwicy u świnek morskich na skutek aplikacji 0,1 ml 70-procentowej EA (ok. 50 mg) na 24 h (Fasset 1963; Beard 1981; Benya 1993-94). Gdy czas kontaktu skrócono do 2 h, EA spowodowała ostre podrażnienie skóry manifestujące się głębokimi uszkodzeniami skóry.

W teście Draize'a (TSCATS 1986) oceniono działanie 70-procentowego roztworu EA jako żrące na skórę królika.

Zakroplenie 0,5 ml 1-procentowego roztworu EA do worka spojówkowego królika wywołuje ostre podrażnienie oka, oceniane na 9 w 10-stopniowej skali (Fasset 1963). Silne podrażnienie oka obserwowano także po zakropleniu 1 kropli 70-procentowego roztworu EA do oka królika oraz podczas aplikacji 250 µg EA/24 h (Fasset 1963; Marhold 1986).

Skutki ostrego narażenia inhalacyjnego zwierząt na etyloaminę przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.**Skutki ostrego narażenia inhalacyjnego zwierząt na etyloaminę**

Gatunek	Stężenie mg/m ³	Czas narażenia	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Mysz	278	15 min	RD ₅₀	<i>Gagnaire</i> 1989
Ssak	2300	brak danych	LC ₅₀	<i>Kulagina</i> 1975
Szczur	4644	4 h	zaburzenia oddychania, katar, łzawienie oczu	<i>Brieger</i> 1951
Szczur	5000÷12000	4 h	zmętnienie i obrzęk rogówki	Directorate... 1990
Szczur	5400	4 h	LCL ₀	<i>Hine</i> 1960
Szczur	10000	1 h	LC ₅₀	NTI Service (cyt. za RTECS 2002)
Szczur	14400	4 h	śmierć 2/6 zwierząt	<i>Smyth</i> 1951
Szczur	para nasycona	2 min	LC ₁₀₀	<i>Smyth</i> 1951

Toksyczność krótkoterminowa, podprzewlekła i przewlekła

Pary EA wykazują działanie drażniące na błony śluzowe układu oddechowego i oczy.

W inhalacyjnym badaniu podprzewlekłym króliki narażano 7 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 6 tygodni na pary etyloaminy o stężeniu 90 mg/m³ (50 ppm) lub 180 mg/m³ (100 ppm), (*Brieger* 1951). W grupie narażonej na stężenie 180 mg/m³ (100 ppm) stwierdzono krwotoki w płucach i pogrubienie ścian naczyń płuca, zapalenie okołoskrzelowe, zwyrodnienie miąższowe nerek określane jako słabe lub średnie. W grupie narażonej na stężenie 90 mg/m³ (50 ppm) stwierdzono zapalenie oskrzeli i płuca, pogrubienie małych naczyń krwionośnych płuca, uszkodzenie mięśnia sercowego. W obu przypadkach stwierdzono podrażnienie błony śluzowej nosa charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej nosa, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej. Obserwowano także podrażnienie oczu charakteryzujące się licznymi nadżerkami nabłonka, obrzękiem rogówki i migotki. Zmiany te wystąpiły dopiero w 3 tygodniu narażenia.

U szczurów F-344 (16 samic i 17 samców) narażonych na pary EA o stężeniu 18 mg/m³ lub 180 mg/m³ (10 i 100 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 24 tygodnie, nie obserwowano skutków działania drażniącego EA. W tym samym badaniu u wszystkich badanych zwierząt stwierdzono statystycznie znamienne obniżenie dynamiki przyrostu masy ciała, podrażnienie błony śluzowej nosa, charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej nosa, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej, zmianami zwyrodnieniowymi w nabłonku – przy stężeniu 900 mg/m³ (500 ppm). Zmiany zwyrodnieniowe nabłonka występowały pod postacią wakuolizacji, rozluźnienia struktury i jego złuszczenia się, martwicy lub zaniku (*Lynch* 1988). Nie obserwowano zależności pomiędzy poziomem narażenia a występowaniem zmian hematologicznych, wielkością mierzonych parametrów biochemicznych oraz obrazem EKG – przy żadnym z uwzględnionych stężeń. Nie znaleziono dowodów potwierdzających kardi toksyczne działanie EA.

Słabo udokumentowane badanie rosyjskich naukowców (brak grupy kontrolnej oraz danych o liczebności grupy badanej), w którym szczury narażano na EA o stężeniu 0,015; 0,33; 3,7 mg/m³ (0,008-2 ppm) w sposób ciągły przez 93 dni, nie wykazało skutków narażenia

przy najniższym stężeniu (*Tkachev* 1969). Przy najwyższych stężeniach stwierdzono zaburzenia OUN. Nie podano informacji, czy były to zmiany statystycznie znamienne ani jaki miały charakter.

U szczurów Fischer 344, którym podawano inhalacyjnie EA o stężeniu 470 i 1870 mg/m³ (250 i 1000 ppm) przez 10 dni, wystąpiło umiarkowane martwicze zapalenie jamy nosowej (*TSCATS* 1984).

Skutki przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt na etyloaminę przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt na etyloaminę

Gatunek	Stężenie mg/m ³	Czas narażenia	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Szczur	0,015	93 dni, w sposób ciągły	nie obserwowano skutków narażenia	<i>Tkachev</i> 1969
Szczur	3,7	93 dni, w sposób ciągły	zaburzenia OUN	<i>Tkachev</i> 1969
Szczur	18 180	6 h/dzień 5 dni/tydz. 24 tygodnie	– nie obserwowano skutków działania drażniącego ani zależności pomiędzy poziomem narażenia a występowaniem zmian hematologicznych, wielkością mierzonych parametrów biochemicznych oraz obrazem EKG przy żadnym z uwzględnionych stężeń – nie znaleziono dowodów potwierdzających kardi toksyczne działanie EA	<i>Lynch</i> 1988
Królik	90	7 h/dzień 5 dni/tydz. 6 tygodni	– zapalenie oskrzeli i płuc, pogrubienie małych naczyń krwionośnych płuc, uszkodzenie mięśnia sercowego – podrażnienie błony śluzowej nosa	<i>Brieger</i> 1951
Królik	180	7 h/dzień 5 dni/tydz. 6 tygodni	– krwotoki w płucach i pogrubienie ścian naczyń płuca, zapalenie okołoskrzelowe, zwyrodnienie mięszone nerek określane jako słabe lub średnie – podrażnienie błony śluzowej nosa charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej nosa, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej – podrażnienie oczu charakteryzujące się licznymi nadżerkami nabłonka, obrzękiem rogówki i migotki w 3 tygodniu narażenia	<i>Brieger</i> 1951
Szczur	900	6 h/dzień 5 dni/tydz. 24 tygodnie	znamienne obniżenie dynamiki przyrostu masy ciała, podrażnienie błony śluzowej nosa charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej nosa, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej, zmianami zwyrodnieniowymi w nabłonku	<i>Lynch</i> 1988

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Nie wykazano działania mutagennego EA w teście Ames'a u *Salmonella typhimurium* oraz w teście mutacji powrotnych u *Escherichia coli* z aktywacją metaboliczną jak i bez aktywacji (Owais 1983a, 1983b, 1984; Mortelmans 1986; NTP 1982; TSCATS 1977; Szybalski 1958; Hussain 1974). Wyniki zestawiono w tabeli 3.

W teście nieplanowej syntezy DNA u myszy nie stwierdzono nieplanowej zdolności do usuwania indukowanych uszkodzeń w DNA po podaniu EA dootrzewnowo w dawce 5-50 mg/kg (Seiler 1981).

Tabela 3.

Wyniki badań cytogenetycznych przeprowadzonych z użyciem etyloaminy

Test	Wynik		Dawka	Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną		
<i>Działanie mutagenne i genotoksyczne in vitro</i>				
Ames'a na <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA100, TA1530, TA1537, G46	+/-	+/-	0,1 ml na płytkę	Owais 1983ab, 1984
Ames'a na <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537	-	-	0,1; 0,33; 1; 3,3 i 10 mg/płytkę	Mortelmans 1986
Ames'a na <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537	-	-	10 mg na płytkę	Mortelmans 1986, NTP 1982
Ames'a na <i>Salmonella typhimurium</i> TA100	0	-	30 mg na płytkę	TSCATS 1977
Mutacji powrotnych na <i>Escherichia coli</i> Sd-4-73	-	0	0,01-0,025 ml	Szybalski 1958
Mutacji powrotnych na <i>Escherichia coli</i> Sd-4	-	0	250, 500, 1000 mM	Hussain 1974
Wymian chromatyd siostrzanych na komórkach jajnika chomika chińskiego V79	+	0	10^{-4} , 10^{-3} , $5 \cdot 10^{-3}$ M	Speit 1980
<i>Działanie genotoksyczne in vivo</i>				
Nieplanowa synteza DNA u myszy	-		5, 15, 50 mg/kg m.c. po jednorazowym dootrzewnowym podaniu	Seiler 1981

+ – oznacza dodatni wynik testu
 - – oznacza ujemny wynik testu
 0 – nie badano.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego EA.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

EA może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, przez skórę i z układu oddechowego. Brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania. Obliczona teoretycznie szybkość przenikania ciekłej etyloaminy przez skórę wynosi 3,36 mg/cm²/h (*Fiserova-Bergerova* 1990).

Metabolizm i wydalanie

Uważa się, że etyloamina pod wpływem monoaminoooksydazy ulega deaminacji do aldehydu octowego i amoniaku; amoniak jest wydalany w postaci mocznika, natomiast aldehyd zostaje utleniony do kwasu octowego (HSDB 2002; Cavender 2001).

Po podaniu dożołądkowym chlorowodoru EA ochotnikom w jednorazowej dawce 8 g, ok. 32% aminy, mierzonej jako zawartość azotu zawartego w aminie, wyizolowanego w postaci soli kwasu pikrolonowego zostało wydalone z moczem (*Rechenberger* 1940). Ok. 68% jest wydalane w postaci niezmienionej z powietrzem wydychanym (HSDB 2002).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Silne działanie drażniące jest związane z zasadowością EA. Etyloamina rozpuszcza białka, co ułatwia jej penetrację do tkanek.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania EA.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Głównym skutkiem działania EA po narażeniu drogą inhalacyjną u ludzi jest działanie drażniące na oczy, skórę i układ oddechowy. Najniższe stężenie działające nie jest znane.

Powtarzane narażenie na pary EA powoduje działanie drażniące na układ oddechowy u zwierząt. W 24-tygodniowym eksperymencie inhalacyjnym, przeprowadzonym na szczurach, które narażano na EA o stężeniu 18 lub 180 mg/m³ (10 i 100 ppm), nie obserwowano działania drażniącego na nabłonek nosa (*Lynch* 1988). Stężenie 180 mg/m³ można by przyjąć jako NOAEL w odniesieniu do działania drażniącego. Jednak należy zauważyć, że wyniki badania są

sprzeczne z wcześniejszymi wynikami, uzyskanymi w innym eksperymencie inhalacyjnym przeprowadzonym w latach 50. (Brieger 1951), gdzie obserwowano działanie kardi toksyczne EA, przejawiające się uszkodzeniem mięśnia sercowego, a także działanie drażniące, charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej nosa, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej oraz podrażnieniem oczu manifestującym się licznymi nadżerkami nabłonka, obrzękiem rogówki i migotki już przy stężeniu 90 mg/m³. Nie są znane inne badania naukowe, które zweryfikowałyby wyniki uzyskane w tym eksperymencie.

Wyznaczona wartość RD₅₀ dla samców myszy szczepu Swiss OF₁ wynosi 180 mg/m³ (Gagnaire 1989).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych EA w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych etyloaminy w poszczególnych państwach (RTECS, 2002; TLVs and BEIs, 2001; Commission Directive 2000/39/WE)

Państwo	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Australia	18 (10)	
Austria	18 (10)	–
Belgia	18 (10)	–
Dania	18 (10) Skin	–
Finlandia	18 (10) Skin	37 (20)
Francja	18 (10)	27 (15)
Holandia	9 (5)	–
Niemcy	9,4 (5)	18,8 (10) 10 min, 4 razy na zmianę roboczą (V kat.)
Polska	5	15
Rosja	18 (10)	–
Szwajcaria	18 (10)	36 (20)
Szwecja	18 (10)	30 (15) Skin
Wielka Brytania	3,8 (2)	11 (6)
Unia Europejska (dyrektywa 2000/39/WE)	9,4 (5)	–
ACGIH (1993)	9,2 (5)	27,6 (15)
OSHA	18 (10)	–
NIOSH	18 (10)	–

Skin – substancja wchłania się przez skórę; Vkat. – substancja o intensywnym zapachu

W Polsce obowiązuje wartość NDS etyloaminy równa 5 mg/m^3 i NDSCh – 15 mg/m^3 .

ACGIH zaproponowała wartość NDS etyloaminy równą $9,2 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm) i NDSCh na poziomie $27,6 \text{ mg/m}^3$ (15 ppm), na podstawie danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach (Brieger 1951; Lynch 1988). Należy zaznaczyć, że do 1993 r. obowiązywała wartość TLV-TWA równa 18 mg/m^3 , tj. 10 ppm.

The Dutch Expert Committee for Occupational Standards przyjął wartość stężenia 90 mg/m^3 , wyznaczoną w 6-tygodniowym eksperymencie inhalacyjnym na królikach, jako LOAEL dla działania układowego EA oraz arbitralnie współczynnik niepewności na poziomie 10; na tej podstawie zaproponowano wartość OEL-TWA w Holandii na poziomie 9 mg/m^3 (CIS 1990).

W Unii Europejskiej (dyrektywa 2000/39/WE) przyjęto wartość OEL-TWA na poziomie $9,4 \text{ mg/m}^3$, nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego. Podstawy normatywu nie są dostępne.

W Wielkiej Brytanii ustalono wartość OEL na poziomie najniższym w Europie, tj. $3,8 \text{ mg/m}^3$.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Przyjmując działanie drażniące za główny efekt krytyczny, za podstawę ustalenia wartości NDS etyloaminy można uznać wyznaczone w badaniach na myszach stężenie, przy którym częstość oddechów obniżyła się o 50% (RD_{50}). Wynosiło ono 278 mg/m^3 (151 ppm). Zgodnie ze stosowanymi kryteriami ustalania wartości NDS dla związków o działaniu drażniącym, wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia substancji, ustalana na podstawie ostrego działania drażniącego, powinna mieścić się w granicach $1/100 \div 1/10$ wartości RD_{50} , tj. w przedziale $2,78 \div 27,8 \text{ mg/m}^3$. Przyjmując wartość $1/30 RD_{50}$ zalecaną przez higienistów amerykańskich do ustalenia wartości NDS, wartość NDS etyloaminy ustalono na poziomie $9,4 \text{ mg/m}^3$, a więc na poziomie przyjętym w UE.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące etyloaminy, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$
$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)}$$

w którym:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej, równy 1,53
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach $1,5 \div 2,0$)
- $\log S_g$ – w granicach $0,18 \div 0,30$
- uFs – współczynniki niepewności.

A zatem:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$
$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 9,4 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 9,4 \text{ mg/m}^3$$
$$\text{NDSCh} = 17,47 \div 27,15 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się ustalenie wartości NDSCh dla etyloaminy na poziomie 18 mg/m^3 ($2 \cdot \text{NDS}$).

Zaleca się oznakowanie substancji symbolem „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), ponieważ wyznaczona wartość LD_{50s} jest mniejsza niż 1000 mg/kg m.c. i wynosi dla królika 390 mg/kg.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badań wstępnych

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę. Badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, badanie okulistyczne w zależności od wskazań oraz zdjęcie rtg klatki piersiowej.

Zakres badań okresowych

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat ochronny oka i skórę. Badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, badanie okulistyczne w zależności od wskazań oraz zdjęcie rtg klatki piersiowej w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat przezierny oka i skórę, badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, badanie okulistyczne w zależności od wskazań oraz zdjęcie rtg klatki piersiowej.

Układy (narządy) krytyczne

Błona śluzowa dróg oddechowych, aparat ochronny oka i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe zanikowe i przerostowe nieżyty błony śluzowej dróg oddechowych, choroby aparatu ochronnego oczu, przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Substancja wchłania się przez skórę. Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów. Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001) Documentation of Threshold Limit Values. Ethylamine. Ed. 6. Cincinnati, Ohio.
- Amor A.J.* (1949) The Toxicity of Solvents. *Mfg. Chemists*. 20, 11 (cyt. za *Brieger* 1951).
- Amor A.J.* (1950) The Toxicity of Solvents. *Paint. Manuf.* 20,2 (cyt. za *Brieger* 1951).
- Beard R.R., Noe J.J.* (1981) Aliphatic and Alicyclic Amines. W: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 3rd ed., vol. 2B. Toxicology. Interscience, New York., s. 3135-3173.
- Benya T.J., Harbison R.D.* (1993-1994) Aliphatic and Alicyclic Amines. W: *Clayton, G.D., F.E. Clayton* (eds.) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Vol. 2B. Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., s. 1087-1175.
- Brieger H., Hodes W.A.* (1951) Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *A.M.A. Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine* 3, 287-291.
- Cavender F.L.* (2001) Aliphatic and alicyclic amines. W: *Patty's Toxicology*. 5th ed. Vol. 4. Ed. by *Eula Bingham, Barbar Cohrssen, Charles H.Powell*. John Wiley and Sons, Inc.
- CHEMINFO (2002) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Chemical Information Data-Bank.
- CIS (1990) Health-based recommended occupational exposure limits for ethylamine. *Werkgroep van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Directoraat-Generaal van de Arbeid, Netherlands*.
- Commission Directive 2000/39/EC of 8 June 2000, establishing a first of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.
- Directorate-General of Labour (1990) the Netherlands; RA 7/90 (cyt. za HSDB,2002).
- Fasset D.W.* (1963) Relative Toxicite of Amine Bases and Their Hydrochloride Salts in Aqueous Solutions. *Ind. Hyg. Toxicol* 2:2047.
- Fiserova-Bergerova V., Thomas P.J., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption Potential of Industrial Chemicals: Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617-635.
- HSDB (2002) Hazardous Substance Data Bank [Komputerowa baza danych].
- Gagnaire F.* i in. (1989) Nasal Irritation and Pulmonary Toxicity of Aliphatic Amines in Mice. *J. Appl. Toxicol.* 9, 301-304.
- Grant W.M.* (1986) *Toxicology of the Eye*. 3rd ed. C.C. Thomas, Springfield, IL, s. 606-607.
- Hine C.H.* i in. (1960) The toxicity of allylamines. *Arch. Environ. Health.* 1:343352 (cyt. za NIOSH 2002).

Hussain S., Ehrenberg L. (1974) Mutagenicity of primary amines combines with nitrate. *Mutat. Res.* 26, 419-422.

IUCLID (2000) [Komputerowa baza danych] .

Kulagina N.K. (1975) Dependence of biological activity of aliphatic hydrocarbons on their chemical structure and physicalchemical properties. *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Vesh.* 14, 80-90.

Lewis R.J. (1996) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials.* 9th ed. Vol. 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, R.35, s. 2176.

Lynch D.W., Moormam W.J., Lewis R.T. (1988) Subchronic Inhalation Toxicity of Ethylamine (EA) Vapor in F-344 Rats. *Toxicologist* 8:250.

Marhold J. (1986) *Prehled Prumysl. Toxikol. Org. Latky,* 429, Prag (cyt. za IUCLID 2000).

Merck Index (1983) 10th ed. Rahway, New Jersey: Merck Co., Inc., s. 864.

Mortelmans K. i in. (1986) *Salmonella mutagenicity tests.* *Environ Mutagen* 8(suppl7): 1-119.

NTI Service National Technical Information Service (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. OTS0538173 (cyt. za RTECS).

NIOSH (2002) Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations. Pocket Guide on CD. National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare.

NTP (1982) *Techn. Bull.* 7,5-7 (cyt. za IUCLID).

Owais W. i in. (1983a) *Env.Mutag.* 5, 448 (cyt. za IUCLID).

Owais W. i in. (1983b) A mutagenic Metabolite Synthesized by *Salmonella typhimurium* Grown in the Presence of Azide is Azidoalanine. *Mutat. Res.* 1118, 229-239 (cyt. za IUCLID).

Owais W. i in. (1984) *Env.Mutag.* 6, 383-384 (cyt. za IUCLID).

Rechenberger J. (1940) The volatile alkyl amines in human metabolism. Elimination in the urine following oral application. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 265, 275-84.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 (zmiana: rozporządzenie ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 212, poz. 1769).

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

RTECS (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Data-base.

Siler J. (1981) The Testicular DNA-Synthesis Inhibition Test (DSI-Test). W: Stech M., San R.; Short-Term Tests *Chem. Carcinog. Heidelberg,* 94-107 (cyt. za IUCLID).

Smyth Jr H.F., Carpenter C.P. i in. (1951) Range-Finding Toxicity Data, List IV. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4:119-122.

Speit G., Wolf M., Vogel W. (1980) The effect of sulfhydryl compounds on sister-chromatid exchanges. *Mutat Res.* 78, 267-272.

Szybalski W. (1958) Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 76, 475-489.

Tkachev P. (1980) Hygienic Evaluation of the effect of Inhaling Low Concentrations of Aliphatic Ethylamines. *Gig.Sanit.* 36,334-339 (cyt. za IUCLID).

Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs) (2001) Booklet issues by American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Cincinnati, OH, TLV/BEI.

TSCATS (1977) Doc.I.D. 86-870001477, OTS 0515639, Air Products (cyt. za IUCLID).

TSCATS (1984) Doc.I.D. 86-870000813, OTS 0515251, Virginia Chemicals (cyt. za IUCLID).

TSCATS (1986) Doc.I.D. 86-870001675, OTS 051575, Union Carbide Canada Ltd. (cyt. za IUCLID).

US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (1989) 29 CFR Part 1910, Air Contaminants; Final Rule. Fed. Reg. 54 (12), 2643.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA, MAREK DOBECKI

Ethylamine

A b s t r a c t

Ethylamine (CAS number: 75-04-7), (*synonym*: aminoethane) is a colorless, flammable liquid or gas, depending on the ambient temperature, with an ammonia-like odor. Ethylamine is a dangerous fire hazard. Ethylamine is used in solvent extraction; organic synthesis; as a dye intermediate; as a stabilizer for rubber latex; in petroleum refining; and in the manufacture of detergents, photographic dyes, emulsifying agents, and medicinal products.

Ethylamine is irritating to both the skin and eyes of test animals. The oral LD₅₀ in rats is 400 mg/kg and the dermal LD₅₀ in rabbits is 390 mg/kg. The RD₅₀ (concentration producing a 50% decrease in respiration rate) in mice was 278 mg/m³ (151 ppm). Rabbits exposed 7 hours/day, 5 days/week for 6 weeks at 90 mg/m³ (50 ppm) ethylamine experienced irritation of the lungs and eyes. The lung lesions included peribronchitis and pneumonitis with thickening of small blood vessels. The ocular changes involved multiple epithelial erosions and edema of the cornea. Focal muscular degeneration of the heart was seen in some rabbits. Corneal and heart changes were not seen at 180 mg/m³ (100 ppm); however, the kidneys of this group showed slight to moderate parenchymatous degeneration. Rats exposed 6 hours/day, 5 days/week for 24 weeks at 18 mg/m³ or 180 mg/m³ (10 or 100 ppm) showed no adverse effects. In the same study, at 900 mg/m³ (500 ppm), body weight gains were reduced and inflammatory necrosis and squamous metaplasia were seen in the anterior portions of the nose.

Eye irritation and corneal edema have been reported from ethylamine exposure in industry but concentrations of ethylamine have been unknown.

Based on the RD₅₀ value of ethylamine MAC-TWA of 9.4 mg/m³ and MAC-STEL of 18 mg/m³ are recommended to minimize the potential risk of irritation. Skin notation is proposed because of dermal LD₅₀ in rabbits <1000 mg/kg. Notation „I” – irritating substance is recommended.