

N-Metyloanilina

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

N-Methylaniline. Documentation

dr KRYSZYNA SITAREK
e-mail: ksitarek@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy 8

NDS: 2 mg/m³
NDSCh: 4 mg/m³
NDSP: –
DSB: 2% MetHb
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 4.10.2011 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.02.2013 r.

Słowa kluczowe: N-metyloanilina, narażenie zawodowe, NDS, DSB.
Keywords: N-methylaniline, occupational exposure, TWA, BEI.

Streszczenie

N-Metyloanilina (NMA) jest bezbarwną, oleistą cieczą bez zapachu lub o słabym zapachu amoniaku, stosowaną głównie jako rozpuszczalnik.

W dostępnym piśmiennictwie dane toksykologiczne na temat N-metyloaniliny są nieliczne, brak jest również danych epidemiologicznych.

¹ Wartość NDS N-metyloaniliny przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy została w 2013 r. przedłożona ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 89) w celu wprowadzenia jej do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia N-metyloaniliny w powietrzu środowiska pracy została opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2008, nr 1(55).

³ Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Narażenie zawodowe na *N*-metyloanilinę jest możliwe drogą: inhalacyjną, dermalną lub pokarmową. *N*-Metyloanilina należy do substancji niebezpiecznych. Wartość LD_{50} po podaniu jej *per os* szczurom wynosi $700 \div 800$ mg/kg masy ciała. Substancja działa methemoglobinotwórczo. Objawami zatrucia *N*-metyloaniliną u ludzi są: sinica, utrudniony oddech, osłabienie.

W teście Amesa ze szczepami *Salmonella Typhimurium*: TA97, TA102, TA1535 i TA1537 oraz w teście z *Escherichia coli* z frakcją metaboliczną i bez frakcji metabolicznej S9 nie wykazano działania mutagennego *N*-metyloaniliny.

W testach w warunkach *in vitro* *N*-metyloanilina nie indukowała nieplanowej syntezy DNA, powodowała natomiast aberracje strukturalne chromosomów. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rakotwórczego działania *N*-metyloaniliny oraz jej wpływu na rozród i rozwój

potomstwa.

Wartości normatywów higienicznych *N*-metyloaniliny w innych państwach kształtują się od 2 do $2,25$ mg/m³. W SCOEL zaproponowano przyjęcie wartości OEL na poziomie $0,89$ mg/m³ oraz wartości krótkoterminowej na poziomie $2,2$ mg/m³.

W Polsce zaproponowano pozostawienie dotychczasowej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) *N*-metyloaniliny w powietrzu środowiska pracy na poziomie 2 mg/m³ oraz przyjęcie stężenia 4 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Z uwagi na właściwości methemoglobinotwórcze związku proponuje się przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 2% MetHb. Normatyw *N*-metyloaniliny oznakowano literami „Sk” oznaczającymi substancje wchłaniające się przez skórę.

Summary

N-Methylaniline (NMA) is a colorless, oily liquid with ammonia-like odor. It is used as a solvent in the industry. *N*-Methylaniline is identified as a methemoglobin inducer. Methemoglobinemia is characterized by cyanosis, dizziness, shortness of breath, headache, dyspnea and weakness. There are no reports of human poisoning with *N*-methylaniline in available references. LD_{50} *per os* for rats is $700 - 800$ mg/kg body weight. Data on subacute and chronic toxicity are very limited. *N*-Methylaniline is not a mutagenic agent, in the Ames test with *Salmonella typhimurium* TA97,

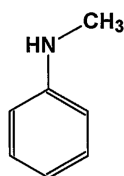
TA102, TA1535 and TA1537 and *Escherichia coli* in the absence or presence of S9 mix. *N*-Methylaniline induced structural chromosomal aberrations, but did not induce unscheduled DNA synthesis in *in vitro* tests. There are no data on carcinogenicity, reproductive or developmental toxicity. ACGIH has recommended TWA 2.2 mg/m³ and “Skin” notation; SCOEL-TWA of 0.89 mg/m³, STEL of 2.2 mg/m³ and “Skin” notation. The Expert Group for Chemical Agents has recommended TWA of 2 mg/m³ and STEL of 4 mg/m³ and “Skin” notation for a substance absorbed through the skin.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka *N*-metyloaniliny (ACGIH 2001; RTECS 2010; SCOEL 2010):

- nazwa chemiczna *N*-metyloanilina
- wzór sumaryczny C_7H_9N
- wzór strukturalny



- nazwa CAS *N*-metyloaniline
- numer CAS 100-61-8
- numer RTECS BY4550000
- numer EC 202-870-9
- synonimy: monometyloanilina, metyloaminobenzen, NMA, *N*-metyloaminobenzen, *N*-metylobenzamina, anilino-metan.

Właściwości fizykochemiczne substancji

1 mg/m³ ≈ 0,225 ppm
(w temp. 20 °C, 101 kPa).

Właściwości fizykochemiczne *N*-metyloaniliny (ACGIH 2001; RTECS 2010; SCOEL 2010):

- postać i wygląd: bezbarwna lub żółtawa oleista ciecz o słabym zapachu amoniaku, brązowiejąca na powietrzu
- masa cząsteczkowa: 107,15
- temperatura zamarzania/topnienia: -57 °C
- temperatura wrzenia: 195,9 °C
- temperatura zapłonu: 79,44 °C (metoda tygła zamkniętego)
- gęstość właściwa: 0,989 g/cm³ (w temp. 20 °C)
- względna gęstość par: 3,7 (powietrze = 1)
- prężność par: 0,4 hPa (w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność: w wodzie 5,6 g/1000 ml (w temp. 25 °C); miesza się z alkoholem i eterem
- próg wyczuwalności zapachu: 7,5 mg/m³
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm ≈ 4,45 mg/m³;

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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 z dnia 31.12.2008 r. (L 353), 1-1355 ze zm.) – *N*-metyloanilina jest zaklasyfikowana jako produkt niebezpieczny i oznaczona symbolami: T; R23/24/25; R33; N: R50-53. Symbole te oznaczają substancję:

- toksyczną kategorii 3.-T; z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia R23/24/25-33 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- R33 – stwarzającą niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie
- N – niebezpieczną dla środowiska
- R50 – działającą bardzo toksycznie na organizmy wodne
- R53 – mogącą powodować długotrwałe, niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji, zgodne z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008r., przedstawiono w tabeli 1. oraz na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie *N*-metyloaniliny (NMA), (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

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	piktogramy, kody haseł ostrzegawczych	kody wskazujących rodzaj zagrożenia		
612-015-00-5	N-methylaniline	202-870-9	100-61-8	Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* STOT RE 2* Aquatic acute 1 Aquatic chronic 1	H331 H331 H301 H373** H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H331 H331 H301 H373** H410		

Objaśnienia:

* – Minimum klasyfikacji dla danej kategorii.

** – Żadna droga narażenia nie może zostać wykluczona.

Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.

H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania.

Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 3.

H331 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą.

Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.

H301 – działa toksycznie po połknięciu.

STOT RE 2 – działa toksycznie na narządy docelowe – powtarzane narażenie STOT wielokrotne narażenie, kategoria zagrożenia 2.

H373** – może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia).

Aquatic acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Aquatic chronic 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.

H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powoduje długotrwałe zmiany.



Rys. 1. 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

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

N-Metyloanilina (NMA) jest stosowana w syntezach organicznych jako rozpuszczalnik lub jako akceptor jonów wodorowych (przechodzi w sól amoniową w reakcji z kwasami). Obecność tego związku stwierdzano w niektórych takich produktach spożywczych, jak: warzywa, sery, olejek pomarańczowy (SCOEL 2010).

Na liście producentów/importerów *N*-mety-

loaniliny w Europie znajdują się koncerny zlokalizowane w Niemczech i Hiszpanii oraz dwa w Wielkiej Brytanii (ESIS 2011).

Według danych GIS w 2007 oraz w 2010 r. nie odnotowano w Polsce zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których stężenia *N*-metyloaniliny przekraczały wartość NDS, czyli 2 mg/m³.

W tabeli 2. przedstawiono zestawienie danych dotyczących narażenia pracowników na *N*-metyloanilinę w latach 2010-2011 (GIS 2012).

Tabela 2.

Liczba pracowników narażonych na *N*-metyloanilinę w latach 2010-2011 w Polsce

Nazwa substancji	Działy PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach		
		> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
<i>N</i> -metyloanilina [100-61-8]	85. edukacja	–	–	–	1	–	–

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Mediana dawki śmiertelnej po podaniu do żołądka szczurów *N*-metyloaniliny (NMA) w oleju słonecznikowym wynosi 700 ÷ 800 mg/kg masy ciała. Natomiast najmniejsza dawka śmiertelna dla królika po podaniu związku *per os* wynosi 280 mg/kg m.c. Najmniejsza dawka śmiertelna po podaniu dożylnym związku królikom lub kotom wynosi 24 mg/kg m.c. (SCOEL 2010). Kliniczne objawy zatrucia zwierząt narażonych na *N*-metyloanilinę przypominają zatrucie aniliną – występuje wówczas sinica, utrudniony oddech, zmniejszenie masy ciała, białkomocz, a w okresie terminalnym – konwulsje.

N-Metyloanilina należy do związków methemoglobinotwórczych. Największe stężenie MetHb 60 ÷ 70% stwierdzano po jednorazowym dożylnym podaniu trzem kotom dawek 18 ÷ 24 mg/kg m.c. substancji (*Treon* i in. 1949). U królików, którym *N*-metyloanilinę podano dożylnie, stężenie MetHb nie zwiększało się, natomiast po podaniu do żołądka dawki 180 mg/kg m.c. stężenie MetHb było największe w trzecim dniu po podaniu i wynosiło 23 ÷ 45% (*Treon* i in. 1949).

N-Metyloanilina powoduje wzrost stężenia MetHb we krwi, ponad 2-krotnie większy niż anilina. W badaniu, w którym kotom podano dożylnie dawkę 30 mg/kg *N*-metyloaniliny, stężenie MetHb wynosiło 68%, a po podaniu aniliny stężenie MetHb wynosiło 30% (*Holzer, Kiese* 1960). U szczurów, którym podano do jamy otrzewnej około 35 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny lub aniliny w porównywalnych dawkach, maksymalne stężenia MetHb wynosiły odpowiednio 46 i 22% (*Lin* i in. 1972).

Obecność ciałek Heinza w 82% erytrocytów stwierdzono następnego dnia po dożylnym podaniu królikom dawki 54 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny. Ciałka Heinza powstają ze zdenaturowanej hemoglobiny i białek zrębu erytrocytu, występują w methemoglobinemii.

W innej grupie królików po mniejszej dawce *N*-metyloaniliny (36 mg/kg m.c.) ciałka Heinza występowały jedynie w 21% erytrocytów. Natomiast u królików, którym podano dożylnie dawkę 24 ÷ 36 mg/kg *N*-metyloaniliny, stwierdzano przejściową anemię po 5 ÷ 6 dniach od iniekcji. Podobny skutek obserwowano u królików po dożoładkowym podaniu dawki 180 mg/kg m.c. Natomiast u 5 królików, które otrzymały *per os* dawkę 12 ÷ 18 mg/kg *N*-metyloaniliny, 98% erytrocytów zawierało ciałka Heinza w pierwszej dobie po podaniu. Ciałek Heinza w erytrocytach królików nie stwierdzano już po 10 dniach od podania *N*-metyloaniliny (*Treon* i in. 1949).

Niedokrwistość oraz liczne ciałka Heinza obserwowano także u kotów po dożylnym podaniu dawki 18 mg/kg m.c. (danych liczbowych nie podano), (*Treon* i in. 1949).

U królików narażanych na *N*-metyloanilinę o stężeniu 32,6 mg/m³ 7 h dziennie przez 9 do 110 dni obserwowano sinicę, a następnie padnięcie zwierząt (*Treon* i in. 1950). Natomiast 14-dniowe narażenie szczurów na anilinę o stężeniach do 274,9 mg/m³ (70,9 ppm) tylko przez nos nie powodowało padnięć zwierząt (*Pauluhn* 2004).

N-Metyloanilina wchłania się przez nieuszkodzoną skórę, zarówno jako aerozol, jak i w postaci par. Aplikacja dawki 3000 mg/kg *N*-metyloaniliny lub większej na nieuszkodzoną skórę królików na 1 h lub dłużej powodowała sinicę i padnięcie zwierząt. U narażanych królików nie obserwowano skutków działania drażniącego *N*-metyloaniliny na skórę (*Treon* i in. 1949).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wyników badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej *N*-metyloaniliny (NMA) u ludzi.

Szczurom obu płci, po 5 zwierząt w grupie, podawano do żołądka w oleju słonecznikowym dawki dzienne: 0; 5; 25 lub 125 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny przez 28 dni. Badanie wykonano zgodnie z zasadami GLP. Zwierzęta sekcjonowano między 29. a 43. dniem eksperymentu. Stwierdzono, że *N*-metyloanilina indukowała powstawanie methemoglobiny u narażanych szczurów. Sinicę, anemię i żółtawobrazowe zabarwienie moczu obserwowano u szczurów obu płci otrzymujących dawki 25 lub 125 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny. Bezwzględna i względna masa śledziony była większa u samic i samców otrzymujących największą dawkę substancji oraz u samic otrzymujących dawkę 25 mg/kg.

Makroskopowo stwierdzano powiększenie i ciemną barwę wątroby u wszystkich szczurów z grup otrzymujących dawkę 25 lub 125 mg/kg *N*-metyloaniliny. W badaniach histopatologicznych narządów stwierdzono: przekrwienie, nasiloną hematopoezę oraz złogi barwnika w śledzionie, nasiloną hematopoezę w szpiku kostnym, pozaszpikową hematopoezę i złogi barwnika w wątrobie oraz kanalikach proksymalnych nerek. Dawkę 5 mg/kg/dzień uznano za wartość NOAEL dla samic i samców szczura [[http:// dra4. nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file100-61-8.html](http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file100-61-8.html)].

Padnięcia i objawy zatrucia zwierząt laboratoryjnych narażanych inhalacyjnie na *N*-metyloanilinę przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Padnięcia i skutki zatrucia zwierząt laboratoryjnych narażanych inhalacyjnie na *N*-metyloanilinę (NMA) 5 dni/tydz., 7 h/dzień (Treon i in. 1950)

Gatunek zwierząt	Stężenie NMA, maksymalna liczba ekspozycji	Liczba zwierząt, które padły/ liczba zwierząt narażanych	Liczba ekspozycji na NMA powodująca padnięcia zwierząt	Skutki zatrucia
Królik	371 mg/m ³ ,	3/6	7, 9, 43	bladonie spojówki, utrudniony oddech, ślinienie, osłabienie, zmniejszenie masy ciała (u świnek nawet ponad 20%)
Świnka	50	0/2	–	
morska		0/2	1, 1, 1	
Szczur		3/3	–	
Kot		0/1		
Pies				
Królik	114 mg/m ³ ,	2/4	40, 41	objawy zatrucia podobne jw., ale ich nasilenie było mniejsze niż w grupie narażanej na NMA o stężeniu 371 mg/m ³
Świnka	58	1/3	9	
morska		0/2	–	
Szczur		2/3	13, 20	
Kot				
Królik	32,6 mg/m ³ ,	6/7	9, 9, 14, 60, 96 i 110	bładość spojówek i zmniejszenie masy ciała u 2/6 królików; niewielkie zmniejszenie masy ciała świnek, które przeżyły, natomiast istotne zmniejszenie, nawet do 43% masy ciała sprzed narażenia, u świnki morskiej, która padła
Świnka	130	1/3	48	
morska		1/3	68	
Szczur		0/1	–	
Kot				
Świnka morska	10,5 mg/m ³ ,	0/2	–	nie stwierdzono objawów zatrucia
Szczur	130	0/2	–	
Kot		0/4		
Małpa		0/1		
Królik	9,7 mg/m ³ ,	0/4	–	nie stwierdzono objawów zatrucia
	130			

Wśród klinicznych objawów podprzewle-
kłego zatrucia zwierząt *N*-metyloaniliną na
uwagę zasługuje powstanie methemoglobiny
oraz obecność ciałek Heinza w erytrocytach.
Po 30- ÷ 45-minutowym narażeniu kotów i po
13 dniach narażenia psów na *N*-metyloanilinę o
stężeniu 371 mg/m³ stężenie methemoglobiny
wynosiło około 37%. We krwi królików z grup
narażanych na *N*-metyloanilinę o stężeniach:
114; 32,6 lub 10,5 mg/m³ stężenie MetHb
zwiększało się wraz ze wzrostem stężenia *N*-
metyloaniliny w powietrzu i wynosiło odpo-
wiednio: 6,3; 5,2 i 1,7%. Również stężenie
MetHb we krwi kotów zwiększało się wraz ze
wzrostem stężenia *N*-metyloaniliny w powie-
trzu (*Treon* i in. 1950).

U kotów narażanych na *N*-metyloanilinę o
stężeniu 32,6 mg/m³ odsetek erytrocytów zawie-
rających ciała Heinza wynosił od 33 do 50% w
ostatnich 8,5 tygodniach trwającego 26 tygodni
narażenia. U kotów narażanych na *N*-mety-
loanilinę o stężeniu 10,5 mg/m³ odsetek erytro-
cytów zawierających ciała Heinza wynosił 12 ÷
29%. Odsetek erytrocytów z ciałkami Heinza
zmniejszał się po zakończeniu narażenia zwie-
rząt. Nie stwierdzano ciałek Heinza we krwi
królików narażanych na *N*-metyloanilinę o stę-
żeniu 10,5 lub 9,7 mg/m³ (*Treon* i in. 1950).

U królików narażanych na *N*-metyloanilinę o
stężeniach 32,6 mg/m³ i większych we krwi
zwierząt stwierdzono: zmniejszenie stężenia
hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów,
wielobarwność erytrocytów i obecność w nich
nakrapiań zasadochłonnych oraz zwiększenie
liczby retikulocytów. Skutków takich nie ob-
serwowano u: królików, kotów i małpy, naraża-
nych na *N*-metyloanilinę o stężeniu 10,5 mg/m³
(*Treon* i in. 1950).

Wyniki badań patomorfologicznych zwie-
rząt narażanych na *N*-metyloanilinę o najwięk-
szym stężeniu (371 mg/m³) ujawniły umiarko-
wanego stopnia zmiany zwyrodnieniowe: mię-
śnia sercowego, płuc, wątroby, śledziony oraz
nerek. Zmiany patologiczne w płucach stwier-

dzano głównie u zwierząt, które padły. Wska-
zywały one na: zmiany zastoinowe, obrzęk
płuc, niedodmę lub rozedmę płuc oraz śród-
miąższowe zapalenie płuc (*Treon* i in. 1950).

W mięśniu sercowym zwierząt narażanych
na *N*-metyloanilinę stwierdzano: przyćmienie
miąższowe włókien, obrzęk okołojądrowy oraz
piknozę jąder komórek, a w wątrobie: rozległe
przyćmienie miąższowe hepatocytów, zwyrod-
nienie tłuszczowe, niekiedy martwicę centralnej
części zrazików wątrobowych. W nerkach
zmiany obejmowały: kłębuszki nerkowe i kana-
liki proksymalne, torebki kłębuszków były
umiarkowanie poszerzone, niekiedy występo-
wały zmiany hialinowe w komórkach nabłonka
nerkowego, w większości proksymalnych kana-
lików krętych i pętli stwierdzano zwyrodnienie
kropelkowo-szkliste (*Treon* i in. 1950).

Zmiany histopatologiczne narządów we-
wnętrznych zwierząt narażanych na *N*-me-
tyloanilinę o stężeniu 114 mg/m³ miały podob-
ny charakter, ale ich nasilenie było mniejsze.
Nie stwierdzono natomiast zmian patomorfo-
logicznych u: małpy, świnek morskich i kotów,
sekejonowanych po 2 miesiącach po zakoń-
czeniu narażenia na *N*-metyloanilinę o stężeniu
10,5 mg/m³ oraz u 4 królików narażanych na
ten związek o stężeniu 9,7 mg/m³ (*Treon* i in.
1950). W warunkach narażenia inhalacyjnego
zwierząt w komorach o objętości 600 l, oprócz
wchłaniania *N*-metyloaniliny drogą inhalacyjną,
występowało także narażenie drogą dermalną.

Wyniki badań różnych gatunków zwierząt
(*Treon* i in. 1950) pozwalają przyjąć stężenie
10 mg/m³ *N*-metyloaniliny za wartość NOAEL.

Na pozbawioną sierści skórę brzucha nano-
szono 2 królikom dawkę 100 mg/kg m.c. oraz
dawkę 160 mg/kg m.c. 1 królikowi *N*-me-
tyloaniliny na 1 h przez 5 dni w tygodniu. Nie
stwierdzono padnięć zwierząt po 50-krotnym
naniesieniu. Natomiast zwierzęta padły po 22-
krotnym naniesieniu dawki 220 mg/kg m.c.
(1 królikowi) i 12-krotnym naniesieniu dawki
380 mg/kg m.c. (1 królikowi) *N*-metyloaniliny

w takich samych warunkach. Zmiany histopatologiczne stwierdzano w: mózgu, sercu, płucach, wątrobie i nerkach tych królików. U zwierząt, którym aplikowano dawki 390 mg/kg m.c. przez

22 dni oraz dawki 720 mg/kg m.c. przez 27 dni *N*-metyloaniliny, stwierdzono 18-procentowe zmniejszenie masy ciała w stosunku do masy ciała przed aplikacją związku (*Treon* i in. 1949).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Badania mutagenności *N*-metyloaniliny (NMA) wykonywano testem Ames na komórkach bakterii *Salmonella* Typhimurium: TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535 i TA1537 z frakcją metaboliczną i bez frakcji metabolicznej. Dodatni wynik uzyskano w teście ze szczepem TA98 i z TA100 (SCOEL 2010). *N*-Metyloanilina nie działała mutagenie w testach z *Escherichia coli*, nie indukowała nieplanowej syntezy DNA w pierwotnej hodowli hepatocytów. *N*-Metyloanilina indukowała aberracje strukturalne chromosomów, lecz nie powodowała poliploidii w komórkach płuc chomika chińskiego w warunkach *in vitro* (SCOEL 2010).

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wyników badań genotoksyczności *N*-metyloaniliny w testach w warunkach *in vivo*.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wyników badań działania rakotwórczego *N*-metyloaniliny (NMA) na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

U szczurów Osborne-Mendel, które otrzymywały chlorowodorek *N*-metyloaniliny (NMA) o stężeniu 0,06% w paszy, stwierdzono ogniska krwotoczne po 272 ÷ 758 dniach narażenia.

W innych narządach wewnętrznych nie stwierdzono istotnych zmian patomorfologicznych (w badaniu tym nie było grupy kontrolnej), (SCOEL 2010).

W innym badaniu myszom podawano w paszy *N*-metyloanilinę o stężeniu 1950 mg/kg paszy. Grupy liczyły po 20 zwierząt każdej płci, czas narażenia wynosił 28 dni, a czas obserwacji zwierząt – 12 tygodni po zakończeniu narażenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania gruczolaków płuc u zwierząt z grupy kontrolnej i narażanych na *N*-metyloanilinę. W innych narządach wewnętrznych nie stwierdzono nowotworów (SCOEL 2010).

Wyniki powyższych badań nie mogą stanowić podstawy wnioskowania o kancerogenym działaniu *N*-metyloaniliny, gdyż badania te nie spełniają kryteriów poprawności prowadzenia badań działania rakotwórczego zalecanych przez OECD lub NTP (brak grupy kontrolnej w badaniach szczurów oraz zbyt mała liczba zwierząt w grupach i krótki czas narażenia myszy).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wyników badań dotyczących: embriotoksyczności, fetotoksyczności i teratogenności *N*-metyloaniliny (NMA) oraz jej wpływu na rozród.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wyników badań dotyczących wchłaniania i rozmieszczenia *N*-metyloaniliny (NMA) na ludzi narażanych.

Nie ma także danych ilościowych na temat wchłaniania i rozmieszczenia tkankowego *N*-metyloaniliny na zwierzęta. Skutki narażenia zwierząt różnymi drogami (do żołądka, inhalacyjnie, przez skórę) pozwalają stwierdzić, że *N*-metyloanilina dość dobrze wchłania się do organizmu. Na podstawie wyników badań królików narażanych dermalnie na *N*-metyloanilinę (Treon i in. 1949) wykazano, że *N*-metyloanilina, podobnie jak anilina, dobrze wchłania się przez nieuszkodzoną skórę w stopniu wystarczającym do wywołania działania toksycznego, a nawet powoduje padnięcia zwierząt. Sinicę i padnięcia zwierząt stwierdzano, gdy na skórę zwierząt наносzono dawkę 3000 mg/kg m.c. i większe dawki *N*-metyloaniliny na co najmniej 1 h. Nie stwierdzono natomiast skutków działania drażniącego *N*-metyloaniliny na skórę królików.

Metabolizm i wydalanie

W warunkach *in vitro* stwierdzono w badaniach,

że *N,N*-dimetyloanilina jest utleniana w pozycji *N* lub demetylowana do *N*-metyloaniliny, a ta z kolei w procesie demetylacji przechodzi w anilinę. Pierścień może być hydroksylowany w pozycji *orto*- lub *para*- przez mikrosomy wątroby gryzoni lub królików. Demetylację *N*-metyloaniliny do aniliny powodują też mikrosomalne monooksygenazy w procesie katalizowanym przez syntazę prostaglandynową (SCOEL 2010).

Na podstawie wyników badań w warunkach *in vivo* wykazano, że dożylnie podanie psom dawki 440 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny prowadzi do powstania nitrozobenzenu w ciągu 5 min po podaniu. Stwierdzono ponadto, że dożylnie podanie psom dawki 15 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny powoduje znacznie szybsze powstanie nitrozobenzenu niż dożylnie podanie psom 7-krotnie większej dawki aniliny – 100 mg/kg m.c. (SCOEL 2010).

N-Metyloanilina działa silniej methemoglobinotwórczo niż anilina, ponieważ związki alkilopochodne charakteryzuje większa biodostępność. Po podaniu do jamy otrzewnej szczurów dawki 28 mg/kg m.c. *N*-metyloaniliny z moczem wydalono 85% podanej dawki (SCOEL 2010).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W mechanizmie działania *N*-metyloaniliny (NMA) istotne wydaje się być jej działanie methemoglobinotwórcze. Głównym receptorem *N*-metyloaniliny, podobnie jak w przypadku aniliny, jest hemoglobina. Pod wpływem *N*-metyloaniliny dwuwartościowe żelazo hemoglobiny jest utleniane do trójwartościowego i powstaje methemoglobina.

W badaniach w warunkach *in vivo* wykazano, że dożylnie podanie psom *N*-metyloaniliny prowadzi bardzo szybko do powstania nitrozobenzenu, co w mechanizmie działania toksycznego *N*-metyloaniliny ma istotne znaczenie, gdyż związek ten działa również methemoglobinotwórczo.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania łącznego *N*-metyloaniliny (NMA) z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku działania toksycznego *N*-metyloaniliny (NMA) od wielkości narażenia nie może być określona ze względu na fragmentaryczne dane o narażeniu i jego skutkach.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIA (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY

Istniejące wartości NDS

W tabeli 4. Przedstawiono wartości normatywów higienicznych *N*-metyloaniliny (NMA) w wielu państwach. W Belgii, Danii, Holandii, Francji, Niemczech, Szwajcarii i w Wielkiej Brytanii wartość dopuszczalnego stężenia *N*-metyloaniliny wynosi od 2 do 2,25 mg/m³. W Danii oraz Szwajcarii ustalono dla związku wartość chwilową na poziomie około 4,5 mg/m³. W Polsce obowiązuje wartość NDS dla tego związku na poziomie 2 mg/m³, bez wartości NDSch (DzU 2002 nr 217, poz. 1833 ze zm.).

W SCOEL zaproponowano przyjęcie wartości OEL na poziomie 0,89 mg/m³ oraz wartości krótkoterminowej na poziomie 2,2 mg/m³. Za skutek krytyczny działania *N*-metyloaniliny przyjęto tworzenie methemoglobiny oraz działanie toksyczne na układ krwiotwórczy i śledzionę. Na posiedzeniu SCOEL w grudniu 2012 r. dokumentacja i zaproponowane wartości dla *N*-metyloaniliny zostały przyjęte. W najbliższym czasie dokumentacja SCOEL będzie rozesłana

do publicznych konsultacji. Po pierwszym etapie konsultacji publicznych może również nastąpić zmiana zaproponowanych przez SCOEL wartości, wtedy wartości te ponownie podlegają publicznym konsultacjom. Istniejące dane nie pozwalają na jednoznaczną ocenę działania rakotwórczego *N*-metyloaniliny i jej wpływu na rozrodczość. Brak jest danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących inhalacyjnego narażenia ludzi na *N*-metyloanilinę. Wartość OEL w SCOEL zaproponowano na podstawie wyników badań na zwierzętach. Za skutek krytyczny związku przyjęto działanie methemoglobino-twórcze. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że *N*-metyloanilina ma 2-krotnie silniejsze działanie methemoglobino-twórcze od aniliny, dla której w SCOEL zaproponowano wartość OEL 1,94 mg/m³ (0,5 ppm) oraz wartość chwilową (STEL) 3,87 mg/m³ (1 ppm). Przez analogię do aniliny w SCOEL wartość OEL dla *N*-metyloaniliny wynosi 0,89 mg/m³ (0,2 ppm), a wartość STEL – 2,2 mg/m³ (0,5 ppm), (SCOEL/SUM/178/2010).

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych *N*-metyloaniliny (NMA) w powietrzu środowiska pracy ustalone w różnych państwach (GESTIS 2010; RTECS 2010; SCOEL 2012; DzU 2002 nr 217, poz.1833; DFG 2007)

Państwo/organizacja	Rok ustanowienia normatywu	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSC _h , mg/m ³	Uwagi
Belgia	2002	2,2	–	
Dania	2002	2,25	4,5	
Francja	2006	2	–	
Holandia	2003	2	–	
Niemcy	2007	2,2	–	Skin
Polska	1999	2	–	
Szwajcaria	2006	2,2	4,4	Skin
SCOEL/SUM/178/2010	2012	0,89	2,2	Skin
Wielka Brytania	2005	2,2	–	
USA:				
– ACGIH	2010	2,2	–	Skin
– NIOSH	2007	2	–	
– OSHA	2006	9	–	

Objaśnienia:

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

W Stanach Zjednoczonych przyjęto następujące wartości normatywów higienicznych TLV-TWA dla *N*-metyloaniliny: ACGIH – 2,2 mg/m³, NIOSH – 2 mg/m³, OSHA – 9 mg/m³. Dodatkowo związek oznaczono symbolem „Skin” informującym, że substancja wchłania się przez skórę. Oznaczenie takie znajduje się również przy normatywach ustalonych w SCOEL oraz w Niemczech i Szwajcarii.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Dane toksykologiczne na temat *N*-metyloaniliny (NMA) w dostępnym piśmiennictwie są nieliczne. Nie ma także danych epidemiologicznych, a dane na temat toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej są fragmentaryczne i pochodzą z początku lat 50. XX w.

Biorąc pod uwagę masy cząsteczkowe aniliny i *N*-metyloaniliny oraz wartość NDS aniliny, obliczono wartość NDS *N*-metyloaniliny:

– masa cząsteczkowa aniliny 93,13

– masa cząsteczkowa *N*-metyloaniliny 107,15
– wartość NDS aniliny 1,9 mg/m³.

Z powyższych wartości wyliczono wartość NDS *N*-metyloaniliny na poziomie 2,2 mg/m³. W ostatnich latach nie odnotowano w polskim przemyśle stężeń *N*-metyloaniliny na stanowiskach pracy przekraczających wartość NDS równą 2 mg/m³, więc zaproponowano utrzymanie dotychczasowej wartości NDS *N*-metyloaniliny na poziomie 2 mg/m³.

W celu zabezpieczenia pracowników przed ewentualnym wzrostem stężenia MetHb we krwi podczas istotnych wzrostów stężeń *N*-metyloaniliny w powietrzu, wyznaczono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSC_h) *N*-metyloaniliny na podstawie wzoru:

$$\log \text{NDSC}_h = \log \text{NDS} + u(P) \cdot S_g,$$

w którym:

– $u(P)$ – współczynnik, charakteryzujący prawdopodobieństwo przekroczenia średniego stężenia 15-minutowego = 1,53

$-\log S_g - \log$ standardowego geometrycznego odchylenia ($0,18 \div 0,30$)

$$\log \text{NDSCh} = \log 2 + 1,53 \cdot 0,18$$

(dolna granica)

$$\text{NDSCh} = 3,77 \text{ mg/m}^3 \text{ (dolna granica)}$$

$$\log \text{NDSCh} = \log 2,5 + 1,53 \cdot 0,30$$

(górną granicą)

$$\text{NDSCh} = 5,75 \text{ mg/m}^3 \text{ (górną granicą)}$$

Zaproponowano przyjęcie stężenia 4 mg/m^3 *N*-metyloaniliny za wartość NDSCh substancji. Normatyw oznakowano literami „Sk” oznaczającymi substancje wchłaniające się przez skórę. Z uwagi na właściwości methemoglobinoformującego związku zaproponowano przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 2% MetHb.

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
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badania lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań badanie zawartości methemoglobiny we krwi oraz badanie na obecność ciałek Heinza w erytrocytach.

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.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań badanie zawartości methemoglobiny we krwi oraz badanie na obecność ciałek Heinza w erytrocytach.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krwiotwórczy (czerwonokrwinkowy), nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Niedokrwistość, przewlekłe choroby nerek przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek oraz methemoglobinemia wrodzona i nabyte.

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, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Documentation of the TLVs and BEIs. N-methylaniline. Cincinnati, OH.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2007).
- Działalność Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie higieny pracy w 2007 r. Bydgoszcz, Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna (2008) [materiały niepublikowane].
- ESIS, European Chemical Substances Information System (2011) [<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>].
- GESTIS, International Limit Values (2010).
- Holzer N., Kiese M. (1960) Bildung von Nitrosobenzol, Anilin and Hemoglobin in Katzen und Hunden nach intravenöser Injektion von N-Alkylanilinen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Pathol. Pharmacol. 238, 546–556.
- IPCS, International Chemical Safety Cards (2006) [<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0921.htm>].
- Lin J.K., Hsu S.M., Wu Y.H. (1972) Methemoglobin. Induced by carcinogenic aminoazo dyes in rats. Biochem. Pharmacol. 21, 2147–2150.
- NIHS, National Institute of Health and Safety of Japan (2010) N-methylaniline (summary) [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file100-61-8.html].
- Pauluhn J. (2004) Subacute inhalation toxicity of aniline in rats: analysis of time-dependence and concentration-dependence of hematotoxic and splenic effects. Toxicol. Sci. 81(1), 198–215.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2010) Aniline, N-methyl-.
- SCOEL (2012) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limit for N-methylaniline, SCOEL/SUM/178.
- Treon J.F., Deichmann W.B., Sigmon H.E. i in. (1949) The toxic properties of xylydine and monomethylaniline. I. The comparative toxicity of xylydine and monomethylaniline when administered orally and intravenously to animals or applied upon their skin. J. Ind. Hyg. Toxicol. 31, 1–20.
- Treon J.F., Sigmon H.E., Wright H. i in. (1950) The toxic properties of xylydine and monomethylaniline. II. The comparative toxicity of xylydine (C₆H₃[CH₃]₂NH₂) and monomethylaniline (C₆H₅N[H]CH₃) inhaled as vapour in air by animals. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1, 506–524.