

3,4-Dichloroanilina

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
e-mail: andrzej.sapota@umed.lodz.pl
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: 5,6 mg/m³

NDSCh: -

NDSP: -

DSB: -

Sk - substancja wchłania się przez skórę

A - substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 4.10.2011 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 23.02.2012 r.

Słowa kluczowe: 3,4-dichloroanilina, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: 3,4-dichloroaniline, toxicity, occupational exposure, MAC.

Streszczenie

3,4-Dichloroanilina (3,4-DCA) jest substancją stałą tworzącą brązowe kryształy lub igły o charakterystycznym zapachu, sklasyfikowaną jako substancja toksyczna, działająca toksycznie: przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połyknięciu. Może powodować uszkodzenie oczu i uczulenie w kontakcie ze skórą.

Produkcja 3,4-dichloroaniliny jest wielkotonażowa. W UE substancja ta jest produkowana i/lub importowana przez siedem kompanii chemicznych w trzech państwach. Praktycznie cała ilość

wyprodukowanej 3,4-dichloroaniliny jest przekształcana do izocyjanianu - 3,4-dichlorofenylo, związku wyjściowego do produkcji herbicydów fenylomocznikowych (propanilu, diuronu i linuronu). Pozostała ilość jest zużywana w produkcji azowych barwników dyspersyjnych do włókien poliestrowych. W Polsce jest stosowany linuron w postaci pięciu preparatów, natomiast rejestracja diuronu w Polsce wygasła i nie ma zezwolenia na jego stosowanie (informacja PZH).

Produkcja 3,4-dichloroaniliny jest prowadzona w

¹ Przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS 3,4-dichloroaniliny została przedłożona w 2012 r. ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 86) 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.

układach zamkniętych, w związku z tym zawodowe narażenie na 3,4-dichloroanilinę A występuje głównie podczas poboru i analizy próbek oraz czyszczenia i naprawy urządzeń produkcyjnych. Procesy produkcji i przerobu 3,4-dichloroaniliny są prowadzone w podwyższonej temperaturze (około 90 °C). Możliwymi drogami narażenia na ten związek jest wchłanianie par lub cząstek tworzonych przez kondensację z fazy gazowej i przez kontakt ze skórą.

Mierzone stężenia 3,4-dichloroaniliny w powietrzu środowiska pracy nie przekraczały 0,07 mg/m³. Największe zanotowane stężenie wynosiło 0,57 mg/m³ i było stężeniem chwilowym. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych o narażeniu zawodowym na 3,4-dichloroanilinę w Polsce.

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących objawów klinicznych narażenia na 3,4-dichloroanilinę ludzi, nie ma także informacji o badaniach epidemiologicznych.

Głównym skutkiem toksycznym ostrego działania 3,4-dichloroaniliny jest tworzenie methemoglobiny (MetHb). Klinicznymi objawami ostrego zatrucia u zwierząt są: sinica, wyczerpanie, duszność i osłabienie siły mięśniowej. Obserwowano także: biegunkę, sinicę, osłabienie odruchów i paraliż kończyn. Podczas sekcji zwierząt nie obserwowano widocznych zmian w narządach wewnętrznych. Innymi skutkami obserwowanymi było również działanie nefrotoksyczne i hepatotoksyczne.

W teście maksymalizacji Magnussona-Klingmana przeprowadzonym na świnkach morskich u 75% zwierząt (15/20) obserwowano dodatni wynik reakcji alergicznej na 3,4-dichloroanilinę. Podprzewlekłe narażenie szczurów i królików na 3,4-dichloroanilinę drogą inhalacyjną lub dermalną skutkowało wzrostem poziomu MetHb i związanymi z tym objawami uszkodzenia śledziony.

Testy na genotoksyczność 3,4-dichloroaniliny prowadzone w warunkach *in vitro* dały ujemne wyniki dla mutacji genowych i chromosomowych, słabo pozytywny wynik otrzymano w teście wymiany chromatyd siostrzanych oraz dodatni wynik w uszkodzeniu wrzeciona mitotycznego. W warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym otrzymano wyniki ujemne.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania rakotwórczego 3,4-dichloroaniliny na ludzi i na zwierzęta, a także informacji o wpływie 3,4-dichloroaniliny na rozrodczość u ludzi. W badaniach na szczurach wy-

kazano szkodliwy wpływ 3,4-dichloroaniliny na męski układ rozrodczy. U samców stwierdzono zmniejszenie liczby i jakości plemników. Na podstawie wyników badań toksyczności rozwojowej wykazano, że 3,4-dichloroanilina nie wykazuje szkodliwego działania na rozwój płodu w dawkach nietoksycznych dla matek.

Istnieją ilościowe dane dotyczące wchłaniania 3,4-dichloroaniliny z przewodu pokarmowego. Nie znaleziono danych dotyczących wchłaniania 3,4-dichloroaniliny innymi drogami. Na podstawie skutków toksycznych (tworzenie MetHb, splenotoksyczność) obserwowanych, zarówno po narażeniu inhalacyjnym, jak i dermalnym, można wnioskować, że substancja ta wchłania się również w drogach oddechowych i przez skórę. 3,4-Dichloroanilina nie ulega kumulacji w ustroju, tworzy jednak addukty z hemoglobina.

Po podaniu szczurom *per os* 3,4-dichloroaniliny 81% dawki uległo wydaleniu z moczem, a 26% z kałem. Największa ilość została wydalona w czasie 24 h po podaniu.

Po podaniu królikom 3,4-dichloroaniliny drogą pokarmową w moczu stwierdzono występowanie *orto*- i *para*-hydroksylowanych związków.

W badaniach *in vitro* stwierdzono następujące metabolity 3,4-dichloroaniliny: 2- i 6-hydroksy-3,4-dichloroanilinę (produkty C-hydroksylacji), N-hydroksy-3,4-dichloroanilinę (produkt N-hydroksylacji) oraz N-(3,4-dichlorofenylo)acetamid i N-(3,4-dichlorofenylo)formamid (produkty N-acetylowania).

Za krytyczne skutki toksyczne po powtarzanym narażeniu na 3,4-dichloroanilinę uznano tworzenie MetHb. Stężenie 3,4-dichloroaniliny w podprzewlekłym doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach, które powodowało wzrost MetHb do 1,6%, lecz bez objawów klinicznych, wynosiło 45 mg/m³. Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL 3,4-dichloroaniliny.

Po zastosowaniu współczynników niepewności o łącznej wartości 8, zaproponowano przyjęcie stężenia 5,6 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 3,4-dichloroaniliny. Proponuje się także oznaczenie tego normatywu literami: „Sk” – substancja wchłaniająca się przez skórę oraz, ze względu na obserwowane działanie uczulające, literą „A” – substancja o działaniu uczulającym.

Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 3,4-dichloroaniliny.

Summary

3,4-Dichloroaniline (3,4-DCA) is a solid substance that appears as light-brown crystals or needles with a characteristic odor. It is classified as a toxic substance exerting toxic effects via inhalation, through the skin and by ingestion. 3,4-Dichloroaniline can cause damage to the eyes and induce allergy by dermal contact.

3,4-Dichloroaniline is produced in large quantities. In the European Union, it is produced and/or imported by seven chemical companies, operating in three countries. Almost the whole production of this substance is transformed into 3,4-dichlorophenyl- isocyanate, an initial compound for the production of phenylurea herbicides (propanil, diuron and linuron). The remaining amount is used in the production of azo disperse dyes for polyester fibers. In Poland, linuron is used in the form of five preparations, while the registration of diuron has expired and its application is no longer allowed (information provided by the National Institute of Hygiene).

3,4-Dichloroaniline is produced in closed systems so that occupational exposure to this compound occurs mainly when collecting and analysing samples, and when maintaining devices used in its production. 3,4-Dichloroaniline production and processing take place at an elevated temperature (about 90 °C). Inhalation of fumes or particles produced by gas phase condensation and dermal contact are possible routes of exposure to 3,4-dichloroaniline.

The recorded 3,4-dichloroaniline concentrations in workplace air do not exceed 0.07 mg/m³. The highest, but only temporary, concentration recorded is 0.57 mg/m³. In the available literature, there are no data on occupational exposure to 3,4-DCA in Poland, exposure-related clinical symptoms in humans or information on epidemiological studies.

The major toxic effect of 3,4-dichloroaniline is manifested by the production of methemoglobin (MetHb). Clinical symptoms of acute intoxication in animals are cyanosis, fatigue, dyspnea and muscle weakness. Diarrhea, reduced reflexes and paralysis of extremities have also been observed. During the autopsy of animals, no evident lesions in the internal organs have been found. Nephrotoxic and hepatotoxic effects as other consequences of 3,4-dichloroaniline exposure have also been observed.

The guinea pig maximisation test (Magnusson-Klingman method) revealed a positive result of an allergic reaction to 3,4-dichloroaniline in 75% of tested guinea pigs (15/20).

Subchronic exposure of rats and rabbits to 3,4-dichloroaniline via inhalation or dermal contact resulted in an increased level of MetHb and related symptoms of a damaged spleen.

In vitro tests for 3,4-dichloroaniline genotoxicity produced negative results for gene and chromosome mutations, slightly positive for sister chromatid exchange and positive for damage to mitotic spindle. In vivo micronuclear test produced negative results.

In the available literature, there are no data on 3,4-dichloroaniline carcinogenic effects in humans and animals or information on its effect on reproduction in humans. Studies on rats have revealed a harmful effect of this compound on the male reproductive system. A lower sperm count and poor quality of sperm have been found in males. Developmental toxicity studies showed that 3,4-dichloroaniline, in doses not toxic to mothers, does not exert harmful effects on the fetus development. There are quantitative data on 3,4-dichloroaniline absorption from the alimentary tract; however, there are no findings on its absorption via other routes. Based on the toxic effects (MetHb production, splenotoxicity) observed at both inhalation and dermal exposure, it may be inferred that this substance is also absorbed into the airways and through the skin. 3,4-Dichloroaniline is not accumulated in the body but it produces hemoglobin adducts.

After *per os* administration of 3,4-dichloroaniline to rats, 81% of the dose was excreted with urine and 26% with feces. The largest part of the dose was excreted during 24 h following its administration. After intragastrical administration of 3,4-dichloroaniline to rabbits, the presence of *orto*- and *para*-hydroxylated compounds was revealed in urine. In vitro studies showed the presence of the following 3,4-dichloroaniline metabolites: 2- and 6-hydroxy-3,4-dichloroaniline (C-hydroxylation products), *N*-hydroxy-3,4-dichloroaniline (*N*-hydroxylation product), *N*-(3,4-dichlorophenyl) acetamide and *N*-(3,4-dichlorophenyl) formamide (*N*-acetylation products).

The production of MetHb has been regarded as critical toxic effects of 3,4-dichloroaniline exposure. In an experiment of subchronic inhalation exposure to rats, 3,4-dichloroaniline concentration increased the MetHb level up to 1.6%, but without clinical symptoms it accounted for 45 mg/m³. This concentration has been adopted as the NOAEL value for 3,4-dichloroaniline.

After applying the coefficients of uncertainty (total value of 8), it was suggested to adopt the concen-

tration of 5.6 mg/m³ as the maximum admissible concentration (MAC) value for this compound. It has also been recommended to mark this standard value with "Sk" – a substance absorbed through the skin, as well as with "A" – a substance with

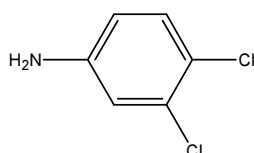
allergic effect, in view of these properties observed in the studies. Thus far, there has been no ground for defining the short-term exposure limit (STEL) or the biological exposure index (BEI) for 3,4-dichloroaniline.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA):

- wzór sumaryczny $C_6H_5Cl_2N$
- wzór strukturalny



- masa cząsteczkowa 162,02
- numer CAS 95-76-1
- numer UN 1590
- numer RTECS BX2625000
- numer WE 202-448-4
- numer indeksowy 612-202-00-1
- synonimy: 3,4-DCA; 1-amino-3,4-dichlorobenzene; aniline, 3,4-dichloro-; 3,4-dichloroaniline; 3,4-dichlorobenzeneamine; benzenamine, 3,4-dichloro-.

3,4-Dichloroanilina, zgodnie z klasyfikacją i oznakowaniem wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 8.02.2010 r. (DzU 2010 r., nr 27,

poz. 140) odsyłającego do tabel 3.1. i 3.2. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.), została sklasyfikowana, zgodnie z tabelą 3.2., jako:

- T; R23/24/25 – substancja toksyczna, działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- Xi; R41 – substancja drażniąca, ryzyko poważnego uszkodzenia oczu
- R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą
- N; R50-53 – substancja niebezpieczna dla środowiska, działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, może powodować długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie 3,4-dichloroaniliny wg tabeli 3.1. załącznika VI do rozporządzenia 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Aniline	Acute tox. 3*	H331	GHS06	H331
	Acute tox. 3*	H311	GHS05	H311
	Acute tox. 3*	H301	GHS09	H301
	Eye dam. 1	H318	Dgr	H318
	Skin sens 1	H317		H317
	Aquatic acute 1	H400		H400
	Aquatic chronic 1	H410		H410

Objaśnienia:

Acute tox. 3 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3., H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania,

Acute tox. 3 – toksyczność ostra (po narażeniu dermalnym), kategoria zagrożenia 3.,
 H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą,
 Acute tox. 3 – toksyczność ostra (droga doustna), kategoria zagrożenia 3.,
 H301 – działa toksycznie po połknięciu,
 Eye dam. 1 – uszkodzenie oczu/działa drażniaco na oczy, kategoria zagrożenia 1.,
 H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu,
 Skin sens. 1 – działa uczulająco na skórę, kategoria zagrożenia 1.,
 H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry,
 Aquatic acute 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria 1.,
 H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne,
 Aquatic chronic 1 – przewlekła toksyczność dla środowiska wodnego, kategoria 1., działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany,
 Dgr – niebezpieczeństwo.



Rys. 1. Kody 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 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA), (ChemIDplus online; HSDB 2003):

– wygląd i zapach	brązowe kryształy lub igły o charakterystycznym zapachu
– temperatura wrzenia	272 °C
– temperatura topnienia	72 °C
– temperatura zapłonu	135 °C (metoda tygła zamkniętego)
– gęstość	1,57 g/cm ³
– prężność par	0,00632 mmHg (w temp. 25 °C); 1,3 Pa (w temp. 20 °C)
– względna gęstość par	5,6 (powietrze = 1)
– granice wybuchowości	dolna – 2,8% obj.; górna – 7,2% obj.
– Log Pow	2,69
– rozpuszczalność	w wodzie – 92 mg/l w temp. 20 °C; rozpuszczalna w alkoholu, eterze i innych rozpuszczalnikach organicznych.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

3,4-Dichloroanilina (3,4-DCA) jest otrzymywana przez redukcję wodorem 3,4-dichloronitroben-

zenu i destylację w procesie oczyszczającym (EU RAR 2006). Produkcja 3,4-dichloroaniliny jest wielkotonażowa. W UE produkowana i/lub importowana jest przez siedem kompanii chemicznych w trzech państwach (ESIS online).

Praktycznie cała ilość (w Niemczech 99,8%) wyprodukowanej 3,4-dichloroaniliny jest przetwarzana z użyciem fosgenu do izocyjanianu 3,4-dichlorofenyłu, związku wyjściowego do produkcji herbicydów fenylomocznikowych (propa-nil, diuron i linuron). Pozostała ilość (0,2%) jest zużywana w produkcji azowych barwników dyspersyjnych do włókien poliestrowych (EU RAR 2006).

Ponieważ zarówno produkcja 3,4-dichloroaniliny, jak i przerób do izocyjanianu 3,4-dichlorofenyłu są prowadzone w układach zamkniętych, zawodowe narażenie na 3,4-dichloroanilinę głównie występuje podczas poboru i analizy próbek, a także czyszczenia oraz naprawy urządzeń produkcyjnych (EU RAR 2006).

Procesy produkcji i przerobu 3,4-dichloroaniliny są prowadzone w podwyższonej temperaturze (około 90 °C), aby substancja była w postaci płynnej. Dlatego możliwymi drogami narażenia na związek w przemyśle jest wchłanianie par lub cząstek tworzonych przez kondensację z fazy gazowej oraz przez kontakt ze skórą (EU RAR 2006).

Według danych zebranych w EU RAR (2006) w latach 90. XX w. stężenia 3,4-dichloroaniliny w

powietrzu środowiska pracy nie przekraczały 0,07 mg/m³, czyli limitu detekcji metody pomiarowej. Największe zanotowane stężenie wynosiło 0,57 mg/m³ i było stężeniem chwilowym.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących narażenia zawodowego na 3,4-dichloroaninę w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości DL₅₀ i CL₅₀ 3,4-dichloroaniliny (3,4-

-DCA) dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń letalnych 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) dla zwierząt doświadczalnych (IUCILID 2000; HSDB 2003; RTECS 2006; ChemIDplus online; EU RAR 2006)

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa DL ₅₀ (mg/kg)	dootrzewnowa DL ₅₀ (mg/kg)	na skórę DL ₅₀ (mg/kg)	inhalacyjna LC ₅₀ (mg/m ³)
Szczur	545 648 570♂ 880♂ 530♀	280 ÷ 340	> 1000♂	65/4 h (LCL ₀) > 631/4 h 3300/4 h
Mysz	740 470♀ 510♂	310 ÷ 330		
Królik	675		300 (LDL ₀)	
Świnka morska	675			
Kot			700	
Dzikie ptaki (przepiórki)	237			

W tabelach 3., 4. i 5. przedstawiono skutki obserwowane po jednorazowym narażeniu zwie-

rząt doświadczalnych na 3,4-dichloroaninę, podaną różnymi drogami.

Tabela 3.

Obserwowane skutki po jednorazowym dożołądkowym podaniu 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) zwierzętom doświadczalnym

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grupy	Dawka, mg/kg	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samce, 10/grupę	300	bez padnięć; bez objawów klinicznych	Bayer 1981a

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grupy	Dawka, mg/kg	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury, samce, 6/grupę	500 ÷ 800 50 i 500	padnięcia (brak danych ilościowych) 2 ÷ 3 dni po podaniu; biegunka, paraliż tylnych kończyn, leżenie na brzuchu (<i>ventral recumbency</i>), sinica, narkoza, zmniejszenie odruchów, czerwone zabarwienie wokół oczu i nosa; brak makroskopowych zmian w narządach wewnętrznych bez padnięć; letarg, ataksja, obniżenie temperatury ciała, bledność skóry, czerwone zabarwienie wokół oczu, zniesienie odruchu postawy i ułożenia oraz odruchu rogówkowego, płytki oddech; brak makroskopowych zmian w narządach wewnętrznych	Rohm, Haas 1978

Tabela 4.

Obserwowane skutki po jednorazowym inhalacyjnym narażeniu na 3,4-dichloroanilinę (3,4-DCA) zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Czas narażenia, postać 3,4-DCA	Stężenie 3,4-DCA, mg/m ³	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury	4 h; aerozol	≤ 631	bez padnięć; spadek aktywności ruchowej; spowolnienie oddechu	Bayer 1990a
Szczury	4 h; pary/aerozol (< 5 μm 99%)	47 840 2200 2800 4700	bez padnięć; czerwony wyciek z oczu i nosa bez padnięć; czerwony wyciek z oczu i nosa; letarg, utykanie i/lub chwiejny chód bez padnięć; czerwony wyciek z oczu i nosa; letarg, utykanie i/lub chwiejny chód padnięcia 4/10; czerwony wyciek z oczu i nosa; letarg, utykanie i/lub chwiejny chód; szczury, które przeżyły – MetHb ok. 28%; szczury, które padły – MetHb 47 ÷ 62% padnięcia 10/10; czerwony wyciek z oczu i nosa; letarg, utykanie i/lub chwiejny chód; szczury, które padły – MetHb 47 ÷ 62%	DuPont 1984

Tabela 5.

Skutki obserwowane po jednorazowym dermalnym narażeniu na 3,4-dichloroanilinę (3,4-DCA) zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka 3,4-DCA, mg/kg	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Szczury	1000	bez padnięć; bez objawów toksycznych	Rohm, Haas 1978; Bayer 1981b
Króliki, samce, 1/dawkę	130; 24 h 200; 24 h	po 18 h – sinica, ślinotok, łzawienie, wyczerpanie (<i>prostration</i>); po 24 h – bardziej nasilona sinica, ataksja, skóra lekko zaczerwieniona i obrzmiała; po 2 dniach – bez objawów klinicznych po 18 h – sinica, ślinotok, łzawienie, wyczerpanie (<i>prostration</i>); po 24 h – bardziej nasilona sinica, ataksja, skóra lekko zaczerwieniona i obrzmiała;	DuPont 1976a

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt, płęć	Dawka 3,4-DCA, mg/kg	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
	300; 24 h	padł; zmiany w nerkach i wątrobie	
	450; 24 h	padł; zmiany w nerkach i wątrobie	
	670; 24 h	padł; zmiany w nerkach i wątrobie	
	1000; 24 h	padł; zmiany w nerkach i wątrobie	
	1500; 24 h	padł; zmiany w nerkach i wątrobie, przekrwienie płuc i wątroby	
Króliki	400	bez padnięć; brak danych o objawach	Younger Lab. 1974
	1000	padły	
	2500	padły	

Głównym skutkiem działania 3,4-dichloroaniliny jest tworzenie methemoglobiny. Klinicznymi objawami ostrego zatrucia u zwierząt są: sinica, wyczerpanie, duszność i osłabienie siły mięśniowej (EU RAR 2006).

W badaniach prowadzonych na szczurach w celu wyznaczenia dawki śmiertelnej po podaniu dożołądkowym obserwowano: biegunkę, sinicę, osłabienie odruchów i paraliż kończyn. W czasie sekcji nie obserwowano widocznych zmian w narządach wewnętrznych (Marty, Wepierre 1979).

Szczurom samcom F344 podawano jednorazowo, dootrzewnowo dawki: 0,4; 0,8 lub 1,0 mmol/kg (około: 65; 130 lub 162 mg/kg w przeliczeniu na 3,4-DCA) 3,4-dichloroaniliny w postaci chlorowodoru. U zwierząt po 24 h od podania obu większych dawek obserwowano funkcjonalne i morfologiczne zmiany w: nerkach, wątrobie i pęcherzu moczowym. Zmiany te obejmowały: nerki – zwiększenie masy, zmniejszenie wydzielania moczu, wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi, obrzmienie komórek (*cellular swelling*), gromadzenie wakuoli w cytoplazmie (*accumulation of cytoplasmic vacuoles*), martwicę kanalików proksymalnych (*proximal tubules necrosis*) i zamknięcie światła kanalików (*occluded lumen*); wątroba – zwiększenie masy, wzrost aktywności AlAT, zmiany morfologiczne w środkowej części zrazików (*centrilobular region*); pęcherz moczowy – hematuria, zmiany zapalne. Dodatkowo wykonane badania w warunkach *in vitro* na skrawkach kory nerek potwierdziły toksyczne działanie (uwalnianie LDH, zmniejszona glukoneogeneza) 3,4-dichloroaniliny (niezależnie od formy chemicznej) na nerki (Valentovic i in. 1997). Podobne działanie nefrotoksyczne 3,4-dichloroaniliny wykazał także Lo i in. (1990).

Szczurom samcom Wistar podawano jednorazowo, dootrzewnowo dawki: 81; 162; 324; 486 lub 569 mg/kg m.c. 3,4-dichloroaniliny. Najczulszym wskaźnikiem ostrej toksyczności związku było tworzenie MetHb (ED₅₀ 224 mg/kg) we krwi, gdzie obserwowano także zmiany w ilości leukocytów i płytek krwi. Stwierdzono także uszkodzenie (morfologiczne) śledziony i grasicy. Wartość LOAEL dla tych uszkodzeń określono na poziomie 324 mg/kg m.c. (Guilhermino i in. 1998).

Dootrzewnowe podanie myszom jednorazowych dawek 3,4-dichloroaniliny (od 37 do 150 mg/kg m.c.) wywoływało zmiany w układzie odpornościowym. 3,4-Dichloroanilina powodowała zmniejszenie aktywności komórek Nk (*natural killer*) po dawkach 75 lub 150 mg/kg. Obserwowano także zależną od wielkości dawki immunomodulację w T-zależnej oraz T-niezależnej odpowiedzi immunologicznej komórek B. Ponadto stwierdzono wzrost względnej masy śledziony i tworzenie się skupisk komórkowych (*cellularity*) w tym narządzie po podaniu dawki 150 mg/kg m.c. 3,4-dichloroaniliny (Barnett i in. 1992).

Działanie drażniące

W badaniach działania drażniącego 3,4-dichloroaniliny na skórę, które przeprowadzono na królikach (test Draize'a), związek wykazywał lekkie działanie drażniące – niewielki rumień (stopnia 1., odwracalny w ciągu 2 dni) przy braku obrzęku (Hoechst 1986a).

Na podstawie wyników badania działania drażniącego 3,4-dichloroaniliny na oczy królików wykazano umiarkowane podrażnienie spojówek i tęczówki, które ustępowały w ciągu 14 dni. Ponadto, od 7. dnia u 2/3 zwierząt obserwowano tworzenie się naczyń w rogówce, które było

wciąż obecne 14. dnia obserwacji (Rohm and Haas 1978). W innym badaniu 3,4-dichloroanilina wykazywała niewielkie podrażnienie spojówek, tęczówki i rogówki (w czasach obserwacji 24, 48 i 72 h odpowiednio: zaczerwienienie spojówek – 1,7/2/2, obrzęk spojówek – 0,7/0,7/1,3, podrażnienie tęczówki – 1/0,7/0,3, zmętnienie rogówki – 1,3/1/0. Od 7. dnia po narażeniu obserwowano również u 1/3 zwierząt unaczynienie rogówki, które występowało także po 14 dniach (Hoechst 1986b).

Działanie uczulające

W teście maksymalizacji Magnussona-Klingmana na świnkach morskich u 75% zwierząt (15/20)

stwierdzono dodatnią reakcję alergiczną na 3,4-dichloroanilinę (3,4-DCA), (Bayer 1990b).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki z doświadczeń po podaniu podprzewlekłym lub przewlekłym 3,4-dichloroaniliny zwierzętom doświadczalnym różnymi drogami przedstawiono w tabelach 6. i 7.

Jak wynika z danych tabeli 6. i 7., podprzewlekłe narażenie szczurów i królików na 3,4-dichloroanilinę drogą inhalacyjną lub dermalną skutkowało głównie wzrostem poziomu MetHb we krwi oraz związanymi z tym objawami uszkodzenia śledziony.

Tabela 6.

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego inhalacyjnego narażenia na 3,4-dichloroanilinę (3,4-DCA) zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt, płeć, liczebność grupy	Czas narażenia	Stężenie 3,4-DCA, mg/m ³	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Crl: CD BR, samce 20/grupę	2 tygodnie, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., (tylko nos); pary + aerozol; 14 dni obserwacji	10	bez istotnych objawów klinicznych; bez zmian masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; MetHb 0,8% (0,3% w grupie kontrolnej); 14. dzień obserwacji – MetHb na poziomie grupy kontrolnej, RBC↓	Kinney 1986
		45	bez istotnych objawów klinicznych; bez zmian masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; MetHb 1,6%; minimalna hemosyderoza w śledzionie (2/4); 14. dzień obserwacji – zwiększona MetHb, RBC↓, nasilenie hemosyderozy w śledzionie; NOAEL	
		200	niespecyficzne objawy kliniczne – przypadki czerwonej wydzieliny z nosa i oczu, brązowe zabarwienie sierści, wypadanie sierści, (głównie w 1. tygodniu narażenia); nieistotny spadek masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; MetHb 12,2%; anemia (RBC↓, Hb↓, hematokryt↓, płytki krwi↑, MCV↑, MCH↑, MCHC↑); śledziona – wzrost względnej i bezwzględnej masy, hemosyderoza (5/5), hematopoeza; 14. dzień obserwacji – zwiększona MetHb, RBC↓, MCV↑, nasilenie hemosyderozy w śledzionie	

Tabela 7.**Skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt na 3,4-dichloroanilinę (3,4-DCA) drogą dermalną**

Gatunek zwierząt, płeć	Czas narażenia	Dawka dzienna 3,4-DCA, mg/kg	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Króliki, samce, 10/grupę	10 dni, 6 h/dzień; 10-procentowy roztwór w acetonie	60	w trakcie narażenia: erytrocyty – 5,47 (0. dzień), 4,46 (5. dzień), 3,43 (10. dzień) hematokryt – 38 (0. d), 33 (5. d), 35 (10.d) hemoglobina – 11,6 (0. d), 9,6 (5. d), 9,2 (10. d) MetHb – 0,9 (0. d), 9,5 (5. d), 5,9 (10. d); po narażeniu: 1. dzień – ciemnobrązowa śledziona (5/5), powiększona, obrzęta i ciężka śledziona (2/5), 10. dzień – powiększona i ciężka śledziona	DuPont 1976b

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Wyniki badań nad działaniem mutagennym i genotoksycznym 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) w warunkach *in vitro* zamieszczono w tabeli 8.

Test mikrojądrowy przeprowadzony w warunkach *in vivo* na komórkach szpiku kostnego myszy dał ujemne wyniki, zarówno po dożołądkowym podaniu dawki 980 mg/kg m.c. 3,4-dichloroaniliny (BG Chemie 1985b), jak i po dwukrotnym dootrzewnowym podaniu dawki 200 mg/kg m.c. (DuPont 1989).

Testy na genotoksyczność 3,4-dichloroaniliny przeprowadzone w warunkach *in vitro* dały ujemne wyniki dla mutacji genowych i chromosomowych. Słabo pozytywny wynik otrzymano w teście wymiany chromatyd siostrzanych oraz dodatni wynik w uszkodzeniu wrzeciona mitotycznego. W warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym otrzymano wyniki ujemne, co może świadczyć, że słaby genotoksyczny potencjał 3,4-dichloroaniliny obserwowany w warunkach *in vitro* nie może być wyrażony w warunkach *in vivo*.

Tabela 8.**Wyniki badań w warunkach *in vitro* działania mutagennego 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA)**

Typ badania	Gatunek/szczep/typ	Stężenia 3,4-DCA	Wynik		Piśmiennictwo
			– S9	+ S9	
Test Ames (bakterie)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 97, 98, 100, 104, 1537	do 2000 µg/plytkę	–	–	Bayer 1984; BG Chemie 1985a; McMillan i in. 1988; Zeiger i in. 1992
Mutacje genowe (grzyby)	<i>Aspergillus nidulans</i>	≤ 5 µg/ml	+	–	Prasad 1970
Mutacje genowe (ssaki)	chomik chiński, komórki jajnika, HPRT	do 250 µg/ml	–	–	McMillan i in. 1988
Aberracje chromosomowe (ssaki)	limfocyty ludzkie	do 1 mmol/l	–	–	Bauchinger i in. 1989
Wymiana chromatyd siostrzanych (ssaki)	limfocyty ludzkie	do 1 mmol/l	–	(+)	Bauchinger i in. 1989

cd. tab. 8.

Typ badania	Gatunek/szczep/typ	Stężenia 3,4-DCA	Wynik		Piśmiennictwo
			– S9	+ S9	
Nieplanowa synteza DNA (ssaki)	szczur, komórki wątroby	do 10 µg/ml	–		<i>McMillan</i> i in. 1988; <i>Yoshimi</i> i in. 1988
Uszkodzenie wrzeciona mitotycznego (ssaki)	chomik chiński, komórki V79	0,16 ÷ 47,7 µg/ml 0,25 lub 0,5 mmol/l	(+) +		<i>Andrae</i> 1986 <i>Salassidis</i> , <i>Bauchinger</i> 1990

Objaśnienia:

(+) wynik słabo pozytywny.

Działanie rakotwórcze

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji o prowadzonych badaniach doświadczalnych na zwierzętach, dotyczących działania rakotwórczego 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, eratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych na temat wpływu 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) na rozrodczość u ludzi.

W podprzewlekłym badaniu przeprowadzonym na szczurach samcach, narażanych na 3,4-dichloroanilinę o stężeniach: 10; 45 lub 200 mg/m³ przez 2 tygodnie, nie stwierdzono zmian w masie jąder oraz w obrazie histopatologicznym jąder i najądrzy (*Kinney* 1986).

Natomiast w badaniach *Zhang* i in. (2009) oraz *Zhang, Lin* (2009) wyraźnie wykazano szkodliwy wpływ narażenia na 3,4-dichloroanilinę na męski układ rozrodczy. Po dożołądkowym podawaniu dawek dziennych: 39; 81; 170 lub 357 mg/kg 3,4-dichloroaniliny stwierdzono zmniejszenie liczby i jakości plemników (zmniejszona żywotność i ruchliwość, wzrost częstości aberracji). Zaburzeniom tym towarzyszyły zmiany aktywności enzy-

mów w jądrach. Ponadto obserwowano wzrost względnej masy jąder.

Badania toksyczności rozwojowej przeprowadzili *Clemens* i *Hartnagel* (1990), zgodnie z wytycznymi OECD. Ciężarnym samicom szczurów Charles River (po 28 zwierząt w grupie) podawano dożołądkowo 3,4-dichloroanilinę, w dziennych dawkach wynoszących: 5; 25 lub 125 mg/kg w okresie organogenezy (między 6. a 15. dniem ciąży). Objawy toksyczności dla matek (istotnie obniżone spożycie paszy i przyrost masy ciała) obserwowano po dawkach 25 i 125 mg/kg 3,4-dichloroaniliny. Objawy toksyczności rozwojowej stwierdzano jedynie po największej dawce 3,4-dichloroaniliny, która była bardzo toksyczna dla matek. Po dawce 125 mg/kg 3,4-dichloroaniliny wystąpił niewielki (nieistotny) wzrost resorpcji i w konsekwencji strat postimplantacyjnych. Ponadto obserwowano istotne opóźnienie kostnienia niektórych elementów szkieletu. Żadnych istotnych czy znaczących toksykologicznie skutków nie stwierdzano zarówno w parametrach reprodukcyjnych matek, jak i parametrach płodów do dawki 25 mg/kg.

Na podstawie omówionych wcześniej badań można stwierdzić, że 3,4-dichloroanilina nie wykazuje szkodliwego działania na rozwój płodu w dawkach nietoksycznych dla matek.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Na podstawie wyników badania wydalania znaczonej izotopem ¹⁴C-3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) po dożołądkowym podaniu jej szczu-

rom (*Worobey, Shields* 1991) można przyjąć, że związek wchłania się z przewodu pokarmowego. Brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania 3,4-dichloroaniliny innymi drogami. Jednak na podstawie skutków toksycznych

(tworzenie MetHb, splenotoksyczność) obserwowanych po narażeniu inhalacyjnym (DuPont 1984; Kinney 1986), jak i dermalnym (DuPont 1976a; 1976b) można wnioskować, że substancja wchłania się również w drogach oddechowych oraz przez skórę.

Po 72 h po dożołądkowym podaniu szczurom 3,4-dichloroaniliny znakowanej ^{14}C (5,04 μg /szczura) wątroba, nerki, mięśnie i krew zawierały poniżej 1% znacznika, a nadnercza, tarczyca i śledziona – poniżej 0,1% podanej ilości znacznika. Z danych tych można wnioskować, że 3,4-dichloroanilina nie ulega kumulacji w organizmie (Worobey, Shields 1991).

Na podstawie wyników badania na szczurach, myszach i świnkach morskich otrzymujących dawkę 296 mg/kg m.c. 3,4-dichloroaniliny dootrzewnowo wykazano, że stężenia badanego związku w wątrobie i osoczu osiągają maksimum w 30 ÷ 60 min po podaniu. W tym czasie poziom MetHb we krwi wzrastał do 75% u szczurów, 55% u myszy i 32% u świnek morskich. Poziom MetHb ulegał znacznemu obniżeniu w czasie kilku godzin (Chow, Murphy 1975).

Po dożołądkowym podaniu szczurom dawki 81 mg/kg m.c. 3,4-dichloroaniliny po 24 h we krwi stwierdzono addukty z hemoglobina, jednak w mniejszej ilości niż tworzone przez samą anilinę i monochloroanilinę (Birner, Neumann 1987; 1988; Sabbioni, Neumann 1990).

Metabolizm

McMillan i in. (1990) badali metabolizm 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) w warunkach in vitro na hepatocytach szczura. Głównymi metabolitami były: 6-hydroksy-3,4-dichloroanilina oraz *N*-hydroksy-3,4-dichloroanilina. Oba metabolity bezpośrednio utleniały hemoglobinę w zawiesinie erytrocytów szczura, a skutek był zależny od wielkości stężenia. Potencjał utleniający *N*-hydroksy-3,4-dichloroaniliny był o rząd wielkości większy niż 6-hydroksy-3,4-dichloroaniliny.

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro stwierdzono następujące metabolity 3,4-dichloroaniliny: 2- i 6-hydroksy-3,4-dichloroanilina (produkty C-hydroksylacji), *N*-hydroksy-3,4-dichloroanilina (produkt *N*-hydroksylacji) oraz *N*-(3,4-dichlorofenylo)acetamid i *N*-(3,4-dichlorofenylo)formamid (produkty *N*-acetylacji), (Lenk, Sterzl 1978; 1984; McMillan i in. 1990).

Wydalenie

Po podaniu *per os* szczurom 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) znakowanej ^{14}C (5,04 μg /szczura) 81% dawki uległo wydaleniu z moczem, a 26% z kałem. Największa ilość została wydalona z organizmu w czasie 24 h od podania. Po trzech dniach od podania została wydalona cała ilość podanej 3,4-dichloroaniliny (Worobey, Shields 1991).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

3,4-Dichloroanilina (3,4-DCA), a także izomery 2,4- i 2,5-dichloroaniliny są substancjami methemoglobinotwórczymi. Tworzenie MetHb jest związane z działaniem hydroksylowych pochodnych 3,4-dichloroaniliny, które powstają w wyniku biotransformacji tego związku (EU RAR 2006).

W warunkach in vitro stwierdzono, że *N*-hydroksy-3,4-dichloroanilina wykazuje silne działanie methemoglobinotwórcze w erytrocytach szczura i bydła, natomiast działanie wywoływane przez 6-hydroksy-3,4-dichloroanilinę jest dużo słabsze. Oba te związki powstają w wyniku metabolizmu 3,4-dichloroaniliny w warunkach in vitro (Lenk, Sterzl 1984; McMillan i in. 1990).

droksy-3,4-dichloroanilina wykazuje silne działanie methemoglobinotwórcze w erytrocytach szczura i bydła, natomiast działanie wywoływane przez 6-hydroksy-3,4-dichloroanilinę jest dużo słabsze. Oba te związki powstają w wyniku metabolizmu 3,4-dichloroaniliny w warunkach in vitro (Lenk, Sterzl 1984; McMillan i in. 1990).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie o działaniu 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) z innymi

substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Głównym skutkiem toksycznym ostrego działania 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA) jest tworzenie met-hemoglobiny, której klinicznym objawem jest sinica. Reakcję tę obserwowano u szczurów po podaniu dożołądkowym dawek 500 mg/kg m.c. lub większych 3,4-dichloroaniliny, natomiast u królików już po dawce 130 mg/kg m.c. podanej na skórę. U zwierząt tych obserwowano ponadto: wyczerpanie, duszność i osłabienie siły mięśniowej, osłabienie odruchów, ataksję i/lub paraliż kończyn.

Jednorazowe podanie dootrzewnowe szczurom 3,4-dichloroaniliny powodowało objawy nefrotoksyczności i hepatotoksyczności po dawce 130 mg/kg m.c. i większej.

Na podstawie wyników badań toksyczności podprzewlekłej na królikach i szczurach wykaza-

no, że 3,4-dichloroanilina powoduje tworzenie MetHb we krwi i erytropoezę pozaszpikową, co prowadzi do trwałej hemosyderozy w śledzionie. Skutki takie o niewielkim nasileniu przy braku objawów klinicznych stwierdzano po narażeniu inhalacyjnym na 3,4-dichloroanilinę o stężeniu 45 mg/m³ przez 2 tygodnie. Stężenie to uznano za wartość NOAEL 3,4-dichloroaniliny.

Powtarzane przez 4 tygodnie narażenie szczurów drogą dożołądkową na dawki 3,4-dichloroaniliny wynoszące 39 ÷ 357 mg/kg m.c. spowodowało, już po najmniejszej dawce, toksyczne działanie związku na męski układ rozrodczy (zmiany w spermie i wskaźnikowych enzymach jądrowych).

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

Istniejące wartości normatywne i ich podstawy

W państwach Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych nie ustalono normatywów higienicznych dla 3,4-dichloroaniliny (3,4-DCA). Również w Polsce nie ma ustalonej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla tego związku.

Dla związków pokrewnych, wszystkich izomerów monochloroaniliny, obowiązująca w Polsce wartość NDS wynosi 3 mg/m³, a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) – 10 mg/m³ (DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm.).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za krytyczne skutki toksyczne po powtarzanym narażeniu na 3,4-dichloroanilinę (3,4-DCA) uznano tworzenie MetHb we krwi.

W podprzewlekłym doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach (Kinney 1986), stężenie 3,4-dichloroaniliny, po którym obserwowano wzrost MetHb do 1,6%, wynosiło 45 mg/m³. Ponieważ narażenie na 3,4-dichloroanilinę o tym stężeniu nie powodowało żadnych objawów klinicznych, dlatego stężenie to przyjęto za wartość NOAEL, będącą podstawą do wyprowadzenia wartości NDS.

Do obliczenia wartości NDS 3,4-dichloroaniliny przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 2$ – różnice międzygatunkowe (człowiek jest bardziej wrażliwy niż szczur)
- $C = 2$ – przejście do badań przewlekłych
- $D = 1$ – zastosowanie do obliczeń wartości NOAEL
- $E = 1$ – współczynnik modyfikujący.

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru obliczamy

wartość NDS 3,4-dichloroaniliny:

$$\text{NDS} = \text{LOAEL} / (2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1) = 45/8 = 5,6 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy przyjęcie stężenia 5,6 mg/m³ za wartości NDS 3,4-dichloroaniliny oraz oznaczenia normatywu literami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „A” – substancja o

działaniu uczulającym, ze względu na obserwowane działanie uczulające substancji.

Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 3,4-dichloroaniliny.

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.

Badania pomocnicze: morfologia krwi.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, a w zależności od wskazań badanie zawartości methemoglobiny we krwi.

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, a w zależności od wskazań badanie zawartości methemoglobiny we krwi.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krwiotwórczy (czerwonokrwinkowy).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Niedokrwistość, methemoglobinemia wrodzona i nabyta.

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.

3,4-Dichloroanilina może powodować podrażnienie oczu i uczulenie w bezpośrednim kontakcie ze skórą.

PIŚMIENNICTWO

- Andrae U.* (1986) 3,4-Dichloroaniline. Test for the induction of DNA repair in the rat hepatocyte primary cultures. GSF, Study nr HeRe 7-86/BGCH [cyt. za EU RAR 2006].
- Barnett J.B.* i in. (1992) Comparison of the immunotoxicity of propanil and its metabolite, 3,4-dichloroaniline in C57Bl/6 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18(4), 628–631.
- Bauchinger M.* i in. (1989) Cytogenetic effects of 3,4-dichloroaniline in human lymphocytes and V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 226, 197–202 [cyt. za EU RAR 2006].
- Bayer AG (1981a) Institut für Toxikologie. 3,4-Dichloroaniline pure. Examination on the acute oral toxicity in male Wistar-rats. Unpublished report [cyt. za EU RAR 2006].
- Bayer AG (1984) Report nr 13085 [cyt. za EU RAR 2006].
- Bayer AG (1990a) Fachbereich Toxikologie. 3,4-Dichloroaniline. Acute inhalative toxicity in rats according to OECD-guideline 403. Unpublished report nr 18723 [cyt. za EU RAR 2006].
- Bayer AG (1990b) Fachbereich Toxikologie. 3,4-Dichloroaniline pure. Examination on the skin sensitizing effect on guinea pig (maximization test according to Magnusson and Klingman). Unpublished report nr 18782 [cyt. za EU RAR 2006].
- BG Chemie (1985a) Merck Lab., Study nr T 12 819, 4/121/85.
- BG Chemie (1985b) Toxicol. Lab. Ltd. Rep. nr 55/8505 [cyt. za EU RAR 2006].
- Birner G., Neumann H.G.* (1987) Biomonitoring of aromatic amines. Binding of substituted anilines to rat hemoglobin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. suppl.* 335, R19 [cyt. za EU RAR 2006].
- Birner G., Neumann H.G.* (1988) Biomonitoring of aromatic amines. II: hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Arch. Toxicol.* 62, 110–115.
- ChemIDplus Lite: 3,4-Dichloroaniline [<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>].
- Chow A.Y., Murphy S.D.* (1975) Propanil (3,4-dichloropropionanilide) – induced methemoglobin formation in relation to its metabolism in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 14–20 [cyt. za EU RAR 2006].
- Clemens G.R., Hartnagel R.E.* (1990) Teratology study in the rat with 3,4-dichloroaniline. Toxicology Department Miles Inc. unpublished report MTDO 179 [cyt. za EU RAR 2006].
- Du Pont de Nemours and Co. (1976a) Acute skin absorption on rabbits – ALD. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, NTIS 215198, January 16 [cyt. za EU RAR 2006].
- Du Pont de Nemours and Co. (1976b) Skin absorption subacute test with dichloroaniline and related materials. Report 1/26/1979, Doc. I.D. 828221311, NTIS 215198 [cyt. za EU RAR 2006].
- Du Pont de Nemours and Co. (1984) Inhalation median lethal concentration (LC50) of 3,4-dichloroaniline. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Doc. I.D. 878214796, October 30 [cyt. za EU RAR 2006].
- Du Pont de Nemours and Co (1989) Mouse bone marrow micronucleus assay of 3,4-dichlorobenzenamine. Du Pont HLR 421-89, NTIS OTS 0532110 [cyt. za EU RAR 2006].
- ESIS, European Chemical Substances Information System. 3,4-Dichloroaniline [<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/>].
- EU RAR (2006) European Union Risk Assessment Report. 3,4-Dichloroaniline (3,4-DCA). Luxembourg, European Chemical Bureau, Office for Official Publications of the European Communities.
- Guilhermino L.* i in. (1998) Acute effects of 3,4-dichloroaniline on blood of male Wistar rats. *Chemosphere* 37(4), 619–632 [streszczenie].
- Hoechst AG (1986a) 3,4-Dichloroaniline. Test on skin irritation on rabbits. Unpublished report nr 86.0220 [cyt. za EU RAR 2006].
- Hoechst AG (1986b) 3,4-Dichloroaniline. Test on eye irritation on rabbits. Unpublished report nr 86.0245 [cyt. za EU RAR 2006].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2003) 3,4-Dichloroaniline. Last revision date 14.02.2003 [<http://toxnet.nlm.nih.gov>].
- IUCLID (2000) IUCLID Dataset. 3,4-Dichloroaniline. European Commission, European Chemicals Bureau.
- Kinney L.A.* (1986) Subchronic inhalation toxicity of 3,4-dichloroaniline. Haskell Laboratory Report nr 10-86. DuPont de Nemours and Co., NTIS Document OTS 0513350, Doc. I.D. 86970000003 [cyt. za EU RAR 2006].
- Lenk W., Sterzl H.* (1978) Int. Congr. Ser. Excerpta Med., Iss. Ind. Environ. Xenobiotics 440, 213–215 [cyt. za EU RAR 2006].
- Lenk W., Sterzl H.* (1984) Peroxidase activity of oxyhaemoglobin in vitro. *Xenobiotica* 14, 581–588.
- Lo H.H.* i in. (1990) Acute nephrotoxicity induced by isomeric dichloroanilines in Fischer 344 rats. *Toxicology* 63(2), 215–231 [streszczenie].
- Marty J.P., Wepierre J.* (1979) Evaluation de la toxicité d'agents d'activité cosmétique cas du trichlorocarbani- lid. *Labo-Pharma Probleme et Technoques* 27, 306–310 [cyt. za EU RAR 2006].
- McMillan D.C.* i in. (1988) Evaluation of propanil in its N-oxidized derivatives for genotoxicity in the Salmonella thyphimurium reversion, Chinese hamster ovary/hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, and rat hepatocyte/DNA repair assay. *Fund. Appl. Toxicol.* 11, 429–439 [cyt. za EU RAR 2006].
- McMillan D.C.* i in. (1990) Metabolism of arylamide herbicide propanil. I. Microsomal metabolism and in vitro methemoglobinemia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103, 90–101.

- Prasad I. (1970) Mutagenic effects on the herbicide 3,4'-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.* 16, 369–372 [cyt. za EU RAR 2006].
- Rohm and Haas Co. (1978) Toxicity Data Research Division, NTIS OTS 0535332 [cyt. za EU RAR 2006].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (ze zm.). *DzU* 2002 r., nr 217, poz. 1833.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8.02.2010 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z klasyfikacją i oznakowaniem. *DzU* 2010 r., nr 27, poz. 140.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 (ze zm.). *Dz. Urz. UE* 2008, L 353.
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2006) Aniline, 3,4-dichloro-.
- Sabbioni G., Neumann H.G. (1990) Biomonitoring of arylamines: hemoglobin addukts of urea and carbamate pesticides. *Carcinogenesis* 11, 111–115 [cyt. za EU RAR 2006].
- Salassidis K., Bauchinger M. (1990) Mitotic spindle damage induced by 3,4-dichloroaniline in V79 chinese hamster cells examined by differential staining of the spindle apparatus and chromosomes. *Mutagenesis* 5, 367–370 [cyt. za EU RAR 2006].
- Valentovic M.A. i in. (1997) 3,4-Dichloroaniline acute toxicity in male Fischer 344 rats. *Toxicology* 124, 125–134.
- Worobey B.L., Shields J.B. (1991) Preliminary studies on the bioavailability and disposition of bioincurred carrot residues of [14C] linuron and [14C] 3,4-dichloroaniline in rats. *Food Additiv. Contam.* 8, 193–200 [cyt. za EU RAR 2006].
- Yoshimi N. i in. (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat. Res.* 206, 183–191 [cyt. za EU RAR 2006].
- Younger Lab. (1974) 3,4-dichloroaniline. Test for Monsanto Co., NTIS 206222 [cyt. za EU RAR 2006].
- Zeiger E. i in. (1992) *Salmonella mutagenicity* tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 19, Suppl. 21, 2–141 [cyt. za EU RAR 2006].
- Zhang B. i in. (2009) Reproductive toxicity of 3,4-dichloroaniline on sperms of rats. *J. Environ. Health* 26(2), 107–109.
- Zhang B., Lin S. (2009) Effects of 3,4-dichloroaniline on testicle enzymes as biological markers in rats. *Biomed. Environ. Sci.* 22(1), 40–43.