

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA SKRZYPiŃSKA-
-GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Zakład Toksykologii
90-151 Łódź
ul. dr. J. Muszyńskiego

Trietyloamina

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 3 mg/m³
NDSch: 9 mg/m³
DSB: 25 mg TEA/g kreatyniny
Sk – substancja wchłania się przez skórę
I – substancja drażniąca

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.06.2000
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.11.2001

Trietyloamina (TEA) jest silnie zasadową cieczą, stosowaną głównie jako katalizator w procesach polimeryzacji oraz środek emulgujący, np. dla barwników i pestycydów. Pary TEA o dużych stężeniach działają drażniaco na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych. W postaci roztworów związek działa silnie drażniaco na oczy i umiarkowanie drażniaco na skórę królików. W badaniach podprzewlekłych, 6-tygodniowe narażenie królików na TEA o stężeniu $210 \pm 414 \text{ mg/m}^3$ powodowało zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie, nerkach, mięśniu sercowym oraz nadżerki rogówki.

Związek nie wykazywał działania mutagennego w teście Amesa i teście wymiany chromatyd siostrzanych. Nie ma danych na temat rakotwórczego działania TEA u zwierząt i u ludzi. Związek ten wchłania się z dużą wydajnością w postaci par w drogach oddechowych oraz przez skórę w postaci roztworów.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych osób narażonych zawodowo TEA wykazano odwracalne, przemijające zaburzenia widzenia, objawiające się osłabieniem ostrości widzenia i postrzegania kontrastu oraz zgrubieniem i obrzękiem rogówki, a także tworzeniem się podnabłonkowych mikrotorbieli – zaburzenie widzenia jest typowym objawem działania trietyloaminy u ludzi.

Na podstawie wyników badań, dotyczących oceny narażenia na TEA w przemyśle, wynika, że objawy subiektywne i obiektywne zaburzenia widzenia występowały, gdy średnie stężenia TEA w powietrzu przekraczały 10 mg/m^3 . Na stanowiskach pracy, gdzie średnie stężenia wynosiły 4 i 5 mg/m^3 , nie notowano objawów zaburzeń widzenia.

Za podstawę ustalenia wartości NDS trietyloaminy przyjęto wyniki badań doświadczalnej oceny zaburzeń widzenia po inhalacyjnym narażeniu na TEA, wykonanej na 4 ochotnikach przez Jarvinena i in. W 1999 r. Narażenie 4-godzinne na TEA o stężeniu $40,6 \text{ mg/m}^3$ powodowało u wszystkich badanych subiektywne zaburzenie

* Wartości normatywu trietyloaminy obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia trietyloaminy na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1997, z 17.

widzenia, obiektywne osłabienie ostrości widzenia i postrzegania kontrastu oraz zgrubienie, znaczny obrzęk rogówki i powstanie podnabłonkowych mikrotorbieli. Po narażeniu na TEA o stężeniu $6,5 \text{ mg/m}^3$ subiektywne zaburzenia widzenia wystąpiły tylko u 2 osób, natomiast w rogówce wystąpiły tylko niewielkie zmiany. Po narażeniu na TEA o stężeniu 3 mg/m^3 nie wykryto zmian w rogówce; nie wystąpiły też subiektywne zaburzenia widzenia.

Proponujemy przyjęcie dla trietyloaminy wartości NDS na poziomie 3 mg/m^3 jako stężenie średnie ważone 8-godzinnym czasem pracy. Ze względu na działanie drażniące proponujemy przyjąć za wartość NDSCh trietyloaminy, stężenie 9 mg/m^3 . Proponujemy także przyjąć wartość DSB na poziomie 28 mmol niezmienionego TEA w moczu pobranego przed zakończeniem pracy, w przeliczeniu na mol kreatyniny (25 mg TEA/g kreatyniny).

Ze względu na fakt, że TEA u królików wchłania się z dużą wydajnością przez skórę, należy wprowadzić oznaczenie związku literami Sk.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

– wzór sumaryczny	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$
– wzór strukturalny	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \end{array}$
– numer CAS	121-44-8
– nazwa chemiczna wg CAS	Ethanamine, N,N-diethyl-
– synonimy:	N,N-diethylethanamine, (diethylamino)ethane, TEA i TEN.

Klasyfikacja i oznakowanie wg Occupational exposure limits (1998). Recommendation of the Scientific Committee for occupational exposure limits for triethylamine. European Commission: F; R11; Xi i R36/37 (F – substancja wysoce łatwo palna, Xi – substancja drażniąca, R11 – substancja wysoce łatwo palna, R36 – działa drażniąco na oczy, R37 – działa drażniąco na układ oddechowy).

Klasyfikacja i oznakowanie^{**} według rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia (DzU załącznik do nr 105, poz. 671 z dn. 10.09.1997: Xi – substancja drażniąca; R36/37 – działa drażniąco na oczy i układ oddechowy).

Stopień czystości powyżej 98,5%.

Właściwości fizykochemiczne^{***}:

– wygląd i zapach	bezbarwna ciecz o silnym amoniakalnym zapachu
– masa cząsteczkowa	101,19
– próg zapachu:	
– wyczuwalny	$\approx 0,36 \text{ mg/m}^3$
– rozpoznawalny	$\approx 1,12 \text{ mg/m}^3$

^{**} Klasyfikacja i oznakowanie zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. (DzU nr 129, poz. 1110): F; R11; Xn; R20/21/22; C i R3T (F; R11 – substancja wysoce łatwo palna, Xn – działa szkodliwie; R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; C – substancja żrąca; R35 – powoduje poważne oparzenia).

^{***} ACGIH 1999a; CHEMINFO 1999; HSDB 1999; IUCLID 1996; Occupational ... 1998.

- temperatura topnienia	-115 °C
- temperatura wrzenia	89 ÷ 90 °C
- gęstość właściwa d^{20}_4	0,7255
- prężność par	7,1 kPa w temp. 20 °C 7,6 kPa w temp. 25 °C
- względna gęstość par (powietrze = 1)	3,49
- stężenie pary nasyconej	≈ 7% w temp. 20 °C
- granice stężeń wybuchowych w powietrzu	1,2 ÷ 8% obj.
- log Pow	1,45
- rozpuszczalność w:	
- wodzie	miesza się z wodą we wszystkich proporcjach poniżej temp. 18,7 °C; słabo rozpuszczalny powyżej temp. 18,7 °C; 1,5 g/100 ml w temp. 20 °C 19,7 g/l w temp. 65 °C
- chloroformie	dobrze rozpuszczalny
- innych rozpuszczalnikach	rozpuszczalny w acetonie, benzenie, alkoholu i eterze
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, 101,3 kPa):	1 ppm ≈ 4,13 mg/m ³ 1 mg/m ³ ≈ 0,242 ppm.

Trietyloamina jest silnie zasadowa ($pK_b = 3,25$; $pK_a = 10,75$); pH 0,1 M roztworu wodnego wynosi 11,9.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Trietyloamina (TEA) jest otrzymywana w reakcji *N,N*-dietyloacetamidu z glinowodorkiem litowym lub przez alkilację amoniaku etanolem w fazie gazowej (HSDB 1999).

Dane o wielkości produkcji TEA są fragmentaryczne. HSDB podaje roczną produkcję w USA w 1985 r. na poziomie 8 000 ton (HSDB 1999); produkcja w państwach Unii Europejskiej jest szacowana na około 10 000 ton rocznie (Occupational 1998).

TEA jest związkiem o wszechstronnym zastosowaniu, głównie jako katalizator dla pianki poliuretanowej i żywic epoksydowych oraz środek sieciujący i utwardzający polimery (np. żywice do spoiw rdzeniowych). Ponadto jest stosowany jako przyspieszacz i aktywator wulkanizacji gumy, stabilizator dla chlorowanych rozpuszczalników, topnik do lutowania miedzi, środek antykorozyjny, emulgujący dla barwników i pestycydów, środek odtłuszczający, penetrujący i wodoodporny oraz składnik wywoływaczy fotograficznych. Wykorzystywany jest także do produkcji czwartorzędowych związków amonowych i do produkcji farmaceutyków (ACGIH 1999; CHEMINFO 1999; HSDB 1999; Occupational 1998).

Stężenia TEA w strefie oddechowej pracowników narażonych przy różnym zastosowaniu tego związku wynosiły:

- w odlewniach, przy formowaniu rdzeni odlewniczych na zimno, mierzono stężenia w zakresie od < 0,3 do 125 mg/m³ (Jarvinen, Engstrom 1997; Jarvinen, Hyvarinen 1997; Jarvinen 1998; Kominsky i in. 1987 [cyt. za ACGIH]; Reilly i in. 1995; Schmittner 1984; Warren, Selchan 1988);
- przy produkcji pianki poliuretanowej w zakresie od 1 do 24 mg/m³ (Akesson i in. 1986; 1989);
- podczas malowania pomieszczeń farbami emulsyjnymi stwierdzano stężenia od 4 do 6 mg/m³ (Hansen i in. 1987).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Zaburzenie widzenia jest typowym objawem działania trietyloaminy na ludzi. Zaburzenia te utrudniają pracę, czytanie, prowadzenie samochodu u około 1/3 ludzi narażonych na TEA. Jakkolwiek nie stwierdza się objawów trwałego uszkodzenia narządu wzroku, problem jest jednak istotny z punktu widzenia zarówno osobistego ludzi narażonych, jak i społecznego (Jarvinen, Hyvarinen 1997).

Skutkiem narażenia na trietyloaminę jest zamazane, o zatartych konturach, zamglone widzenie. Objawy te nie są zwykle poprzedzone podrażnieniem oczu, pojawiają się po około 3 ÷ 4 h narażenia na TEA i ustępują samoistnie w czasie 2 ÷ 4 h po zakończeniu narażenia. Badaniem okulistycznym stwierdzano często obrzęk nabłonka rogówki i nieznaczne zwiększenie grubości rogówki oraz podnabłonkowe mikrotorbiele. Badaniem ostrości widzenia często nie stwierdzano odchyżeń od normy, natomiast występowały zaburzenia widzenia w postaci zaburzenia czerwono-niebieskiego oraz zmniejszenia kontrastu postrzeganych obiektów (Akesson i in. 1986; Jarvinen, Hyvarinen 1997; Jarvinen i in. 1999; Reilly i in. 1995).

Opisano dwa przypadki zaburzenia widzenia u robotników pracujących przy produkcji pianki poliuretanowej. Objawy w postaci zaburzenia niebiesko-czerwonego wystąpiły po zakończeniu pracy i nasiliły się w czasie sobotnio-niedzielnego wypoczynku. U ludzi tych stwierdzono stan zapalny rogówki z obecnością podnabłonkowych pęcherzyków o średnicy 30 ÷ 50 µm zlokalizowanych na poziomie szpary powiekowej. Po leczeniu zmiany te ustąpiły całkowicie (Potts i in. 1986).

Trietyloamina powoduje też niewielkiego stopnia podrażnienie górnych dróg oddechowych, objawiające się kaszlem i utrudnionym oddychaniem. TEA może też powodować podrażnienia i odtłuszczenie skóry (ACGIH 1999).

W NIOSH ustalono (1997) stężenie IDLH na poziomie 828 mg/m³ (200 ppm).

Istnieje kilka doniesień, dotyczących narażenia ludzi na trietyloaminę w warunkach doświadczalnych. Prace te miały na celu zbadanie wpływu TEA na oczy i związane z tym zaburzenia widzenia lub zbadanie toksykokinetyki TEA.

W tabeli 1. zebrano wyniki badań, dotyczące wpływu TEA na oczy i/lub zaburzenia widzenia u ochotników narażonych drogą inhalacyjną na różne stężenia badanego związku.

Tabela 1.

Obserwowane skutki w narządzie wzroku ochotników narażonych inhalacyjnie na trietyloaminę

Stężenie TEA, mg/m ³	Czas narażenia, h	Liczba ochotników	Zaburzenia widzenia			Piśmiennictwo
			subiektywne	obiektywne	zmiany w rogówce	
53	4	1	1	nie badano	nie badano	Akesson i in. (1988)
48	4	2	nie podano	osłabienie ostrości widzenia	nie podano	Akesson i in. (1985)
40,6	4	4	4	3 – osłabienie ostrości widzenia i postrzegania kontrastu	4 – znaczny obrzęk nabłonka rogówki 4 – podnabłonkowe mikrotorbiele 4 – zgrubienie nabłonka rogówki	Jarvinen i in. (1999)

cd. tabeli 1.

Stężenie TEA, mg/m ³	Czas narażenia, h	Liczba ochotników	Zaburzenia widzenia			Piśmiennictwo
			subiektywne	obiektywne	zmiany w rogówce	
34	4	2	2	nie badano	nie badano	Akesson i in. (1988)
20	8	2	2	nie badano	2 – obrzęk i zgrubienie nabłonka rogówki	Akesson i in. (1985)
	8	5	4	nie badano	nie badano	Akesson i in. (1988)
	8	4	3	nie badano	nie badano	Akesson, Skerfving (1990)
10	8	2	0	nie badano	brak zmian	Akesson i in. (1985)
	8	5	0	nie badano	nie badano	Akesson i in. (1988)
6,5	4	4	2	3 – osłabienie ostrości widzenia i postrzegania kontrastu	3 – niewielkie zmiany	Jarvinen i in. (1999)
3	4	4	0	3 – osłabienie ostrości widzenia i postrzegania kontrastu	brak zmian	Jarvinen i in. (1999)

Jak wynika z tabeli 1, subiektywne zaburzenia widzenia wystąpiły u badanych osób po narażeniu na TEA o stężeniach 20 mg/m³ i większych. Najmniejsze stężenie TEA, po którym wystąpiły subiektywne objawy zaburzenia widzenia, wynosiło 6,5 mg/m³. Obiektywne objawy osłabienia ostrości widzenia i postrzegania kontrastu wystąpiły u ochotników narażanych na TEA o stężeniach: 48; 40,6; 6,5 i 3 mg/m³. Zmiany w rogówce obserwowano u ochotników narażanych na TEA o stężeniach 40,6 i 20 mg/m³; po narażeniu na TEA o stężeniu 6,5 mg/m³ obserwowano jedynie niewielkie zmiany, a o stężeniu 3 mg/m³ nie obserwowano żadnych zmian w rogówce.

Badania na ludziach prowadzono, podając doustnie TEA w postaci chlorowodoru 4 ochotnikom, w jednorazowej dawce 25 mg na osobę lub we wlewie dożylnym (1 ochotnik) w dawce około 14 mg (137 μmola); u badanych ochotników nie zanotowano żadnych subiektywnych zaburzeń widzenia (Akesson i in. 1989).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Akesson i in. (1998) obserwowali 19 pracowników zatrudnionych przy produkcji pianki poliuretanowej. Średni okres ich zatrudnienia wynosił 9,7 lat.

Pomiary trietyloaminy w strefie oddechowej wykazały stężenia 3 ÷ 24 mg/m³; jednocześnie występowało narażenie m.in. na dimetyloetanoloaminę, izocyjaniany i trichlorofluorometan. U 5 pracowników w ciągu 11 tygodni obserwacji wystąpiło łącznie 47 przypadków zaburzeń widzenia. Objawy te pojawiały się po około 3 h narażenia i trwały do około godziny po zakończeniu pracy. W czasie pracy robotnicy wyczuwali zapach TEA, który był bardziej nasilony w dniach wystąpienia objawów zaburzeń widzenia. Badania okulistyczne nie wyka-

zały zaburzeń ostrości widzenia; rogówki były przezroczyste, bez objawów obrzęku. Zaburzenia widzenia występowały u pracowników narażonych na średnie stężenia TEA na poziomie $12 \div 13 \text{ mg/m}^3$ (zakres stężeń $4 \div 24 \text{ mg/m}^3$). Na stanowiskach pracy, gdzie średnie stężenia TEA wynosiły $4 \text{ i } 5 \text{ mg/m}^3$ (zakres $1 \div 9 \text{ mg/m}^3$) nie notowano objawów zaburzenia widzenia (Akersson i in. 1988).

Badanie okulistyczne ludzi narażonych w przeszłości na TEA nie wykazało trwałych zmian w narządzie wzroku (Reilly i in. 1995).

U ludzi zawodowo narażonych na TEA nie stwierdzono stanów zapalnych skóry na tle alergicznym (Gilles, Stroman 1978).

Istnieją doniesienia o częstym występowaniu bólu głowy oraz nadciśnienia tętniczego u ludzi narażonych na TEA (Albrecht, Stephenson 1988; Schmittner 1984).

W istniejącej literaturze nie ma danych na temat przewlekłego działania układowego TEA u ludzi.

Badania epidemiologiczne

Badania prowadzone w odlewni wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji rdzeni odlewniczych zostały przedstawione przez Reilly'ego i in. w 1995 r. Obserwacjami objęto trzy grupy pracowników: 20 osób narażanych na TEA, 23 osoby nigdy nie stykające się z TEA (grupa kontrolna) i dodatkowo 23 osoby, które w przeszłości pracowały w narażeniu na TEA (w celu sprawdzenia czy TEA nie powoduje efektów chronicznych). Badania prowadzono w dwóch fazach.

Wstępny etap obejmował badania okulistyczne (ostrość wzroku i ocena stanu rogówki) oraz wywiad o występowaniu zaburzeń widzenia. We właściwym etapie badań wykonywano pomiary grubości rogówki oraz zbierano wywiad o ewentualnych skutkach przed i po zakończeniu zmiany roboczej na początku i na zakończenie tygodnia pracy. Wykonano także pomiary stężeń TEA w strefie oddychania pracowników; stwierdzono stężenia $< 0,3 \div 20,3 \text{ mg/m}^3$. Osoby narażane na TEA przytaczały w wywiadzie wstępny występowanie zamglonego widzenia (95%), efektu halo (90%), błękitnej mgiełki (30%) i kłopoty z prowadzeniem samochodu (73,7%). Skutki te obserwowano u statystycznie większego procentu badanych niż w obu grupach kontrolnych. W zasadniczej fazie badania stwierdzono, że zaburzenia widzenia występują częściej wśród osób narażonych na stężenia $\geq 10 \text{ mg/m}^3$ niż na stężenia mniejsze; różnica ta była jednak nieznamienna statystycznie. Poza tym nie stwierdzono różnic w ostrości wzroku ani w grubości rogówki między osobami w poszczególnych grupach; nie było też wzrostu grubości rogówki u osób narażonych po zmianie roboczej. Pomimo małych stężeń TEA i braku obrzęku rogówki pracownicy zgłaszali jednak zaburzenia widzenia. Autorzy dokumentacji sugerują, że możliwym wytłumaczeniem tego faktu jest zaburzenie funkcji mięśni rzęskowych lub, że obrzęk rogówki jest przejściowy i krótkotrwały i stąd niemierzalny po zmianie roboczej (Reilly i in. 1995).

Jarvinen i Hyvarinen (1997) przeprowadzili badania 41 robotników zatrudnionych przy produkcji rdzeni odlewniczych w trzech odlewniach; średni czas ich pracy na tym stanowisku wynosił 3,7 lat. Przebadano także 82 osoby z grupy kontrolnej. Badania obejmowały wywiad, dotyczący występowania zaburzeń widzenia, oraz badania ostrości widzenia i postrzegania kontrastu przy kontraście pełnym i kontraście zmniejszonym (2,5 i 0,6%); mierzono także stężenie TEA w strefie oddychania i w moczu osób narażonych. Stężenia te wynosiły $0,3 \div 60 \text{ mg/m}^3$ TEA w powietrzu i średnio $35 \text{ mmol TEA/mol kreatyniny}$ ($0,4 \div 171$) w moczu po zakończeniu zmiany. Badania okulistyczne przeprowadzono na początku i pod koniec tygodnia zarówno przed, jak i po zakończeniu zmiany roboczej.

Na podstawie wywiadu stwierdzono, że 78% rdzeniarzy miewa zaburzenia widzenia (6% w grupie kontrolnej); 31% narażonych ma związane z tym trudności w pracy i w prowadzeniu samochodu. W badaniach ostrości widzenia i postrzegania kontrastu wyniki poranne nie różniły się od tych otrzymanych z grupy kontrolnej; u 49% osób narażonych czułość kontrastowa przy zmniejszonym kontraście zmniejszała się znamienne w czasie zmiany roboczej. W czasie trwania badań u 6 rdzeniarzy wystąpiło zaburzenie widzenia; u 4 z nich stwierdzono zmniejszenie ostrości widzenia przy 2,5% kontraście. Zmiany w ostrości widzenia przy 2,5% kontraście także u osób narażonych bez zaburzeń widzenia różniły się istotnie od osób z grupy kontrolnej.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dane, dotyczące dawek i stężeń letalnych trietyloaminy dla zwierząt doświadczalnych, zebrano w tabelach 2 i 3.

Tabela 2.

Wartości dawek letalnych trietyloaminy dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	460	ACGIH (1999a), CHEMINFO (1999), HSDB (1999), RTECS (1999)
Mysz	dootrzewnowo	75 (LDLo)	RTECS (1999)
	dożołądkowo	546	CHEMINFO (1999), HSDB (1999), RTECS (1999)
	dootrzewnowo	405	RTECS (1999)
	dootrzewnowo	183	BASF [cyt. za IUCLID, 1996]
Królik	na skórę	415	ACGIH (1999a), CHEMINFO (1999), HSDB (1999), RTECS (1999)

Tabela 3.

Stężenia letalne trietyloaminy dla zwierząt doświadczalnych ACGIH (1999a), CHEMINFO (1999), HSDB (1999), RTECS (1999)

Gatunek zwierząt	Stężenie				Śmiertelność
	oznaczenie	czas narażenia, h	mg/m ³	ppm	
Mysz	LC ₅₀	2	6000	1452	–
	LC ₅₀	4	4240	1027	–
Szczur	–	4	2065	500	0/6
	LCL ₀	4	4130	1000	1/6
	–	4	8260	2000	6/6

cd. tabeli 3.

Gatunek zwierząt	Stężenie				Śmiertelność
	oznaczenie	czas narażenia, h	mg/m ³	ppm	
Świnka morska	–	4	1032	250	0/6
	LCL ₀	4	4130	1000	2/6
	–	2	8260	2000	4/6
	–	0,5 h	8260	2000	0/6
	–	–	–	–	–

Trietyloamina działa drażniąco na drogi oddechowe. Wartości RD₅₀ wyznaczone w dwóch badaniach na myszach wynoszą 644 mg/m³ (156 ppm), (Gagnaire i in. 1989) oraz 768 mg/m³ (186 ppm), (Nielsen, Yamagiwa 1989).

Trietyloamina działa również drażniąco na oczy. Jedna kropla 1-procentowego roztworu TEA powodowała poważne uszkodzenie oczu królika (ocenione na 9 w 10-stopniowej skali), (Smyth i in. 1951); związane jest to prawdopodobnie z silnie alkalicznym odczynem wodnego roztworu TEA (ACGIH 1999a; HSDB 1999). W innym doświadczeniu, przeprowadzonym na kotach i jednej małpie, wykazano, że 1 ÷ 5-minutowy kontakt oczu z parami TEA powodował – zależne od stężenia – uszkodzenie nabłonka rogówki (Potts i in. 1986). Zmiany te były odwracalne; nabłonek zagoił się w ciągu 4 dni po narażeniu. Ponadto stwierdzono nierównomierne zmniejszenie przezierności rogówki w strefie podnabłonkowej, podobne jak u ludzi.

Trietyloamina działa także drażniąco na skórę. Podanie 0,01 ml nierozcieńczonego TEA na skórę królika wywoływało umiarkowane podrażnienie skóry po 24 h (Smyth i in. 1951). Roztwór TEA 70-procentowy naniesiony na skórę świnki morskiej wywoływał oparzenia, prowadzące do martwicy; utrzymanie kontaktu ze skórą przez 2 h wywołało poważne podrażnienia z rozległą martwicą i głębokimi bliznami (Patty's 1981). Oparzenia chemiczne skóry obserwowano także u myszy i królików (Kustov i in. 1960).

Toksyczność przewlekła

Badania dotyczące narażenia inhalacyjnego na trietyloaminę prowadzono na szczurach i królikach. Wyniki tych badań zebrano w tabeli 4.

Tabela 4.

Obserwowane skutki po inhalacyjnym (podoстрыm i przewlekłym) narażeniu zwierząt doświadczalnych na trietyloaminę

Gatunek (liczebność grup)	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury (dorastające) 50/płeć/grupę	103,4	28 tygodni; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień	brak zmian w porównaniu z grupą kontrolną w parametrach biochemicznych i hematologicznych; brak zmian w EKG i obrazie histopatologicznym głównych narządów wewnętrznych, płuc, tchawicy, przewodów nosowych i oczu	Lynch i in. (1990)
	1022	28 tygodni; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień	nieznamiennie zwiększona masa płuc u samców; brak innych skutków w porównaniu z grupą kontrolną	

cd. tabeli 4.

Gatunek (liczebność grup)	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury 5/płeć/grupę	4139	10 dni; 6 h/dzień	umiarkowane (stopień 3) martwicze zapalenie błony śluzowej jamy nosowej u wszystkich 10 zwierząt; metaplasja płaskonabłonkowa w tchawicy 7 zwierząt; lekkie zapalenie rogówki u 3 zwierząt; 3 zwierzęta padły po 7 dniu – stwierdzono obrzęk okołonaczyniowy w płucach	<i>Virginia...</i> (1987)
Króliki 6/grupę	210	6 tygodni; 7 h/dzień; 5 dni/tydzień	lokalne nacieczenia limfocytarne w płucach; nieznaczne zgrubienie ścian naczyń w płucach; niewielkie zwyrodnienie komórek wątroby; nadżerki i obrzęk rogówki	<i>Brieger, Hodes</i> (1951)
	414	6 tygodni; 7 h/dzień; 5 dni/tydzień	obrzęk płuc; umiarkowane zapalenie okołoskrzelowe; zgrubienie naczyń w płucach zwyrodnienie i martwica komórek wątroby, nerek i mięśnia sercowego	

Badania przeprowadzone przez *Lyncha* i in. w 1990 r. wykonano na dorastających szczurach obu płci. Zwierzęta narażano na TEA o dwóch stężeniach: 103,4 i 1022 mg/m³ przez 28 tygodni. Badania przeprowadzano w 30., 60. i ostatnim dniu narażenia; obejmowały one histopatologię (główne narządy wewnętrzne, płuca, przewody nosowe, tchawica i oczy), biochemię (BUN, ALT, AST, CPK, kreatynina, Hb, RBC) i badanie EKG. Jedyną obserwowaną zmianą była zwiększona masa płuc u samców, zależna od stężenia, lecz nieznamienna. Poza tym nie stwierdzono żadnych skutków związanych z narażeniem na TEA w porównaniu ze zwierzętami grupy kontrolnej. Należy zauważyć, że wyniki tego doświadczenia są sprzeczne z wcześniejszymi wynikami tych samych autorów z badań pokrewnego związku – dietyloaminy. W takim samym układzie doświadczenia obserwowali oni zmiany histopatologiczne w części nosa wysłanej nabłonkiem oddechowym w postaci ropnego zapalenia nosa, rozrostu utkanka limfatycznego i metaplasji płaskonabłonkowej (ACGIH 1999a).

W badaniach przeprowadzonych dla *Virginia Chemicals* (1987) ci sami autorzy narażali szczury na jeszcze większe stężenie TEA, wynoszące 4139 mg/m³ przez 10 dni. U wszystkich zwierząt (10) wystąpiło umiarkowane martwicze zapalenie jamy nosowej. W tchawicy 7 szczurów obserwowano metaplasję płaskonabłonkową – od lekkiej do nasilonej. U 3 zwierząt wystąpiło zapalenie rogówki, które oceniono jako lekkie. W badaniu tym po 7 dniach narażenia padły 3 zwierzęta; autorzy nie podali przyczyn padnięcia, jednak u zwierząt tych stwierdzono obrzęk okołonaczyniowy w płucach.

W badaniu przeprowadzonym przez *Briegera* (*Brieger, Hodes* 1951) narażano króliki przez 6 tygodni na TEA o stężeniach 210 i 414 mg/m³. Po narażeniu na TEA o tych stężeniach wystąpiło podrażnienie płuc i uszkodzenie wątroby; skutki większe wystąpiły po większym narażeniu. W grupie narażonej na TEA o większym stężeniu (414 mg/m³) stwierdzono

ponadto uszkodzenie nerek i zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego. Poza tym TEA wywoływała nadżerki i obrzęk rogówki (po obu stężeniach).

Badano także toksyczność trietyloaminy dla zwierząt po podaniu drogą pokarmową. Dostępne opisy tych doświadczeń są niestety niekompletne.

Szczurom podawano dożołądkowo przez 6 tygodni TEA w dawkach: 5; 15; 30 i 60 mg/kg. Dawki 5 i 15 mg/kg nie powodowały żadnych skutków; dawka 30 mg/kg spowodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała, natomiast po dawce 60 mg/kg obserwowano konwulsje i padnięcia zwierząt (dokładnych danych nie podano). Nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach hematologicznych oraz zmian histopatologicznych poza lokalnymi nadżerkami i podrażnieniem żołądka, spowodowanymi zasadowymi właściwościami TEA (Davison i in. 1965).

Davison i in. (1965) prowadzili także badania trzypokoleniowe (ukierunkowane na badanie rozrodczości) na szczurach, otrzymujących TEA w wodzie do picia o stężeniach: 2; 200 lub 500 mg/dm³ (2; 200 lub 500 ppm). Jedynym obserwowanym skutkiem w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej był 5-procentowy spadek przyrostu masy ciała i zmniejszenie konsumpcji wody w grupie, otrzymującej TEA o stężeniu 500 mg/dm³ (500 ppm).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W teście Ames na szczepach *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 i TA 1537 w ilości: 0; 100; 333; 1000; 3333 i 10000 µg narażanych na trietyloaminę/płytkę z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej TEA nie wykazywała działania mutagennego (Zeiger i in. 1987).

TEA nie wykazywała także aktywności w teście wymiany chromatyd siostrzanych (Sorsa i in. 1988). U szczurów samców narażanych na TEA o stężeniach 1 lub 10 mg/m³ w sposób ciągły przez 3 miesiące wystąpiło istotne zwiększenie częstości występowania komórek aneuploidalnych w szpiku po 30 dniach narażenia na TEA o stężeniu 1 mg/m³. W badaniu tym nie zaobserwowano zahamowania aktywności mitotycznej w szpiku kostnym (Isakova i in. 1965).

Działanie rakotwórcze

Nie ma danych na temat działania rakotwórczego trietyloaminy u ludzi i zwierząt. W NTP nie prowadzono badań nad działaniem rakotwórczym TEA (ACGIH 1999a). W ACGIH zaklasyfikowano ten związek do grupy A4 (związek nieklasyfikowany jako kancerogen dla ludzi).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Dostępne dane, dotyczące działania embriotoksycznego i teratogenne oraz wpływu trietyloaminy na rozrodczość, są bardzo ograniczone. TEA wykazywała działanie fetotoksyczne u królików po dawkach mniejszych (dawek nie podano), niż działających toksycznie na ciężarne samice (Preisler, Fettig 1961).

W trzypokoleniowym badaniu na szczurach trietyloaminę o stężeniach 2 lub 200 mg/dm³ (2 lub 200 ppm) podawano w wodzie do picia. Trzeci miot każdego pokolenia wykorzystywano do tworzenia następnej generacji (nie ma dokładnych danych). W trzecim pokoleniu grup narażanych na 200 mg/dm³ zwiększono dawkę TEA do 500 mg/dm³. Stwierdzono zmniejszenie liczby miotów w drugim pokoleniu. Jednocześnie obserwowano dużą

śmiertelność zwierząt badanych i w grupach kontrolnych na skutek **chronicznych schorzeń** dróg oddechowych niezwiązanych z narażeniem na TEA; stan ten był **prawdopodobnie** odpowiadający za obserwowany skutek. Nie ma dokładnych protokołów badań, **zwłaszcza** dotyczących wad rozwojowych, co zmniejsza wiarygodność wyników tego doświadczenia (Davison i in. 1965).

Embriotoksyczność trietyloaminy badano na trzydniowych zarodkach kurzych. Potencjał embriotoksyczny TEA zdefiniowano jako całkowitą liczbę zmienionych zarodków (zarówno obumarłe, jak i wady rozwojowe) stwierdzoną 14. dnia inkubacji. Dawka ED₅₀ dla ogólnego rezultatu wynosiła 0,90 µmola/jajo; Wartość LD₅₀ dla śmiertelności obserwowanej 14. dnia inkubacji wynosiła 1,6 µmola/jajo, natomiast wartość LD₅₀ dla wczesnych zgonów (zarodki, które obumarły przed 5. dniem inkubacji, w ciągu 2 dni narażenia) wynosiła 1,8 µmola/jajo. U prawie 40% zarodków, które przeżyły 5 dzień inkubacji, stwierdzono dużą liczbę wad rozwojowych. Obejmowały one najczęściej: małe gałki oczne, wady ukształtowania rogówki, grzbietu powiek, przepuklinę mózgową, zmiany grudkowate w skórze głowy, skrócenie szyi i grzbietu, wady skrzydeł oraz obrzęk i pęcherzyki podskórne (Korhonen i in. 1983).

Wydaje się, że na podstawie powyższych danych nie ma wystarczających dowodów działania embriotoksycznego trietyloaminy, natomiast wyniki te powinny sugerować konieczność dalszych badań nad toksycznością rozwojową *in vivo*.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Trimetyloamina wchłania się u ludzi z przewodu pokarmowego po podaniu związku w postaci chlorowodoru oraz drogą inhalacyjną w postaci par z wydajnością bliską 100% (Akesson i in. 1988). Nie ma danych, dotyczących wchłaniania dermalnego tego związku u ludzi. Wartość LD₅₀ wchłaniania TEA przez skórę u królika wynosi 415 mg/kg i jest tego samego rzędu co wartości DL₅₀ po podaniu dożołądkowym u gryzoni (tab. 2).

Po podaniu doustnym i dożylnym TEA i jego głównego metabolitu, tlenku *N*-trietyloaminy (TEAO) 4 ochotnikom, TEA ulegał szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, rozmieszczaniu w ustroju i przemianie w części do TEAO. TEAO ulegał również szybkiemu wchłanianiu i rozmieszczaniu w ustroju. W przewodzie pokarmowym około 19% związku ulegało redukcji do TEA i około 10% dealkilacji do dietyloaminy. Stężenie TEA w soku żołądkowym było 30-krotnie większe niż w osoczu. Okres połowicznego zaniku z osocza krwi wynosił dla TEA i TEAO odpowiednio 3 i 4 h (Akesson i in. 1989).

Metabolizm i wydalanie

Na podstawie badań na ochotnikach wykazano, że trietyloamina ulega przede wszystkim przemianie do tlenku *N*-trietyloaminy, który był następnie wydalany z moczem. Zidentyfikowano także w moczu drugi metabolit – dietyloaminę. Przeważająca część podanej dawki TEA ulega wydalaniu z moczem w postaci niezmienionej (Akesson i in. 1988; 1989; Akesson i in. 1989; Jarvinen, Engstrom 1997).

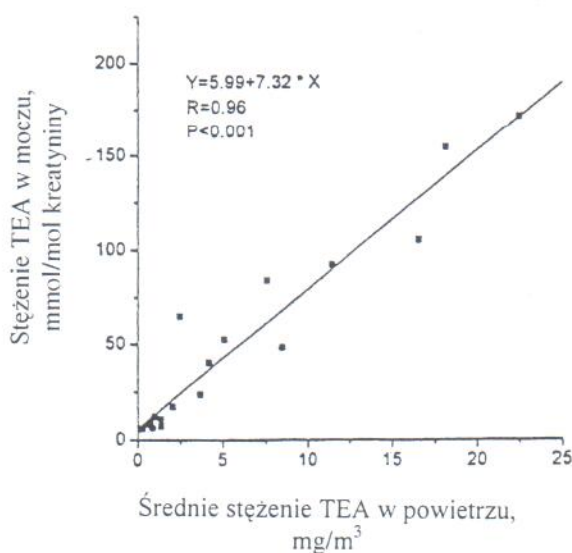
Wydalanie niezmienionego TEA oraz jego metabolitów badano na ochotnikach oraz u osób zawodowo narażonych na TEA.

W doświadczeniu inhalacyjnym przeprowadzonym na 5 ochotnikach dozowano TEA o stężeniach: 10; 20; 35 i 50 mg/m³ przez 4 lub 8 h. Analiza osocza krwi i moczu wykazała, że około 24% TEA uległo biotransformacji do TEAO. Stwierdzono dużą korelację między

średnim stężeniem TEA w powietrzu a stężeniem niezmienionego TEA w próbkach moczu, pobranych w ostatnich dwóch godzinach narażenia. Stężeniu TEA w powietrzu o wysokości 10 mg/m^3 odpowiadało stężenie TEA w moczu równe $40 \text{ mmol TEA/mol kreatyniny}$, przy siedzącym trybie pracy (Akeson i in. 1988).

Podobne badania przeprowadzono u 20 pracowników zatrudnionych w wytwórni pianki poliuretanowej. Od pracowników pobierano próbki moczu (24-godzinna zbiórka moczu), w których oznaczano stężenia TEA i TEAO oraz próbki krwi do oznaczenia stężenia TEA w osoczu. Średnie stężenie TEA w powietrzu w czasie badań mierzone metodą indywidualnych dozymetrów wynosiło około 7 mg/m^3 . Średnio 80% wchłoniętej TEA wydaliło się z moczem, w tym około 27% stanowił główny metabolit – TEAO i około 0,3% – dietyloamina; niezmieniona TEA stanowiła blisko 73%. Wydalanie TEAO było większe u pracowników starszych wiekiem. Półokres wydalania z moczem dla obydwu związków wynosił około 3 h. Wykazano dużą korelację między stężeniem TEA w powietrzu a stężeniem tego związku w osoczu i w moczu. Średniemu stężeniu TEA w powietrzu, wynoszącemu 10 mg/m^3 odpowiada wydalanie z moczem $65 \text{ mmol TEA/mol kreatyniny}$ i stężenie $1,9 \text{ } \mu\text{mol/litr krwi}$ (Akeson i in. 1989).

Przeprowadzono również badania 19 pracowników zatrudnionych w 3 odlewniach. Średnie stężenia TEA zmierzone w strefie oddechowej pracowników wynosiły: 1,3; 4,0 i 13 mg/m^3 (zakres stężeń od 0,3 do 23 mg/m^3). W próbkach moczu pobranych pod koniec pracy stężenie niezmienionej TEA wynosiło od 5,6 do $171 \text{ mmol/mol kreatyniny}$, natomiast stężenia TEAO wynosiły $4 \div 34\%$ (średnio 19%) zsumowanego stężenia TEA i TEAO. Wykazano dużą korelację między średnim stężeniem TEA w powietrzu a stężeniem TEA w moczu ($r = 0,96$; $p < 0,001$) oraz stężeniem sumy TEA i TEAO w moczu ($r = 0,97$; $p < 0,001$). Na rysunku 1. przedstawiono zależność między średnim stężeniem TEA w powietrzu ważonym 8-godzinnym czasem pracy a stężeniem w moczu niezmienionej TEA ($\text{mmol/mol kreatyniny}$). Autorzy niniejszej dokumentacji proponują zastosowanie pomiaru stężenia TEA w moczu jako biologicznego wskaźnika narażenia. Średniemu stężeniu TEA w powietrzu równemu $4,1 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) odpowiada stężenie TEA w moczu równe $36 \text{ mmol/mol kreatyniny}$ (Jarvinen, Engstrom 1997).



Rys. 1. Zależność między stężeniem trietyloaminy (TEA) w moczu i w powietrzu zakładu pracy (Jarvinen, Engstrom 1997)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dokładny mechanizm zaburzenia widzenia przez trietyloaminę nie jest dotychczas znany. Do niedawna przypuszczano, że zaburzenia widzenia są skutkiem miejscowym, związanym z bezpośrednim działaniem TEA na rogówkę; jej silne właściwości alkaliczne i bipolarność wywoływałyby uszkodzenie rogówki. Obrzęk, zgrubienie nabłonka rogówki i podnabłonkowe mikrotorbiele powodowałyby rozproszenie światła i zaburzenia widzenia. Należy jednak podkreślić, że zaburzenia widzenia występują również bez fizykalnie stwierdzanych objawów uszkodzenia rogówki.

Ostatnio wskazuje się na możliwy udział innego mechanizmu, związanego z wchłonięciem TEA do organizmu i sekrecji do łez; wyniki wstępnych badań wskazują, że stężenie TEA we łzach jest o ponad rząd wielkości większe niż w surowicy (Jarvinen i in. 1999).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Szczurom podawano w paszy jednocześnie trietyloaminę w ilości 5 000 mg/kg paszy (5 000 ppm) i azotan sodu w ilości 5 000 mg/kg paszy przez 2 lata w celu sprawdzenia, czy łączne podawanie trietyloaminy i azotanów nie tworzy w organizmie rakotwórczych nitrozamin. Na podstawie otrzymanych wyników nie stwierdzono żadnych efektów toksycznych ani powstawania nowotworów (Schweinsberg, Sander 1972).

Badano także wpływ etanolu na metabolizm i wydalanie TEA u ludzi. Czterech ochotników poddano inhalacji na TEA o stężeniu 20 mg/m^3 przez 8 h – na 15 minut przed narażeniem dostali oni etanol w dawce $0,6 \text{ g/kg}$; dawki podtrzymujące etanolu podawane co godzinę w czasie trwania narażenia wynosiły $0,15 \text{ g/kg}$. Stwierdzono hamujący wpływ etanolu na szybkość utleniania TEA do *N*-tlenku trietyloaminy (TEAO). Wykazano także zmniejszenie stężenia TEA i TEAO w surowicy oraz zmniejszenie klirensu pozanerkowego. Prawdopodobnie etanol hamuje aktywność monooksygenazy flawinowej, metabolizującej TEA. Ponadto etanol zmniejsza pH moczu, co prowadzi do wzrostu wydalania z moczem niezmienionej TEA, powodując jednocześnie zmniejszenie puli TEA podlegającej utlenianiu. Ci sami ochotnicy byli poprzednio narażeni na takie samo stężenie TEA bez etanolu. U 3 z nich wystąpiło wtedy zaburzenie widzenia. Łączne narażenie na TEA i etanol nie spowodowało żadnych zaburzeń widzenia u badanych osób. Etanol zwiększa wydzielanie łez i stąd prawdopodobnie zmniejsza wpływ TEA na rogówkę; alternatywnie etanol zmniejsza postrzeganie u osób narażonych – stężenie etanolu we krwi w pierwszej godzinie po zakończeniu narażenia wynosiło $0,7 \div 1,6$ promila (Akeson, Skerfving 1990).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Z obserwacji ludzi narażonych na trietyloaminę w warunkach przemysłowych wynika, że zaburzenia widzenia, które są głównym skutkiem działania TEA, występują najczęściej po narażeniu na stężenia TEA rzędu 10 mg/m^3 i większe. Zaburzeń widzenia nie obserwowano u pracowników narażonych na TEA o stężeniach 4 do 5 mg/m^3 (Akeson i in. 1986; Reilly i in. 1995).

Dane te są zgodne z wynikami badań przeprowadzonych na ochotnikach w warunkach doświadczalnych (tab. 1). Spośród 27 osób narażonych na TEA o stężeniach 10 mg/m^3 i większych u 16 wystąpiły objawy zaburzenia widzenia (o 2 osobach brak danych), (Akeson

i in. 1985; 1988; 1990; Jarvinen i in. 1999). Po narażeniu na TEA o stężeniu $6,5 \text{ mg/m}^3$ u połowy osób stwierdzano subiektywne zaburzenia widzenia; nie było ich dopiero po narażeniu na TEA o stężeniu, wynoszącym 3 mg/m^3 (Jarvinen i in. 1999)

W wyniku analizy danych autorzy niniejszej dokumentacji przyjęli za wartość NOAEL trietyloaminy stężenie TEA na poziomie 3 mg/m^3 .

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 5. przedstawiono wartości normatywne NDS i NDSCh trietyloaminy.

Tabela 5.

Obowiązujące obecnie wartości NDS i NDSCh trietyloaminy w wybranych państwach (ACGIH 1999b; RTECS 1999)

Państwo/organizacje/ instytucja (rok)	Wartość NDS		Wartość NDSCh	
	mg/m^3	(ppm)	mg/m^3	(ppm)
USA: (1999)				
– ACGIH	4,1 Sk	(1)	12,4	(3)
– OSHA	100	(25)	–	–
Niemcy (1999)	4,2	(1)	V*	
Szwecja (1993)	8	(2)		(10)
Austria (1999)	10	(2,5)	–	–
Holandia (1993)	20 Sk	(5)	40	(10)
Wielka Brytania (1993)	40	(10)	60	(15)
Dania (1999)	40	(10)	–	–
UE** (wg dyrektywy 2000/39 EC)	8,4	2	12,6	3
Polska	brak		brak	

* Wartość chwilowa (10 min) nie może przekraczać 2 MAK, 4 razy w ciągu zmiany roboczej.

** Oznaczenie związku literami Sk.

Z tabeli 5. wynika, że obowiązujące wartości NDS w poszczególnych państwach znacznie różnią się od siebie, nawet o rząd wielkości (od $4,1$ do 100 mg/m^3). Podstawy, na których oparto te wartości, w większości przypadków nie są znane.

ACGIH (1999a) argumentuje swoje uzasadnienie wartości NDS następująco: ostre narażenie na TEA wywołuje poważne podrażnienie oczu i skóry zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi. Ponadto obserwowano oznaki podrażnienia dróg oddechowych u ludzi narażonych na TEA. Pierwszą oznaką niepożądanego działania u ludzi są zmiany w rogówce, wywołujące zaburzenia widzenia. Wystąpienie tych objawów stwierdzano po narażeniu na związek o stężeniach $12 \div 16 \text{ mg/m}^3$ (3 do 4 ppm); brak ich było po narażeniu na TEA o stężeniach $4 \div 5 \text{ mg/m}^3$ ($1 \div 1,25$ ppm), (Akeson i in. 1986). Zalecana wartość NDS (TLV-TWA) na poziomie $4,1 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) powinna zminimalizować potencjalne ryzyko wystąpienia opisanych skutków. Wartość NDSCh (TLV-STEL) równa $12,4 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm) jest zalecana, aby

zminimalizować wystąpienie przejściowych zaburzeń widzenia, które obserwuje się po narażeniu na TEA o większych stężeniach. TLV Committée ponadto uważa, że podane normatywy także zminimalizują ryzyko wystąpienia efektów układowych i chronicznych u ludzi narażonych, jakkolwiek nie prowadzono badań naukowych weryfikujących taką konkluzję.

Nie ma również badań nad wchłanianiem dermalnym TEA u ludzi. Dawka LD₅₀ dla królików po narażeniu dermalnym wynosi 420 mg/kg, dlatego zaleca się oznaczenie tego związku symbolem „skóra”. Dane, oceniające potencjał rakotwórczy TEA, są niewystarczające, w związku z czym przyjęto klasyfikację A4 (co oznacza, że związek nie klasyfikuje się jako związek rakotwórczy dla ludzi). TLV Committée ponadto zabiega o dodatkowe ilościowe dane dotyczące wartości NOEL i wchłaniania dermalnego, które mogłyby być podstawą uściślenia wartości TLV i wyjaśnienia potrzeby oznaczenia „skóra”.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Zaburzenie widzenia jest typowym objawem działania trietyloaminy na ludzi.

Z wyników badań dotyczących oceny narażenia na TEA w przemyśle wynika, że objawy subiektywne i obiektywne zaburzenia widzenia występowały, gdy średnie stężenia TEA w powietrzu przekraczały 10 mg/m³. Na stanowiskach pracy, gdzie średnie stężenia wynosiły 4 i 5 mg/m³ nie notowano objawów zaburzeń widzenia.

Za podstawę ustalenia wartości NDS TEA przyjęto wyniki badań doświadczalnej oceny zaburzeń widzenia po inhalacyjnym narażeniu na TEA wykonanej na 4 ochotnikach przez *Jarvinena* i in. (1999). Narażenie 4-godzinne na TEA o stężeniu 40,6 mg/m³ powodowało u wszystkich badanych subiektywne zaburzenie widzenia, obiektywne osłabienie ostrości widzenia i postrzegania kontrastu oraz zgrubienie, znaczny obrzęk rogówki i powstanie podnabłonkowych mikrotorbieli. Po narażeniu na TEA o stężeniu 6,5 mg/m³ subiektywne zaburzenia widzenia wystąpiły tylko u 2 osób, natomiast w rogówce wystąpiły tylko niewielkie zmiany. Po narażeniu na TEA o stężeniu 3 mg/m³ nie wykryto zmian w rogówce i nie wystąpiły też subiektywne zaburzenia widzenia.

Autorzy niniejszej dokumentacji proponują przyjąć dla trietyloaminy wartość NDS na poziomie 3 mg/m³ jako średnie ważone 8-godzinny czas pracy. Ze względu na działanie drażniące proponują przyjąć wartość NDSch na poziomie 9 mg/m³. Proponują także przyjąć wartość DSB na poziomie 28 mmol niezmienionego TEA w moczu pobranego przed zakończeniem pracy, w przeliczeniu na mol kreatyniny (25 mg TEA/g kreatyniny).

Ze względu na fakt, że TEA u królików wchłania się z dużą wydajnością przez skórę, należy wprowadzić również oznaczenie związku literami Sk.

POTRZEBY BADAWCZE

Istniejące dane wskazują na konieczność badań toksyczności rozwojowej trietyloaminy.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy oraz badanie okulistyczne (ocena aparatu ochronnego i przedniego odcinka gałki ocznej).

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy oraz badanie okulistyczne (ocena aparatu ochronnego i przedniego odcinka gałki ocznej).

Częstotliwość badań okresowych: co 1 ÷ 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy oraz badanie okulistyczne (ocena aparatu ochronnego i przedniego odcinka gałki ocznej).

U w a g a

Lekarz, przeprowadzający badania 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.

Narządy (układy) krytyczne

Narząd wzroku i górne drogi oddechowe.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby aparatu ochronnego i przedniego odcinka gałki ocznej oraz przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania 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

- GIH (1999a). Documentation of the threshold limit values.
- GIH (1999b). Guide to occupational exposure values.
- recht V.N., Stephenson R.L. (1988) Health hazards of tertiary amine catalysts. *Scand. J. Work Environ. Health* 14, 209-219 [cyt. za Jarvinen 1998].
- sson B., Floren I., Skerfving S. (1985) Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. *Brit. J. Ind. Med.* 42, 848-850 [cyt. za IRIS 1993, ACGIH 1999a, Occupational exposure limits 1998].
- sson B., Bengtsson M., Floren I. (1986) Visual disturbances after industrial triethylamine exposure. *Arch. Occup. Environ. Health* 57, 297-302.
- sson B., Skerfving S., Mattiasson L. (1988) Experimental study on the metabolism of triethylamine in man. *Brit. J. Ind. Med.* 45, 262-268.
- sson B. i in. (1989) Metabolism of triethylamine in polyurethane foam manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 16, 255-265.
- sson B., Vinge E., Skerfving S. (1989) Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine-*N*-oxide in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100, 529-538.
- sson B., Skerfving S. (1990) Effects of ethanol ingestion and urinary acidity on the metabolism of triethylamine in man. *Occup. Environ. Health* 62, 89-93.
- ASF AG; Abteilung Toxikologie; Unveroeffentlichte Untersuchung, 5.02.60 [cyt. za IUCLID 1996].
- rieger H., Hodes W.A. (1951) Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 3, 287-291 [cyt. za IRIS 1993, CHEMINFO 1999, ACGIH 1999a, Occupational exposure limits 1998].
- CHEMINFO (1999). Canadian Centre for Occupational Health and Safety.
- Davison R.R., Hood D.W., McMullen B. (1965) Toxicity of triethylamine to albino rats. Prepared for the Office of Saline Water through Texas A&M University [cyt. za IRIS 1993; ACGIH 1999a].
- Gagnaire F. i in. (1989) Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J. Appl. Toxicol.* 9, 301-304 [cyt. za CHEMINFO 1999; ACGIH 1999a].
- Gilles D., Stroman R. (1978) Health hazard evaluation determination, Westinghouse Air Brake Co., HHE 77-71-475, NTIS Pub. [cyt. za ACGIH 1999a].
- Hansen M.K., Larsen M., Cohr K.H. (1987) Waterborne paints. A review of their chemistry and toxicology and the results of determinations made during their use. *Scand. J. Work Environ. Health* 13, 473-485.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (1999).
- IRIS, Integrated Risk Information System (1993).
- Isakova G.K. i in. (1965) Study of the mutagenic action of chemicals in substantiation of hygienic standards. Translated by Literature Research Company.
- IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (1996).
- Jarvinen P., Engstrom K. (1997) Biological monitoring of triethylamine among cold-box core makers in foundries. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70, 424-427.
- Jarvinen P., Hyvarinen L. (1997) Contrast sensitivity measurement in evaluations of visual symptoms caused by exposure to triethylamine. *Occup. Environ. Med.* 54, 483-486.
- Jarvinen P. (1998) Headache and blood pressure among triethylamine - exposed foundry workers. *Occup. Med.* 48, 113-117.

- Jarvinen P. i in. (1999) Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. *Occup. Environ. Med.* 56, 1-5.
- Kominsky J.R., Wilcox T., Lucas C. (1987) Health hazard evaluation, Wellman Dynamics Corporation, Creston, IA. Report No HETA 83-015-1809 [cyt. za ACGIH 1999a].
- Korhonen A., Hemminki K., Vainio H. (1983) Embryotoxicity of sixteen industrial amines to the chicken embryo. *J. Appl. Toxicol.* 3, 112-117.
- Kustov V.V., Denisenko A.A., Shemyakin O.S. (1960) Toxicology of triethylamine. *Farmakol. Toksikol.* 23, 174-177 [cyt. za ACGIH 1999a].
- Lynch D.W. i in. (1990) Subchronic inhalation of triethylamine vapor in Fisher-344 rats: Organ system toxicity. *Toxicol. Ind. Health* 6, 403-414 [cyt. za IRIS 1993; ACGIH 1999a; HSDB 1999].
- Nielsen G.D., Yamagiwa M. (1989) Structure activity relationships of airway irritating aliphatic amines, Receptor mechanisms and predicted industrial exposure limits. *Chem. Biol. Interact.* 71, 233 [cyt. za ACGIH 1999a; HSDB 1999].
- NIOSH (1997) Pocket guide to chemical hazards.
- Occupational exposure limits (1998) Recommendation of the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits for triethylamine. European Commission.
- Patty's Industrial hygiene and toxicology. Ed. 3rd. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, 1981 [cyt. za HSDB 1999].
- Potts A.M. i in. (1986) An unusual type of keratopathy observed in polyurethane workers and its reproduction in experimental animals. *Amer. J. Ind. Med.* 9, 203-213 [cyt. za CHEMINFO 1999; ACGIH 1999a].
- Preisler O., Fettig O. (1961) The effect of cytostatic drugs on the rabbit placenta and corpus luteum. *Arch. Gynaekol.* 194, 346-354 [cyt. za ACGIH 1999a].
- Reilly M.J. i in. (1995) Ocular effects of exposure to triethylamine in the sand core box of a foundry. *Occup. Environ. Med.* 52, 337-343.
- Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dn. 21.08.1997 w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia. DzU załącznik do nr 105, poz. 671.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1999).
- Schmittner H. (1984) Investigation of the cold box and shell mold casting methods from the standpoint of occupational medicine and occupational hygiene. *Giesserei* 71, 895-902.
- Schweinsberg F., Sander J. (1972) Carcinogenic nitrosamines from simple aliphatic tertiary amines and nitrite. Hoppe-Seyler's. *Z. Physiol. Chem.* 353, 1671-1676 [cyt. za ACGIH 1999a].
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S. (1951) Range-finding toxicity data: list IV. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 119-122 [cyt. za CHEMINFO 1999; ACGIH 1999a; HSDB 1999].
- Sorsa M. i in. (1988) Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat. Res.* 204, 465-479 [cyt. za Occupational exposure limits 1998].
- Virginia Chemicals (1987) Pathologic findings in Fisher 344 rats exposed by inhalation to allylamine, ethylamine, diethylamine and triethylamine with cover letter dated 042485 [cyt. za IRIS 1993].
- Warren D.W., Selchan D.F. (1988) An industrial hygiene appraisal of triethylamine and diethylamine exposure limits in the foundry industry. *Am. Hyg. Assoc. J.* 49, 630-634 [cyt. za IRIS 1993; ACGIH 1999a; Occupational exposure limits 1998].
- Zeiger E. i in. (1987) *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mut.* 9, suppl. 9, 1-110 [cyt. za CHEMINFO 1999; ACGIH 1999a].

Triethylamine

Abstract

Triethylamine (TEA) is a strong basic liquid used mainly as a catalyst in the polymerization process and as an emulsifying agent for dyes and pesticides. TEA vapours in high concentrations have an irritating effect on eye mucosa and upper airways. In the form of a solution the compound strongly irritates eyes and, moderately, rabbit skin. In semi-long term investigations, 6-week exposure of rabbits to TEA of 210-414 mg/m³ concentrations results in degenerative changes in the liver, kidneys, myocardium and cornea erosions. No mutagenic activity of the compound is observed in Ames's test and sister chromatids exchange test. There is no data on TEA carcinogenic activity in animals and humans. The compound is well absorbed in the form of vapours in the airways and through skin as a solution. On the basis of epidemiologic studies on subjects occupationally exposed to TEA reversible, temporary blurring of vision manifesting itself by deterioration of visual activity, perception of contrast sensitivity and increase of corneal thickness, corneal oedema as well as formation of subepithelial microcysts were revealed. Blurred vision is a typical symptom of triethylamine effect on humans.

In studies concerning the assessment of industrial exposure to TEA, subjective and objective symptoms of blurred vision were observed when mean TEA concentration in the air exceeded 10 mg/m³. On a work-stand, where mean concentrations were 4 and 5 mg/m³ blurred vision was not recorded.

A TLV was established on the basis of an experimental evaluation of blurred vision after inhalatory exposure to TEA of 4 volunteers performed by Jarvinen et al., in 1999. Four-hour exposure to TEA of 40,6 mg/m³ concentration resulted in all the investigated subjects in subjective blurred vision, objective deterioration of visual activity and contrast perception, cornea thickening, significant corneal oedema as well as formation of subepithelial microcysts. After exposure to TEA of 6,5 mg/m³ concentration, subjective blurred vision was observed only in 2 subjects, whereas changes in cornea were insignificant. TEA concentration of 3 mg/m³ did not cause any changes in cornea or subjective blurred vision. We suggest accepting a TLV for triethylamine on the level of 3 mg/m³ as mean concentration weighted with 8 h worktime. Due to the irritating action we suggest a concentration of 9 mg/m³ as a STEL value. We also suggest accepting a BEI value on the level of 28 mmol of TEA unchanged in urine collected before work completion in conversion to 1 mol of creatinine (25 mg TEA/g creatinine).

Taking into consideration the fact that TEA in rabbits is very well absorbed through skin, the compound should be described with letters Sk.