

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
dr med. MACIEJ STĘPNIK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

N-Etylomorfolina

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 23 mg/m³
NDSCh: 46 mg/m³
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.06.2000
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 11.04.2001

W normalnych warunkach ciśnienia i temperatury *N*-etylomorfolina (*N*-EM) jest bezbarwną cieczą o amoniakalnym zapachu. Jest używana w przemyśle jako katalizator pianek poliuretanowych, a także jako produkt pośredni w produkcji barwników kadziowych, środków farmaceutycznych, emulgatorów i przyspieszaczy do tworzyw gumowych. Wykorzystywana jest również w syntezie organicznej jako rozpuszczalnik dla tłuszczów i olejów oraz regulator pH.

N-Etylomorfolina może wchłaniać się przez nieuszkodzoną skórę, drogą pokarmową i oddechową. Jest związkiem słabo toksycznym u zwierząt po podaniu dożołądkowym i narażeniu inhalacyjnym. Odznacza się działaniem drażniącym na oczy oraz błonę śluzową nosa i tchawicy. Wykazuje działanie mutagenne w testach na *S. typhimurium*. Brak jest danych literaturowych, wskazujących na jej działanie kancerogenne i teratogenne oraz toksyczne działanie na rozrodczość. Według istniejących danych, najważniejszym objawem szkodliwym u ludzi po narażeniu na *N*-etylomorfolinę jest działanie drażniące na oczy (obrzęk rogówki) oraz błonę śluzową nosa i tchawicy. W jednym z badań zaobserwowano, u robotników narażonych na *N*-EM o stężeniach 188 mg/m³ (40 ppm) i większych, obrzęk rogówki. Zmiany te pojawiły się pod koniec zmiany roboczej i ustąpiły w ciągu 3 ÷ 4 h po przerwaniu narażenia.

Opierając się na powyższym doniesieniu, a także przyjmując za wartość LOAEL stężenie *N*-EM równe 188 mg/m³ oraz wartości współczynników, wynikających z: przejścia z wartości LOAEL do wartości NOAEL równego 2, różnic we wrażliwości na działanie drażniące *N*-etylomorfoliny w populacji narażonej równego 2 oraz niekompletności danych równego 2, proponujemy przyjąć wartość NDS *N*-etylomorfoliny obliczoną na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 188 \text{ mg/m}^3 / 8 = 23,5 \text{ mg/m}^3 \approx 23 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość NDS *N*-EM na poziomie 23 mg/m³ powinna chronić narażone osoby przed wystąpieniem ewentualnych

* Wartości normatywne *N*-etylomorfoliny są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

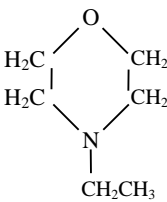
Metodę oznaczania stężenia *N*-etylomorfoliny w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy 2001, nr 4(30).

zmian zapalno-obrzękowych rogówki, jak również przed podrażnieniem układu oddechowego.

Ze względu na drażniące działanie *N*-EM, proponuje się przyjąć wartość NDSCh tego związku, wynoszącą 2-krotną wartość NDS, czyli 46 mg/m³.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (HSDB 1999; RTECS 1995):

– wzór sumaryczny	C6-H13-N-O
– wzór strukturalny	
– nazwa polska	<i>N</i> -etylomorfolina
– nazwa wg CAS	<i>N</i> -ethylmorpholine
– numer CAS	100-74-3
– numer RTECS	QE4025000.

Właściwości fizykochemiczne (HSDB 1999):

– masa cząsteczkowa	115,18
– temperatura topnienia	–62,78 °C
– temperatura wrzenia	138°C w 760 mmHg
– gęstość	0,8996 g/cm ³ w temp. 20 °C
– prężność par	813 Pa (6,1 mmHg w temp. 20 °C)
– gęstość par względna	4,0 (powietrze = 1)
– rozpuszczalność	miesza się w każdym stosunku z wodą, DMSO, etanolem i acetonem; łatwo rozpuszcza się w benzenie i eterze
– zapach	amoniakalny
– temperatura zapłonu	32,22 °C
– temperatura samozapłonu	185 °C
– granice wybuchowości:	– górna: 9,8% objętości powietrza – dolna: 1% objętości powietrza
– współczynnik przeliczeniowy (760 mmHg)	1 ppm ≈ 4,7 mg/m ³ (w temp. 25 °C); 1 mg/m ³ ≈ 0,21 ppm
– próg zapachowy	6,6 mg/m ³ (1,4 ppm)
– synonimy:	4-etylomorfolina, <i>N</i> -etylomorfolina i <i>N</i> -EM.

W normalnych warunkach ciśnienia i temperatury *N*-etylomorfolina występuje jako bezbarwna ciecz o amoniakalnym zapachu.

N-etylomorfolina jest słabą zasadą (pKa = 7,67). Jej kontakt z silnymi kwasami

powoduje energiczne rozpryskiwanie mieszaniny, a kontakt z silnymi utleniaczami może wywołać pożar lub eksplozję. Podczas spalania *N*-EM mogą wydzielać się toksyczne gazy i pary (amoniak, tlenki azotu i tlenek węgla). *N*-EM w postaci ciekłej może rozkładać niektóre tworzywa sztuczne, gumę i pokrycia ochronne (HSDB 1999).

Zastosowanie, narażenie zawodowe

N-Etylomorfolina jest produkowana podczas reakcji morfoliny z siarczanem dietylowym. Używana jest w przemyśle jako katalizator pianek poliuretanowych, a także jako produkt pośredni w produkcji barwników kadziowych, środków farmaceutycznych, emulgatorów i przyspieszaczy do tworzyw gumowych. Wykorzystywana jest również w syntezie organicznej jako rozpuszczalnik dla tłuszczów i olejów oraz regulator pH.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

N-Etylomorfolina odznacza się działaniem drażniącym na oczy oraz błonę śluzową nosa i tchawicy.

Według nieopublikowanych badań 10 ludzi narażanych na *N*-EM o stężeniu 470 mg/m^3 (100 ppm) przez 2,5 min odczuwało podrażnienie oczu, nosa i tchawicy, a także zaburzenia węchowe (Smyth 1964). Uczucie podrażnienia było słabsze po narażeniu 2,5-minutowym na związek o stężeniu 235 mg/m^3 (50 ppm), natomiast znikало po narażeniu na związek o stężeniu 117 mg/m^3 (25 ppm). Obrzęk rogówki obserwowano u robotników narażanych przez kilka godzin na *N*-EM o stężeniu 188 mg/m^3 (40 ppm) i większym. Zmiany te pojawiły się pod koniec zmiany roboczej i ustąpiły w ciągu 3 ÷ 4 h po przerwaniu narażenia (Dernehl 1966).

W innym badaniu robotnicy narażeni na *N*-EM o średnich stężeniach 14 ÷ 19 mg/m^3 (3 ÷ 4 ppm), nieprzekraczających jednak $51,7 \text{ mg/m}^3$ (11 ppm), skarżyli się na subiektywne odczucie ospałości i zamglenie widzenia (Woewicki 1968).

Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat zatruc przewlekłych *N*-etylomorfoliną.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych epidemiologicznych na temat narażenia na *N*-etylomorfolinę.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

N-Etylomorfolina odznacza się niewielką toksycznością ostrą po podaniu dożołądkowym. Jedyne dane o toksyczności inhalacyjnej pochodzą z badań na szczurach. Podczas tych badań

padł 1 szczur, spośród 6 szczurów narażanych przez 4 h na *N*-EM o stężeniu 9400 mg/m³.

Istotne dane, dotyczące toksyczności ostrej *N*-etylomorfoliny u zwierząt, podano w tabeli 1.

Tabela 1.

Toksyczność ostra *N*-etylomorfoliny (ACGIH 1991)

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka LD ₅₀ , mg/kg
Szczur	dożołądkowo	1 780
Mysz	dożołądkowo	1 200

N-EM odznacza się drażniącym działaniem na oczy oraz błony śluzowe układu oddechowego. U królików po podaniu do worka spojówkowego *N*-EM w czystej postaci spowodowała obrzęk rogówki i spleźanie nabłonka spojówki. Uszkodzenie gałki ocznej oceniono na 7 punktów w skali 10-punktowej (*Grant* 1986). *N*-EM może wchłaniać się ze skóry w ilościach, które wywołują objawy toksyczne. Podanie 453 mg na skórę królika powodowało wystąpienie łagodnych objawów toksycznych (NIOSH 1991). Chociaż *N*-EM w klasyfikacji ACGIH oznaczono literą „S”, to na podstawie przeglądu dostępnej literatury nie uzyskano wystarczających danych na temat jej wchłaniania przez skórę.

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności przewlekłej *N*-etylomorfoliny.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego *N*-etylomorfoliny.

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Bezpośredni efekt mutagenny *N*-etylomorfoliny obserwowano na podstawie testów z użyciem *S. typhimurium* szczepów TA1535 i TA100 z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji metabolicznej (*Hedenstedt* i in. 1979).

Działanie na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania na rozrodczość *N*-etylomorfoliny.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat parametrów wchłaniania i rozmieszczenia *N*-etylomorfoliny w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat metabolizmu i wydalania *N*-etylomorfoliny.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego *N*-etylomorfoliny.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego *N*-etylomorfoliny.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych, umożliwiających określenie zależności efektu toksycznego *N*-etylomorfoliny od wielkości narażenia.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości normatywów higienicznych *N*-etylomorfoliny w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 2. W większości państw obowiązują odpowiedniki wartości NDS *N*-EM na poziomie 23 mg/m³. NIOSH ustanowiła wartość REL równą 23 mg/m³ i wartość IDLH równą 9400 mg/m³.

Tabela 2.**Normatywy higieniczne *N*-etylomorfoliny w niektórych państwach**

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość TWA, mg/m ³	Wartość STEL, mg/m ³
USA: – ACGIH – OSHA – NIOSH ^a	24 skin 94 skin 23	
Australia	23 Sk	
Szwecja	23 Sk	46
Wielka Brytania	23	94

^a NIOSH – IDLH = 9400 mg/m³; skin, sk – substancja wchłania się przez skórę.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Według istniejących danych literaturowych, najważniejszym objawem szkodliwym po narażeniu na *N*-etylomorfolinę jest działanie drażniące na oczy (obrzęk rogówki) oraz błonę śluzową nosa i tchawicy.

W jednym z badań, które dokumentuje wyniki w sposób obiektywny, u robotników narażanych przez kilka godzin na *N*-EM o stężeniu 188 mg/m³ (40 ppm) i większym obserwowano obrzęk rogówki. Uszkodzenia te pojawiły się pod koniec zmiany roboczej i ustąpiły w ciągu 3 ÷ 4 h po przerwaniu narażenia.

Opierając się na powyższym doniesieniu, a także po przyjęciu wartości LOAEL = 188 mg/m³ i wartości współczynników (wynikających z: przejścia z wartości LOAEL do wartości NOAEL równego 2; różnic we wrażliwości na działanie drażniące *N*-etylomorfoliny w populacji narażonej równego 2 oraz niekompletności danych równego 2) proponujemy przyjąć wartość NDS *N*-etylomorfoliny obliczoną na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 188 \text{ mg/m}^3 / 8 = 23,5 \text{ mg/m}^3 \approx 23 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość NDS równa 23 mg/m³ powinna chronić narażone osoby przed wystąpieniem ewentualnych zmian zapalno-obrzękowych rogówki, jak również przed podrażnieniem układu oddechowego.

Ze względu na drażniące działanie *N*-EM, proponuje się przyjąć wartość NDSCh dla tego związku, wynoszącą 2-krotną wartość NDS, czyli 46 mg/m³.

Ponieważ nie ma wystarczających danych ilościowych na temat wchłaniania *N*-EM przez skórę, dlatego nie ma podstaw do oznaczenia tego związku literami „Sk”.

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

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. J. Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki; badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, a także spirometria w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki; badanie laryngologiczne w zależności od wskazań oraz spirometria w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki oraz badanie laryngologiczne, a także spirometria.

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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki i rogówka.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe zanikowe i przerostowe zapalenie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe spastyczne zapalenie oskrzeli oraz choroby aparatu ochronnego i przedniego odcinka gałki ocznej.

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 narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Dernehl CU. (1966) Health hazards associated with polyurethane foams. *J. Occup. Med.* 8, 59.

Grant WM. (1986) Toxicology of the eye. 3rd. ed. Springfield, IL. Charles C. Thomas Publisher.

Hedenstedt A. i in. (1979) Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat. Res.* 68, 313-25.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (1999) National Library of Medicine Bethesda, Maryland (CD-ROM Version). Micromedex, Inc., Denver, Colorado.

NIOSH (1991) Registry of toxic effects of chemical substances: n-Ethylmorpholine. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer, Technical Information Branch.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1995).

Smyth H.F. (1964) Personal communication to ACGIH TLV Committee.

Woewicki A. (1968) Personal communication to ACGIH TLV Committee.

ŚLAWOMIR CZERCZAK, MACIEJ STĘPNIK

***N*-ethylmorpholine**

A b s t r a c t

Under normal conditions of pressure and temperature *N*-ethylmorpholine (*N*-EM) constitutes a colorless liquid with ammonia-like odor.

In industry it is used as urethane foam catalyst, intermediate for dyestuffs, pharmaceuticals, rubber accelerators, emulsifying agents, as well as a pH regulator and a solvent for dyes, resins, oils.

N-EM can be absorbed through unbroken skin, digestive and respiratory tract.

It is relatively poorly toxic after oral and inhalation exposure. Corneal, nasal and tracheal irritation have been reported. A direct mutagenic effect was found with *N*-EM in mutagenicity tests with *Salmonella typhimurium* strains TA1535 and TA100, with and without metabolic activation. There are no scientific data indicating carcinogenic, teratogenic or developmental toxicity of *N*-EM. According to existing data irritation to the eyes (corneal oedema), nose, and throat are the most important adverse effects.

Corneal edema was observed in workers exposed at 188 mg/m³ (40 ppm) and more *N*-EM for several hours. The lesions appeared near the end of the work shift and cleared within 3 to 4 hr after cessation of exposure.

Based on the study and taking into account the following uncertainty factors: 2 for calculation of NOAEL from LOAEL, 2 for differences in susceptibility of individuals, and 2 for incompleteness of data, the TLV value for *N*-ethylmorpholine is proposed as 23 mg/m³ and the STEL value as 46 mg/m³.