

## Aniliini

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	62-53-3
<i>Indeksi No:</i>	612-008-00-7
<i>EINECS No:</i>	200-539-3
<i>Kaava:</i>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>
<i>Synonyymit:</i>	Aminobentseeni bentseeniamiini fenyylimiamiini
<i>Molekyylipaino:</i>	93,13
<i>Sulamispiste:</i>	-6,2 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	184,4 °C (1013 hPa)
<i>Tiheys:</i>	1,0217 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 3,87 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,258 ppm
<i>Leimahduspiste:</i>	76 °C
<i>Höyrynpaine:</i>	0,4 hPa (20 °C)

Aniliini on huoneenlämmössä (20 °C) väritön öljymäinen neste, joka tummenee valon vaikutuksesta. Sillä on aromaattisille aineille tyypillinen haju ja se on polttavan maakuinen. Aniliinin liukoisuus veteen on kohtalainen (35 g/l 20 °C:ssa) ja se liukenee hyvin etanoliin, bentseeniin ja moniin orgaanisiin liuottimiin. (Aitio ym. 1995, EC 2004, SCOEL 2010)

**Luokitus ja merkinnät:**

Varoitusmerkit: T, N

R-lauseet: R: 23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-68-50

CLP:n mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Carc 2, Muta 2, Acute Tox 3, STOT RE 1, Eye Dam 1, Skin Sens 1, Aquatic Acute 1

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H351, H341, H331, H311, H301, H372\*\*, H318, H317, H400

(EY 1272/2008, Annex VI)

## Esiintyminen ja käyttö

Aniliinia käytetään kemian teollisuudessa mm. väriaineiden, lääkkeiden, kumituotteiden, muovin, valokuvauskemikaalien, isosyanaattien ja torjunta-aineiden valmistuksessa. Aniliinille voi altistua sen valmistuksessa, jakelussa ja jatkokäytössä. Altistumista voi tapahtua esim. laboratorioissa, kumin vulkanoinnin yhteydessä, väriaineiden käsittelyssä ja polyuretaanien lämpöhajoamisen johdosta. (EC 2004, SCOEL 2010) Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan aniliinin tai aniliinia sisältävien tuotteiden maahantuonti ja valmistus oli v.2010 yhteensä 0,11 tonnia. Aniliinia sisältäviä tuotteita käytettiin v.2010-2011 vulkanisointiaineena, lääkkeinä tai niiden raaka-aineena, väriaineena tai nimikkeellä muut kemikaalit.

Työterveyslaitoksen julkaiseman ASA-rekisterin mukaan aniliinille ja sen suoloille altistuneita Suomessa v.2009 oli 98 henkilöä (Saalo ym. 2011). Työpaikoilla tehdyissä työilmapitoisuusmittauksissa vuosina 1994-2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,12 mg/m<sup>3</sup> ja mittausten mediaanipitoisuus oli 0,04 mg/m<sup>3</sup>. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 0,3 mg/m<sup>3</sup> (≈0,08 ppm). Mittauksia tehtiin yhteensä 17 kpl viidellä toimialalla (TTL 2012a). Työterveyslaitoksen vuosina 2000-2011 tekemiä työntekijöiden virtsan aniliinin määrittäksiä oli 28 kpl. Tulosten keskiarvo oli 2,1 µmol/l ja mediaani 0,03 µmol/l. Korkein mitattu pitoisuus oli 36,3 µmol/l. Altistumattomien viiteraja (2011) on 0,05 µmol. (TTL 2012b)

## Aineenvaihdunta

Aniliini imeytyy hyvin elimistöön sekä hengitysteitse että ihon ja suun kautta saatuna. Ihmisiä altistettaessa ilman aniliinipitoisuudelle 5-50 mg/m<sup>3</sup> todettiin, että 90 % aniliinista imeytyi hengitysteitse ja alle 0,25 % poistui uloshengitysilman mukana. Tutkimusten mukaan aniliinihöyryä saattaa imeytyä elimistöön ihon kautta yhtä paljon kuin hengitysteitse. Ihoimeytyminen lisääntyy huomattavasti kosteassa ihossa sekä nestemäiselle aniliinille altistuttaessa. Ilman lämpötilan ja suhteellisen kosteuden nousu lisäävät ihoimeytymistä. Aniliinin ilmapitoisuudessa 5-20 mg/m<sup>3</sup> (25 °C, ilman kosteus 35 %) on määritetty hengitysteitse imeytymisen suhde ihoimeytymiseen nähdessä 2,5:1. Nestemäisestä aniliinista 38 % voi imeytyä ihon läpi. Aniliinin imeytymisen elimistöön lisääntyy huonokuntoisesta ihosta (Korinth ym. 2007). Elimistöön on imeytynyt suun kautta annostellusta aniliinista rotilla 89-96 % ja hiirillä 72 %. Aniliinin on todettu koe-eläimissä leviävän eripuolille kehoa mm. veren punasoluihin ja plasmiaan, pernaan, munuaisiin, maksaan, keuhkoihin, sydämeen, aivoihin ja rasvakudokseen. Toistuvasti annosteltuna sen määrän on huomattu vähenevän muista kudoksista ja lisääntyvän pernassa. Aniliinin on havaittu läpäisevän myös istukan. (Baranowska-Dutkiewicz 1982, DFG 1993, 2007, Dutkiewicz ja Piotrowski 1961, EC 2004, Khan ym. 1995, McCarthy ym. 1985, Pauluhn 2005, SCOEL 2010, Wellner ym. 2008)

Aniliinin puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) elimistössä on noin 3,5 tuntia. Täten sen ei katsota kertyvän elimistöön päivittäisessä altistumisessa. Se poistuu pääasiassa aineenvaihduntatuotteinaan virtsan mukana, vain pieni osa imeytyneestä aniliinista poistuu joko virtsassa tai uloshengitysilmassa sellaisenaan, noin 2 % poistuu ulosteen mukana. Aniliinin aineenvaihduntatuotteita on tutkittu monilla eläinlajeilla. Eri metaboliatuotteiden

suhteellinen osuus vaihtelee eri eläinlajeilla, mutta samoja tuotteita syntyy sekä eläimissä että ihmisessä. Keskeinen aineenvaihdunta aniliinin vaarattomaan poistumiseen elimistöstä on sen asetyloituminen N-asetyyli-transferraasientsyymin vaikutuksesta. Syntyvä välituote N-asetyylianiiliini (asetanilidi) hapettuu N-asetyyli-p-aminofenoliksi (parasetamoli), joka erittyy virtsaan N-asetyyli-p-aminofenolin glukuronidina tai sulfaattina. Muut havaitut aineenvaihduntatiet kulkevat aniliinin hydroksylaation kautta sytokromi P450 entsyymien välittämänä. Aromaattisen renkaan hydroksylaatiossa syntyy o-, m- ja p-aminofenoleja, jotka erittyvät virtsaan sellaisinaan tai konjugaatiotuotteina. Aniliinin vähäisen aineenvaihduntatien (N-hydroksylaatio) arvioidaan johtavan haitallisimpien metaboliatuotteiden syntyyn. N-hydroksylaatioreaktiossa syntyy fenyylihydroksyliamiinia, joka hapettuu edelleen nitrosobentseeniksi ja näiden yhdisteiden on todettu pääasiallisesti aiheuttavan methemoglobiinin (metHb) muodostumisen elimistössä (Khan ym. 1998). Aniliinin hemoglobiiniadduktien synty on myös yhdistetty näihin haitallisiin aineenvaihduntatuotteisiin. Geeniperimältään n. 50 % eurooppalaisista omaa matalan N-asetyyli-transferraasientsyymin aktiivisuuden (hitaat asetyloijat). Näillä ihmisillä vaarattomien metaboliatuotteiden syntyminen hidastuu ja haitallisten aineenvaihduntatuotteiden muodostuminen voi lisääntyä. (ACGIH 2004, DFG 1993, 2007, EC 2004, Girolamo ym. 2009, Lewalter ja Korallus 1985, McCarthy ym. 1985, SCOEL 2010)

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

Aniliini on aiheuttanut lukuisia akuutteja myrkytyksiä. Aniliinin myrkyllinen ominaisuus on ensijaisesti methemoglobiinin muodostuminen. Myrkytysten oireina ovat olleet mm. ihon sinistyminen (syanoosi) methemoglobiinin muodostumisen johdosta, anemiaa, hengitysongelmia, päänsärkyä, huimausta, pahoinvointia, oksentelua, voimattomuutta jne. Heinzin kappale -anemiaa voi esiintyä. MetHb:n aikaansaamat oireet ovat ulkoisesti havaittavissa n. 15 % pitoisuudessa. Siedettäväksi metHb-pitoisuuden rajaksi työperäisessä altistumisessa on hyväksytty < 5 % metHb. Normaali metHb-pitoisuus veressä on n. 1 %. Alkoholin nauttiminen voi lisätä aniliinin myrkyllisyyttä jopa 7-20 kertaiseksi ja niiden yhteisvaikutus on aiheuttanut vakavia myrkytyksiä. (Baxter ym. 2010, DFG 1993, 2007, 2009, EC 2004)

Nieltynä 60 ml aniliinia on johtanut kuolemaan neljän päivän kuluttua. Tämä vastaa annosta 876 mg/kg laskettuna kehon painoon 70 kg. Myrkytyksen alkuvaiheessa methemoglobiinin muodostuminen oli runsasta (85 %) ja p-aminofenolia erittyi virtsaan merkittävästi. Patologinen tutkimus osoitti mm. rappeutumia sydänlihaksessa, maksassa, munuaisissa sekä aivojen että keuhkojen turvotusta (EC 2004). Eräässä akuutissa myrkytyksessä henkilöstä mitattiin korkea metHb-pitoisuus (35 %) ja virtsassa sekä plasmassa todettiin merkittävästi asetaniilidia ja parasetamolia (Iwersen-Bergmann ja Schmoldt 2000). Tutkimuksessa, jossa 20 koehenkilölle annettiin kerta-annoksina suun kautta 5-65 mg aniliinia kolmena peräkkäisenä päivänä, merkittävä metHb-pitoisuuden kasvu (2,5 %-yksikköä) havaittiin yli 25 mg annoksella. Annoksen kasvessa MetHb-pitoisuus kasvoi seuraavasti: 35 mg annoksella metHb-pitoisuus kasvoi 3,7 %-yks. (n=5), 45 mg annoksella 7,1 %-yks. (n=5). Korkein metHb-pitoisuus (16 %) todettiin 65 mg annoksella (n=1) (Jenkins ym. 1972). Korkein metHb-pitoisuus mitattiin kaksi tuntia aniliinin annostelun jälkeen ja tunti myöhemmin pitoisuus oli

normaalilla tasolla. (DFG 1993, 2007, SCOEL 2010,)

Aniliinin iho-oireita on tutkittu laajalti. Sen arvioidaan olevan miedosti tai kohtalaisesti herkistymistä aiheuttava. Suurimmassa osassa tapauksista herkistymisen katsotaan liittyvän ryhmäallergia -tyyppiseen ristireaktioon para-substituoitujen aromaattisten amiinien kanssa. Viitteitä herkistävydestä on saatu myös eksemaattista ihotulehdusta potevilla henkilöillä. (DFG 2007, EC 2004, Uter ym. 2007)

Muutamassa aniliinia käyttäneen tehtaan työntekijöitä koskevassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu kohonnut virtsarakon syöpätapausten ilmaantuvuus. Työntekijät altistuivat kuitenkin myös muille kemikaaleille, joten aniliinin vaikutusta syöväen esiintyvyyteen ei voitu osoittaa. (EC 2004, SCOEL 2010)

## Eläinkokeiden havainnot

Altistumistavasta riippumatta aniliinin myrkyllisyys rotilla ilmentyy haitallisina vaikutuksina mm. veren punasoluissa ja koko verenkiertojärjestelmässä, johon liittyen vaikutuksia ilmenee pernassa, luuytimessä, maksassa ja munuaisissa. Merkittäviä havainnoja ovat syanoosi veren metHb-pitoisuuden kasvun johdosta ja punasolujen hajoamisesta johtuva Heinzin kappaleiden synty sekä anemia. Vioittuneet punasolut kerääntyvät pääasiassa pernaan. Hemoglobiinin hajoamisen on huomattu johtavan myös raudan kerääntymiseen mm. pernaan ja käynnistävän hapetus-pelkistysreaktion, jonka seurauksena syntyy haitallisia radikaali-ioneja. Toistuvassa ja pitkäaikaisessa altistumisessa on havaittu pernan koon kasvua mm. solumäärän liikakasvun johdosta sekä sidokudoksen muodostusta ja pernatulehdusta. (Blisard ja Mieyal 1979, DFG 2007, Fan ym. 2011, Pauluhn 2004, SCOEL 2010, Wang ym. 2010)

Rotalla on määritetty neljän tunnin LC<sub>50</sub> -pitoisuus 839 ppm altistettaessa nenän kautta aniliinihöyryn ja aerosolin seokselle. Koko kehon ja hengitystiet kattavassa altistuksessa LC<sub>50</sub> -pitoisuus oli 478 ppm (4 tuntia). Rottia altistettaessa pään alueelta 100 ppm aniliinia 12 tunnin ajan tutkittiin metHb-pitoisuuden muutoksia. MetHb-pitoisuuden on arvioitu olevan noin 10 % kolmen tunnin, 18 % kuuden tunnin ja 23 % 8-12 tunnin altistuksen jälkeen (Kim ja Carlson 1986, SCOEL 2010). Rotille suun kautta annosteltuna on todettu LD<sub>50</sub> -pitoisuudeksi 442-930 mg/kg ja akuutiksi iho-myrkyllisyydeksi rotalle on määritetty 670 mg/kg (DFG 1993, EC 2004, SCOEL 2010).

Ärsytystesteissä aniliini on aiheuttanut kanin iholla heikkoa punoitusta. Rotan ja kanin iholle annosteltu aniliini (100-900 mg/kg) on 3-5 päivän kuluessa aiheuttanut ihottumaa, joka poistui 2-3 viikon kuluttua. (DFG 2007, SCOEL 2010)

Rottia altistettaessa hengitysteitse 2,4 ppm, 8,4 ppm, 24,9 ppm ja 70,9 ppm:n aniliinipitoisuudelle (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko, 2 viikkoa) syanoosia esiintyi yli 24,9 ppm pitoisuudessa. Veren punasoluvaurioiden ja pernaan kohdistuvien haittojen suhteen todettiin haitattomaksi pitoisuudeksi (NOAEC) 8,4 ppm, mutta viitteitä verisolutuotannon muutoksesta havaittiin tässäkin pitoisuudessa. Matalimmassa altistuspitoisuudessa (2,4 ppm) ei havaittu muutoksia. (Pauluhn 2004)

Toisessa tutkimuksessa rottia altistettiin pään alueelta 17, 45 ja 87 ppm:n pitoisuudelle aniliinihöyryä (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko, 2 viikkoa). Kokeessa havaittiin merkittävää metHb-pitoisuuden kasvua ja pernaan kohdistuvia vaikutuksia  $\geq$  45 ppm aniliinipitoisuudessa. Pernan kudospatologisia muutoksia todettiin 17 ppm pitoisuudessa (matalin

haitallinen pitoisuus, LOAEC). (EC 2004, SCOEL 2010)

Ravinnon mukana aniliinin hydrokloridia annettiin rotille viikosta neljään viikkoon kestäneessä tutkimuksessa, jossa aniliinin suhteen laskettuna annokset olivat 0-41 mg/kg/pv. Heinzin kappaleiden ilmaantuvuuden huomattavaa lisääntymistä, merkkejä anemiasta ja pernan kasvua todettiin  $\geq 12$  mg/kg/pv aniliiniannoksella. Patologisissa tutkimuksissa havaittavia muutoksia pernan verisuonistossa todettiin pitoisuudessa 4 mg/kg/pv (LOAEL). (Mellert ym. 2004, SCOEL 2010)

Aniliinin genotoksisuutta on tutkittu laajasti. Suurimmassa osassa tutkimuksia ei ole voitu osoittaa aniliinin aiheuttavan geenimutaatioita. Viitteitä kromosomikatkosten synnystä on havaittu, mutta niitä on todettu lähinnä korkeilla aniliinipitoisuuksilla. Sekä in vitro että in vivo -kokeissa osoitettujen DNA-katkosten ja -adduktien esiintymisen johdosta aniliinin genotoksisuutta ei kuitenkaan voi poissulkea. Aniliinin aineenvaihduntatuotteiden (fenyylihydroksyyliamiini, nitrosobentseeni ja p-aminofenoli) genotoksisuudesta on viitteitä. (Bomhard ja Herboldt 2005, EC 2004, SCOEL 2010)

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa rotille annosteltiin aniliinia ravinnon kera 174 ja 360 mg/kg/pv 103 viikon ajan. Pahanlaatuisten verisuoni- ja sidekudoskasvaimien ilmaantuvuus kasvoi merkittävästi annosta vastaavasti sekä pienemmän että suuremman annoksen saaneilla rotilla. Kasvaimia oli syntynyt pääasiassa pernaan, mutta myös muualle elimistöön. Pernassa todettiin myös muita rakenteellisia/toiminnallisia muutoksia. Hiirillä tehdyssä kokeessa ei havaittu merkittävää kasvainten lisääntymistä kontrolliryhmään verrattuna (NCI 1978). Toisessa tutkimuksessa rotille annettiin ravinnon kera aniliiniannosta 7, 22, ja 72 mg/kg/pv vastaava määrä aniliinihydrokloridia 104 viikon ajan. Suurimman annoksen saaneilla rotilla pernan verisuoni- ja sidekudoskasvaimia sekä muita kasvaintyyppisiä ilmaantui merkittävästi tutkimuksen aikana. Pernassa todettiin myös muita rakenteellisia/toiminnallisia muutoksia lähinnä suurimmalle aniliiniannokselle altistuneilla rotilla (CIIT 1982, EC 2004). Molemmissa edellä mainituissa tutkimuksissa kasvaimia ja muita terveyshaittoja todettiin useammin uroskuin naarasrotissa.

IARCin mukaan on olemassa rajallisesti näyttöä aniliinin karsinogeenisuudesta koe-eläimille, mutta näyttöä ei ole riittävästi karsinogeenisuuden arvioimiseksi ihmisten suhteen (luokka 3) (IARC 1987). SCOEL on luokitellut aniliinin luokkaan C (karsinogeeni terveysperusteisella kynnyspitoisuudella) (SCOEL 2010, Bolt ja Huici-Montagud 2008). Euroopan Unioni on luokitellut aniliinin mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttavaksi (Carc.Cat. 2; H351), mahdollisesti mutageeniseksi (Muta.Cat. 2; H341) ja ihoa herkistäväksi aineeksi (Skin Sens. 1; H317). Lisäksi aniliinia pidetään akuutisti myrkyllisenä (Acute Tox. 3, H331, H311, H301) sekä elimiä vaurioittavana (STOT RE 1, H372) ja vakavaa silmävauriota aiheuttavana (Eye Dam. 1, H318) aineena (EY 2008).

## HTP-arvon perusteet

Aniliinin työilmaraja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen akuutisti aiheuttama veren methemoglobiinin muodostus ja siihen liittyviä muita verenkiertojärjestelmään kohdistuvia haittoja (mm. anemia) sekä eläinkokeissa rotilla todettu syöpäkasvaimien syntyyn johtava vaikutus.

Eläinkokeissa todettu aniliinin matalin haitallinen pitoisuus (LOAEL) 4 mg/kg/pv muunnettuna vastaavaan ilmapitoisuuteen on 28 mg/m<sup>3</sup> (≈ 7 ppm). Ihmisen suun kautta saaman aniliiniannoksen 35 mg/pv on havaittu kohottavan metHb-pitoisuuden korkeintaan tasolle 4,7 %, jota pidetään siedettävänä. Hengitysteitse 2 ppm:n aniliinipitoisuudelle altistuttaessa saadaan kehoon imeytyneeksi aniliiniannokseksi 72 mg/pv, ottaen huomioon 90 % imeytymisen 10 m<sup>3</sup> hengitystilavuudessa 8 tunnin työvuoron aikana. Hengitysteitse altistumisen ohella on huomioitava myös tutkimuksissa todettu aniliinihöyryn merkittävä imeytyminen ihon kautta. Aniliinihöyryn on havaittu imeytyvän elimistöön ihon kautta enimmillään jopa samassa mitassa kuin hengitysteitse. Tällaisessa tilanteessa 2 ppm:n aniliinipitoisuudessa kehoon voi imeytyä 140 mg annos työpäivän aikana. Hyväksyttäväksi katsottua aniliiniannosta 35 mg/pv vastaava aniliinin ilmapitoisuus on täten 0,5 ppm. (SCOEL 2010)

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että aniliinin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi 0,5 ppm. Methemoglobiinin aiheuttamien haittojen estämiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 1 ppm. Kaasumaisessa tai nestemäisessä muodossa olevan aniliinin helpon ihoimeytymisen johdosta esitetään raja-arvon yhteyteen huomautusta "iho".

## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2011	2	7,7	4	15	iho
Ruotsi	2012	1	4	2	8	
Tanska	2012	1	4	2	8	
Englanti	2012	1	4	-	-	
Hollanti						
Saksa (AGS)	2012	2	7,7	4	15,4	
Saksa (DFG)	2012	2	7,7	4	15,4	
EU (SCOEL)	2010	0,5	1,94	1,0	3,87	Skin
Japani	2010	1	3,8	-	-	Skin
USA - ACGIH	2011	2	-	-	-	Skin
USA - NIOSH	2012	1			-	lowest feasible concentration
Ehdotus, Suomi	2014	0,5	1,9	1,0	3,9	iho

## Viitteet

- ACGIH (2011): 2011 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0111CD, Cincinnati, USA.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.) (1995): Kemikaalialtistumisen biomonitorointi: Aniliini. Työterveyslaitos, Helsinki, 47-50.
- Baranowska-Dutkiewicz, B. (1982): Skin absorption of aniline from aqueous solutions in man. *Toxicol Lett* 10(4), 367-372.
- Baxter, P.J., Aw, T-C., Cockcroft, A., Durrington, P., Harrington, J.M. (toim.) 2010: *Hunter's Diseases of Occupations*, Tenth edition, 353-354.
- Blisard, K.S., Mieyal, J.J. (1979): Characterization of the Aniline Hydroxylase Activity of Erythrocytes. *J Biol Chem* 254 (12), 5104-5110.
- Bolt, H.M., Huici-Montagud, A. (2008): Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 82, 61-64.
- Bomhard, E.M., Herbold, B.A. (2005): Genotoxic Activities of Aniline and its Metabolites and Their Relationship to the Carcinogenicity of Aniline in the Spleen of Rats. *Crit Rev Toxicol* 35, 783-835.
- CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1982): 104-Week Chronic Toxicity Study in Rats. Aniline Hydrochloride. Final Report. Research Triangle Park, USA.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1993): The MAK Collection for Occupational Health and Safety; Aniline, MAK Value Documentation, 1993. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6253e0006/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2007): The MAK Collection for Occupational Health and Safety; Aniline, MAK Value Documentation, 2010b.



- <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6253e0026b/pdf>  
 DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009): The MAK Collection for Occupational Health and Safety; Methämoglobin-Bildner, BAT Value Documentation in German language, 2009.
- <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb6253d0015/pdf>  
 Dutkiewicz, T., Piotrowski, J. (1961): Experimental investigations on the quantitative estimation of aniline absorption in man. *Pure Appl Chem* 3, 319-323.
- EC, European Commission (2004): European Union Risk Assessment Report. Aniline, Volume 50, Dortmund, Germany. [http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk\\_assessment/REPORT/anilinereport049.pdf](http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk_assessment/REPORT/anilinereport049.pdf)
- EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.
- Fan, X., Wang, J., Soman, K.V., Ansari, G.A.S., Khan, M.F. (2011): Aniline-induced nitrosative stress in rat spleen: Proteomic identification of nitrated proteins. *Toxicol Appl Pharmacol* 255, 103-112.
- Girolamo, F.D., Campanella, L., Samperi, R., Bachi, A. (2009): Mass spectrometric identification of hemoglobin modifications induced by nitrosobenzene. *Ecotoxicol Environ Safety* 72, 1601-1608.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1987): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42, Supplement 7: Aniline.
- Iwersen-Bergmann, S., Schmoldt, A. (2000): Acute intoxication with aniline: detection of acetaminophen as aniline metabolite. Case report. *Int J Legal Med* 113, 171-174.
- Jenkins, F.P., Robinson, J.A., Gellatly, J.B.M., Salmond, G.W.A. (1972): The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat. *Food Cosmet Toxicol* 10 (5), 671-679.
- Khan, M.F., Kaphalia, B.S., Ansari, A.S. (1995): Erythrocyte-aniline interaction leads to their accumulation and iron deposition in rat spleen. *J Toxicol Environ Health* 44 (4), 415-421.
- Khan, M.F., Green, S.M., Ansari, A.S., Boor, P.J. (1998): Phenylhydroxylamine: Role in Aniline-Associated Splenic Oxidative Stress and Induction of Subendocardial Necrosis. *Toxicol Sci* 42, 64-71.
- Korinth, G., Weiss, T., Penkert, S., Schaller, K.H., Angerer, J., Drexler, H. (2007): Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 64, 366-372.
- Lewalter, J., Korallus, U. (1985): Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 56, 179-196.
- McCarthy, D.J., Waud, W.R., Struck, R.F., Hill, D.L. (1985): Disposition and Metabolism of Aniline in Fischer 344 Rats and C57BL/6 x C3H F<sub>1</sub> Mice. *Cancer Res* 45, 174-180.
- Mellert, W., Deckardt, K., Gembardt, C., Zwirner-Baier, I., Jäckh, R., Ravenzwaay, B. (2004): Aniline: early indicators of toxicity in male rats and their relevance to spleen carcinogenicity. *Hum Exp Toxicol* 23, 379-389.
- NCI, National Cancer Institute (1978): Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. Technical Report Series No. 130. National Institutes of Health, Bethesda, USA.
- Pauluhn, J. (2004): Subacute Inhalation Toxicity of Aniline in Rats: Analysis of Time-Dependence and Concentration-Dependence of Hematotoxic and Splenic Effects. *Toxicol Sci* 81, 198-215.
- Pauluhn, J. (2005): Concentration-dependence of aniline-induced methemoglobinemia



in dogs: A derivation of an acute reference concentration. *Toxicology* 214, 140-150.

- Saalo, A., Soosaar, A., Länsimäki, E., Kauppinen, T. (2011): ASA 2009, Syöpäsairau-  
den vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoi-  
tetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki.  
[http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA\\_2009.pdf](http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2009.pdf)
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2010): Recommen-  
dation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ani-  
line. European Commission
- TTL, Työterveyslaitos (2012a): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työ-  
terveyslaitos, Helsinki.  
[http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten\\_altistumismittausten\\_rekisteri/Sivut/default.aspx](http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx)
- TTL, Työterveyslaitos (2012b): Biologisten altistumismittausten rekisteri, Työterveys-  
laitos, Helsinki.  
[http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten\\_altistumismittausten\\_rekisteri/Sivut/default.aspx](http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx)
- Uter, W., Stropp, G., Schnuch, A., Lessmann, H. (2007): Aniline - A 'Historical' Con-  
tact Allergen? Current Data from the IVDK and Review of the literature. *Ann  
Occup Hyg* 51 (2), 219-226.
- Wang, J., Ma, H., Boor, P.J., Ramanujam, V.M.S., Ansari, G.A.S., Khan, M.F. (2010):  
Up-regulation of heme oxygenase-1 in rat spleen after aniline exposure. *Free  
Rad Biol Med* 48, 513-518.
- Wellner, T., Lüersen, L., Schaller, K.H., Angerer, J., Drexler, H., Korinth, G. (2008):  
Percutaneous absorption of aromatic amines - A contribution for human health  
risk assessment. *Food Chem Toxicol* 46, 1960-1968.