


TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

30.1.2019

## *p*-Toluidiini

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	106-49-0
EINECS No:	203-403-1
Molekyylikaava:	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N
Rakennekaava:	
Synonyymit:	4-aminotolueeni 4-toluidiini 4-metyylianiiliini <i>p</i> -metyylianiiliini
Molekyylipaino:	107,15 g/mol
Sulamispiste:	44 °C
Kiehumispiste:	200 °C
Höyrynpaine:	0,026 kPa (20 °C)
Muuntokerroin:	1 ppm = 4,46 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,224 ppm

*p*-Toluidiini on valkoinen kiinteä aine, jolla on aromaattinen hajua. Aine liukenee niukasti veteen (11 g/l; pH 7), mutta liukenee hyvin alkoholeihin, eettereihin ja laimeisiin happoihin. (SCOEL 2017)

## Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Acute Tox. 3; Skin Sens. 1; Eye Irrit. 2; Carc. 2; Aquatic Acute 1.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H301, H311, H317, H319, H331, H351, H400.

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.

## Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

*p*-Toluidiinia käytetään kemiallisissa synteeseissä, erityisesti väriaineiden valmistuksessa, sekä analyysireagenssina (SCOEL 2017). *p*-Toluidiinia esiintyy myös tupakan savussa. Kemikaalituoterekisteriin (Tukes) ei ole vuoteen 2017 mennessä tehty yhtään ilmoitusta *p*-toluidiinin maahantuonnista tai valmistuksesta Suomessa.

*p*-Toluidiinin REACH-rekisteröinnissä ei ole annettu DNEL- tai DMEL-arvoja (johdettu vaikutukseton altistumistaso/johdettu vähimmäisvaikutustaso) (ECHA 2019).

## Terveysvaikutukset

*p*-Toluidiini imeytyy helposti ruuansulatuskanavasta. *o*-Toluidiinia koskevien tietojen perusteella *p*-toluidiini imeytyy elimistöön myös hengitysteitse ja ihon kautta (SCOEL 2017). *p*-Toluidiinin aineenvaihduntatuotteet (mm. 2-amino-5-metyylifenoli) erittyvät virtsaan.

*p*-Toluidiinin LD50-arvo suun kautta rotalla on 620–794 mg/kg (ECB 2000). Aineen keskeinen toksinen vaikutus on methemoglobiinin muodostuminen ja siitä seuraava kudosten hapensaannin väheneminen (SCOEL 2017). Kokeessa, jossa rotat saivat ravintoon lisättyä *p*-toluidiinia (40–160 mg/kg bw/vrk) 1 ja 3 kuukauden ajan, havaittiin kaikilla annoksilla kohonnut veren methemoglobiinipitoisuus (Jodynis-Liebert ja Benasir 2005).

Tutkimuksessa, jossa koirasrotat (25/ryhmä) saivat ravintoon lisättyä *p*-toluidiinihydrokloridia (n. 75 ja 150 mg/kg bw/vrk) 18 kuukauden ajan, ei havaittu toksisia vaikutuksia tai lisääntyntä kasvainten esiintyvyyttä (Weisburger ym. 1978). Samassa tutkimuksessa hiirillä (25+25/ryhmä; n. 75 ja 150 mg/kg bw/vrk) havaittiin koirilla lisääntynyt kasvainten (adenooma) esiintyvyys maksassa. *o*-Toluidiini oli vastaavassa tutkimuksessa selvästi karsinogeeninen rotille ja hiirille (Weisburger ym. 1978).

*p*-Toluidiinin mutageenisuus- ja genotoksisuuskokeiden tulokset *in vitro* ovat pääasiassa negatiivisia, mutta DNA-vaurioita nisäkässoluissa on raportoitu muutamissa koikeissa (SCOEL 2017). *In vivo* tutkimuksessa rotilla todettiin DNA-juosteiden katkoksia maksa- ja munuaissoluissa (vatsakalvon sisäinen annostus) (Cesarone ym. 1982).

Stadarditestien perusteella *p*-toluidiini on silmiä, mutta ei ihoa, ärsyttävää (ECB 2000). *p*-Toluidiini on eläinkokeiden perusteella ihoa herkistävää (Kleniewska ja Maibach 1980).

### ***p*-Toluidiinin riskinarviointeja**

EU:n tieteellinen työhygieenisääntöjen raja-arvoehdotuksia valmisteleva komitea (SCOEL) on esittänyt *p*-toluidiinin työhygieeniseksi ohjeraja-arvoksi 1 ppm (4,46 mg/m<sup>3</sup>) kahdeksan tunnin altistumisessa ja 2 ppm (8,92 mg/m<sup>3</sup>) lyhytaikaisessa (15 min) altistumisessa (SCOEL 2017). Ehdotus perustui *p*-toluidiinin aiheuttamaan methemoglobinemiaan ja siinä huomiottiin i) tutkimus, jonka mukaan altistuminen aniliinille pitoisuudessa 2 ppm (6 h) ei merkittävästi nosta methemoglobiinin pitoisuutta veressä (Käfferlein ym. 2014), ii) aniliinin eläinkokeissa todettu noin kaksi kertaa *p*-toluidiinia voimakkaampi methemoglobiinin muodostus (McLean ym. 1969) ja iii) arviointikerroin 4 kattamaan tutkimuksiin liittyviä epävarmuuksia (mm. lajienvälinen ekstrapolointi). Vastaavaan raja-arvoehdotukseen (n. 5 mg/m<sup>3</sup>) päädyttäisiin SCOEL:n mukaan myös rotilla tehdyn 1 ja 3 kuukauden kokeen (Jodynys-Liebert ja Bennisir 2005) perusteella (LOAEL 40 mg/kg bw/vrk).

SCOEL:in ehdottamat arvot vahvistettiin vuonna 2019 työperäisen altistumisen viitearvoiksi (EU 2019).

### **HTP-arvon perusteet**

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että *p*-toluidiinin aiheuttamaa methemoglobinemiaa voidaan ehkäistä asettamalla 8 tunnin HTP-arvoksi 4,5 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) ja 15 minuutin HTP-arvoksi 8,9 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm), jotka vastaavat EU:n indikatiivisia raja-arvoja (EU 2019).

*p*-Toluidiini saattaa imeytyä ehjän ihon läpi (huomautus ”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>	
Tanska		2	9	4	18	
Belgia		2	8,9	-	-	
Espanja		2	8,9	-	-	iho
Irlanti		0,2	0,9	-	-	
Itävalta		0,2	1	0,8	4	
Sveitsi		0,2	-	-	-	
EU (IOELV)	2019	1	4,46	2	8,92	iho
USA (ACGIH)	1984	2	8,8	-	-	iho
<b>Ehdotus, Suomi</b>	<b>2019</b>	<b>1</b>	<b>4,5</b>	<b>2</b>	<b>8,9</b>	<b>iho</b>

(IFA 2019, ACGIH 2018, EU 2019)

\* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).

**Viitteet**

ACGIH (2018). 2018 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).

Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L (1982). Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. Arch Toxicol (Suppl) 5: 355-359.

ECB (2000). International Uniform Chemical Information Database (IUCLID). Edition II EUR 19559 EN. European Chemicals Bureau. European Commission, Brussels.

ECHA (2019). p-Toluidine. Registration dossier. European Chemicals Agency, Helsinki. (viitattu 16.1.2019)

EU (2019) Komission direktiivi 2019/1831/EU työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen viidennen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivin 2000/39/EY muuttamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 279: 31-34.

IFA (2019). p-Toluidine. GESTIS International Limit Values. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin. (viitattu 16.1.2019)

Jodynis-Liebert J, Bennisir HAH (2005). Effect of dietary fat on selected parameters of toxicity following 1- or 3-month exposure of rats to toluidine isomers. Int J Toxicol 24: 365-376.

Kleniewska, Maibach (1980). Allergenicity of aminobenzene compounds: structure-function relationships. Derm Beruf Umwelt 28: 11-13.

Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek EM, Blaszkewicz M, Monsé C, Weiß T, Brüning T (2014). Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. Arch Toxicol 88: 1419-1426.

McLean S, Starmer GA, Thomas J (1969). Methaemoglobin formation by aromatic amines. J Pharm Pharmacol 21: 441-450.

SCOEL (2017). SCOEL/REC/145 4-Aminotoluene (p-Toluidine). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. European Union, Luxembourg.

Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, van Dongen CG, Chu KC (1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol 2: 325-356.