

dr EDYTA RESZKA
prof. dr hab. WOJCIECH WĄSOWICZ
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Morfolina

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 36 mg/m³

NDSCh: 72 mg/m³

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

C – substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21.06.2005

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

Aktualizacja: 2006

Słowa kluczowe: morfolina, skóra, czynnik drażniący, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS), najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh).

Key words: morpholine, skin, irritant, TLV (MAC), STEL.

Morfolina jest bezbarwną, higroskopijną cieczą o zapachu podobnym do amoniaku, która ma wszechstronne zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Jest wykorzystywana do produkcji gumy, jako czynnik antykorozyjny i katalizator, do produkcji wosków i past oraz wybielaczy optycznych, środków farmaceutycznych, związków bakteriobójczych, fungicydów i herbicydów, a także do produkcji żywności.

Morfolina może się wchłaniać do organizmu drogą inhalacyjną, pokarmową oraz przez skórę. Szacuje się, że w Polsce kilkaset pracowników jest potencjalnie narażonych na ten związek.

U ludzi narażenie na morfolinę powoduje zaczerwienienie oczu, ich ból i często nawet poparzenia. Kilkogodzinne narażenie na pary morfoliny o małym stężeniu może powodować zamglony, niebieski bądź szary obraz i obraz halo wokół obserwowanych źródeł światła, tzw. „*glauropsia*”, spowodowany przez przejściowy obrzęk rogówki. Opisywane zaburzenia widzenia znikają po 3 ÷ 6 h po ustaniu narażenia. Przypadkowe spożycie morfoliny powoduje: kaszel, ból brzucha, wymioty, biegunkę, mdłości, wstrząs lub zapaść.

Morfolina jest wydalana z organizmu z moczem niemal w całości w formie niezmetabolizowanej, ale również może ulegać *N*-metylacji, a następnie *N*-oksydacji. W kilku badaniach metabolizmu pochodnych morfoliny u szczurów obserwowano także produkty rozszczepienia pierścienia. W obecności azotanów(III) – wodnego roztworu lub tlenków azotu – morfolina może przekształcać się do *N*-nitrozomorfoliny (NMOR), co stwierdzono w żołądkach szczurów karmionych dietą z zawartością morfoliny i azotanu(III) sodu. *N*-nitrozomorfolina może powstawać w warunkach *in vivo* u ludzi i jest to związek kancerogeny dla myszy, szczurów, chomików i róż-

* Wartości NDS i NDSCh morfoliny są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia morfoliny w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2007 nr 4(54).

nych gatunków ryb, a wg klasyfikacji IARC należy do grupy czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (grupa 2B).

Medialne stężenie letalne (LC_{50}) morfoliny dla myszy zawiera się w zakresie $4900 \div 6900 \text{ mg/m}^3$, a dla szczurów wynosi 7800 mg/m^3 . Natomiast medialna dawka śmiertelna tego związku po podaniu szczurom do żołądka wynosi $1000 \div 1900 \text{ mg/kg}$ masy ciała, po podaniu na skórę królików – około 500 mg/kg masy ciała, po podaniu do jamy otrzewnej szczurów – $100 \div 400 \text{ mg/kg}$, a do jamy otrzewnej myszy – 400 mg/kg masy ciała. Toksyczność ostra morfoliny wiąże się z krwotokami żołądkowo-jelitowymi i biegunką po narażeniu drogą dożołądkową, podrażnieniem spojówek, występowaniem krwotoków z nosa i z pyska oraz z zapaleniem płuc przy narażeniu inhalacyjnym.

Morfolina wykazuje właściwości drażniące na skórę, oczy i układ oddechowy u ludzi i zwierząt laboratoryjnych. Podprzewlekłe narażenie inhalacyjne szczurów na morfolinę o małym stężeniu ($36 \div 90 \text{ mg/m}^3$) nie spowodowało istotnych zmian lub tylko niewielkie podrażnienie wokół nozdrzy i pyska. Natomiast narażenie na działanie morfoliny o dużym stężeniu ($3620 \div 18100 \text{ mg/m}^3$) przez 9 dni spowodowało krwawienie z oczu, nosa i pyska oraz martwicę komórek nabłonkowych nosa. Uszkodzenia błony śluzowej nosa i pyska oraz zapalenie płuc obserwowano także u szczurów narażonych na związek o stężeniu 900 mg/m^3 przez 13 tygodni. Podawanie dożołądkowo morfoliny w dawce 160 mg/kg masy ciała/dzień przez 30 dni spowodowało martwicę wątroby, błony śluzowej nerek i żołądka, natomiast narażenie na morfolinę o stężeniu 800 mg/kg masy ciała – rozległą martwicę wątroby, nerek i żołądka.

W testach wykonanych w warunkach in vitro wykazano, że morfolina jest słabym mutagenem. Nie wykazano kancerogennego działania morfoliny u zwierząt laboratoryjnych. Nie ma danych na temat kancerogennego działania morfoliny u ludzi. W International Agency for Research on Cancer (IARC) uznano, że morfolina jest nieklasyfikowana jako kancerogen u zwierząt i ludzi (grupa 3), natomiast w American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) zaklasyfikowano związek do grupy A4, tj. związek niesklasyfikowany jako kancerogen dla ludzi.

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu morfoliny na rozrodczość.

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) morfoliny w powietrzu środowiska pracy wynosiła dotąd 20 mg/m^3 , a wartość NDSch – 100 mg/m^3 . W piśmiennictwie nie ma danych na temat osób pracujących w warunkach przekroczenia wartości NDS w Polsce. Za podstawę ustalenia wartości NDS i NDSch morfoliny przyjęto wyniki badań przeprowadzonych na szczurach rasy Sprague-Dawley narażonych na morfolinę o stężeniach: $36; 180$ lub 540 mg/m^3 przez 104 tygodnie. Na podstawie wyników badań stężenie 180 mg/m^3 morfoliny przyjęto za wartość LOAEL związku. Wielkość tego stężenia świadczy o drażniącym działaniu morfoliny na oko i błonę śluzową nosa szczurów. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, a także stosując łączny współczynnik niepewności równy 4, wyliczono wartość NDS morfoliny równą 45 mg/m^3 . Ze względu jednak na to, że wartości normatywów higienicznych morfoliny obowiązujące w państwach Unii Europejskiej są mniejsze i wynoszą 36 mg/m^3 OEL i 72 mg/m^3 wartość krótkoterminowa, zaproponowano ustalenie w Polsce takich samych wartości, jakie obowiązują w państwach UE. Ze względu na wchłanianie morfoliny przez skórę i jej właściwości żrące, normatyw ten należy oznaczyć literami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „C” – substancja o działaniu żrącym.

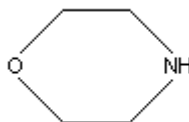
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka morfoliny:

- | | |
|-------------------|--------------------------------------|
| – nazwa polska | morfolina (tetrawodoro-1,4-oksazyna) |
| – wzór sumaryczny | C_4H_9NO |

– wzór strukturalny



– nazwa CAS i IUPAC

morpholine

– numer CAS

110-91-8

– numer WE

203-815-1

– numer indeksowy

613-028-00-9

– synonimy:

diethylene imidoxide, diethylene oximide, diethylenimide oxide, 1-oxa-4-azacyclohexane, tetrahydro-*para*-isoxazine, tetrahydro-1,4 isoxazine, tetrahydro-1,4-oxazine, tetrahydro-(2*H*)-1,4-oxazine, tetrahydro-(4*H*)-1,4-oxazine, tetrahydro-*para*-oxazine, tetrahydro-1,4-oksazyna i tetrahydro-2*H*-1,4-oksazyna.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne morfoliny (IARC 1989):

– masa cząsteczkowa

87,12

– opis substancji

przezroczysta, bezbarwna, higroskopijna, oleista ciecz o zapachu podobnym do amoniaku używana jako rozpuszczalnik; silna zasada, roztwór 0,01-procentowy (w/w) ma pH = 9,4, a roztwór 10-procentowy (w/w) pH = 11,2; związek łatwo palny

– temperatura wrzenia

128,3 °C (ciśn. 757 mmHg)

– temperatura topnienia

-4,7 °C lub -4,9 °C

– temperatura zapłonu

35°C (metoda tygła zamkniętego)

38°C (metoda tygła otwartego)

– prężność par

1,1 kPa (w temp. 20 °C)

– rozpuszczalność

woda, aceton, benzen, tetrachlorek węgla, eter dietylowy, etanol, metanol, n-heptan, glikol propylenowy, eter metylowy, glikoetylenowy, toluen i ksylol

– gęstość

0,994 ÷ 1,007 g/cm³ (w temp. 20 °C)

– współczynnik refrakcji

1,4548 lub 1,4545 (w temp. 20 °C)

– współczynnik podziału

n-oktanol/woda (P): log P_{ow} = -2,55 (pH 7)

– reaktywność

jako zasada (pK_B = 5,64) łatwo reaguje z większością kwasów nieorganicznych i kwaśnych gazów co prowadzi do powstania określonych soli; reakcja wodnego roztworu azotynu z morfoliną lub tlenków azotu (NO_x) z morfoliną powoduje powstanie *N*-nitrozomorfoliny (NMOR); reaguje z czynnikami utleniającymi; reaguje z formaldehydem, tworząc *N*-formylomorfolinę; reaguje z kwasami karboksylowymi, bezwodnikami, chlorkami, estrami, kwasami tłuszczowymi, tworząc mydła; reaguje z siarką i związkami zawierającymi siarkę

- gęstość względna 1,005 lub 1,002 (woda = 1) w temp. 20 °C/4 °C (IARC 1989)
- współczynnik przeliczeniowy (w temp. 25 °C) 1 ppm \approx 3,621 mg/m³ i 1 mg/m³ \approx 0,273 ppm.

Klasyfikacja i znakowanie substancji

Klasyfikacja substancji wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201 poz.1674) – aktu wykonawczego do Ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU nr 11, poz. 84, z późniejszymi zmianami): R10; Xn; R20/21/22; C; R34, co oznacza: Xn – produkt szkodliwy; C – produkt żrący; R10 – produkt łatwo palny; R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; R34 – powoduje oparzenia.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Morfolina nie tworzy się w środowisku naturalnym, a jej obecność w środowisku jest związana ze źródłami antropogenicznymi. Związek jest obecny na rynku pod nazwą „Morfolina” w postaci nierozcieńczonej i jako 40- oraz 88-procentowy roztwór wodny (IPCS 1996). Czystość tego produktu wynosi około 99%, a stwierdzone zanieczyszczenia to: *N*-etylomorfolina, etylenodiamina, 2-metoksyetanol, *N*-hydroksyetylomorfolina, arsen, ołów oraz *N*-nitrozomorfolina (IPCS 1996).

Morfolina może być przechowywana przez długi czas w żelaznych bądź stalowych pojemnikach jedynie wtedy, kiedy nie dopuszcza się do działania wilgoci i ditlenku węgla. Związek jest niestabilny w obecności miedzi, cynku i jego stopów (IPCS 1996).

W latach 1974-1981 produkcja morfoliny w USA wyniosła 11 000 t rocznie. W Europie dane dotyczące produkcji morfoliny są dostępne jedynie dla Niemiec (BASF AG Ludwigshafen). W 1988 r. produkcja tego związku wyniosła 12 000 t. Szacuje się, że globalna produkcja morfoliny wynosi około 25 000 t rocznie (IPCS 1996).

Szacuje się, że około 6000 kg morfoliny w roku ulega emisji do atmosfery podczas jej produkcji. Morfolina ulega łatwo biodegradacji, a z powodu wartości współczynnika podziału *n*-oktanol/woda $\log P_{ow} = -2,55$ w pH = 7, prawdopodobnie nie ulega bioakumulacji (IPCS 1996).

Morfolina jest powszechnie wykorzystywana w różnych gałęziach przemysłu (IPCS 1996), np.:

- do produkcji gumy – pochodne siarkowe morfoliny stosuje się przy wulkanizacji gumy, jej stabilizacji oraz w produkcji opon
- jako czynnik antykorozyjny – morfolina ma prężność par podobną do wody i w związku z tym stosuje się ją w parowych systemach bojlerowych i w innych układach hydraulicznych jako czynnik antykorozyjny (amina neutralizująca kwas węglowy – czynnik korozyjny). Morfolina o małych stężeniach jest wykorzystywana jako ochrona przed korozją w metalowych pojemnikach aerozolowych i zaworach. Pochodne morfoliny wykorzystuje się także jako inhibitory korozji w smarownych olejach mineralnych, olejach turbinowych, w metalowych kontenerach oraz zbiornikach, rurociągach i innych pojemnikach w przemyśle naftowym i paliwowym

– do produkcji wosków i past – sole morfoliny z takimi wielołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi, jak kwas oleinowy i stearynowy mają właściwości zbliżone do wosku i w związku z tym stosuje się je jako czynniki emulgujące w produkcji wosków odpornych na wodę oraz różnych past do czyszczenia samochodów, podłóg, skóry i mebli. Podczas czyszczenia morfolina zostaje uwolniona i paruje w podobnym tempie jak woda, pozostawiając bardzo trwałą i odporną na wodę warstwę. Stężenie morfoliny w woskach i pastach wynosi około 2%

– do produkcji wybielaczy optycznych – morfolina jest stosowana do produkcji detergentów

– jako katalizatory – takie pochodne morfoliny, jak *N*-metylomorfolina i *N*-etylomorfolina są stosowane jako katalizatory przy produkcji pianek poliuretanowych

– do produkcji farmaceutyków – pochodne morfoliny są stosowane jako leki przeciwbólowe, miejscowe leki znieczulające, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze oraz w dentyście

– jako związki bakteriobójcze, fungicydy i herbicydy – takie niektóre pochodne morfoliny, jak sole morfoliny z niektórymi acetylowanymi sulfonamidami mają właściwości antybakteryjne. Wodoronadajdek morfoliny był wykorzystywany przy odkażaniu wody. Fungicydy morfolinowe stosuje się w rolnictwie w ochronie liści przed pleśnią i rdzą. Morfolina jest także używana do produkcji herbicydów

– jako dodatki do przechowywania żywności – przepisy stanowe w USA pozwalają na używanie morfoliny jako bezpośredniego i pośredniego dodatku do przechowywania żywności. Niektóre sole morfoliny z kwasami tłuszczowymi o określonym stężeniu mogą być używane jako składnik powlekający przechowywane warzywa i owoce. Morfolina w pośredni sposób może być wykorzystywana jako inhibitor korozji w pojemnikach stalowych do przechowywania żywności czy przy produkcji materiałów do pakowania żywności. W USA morfolina jest stosowana w systemach bojlerowych o stężeniu do 36 mg/m³ (10 ppm), natomiast zakazane jest jej stosowanie w przypadku, kiedy gorąca para bezpośrednio styka się z żywnością. W Niemczech jest zabronione stosowanie opakowań do żywności, do których produkcji stosowano morfolinę

– do produkcji kosmetyków – w USA morfolina jest stosowana w przemyśle kosmetycznym (dane z 1991 r.) – najczęściej związek ten stosowano w tuszach do rzęs, a także w *eye-linerach*, cieniach do oczu i preparatach do ochrony skóry, a także w farbach do włosów i szamponach. W Niemczech stosowanie morfoliny w przemyśle kosmetycznym jest zabronione od 1985 r., a od 1986 r. w państwach Unii Europejskiej (IPCS 1996).

W Polsce wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 12 czerwca 2002 r. w sprawie ustalenia listy substancji niedozwolonych do stosowania w kosmetykach, listy substancji dozwolonych do stosowania w kosmetykach wyłącznie w ograniczonych ilościach, zakresie i warunkach stosowania, listy barwników, substancji konserwujących i promieniotwórczych dozwolonych do stosowania w kosmetykach oraz znaku graficznego wskazującego na umieszczenie dodatkowych informacji – morfolina i jej sole stanowią substancje, których stosowanie w kosmetykach jest niedozwolone (DzU nr 105, poz. 934).

W USA około 33% wyprodukowanej morfoliny (dane z 1981 r.) wykorzystuje się w przemyśle gumowym i 25% jako inhibitor korozji w parowych systemach bojlerowych (IPCS 1996).

Morfolina o stężeniu 0,3 mg/kg była obecna w tytoniu papierosów, a o stężeniu do 4 mg/kg w tytoniu do żucia i tabace (IPCS 1996).

W 1981 r. w badaniu przeprowadzonym przez NIOSH stwierdzono narażenie na morfolinę w 283 gałęziach przemysłu i produkcji. W USA w 1970 r. 501 283 pracowników było potencjalnie narażonych na ten związek. Natomiast w 1988 r. stwierdzono, że 146 511 pracowników, w tym 44 839 kobiet było potencjalnie narażonych na morfolinę w miejscu pracy (IPCS 1996).

W Stanach Zjednoczonych morfolina jest substancją zaliczaną do GRAS (*generally recognized as safe*) przez FDA i dlatego może być stosowana w przemyśle spożywczym w procesie przetwarzania żywności, a także jako składnik wosków ochronnych do świeżych owoców i warzyw (www.omri.org).

Na podstawie dostępnych danych uważa się, że głównym źródłem narażenia populacji ludzkiej na *N*-nitrozomorfolinę jest żywność, która może zostać zanieczyszczona morfoliną podczas bezpośredniego traktowania owoców i warzyw woskami pochodnymi morfoliny i stosowanymi jako konserwant żywności podczas procesów technologicznych i pakowania żywności. Dane ilościowe na temat zanieczyszczenia żywności morfoliną oraz *N*-nitrozomorfoliną są fragmentaryczne. W paczkowanych produktach mlecznych stwierdzono morfolinę w zakresie stężeń $5 \div 77 \mu\text{g}/\text{kg}$, a *N*-nitrozomorfolinę – $3,3 \mu\text{g}/\text{kg}$. W badanych próbkach żywności (ryby, mięso, zboża i używki) zawartość morfoliny nie przekraczała $1 \text{ mg}/\text{kg}$. Największą wartość ($71,1 \text{ mg}/\text{kg}$) stwierdzono w badanych owocach cytrusowych pochodzących z Japonii (IPCS 1996). W Kanadzie wartość ADI (*acceptable daily intake*) morfoliny to $0,48 \text{ mg}/\text{kg}$ masy ciała na dzień. Na podstawie obliczeń szacuje się, że tworzenie się endogennej *N*-nitrozomorfoliny w organizmie, zarówno u dorosłych, jak i dzieci wynosi odpowiednio 2,2 i $3,6 \text{ ng}/\text{kg}$ masy ciała/dzień. Prawdopodobnie, powstawanie endogennej *N*-nitrozomorfoliny pochodzącej z wosków powlekających jabłka, to około $4,3 \text{ ng}/\text{kg}$ masy ciała/dzień (<http://www.hc-sc.gc.ca>). W Polsce występowanie *N*-nitrozomorfoliny w zakresie stężeń $0,90 \div 6,00 \mu\text{g}/\text{kg}$ stwierdzono w 9 spośród badanych 57 próbach wędlin podrobowych. W wędlinach przechowywanych przez 72 h w temperaturze $4 \div 8 \text{ }^\circ\text{C}$ również stwierdzono występowanie *N*-nitrozomorfoliny (w 2 na 18 badanych prób), (Domańska, Kowalski 2002; 2003).

Narażenie zawodowe na *N*-metylomorfolinę występuje w przemyśle gumowym. Stężenia w powietrzu środowiska pracy wynosiły do $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Wewnątrz samochodów stężenia *N*-metylomorfoliny wynosiły do $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i ulegały one od 4- do 10-krotnemu zmniejszeniu, gdy były włączone systemy wentylacyjne samochodu (IPCS 1996).

N-metylomorfolinę stwierdzono w niektórych produktach kosmetycznych, np. w szamponach i produktach do makijażu, a także w niektórych wyrobach z gumy, np. dziecięcych gryzaczkach i smoczkach do butelek o stężeniu do $3,5 \text{ mg}/\text{kg}$. Natomiast w badanych wyrobach gumowych (balony, smoczki, rękawiczki i prezerwatywy) w Niemczech w 1990 r. nie stwierdzono obecności *N*-nitrozomorfoliny (IPCS 1996).

W Polsce stwierdzono obecność $0,42 \mu\text{g}/\text{m}^3$ *N*-nitrozomorfoliny NMOR w zakładzie wytwarzającym produkty gumowe, w próbach powietrza na stanowiskach wulkanizacji ciągłej (Domański 2000). Szacuje się, że w Polsce kilkaset pracowników jest potencjalnie narażonych na ten związek.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Morfolina w postaci cieczy bądź par jest czynnikiem działającym silnie drażniąco na spojówki i błony śluzowe. Shea (1939) narażał siebie na morfolinę o stężeniu $43\ 000 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($12\ 000 \text{ ppm}$) przez 90 s, co spowodowało podrażnienie nosa i kaszel. Wdychanie morfoliny o tym stężeniu spowodowało silny ból gardła i silne zaczerwienienie błony śluzowej gardła. Natomiast nanieśenie na palce stężonej morfoliny spowodowało pęknięcie obrębka naskórkowego płytek i łożyska paznokci oraz uczucie klucia w palcach. Morfolina rozcieńczona wodą ($< 25\%$) i nanieśiona na skórę spowodowała objawy umiarkowanego podrażnienia skóry (Shea 1939).

Narażenie na morfolinę powoduje zaczerwienienie spojówek, ich ból i często oparzenia (ICSC 2000). Kilkugodzinne narażenie na pary morfoliny o małym stężeniu, podobnie jak w przypadku amin i ich pochodnych może powodować zamglony niebieski bądź szary obraz i obraz halo wokół obserwowanych źródeł światła, tzw. „*glauropsia*”, spowodowany przez przejściowy obrzęk rogówki. Zaburzenia widzenia znikają po 3 ÷ 6 h po zaprzestaniu narażenia (ACGIH 2001; Jones, Kipling 1972). Przypadkowe spożycie morfoliny powoduje kaszel, ból brzucha, wymioty, biegunkę, mdłości, wstrząs lub zapaść (ICSC 2000).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat przewlekłego narażenia na morfolinę u ludzi. W badaniach przeprowadzonych przez Cosmetic Ingredient Review (CIR) w Stanach Zjednoczonych udział wzięło 50 kobiet w każdej z grup, które przez 4 tygodnie stosowały różne rodzaje tuszów do rzęs, odżywek i zmywaczy zawierających morfolinę. Tylko 9 kobiet stosujących tusz do rzęs *charcoal mascara* skarżyło się na pieczenie oczu, które najprawdopodobniej wynikało z niewłaściwego stosowania produktu, który dostawał się do oczu. CIR opublikowało również wyniki badań dotyczących produktów stosowanych w tuszach do rzęs i zawierających 1% morfoliny z wykorzystaniem okluzyjnych testów płatkowych (*occlusive patch tests*). Testy przeprowadzono u 320 kobiet w wieku od 18 do 65 lat. Stwierdzono, że żaden ze stosowanych produktów nie działał jako czynnik pierwotnie drażniący ani alergen kontaktowy (IPCS 1996).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Wartość medialnego stężenia letalnego LC_{50} dla myszy narażonych na morfolinę wynosi 4900 ÷ 6900 mg/m³, a dla szczurów – 7800 mg/m³. Natomiast wartość medialnej dawki letalnej LD_{50} po dożołądkowym podaniu morfoliny szczurom wyniosła 1000 ÷ 1900 mg/kg masy ciała i 900 mg/kg masy ciała dla świnek morskich. Wartość LD_{50} tego związku stwierdzona u nowozelandzkich królików to około 500 mg/kg masy ciała. Natomiast wartość LD_{50} po dootrzewnowym podaniu morfoliny szczurom wahała się w zakresie 100 ÷ 400 mg/kg masy ciała (tab. 1), a po dootrzewnowym podaniu tego związku myszom wynosiła 400 mg/kg masy ciała (IPCS 1996).

Toksyczność ostrą morfoliny charakteryzują krwotoki żołądkowo-jelitowe i biegunka po narażeniu drogą pokarmową, a podrażnienie i krwotok z nosa, pyska, oczu i płuc po narażeniu inhalacyjnym (IPCS 1996).

Tabela 1.**Wartości medialnych stężeń śmiertelnych morfoliny dla zwierząt (IPCS 1996)**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie
Myszy	inhalacyjnie	4900 ÷ 6900 mg/m ³
Szczury		7800 mg/m ³
Szczury	dożołądkowo	1000 ÷ 1900 mg/kg masy ciała
Świnki morskie		900 mg/kg masy ciała
Króliki	na skórę	500 mg/kg masy ciała
Myszy	dootrzewnowo	400 mg/kg masy ciała
Szczury		100 ÷ 400 mg/kg masy ciała

Działanie uczulające i drażniące

Wprowadzenie do worka spojówkowego 0,5 ml 1-procentowego roztworu morfoliny spowodowało ciężkie oparzenie oka królika. Jedna kropla nierozcieńczonej morfoliny zakroplona do oczu królika spowodowała wystąpienie nadżerek w spojówkach w okresie 24 h, a powtórzona po 5 min wywołała owrzodzenie okolic oka i zmętnienie rogówki. Stwierdzono także, że podanie morfoliny w postaci chlorowodoru do oczu królika nie spowodowało żadnych podrażnień. Natomiast podrażnienie oka po zakropleniu 10 ÷ 20% morfoliny uległo zmniejszeniu po neutralizacji kwasem solnym. W badaniu działania drażniącego na skórę królików po nanieśieniu: 2-; 20-; 40 lub 60-procentowego roztworu morfoliny na: 0,5; 24; 48 lub 72 h zaobserwowano, że 2-procentowy roztwór morfoliny spowodował podrażnienie skóry po 72 h, podczas gdy narażenie na roztwory 40- ÷ 60-procentowe spowodowało natychmiastowe zaczerwienienie skóry (IPCS 1996).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.**Skutki podprzewlekłego i przewlekłego działania morfoliny na zwierzęta laboratoryjne**

Gatunek zwierząt (liczba zwierząt, płeć)	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe			
Świnki morskie (20 zwierząt w grupie)	90 mg/kg m.c./dzień; 30 dni 180 mg/kg m.c./dzień; 30 dni 450 mg/kg m.c./dzień; 30 dni	niewielkie uszkodzenia wątroby i nerek martwica wątroby, nerek i żołądka ciężka martwica wątroby, nerek i żołądka	<i>Shea 1939</i>
Szczury (20 zwierząt w grupie)	160 mg/kg m.c./dzień; 30 dni 320 mg/kg m.c./dzień; 30 dni 800 mg/kg m.c./dzień; 30 dni	niewielka martwica wątroby, błony śluzowej nerek i żołądka martwica wątroby, nerek, żołądka utrata masy ciała, letarg, ciężka martwica wątroby, nerek i żołądka	<i>Shea 1939</i>

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt (liczba zwierząt, płeć)	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1 (po 10 samic i samców w grupie)	0,15 i 0,3% MOAS (ok. 70 lub 140 mg morfoliny/kg m.c./dzień); 91 dni 0,6% MOAS (ok. 200 mg morfoliny/kg m.c./dzień); 91 dni 1,25% MOAS (ok. 400 mg morfoliny/kg m.c./dzień); 91 dni 2,5% MOAS (ok. 700 mg morfoliny/kg m.c./dzień); 91 dni	brak istotnych zmian zwiększenie gęstości względnej moczu u samców; wzrost azotu mocznikowego we krwi u samic zwiększenie gęstości względnej moczu i wzrost azotu mocznikowego we krwi spadek przyrostu masy ciała; zwiększenie gęstości względnej moczu i wzrost azotu mocznikowego we krwi; zwiększenie relatywnej masy nerek i obrzęknięcie kanalików proksymalnych nerek	<i>Shibata i in.</i> 1987a
Myszy B6C3F1 (po 50 samic i samców w grupie)	0,25% MOAS (ok. 118 mg morfoliny/kg m.c./dzień); 672 dni 1% MOAS (ok. 471 mg morfoliny/kg m.c./dzień); 672 dni	bez istotnych zmian u samców; spadek przyrostu masy ciała u samic; spadek przyrostu masy ciała u samców; wzrost azotu mocznikowego we krwi; rozrost nabłonka w rozszerzeniu dolnej części przełyku; spadek przyrostu masy ciała u samic	<i>Shibata i in.</i> 1987b
Szczury Sprague-Dawley (7 samic)	500 mg/kg m.c./dzień; 56 dni; p. dożołądkowe	zwierzęta uśmiercono po 270 dniach, umiarkowane stłuszczenie wątroby	IPCS 1996
Narażenie inhalacyjne			
Szczury Sprague-Dawley (po 20 samic i samców w grupie)	90 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 13 tygodni 360 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 13 tygodni 900 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 13 tygodni	bez istotnych zmian wśród 2 na 20 samic martwica pojawiająca się ogniskowo w jamie nosowej uszkodzenia w nosie i pysku; po 7 tygodniach u 8 zwierząt uszkodzenia w przegrodzie nosa, przedniej jamie nosowej i przewodach nosowych; po 13 tygodniach wzrost liczby przypadków i nasilenie zmian; zapalenie płuc	<i>Conaway i in.</i> 1984
Szczury Sprague-Dawley (po 70 samic i samców w grupie)	36 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 104 tygodnie 180 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 104 tygodnie 540 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 104 tygodnie	bez istotnych zmian wzrost liczby przypadków podrażnienia wokół oczu i nosa miejscowa martwica wokół oczu i nozdrzy; zapalenie rogówki	<i>Harbison i in.</i> 1989
Szczury (po 5 samic i samców w grupie)	360 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 9 dni 1810 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 9 dni 3620 i 18100 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 9 dni	czerwone plam wokół nozdrzy i pyska; spadek masy ciała u samic podrażnienie nosa i oczu; spadek masy ciała; spadek wartości stosunku wagowego trzustka/mózg krwawienie z oczu, nosa i pyska	IPCS 1996
Króliki	900 mg/m ³ ; 6 h/dzień; 5 dni/tydzień; 33 dni	wzrost stężenia enzymów hydrolitycznych w makrofagach pęcherzyków płucnych	<i>Tombropoulos i in.</i> 1983
Szczury	1630 mg/m ³ ; 4 h/dzień; 5 dni/tydzień; 30 dni	spadek przybierania masy ciała; wzrost objętości zalegającej (RC) i całkowitej pojemności płuc (TLC)	IPCS 1996
Szczury	7200 mg/m ³ ; 4 h/dzień; 4 dni	wzrost objętości zalegającej (RC) i całkowitej pojemności płuc (TLC)	IPCS 1996

Podanie drogą dożołądkową

Szczury i świnki morskie otrzymywały przez zgłębnik morfolinę w dawkach: 160; 320 i 800 mg/kg lub 90; 180; 450 mg/kg masy ciała przez 30 dni. Uszkodzenie kanalików wydzielniczych nerek, stłuszczenie wątroby oraz martwicę gruczołowego nabłonka żołądka obserwowano po podaniu szczurom morfoliny w dawkach od 320 i 180 mg/kg masy ciała świnkom morskim (Shea 1939). Stłuszczenie wątroby obserwowano także u szczurów, którym podawano morfolinę w dawce 500 mg/kg masy ciała drogą pokarmową przez 56 dni (IPCS 1996). W badaniu 13-tygodniowej toksyczności morfoliny na myszach obu płci szczepu B6C3F1 stosowano morfolinę w postaci soli z kwasem oleinowym (MOAS) o stężeniach: 0; 0,15; 0,3; 0,6; 1,25 lub 2,5% w wodzie pitnej (odpowiednio około: 0; 70; 140; 200; 400 lub 700 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień). Po zastosowaniu kwasu oleinowego o stężeniu 2,5% (około 700 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień) przyrost masy ciała ulegał niewielkiemu zmniejszeniu. Analiza histopatologiczna wykazała także obrzmienie kanalików proksymalnych nerek. Stwierdzono zwiększenie gęstości względnej moczu i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w osoczu u szczurów narażonych na stężenie kwasu oleinowego powyżej 0,6% (około 200 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień), co sugeruje uszkodzenie nerek (Shibata i in. 1987a). Przeliczenia dawki dziennej morfoliny ze stężenia kwasu oleinowego w wodzie do picia dokonano na podstawie wartości referencyjnych (Czerczak i in. 1994).

Myszom (10 samców i 10 samic w grupie) podawano: 0-; 0,25- lub 1-procentowy kwas oleinowy w wodzie pitnej przez 96 tygodni (118 lub 471 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień, odpowiednio), a następnie przez dalszych 8 tygodni podawano wodę bez tego związku. Zaobserwowano spadek masy ciała w grupie (obie płcie) narażonej na 1-procentowy kwas oleinowy (118 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień) i 0,25-procentowy kwas oleinowy (471 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień) w grupie samic. W przypadku samców myszy, którym podawano 1-procentowy kwas oleinowy, zaobserwowano istotnie statystycznie większą liczbę przypadków rozrostu nabłonka w części niegruczołowej żołądka w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (Shibata i in. 1987b). Przeliczenia dawek morfoliny ze stężenia kwasu oleinowego w wodzie do picia dokonano na podstawie zaleceń podanych w pracy Czerczak i in. (1994).

Narażenie inhalacyjne

Szczury 6 h dziennie narażano na morfolinę o stężeniach: 360; 1810; 3620 lub 18100 mg/m³ przez 9 dni. Wszystkie szczury narażone na morfolinę o stężeniach 3620 lub 18100 mg/m³ padły w czasie przeprowadzanego eksperymentu. Po narażeniu na morfolinę o mniejszym stężeniu równym 1810 mg/m³ obserwowano spadek masy ciała zwierząt oraz podrażnienie błony śluzowej nosa i oczu, a także stwierdzono przypadki 2 padnięć zwierząt. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że wartość LOAEL morfoliny wynosi 360 mg/m³ i jest związana z powstawaniem czerwonych plam wokół nozdrzy i pyska u szczurów obu płci oraz ze spadkiem masy ciała u samic (IPCS 1996). U szczurów narażonych na morfolinę o stężeniu 7200 mg/m³ 4 h dziennie przez 4 dni lub 1630 mg/m³ przez 30 dni obserwowano wzrost masy płuc, wzrost objętości zalegającej (RC) i całkowitej pojemności płuc (TLC), (IPCS 1996).

Conaway i in. (1984) narażali grupę 40 szczurów na morfolinę o stężeniach: 0; 90; 360 lub 900 mg/m³ przez 7 i 13 tygodni. U wszystkich narażanych na morfolinę szczurów obserwowano płytkie i gwałtowne oddechy. U zwierząt narażonych na morfolinę o stężeniach 360 lub 900 mg/m³ stwierdzono uszkodzenia przegrody nosa, przedniego i dalszych odcinków nosa i przewodów nosowych. Po 13 tygodniach narażenia na morfolinę o stężeniu

900 mg/m³ stwierdzono wzrost liczby przypadków zwierząt z uszkodzeniem nozdrzy, a także z zapaleniem płuc.

W długoterminowym badaniu szczurów rasy Sprague-Dawley (70 zwierząt każdej płci w grupie) zwierzęta narażano 6 h dziennie na morfolinę o stężeniach: 0; 36; 180 i 540 mg/m³ 5 dni w tygodniu przez 104 tygodnie. W grupach narażonych na morfolinę nie stwierdzono różnic w przeżywalności, przyroście masy ciała, masie narządów oraz w parametrach hematologicznych i biochemicznych w porównaniu z parametrami zwierząt z grupy kontrolnej. Wartość NOAEL morfoliny wynosiła w tym eksperymencie 36 mg/m³. Narażenie na morfolinę o stężeniu 180 mg/m³ spowodowało wzrost liczby przypadków podrażnienia wokół nosa i oczu narażonych zwierząt. Stężenie to przyjęto za wartość LOAEL. Natomiast narażenie na morfolinę o stężeniu 540 mg/m³ spowodowało wzrost liczby przypadków płaskonabłonkowej metaplastji w nabłonku nosa oraz martwicę kości nosowych u narażonych szczurów obu płci (Harbison i in. 1989).

Podanie związku na skórę

Shea stwierdził, stosując pojedynczą lub wielokrotną aplikację morfoliną, że nierozcieńczona morfolina podana na skórę królikom i świnkom morskim powodowała padnięcie wszystkich narażanych zwierząt (Shea 1939). Rozcieńczony związek może również powodować ciężkie martwicze oparzenia i zapalenia skóry oraz padnięcia zwierząt.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutag enne i genotoksyczne

Badania w warunkach in vitro

Wykorzystując test Ames, nie stwierdzono, aby morfolina o stężeniu około 10 mg/płytkę indukowała mutacje genowe w szczepach *Salmonella typhimurium* TA98/100/1535/1537 w obecności aktywacji metabolicznej (frakcja S9) lub przy jej braku (Haworth i in. 1983), podczas gdy morfolina o niezwykle dużym stężeniu (50 mg/płytkę) wykazywała słabą mutagenność w szczepach *Salmonella typhimurium* TA100 i *Escherichia coli* WP2 uvrA (IPCS 1996).

Kiedy testowano morfolinę o zakresie stężeń 0,625 ÷ 1,25 µl/płytkę (około 0,625 ÷ 1,25 mg/płytkę), stwierdzono, że związek ten indukuje niewielki wzrost liczby mutantów tk w mysich komórkach chłoniaka L5178Y (IPCS 1996).

W teście pośredniego gospodarza u myszy nie zaobserwowano indukcji mutacji przez morfolinę w stosowanych szczepach *Salmonella typhimurium* TA1530 i TA1930 (Braun i in. 1977; Edwards i in. 1979).

Badania w warunkach in vivo

U 24 pracowników (8 kobiet i 16 mężczyzn) narażanych przez okres od 3 do 10 lat na morfolinę zbadano częstość aberracji chromosomowych w limfocytach. Narażenie na morfolinę wynosiło 0,54 ÷ 0,93 mg/m³, a największe stężenie chwilowe (*maximum single concentration*) – 0,74 ÷ 2,14 mg/m³. Grupę porównawczą stanowili pracownicy nienarażeni podczas pracy na morfolinę. Aberracje chromosomowe (CA) stwierdzono w 2,08% badanych komórek pochodzących od osób narażonych, w porównaniu z 1,61% komórek od osób z grupy kontrolnej, co wskazuje na brak istotnych różnic CA między dwiema badanymi grupami (Katosova i in. 1991).

Od ciężarnych samic chomików syryjskich, które otrzymały dawkę 500 mg morfoliny/kg masy ciała w 11. lub 12. dniu ciąży, pozyskiwano zarodki do założenia hodowli. W hodowanych komórkach zarodków chomików syryjskich nie stwierdzono aberracji chromosomowych powstawania mikrojąder oraz powstawania mutacji opornych na 8-azaguaninę i oubainę (*Inui i in.* 1979).

Podsumowując, stwierdzono, że jedynie w testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że morfolina jest słabym mutagenem.

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Podanie drogą dożołądkową

W 28-tygodniowym badaniu 40 myszy Swiss (20 samców i 20 samic) poddawano narażeniu na morfolinę drogą dożołądkową w dawce 900 mg/kg masy ciała. Zwierzęta były sekcjonowane po upływie dalszych 12 tygodni od zakończenia narażenia. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania gruczolaków płuc między zwierzętami z grupy narażanej a zwierzętami z grupy kontrolnej (80 zwierząt) – 0,1 przypadków ognisk gruczolaka/mysz vs. i 0,18 przypadków ognisk gruczolaka/mysz (*Greenblatt i in.* 1971).

W wielopokoleniowym badaniu u szczurów rasy Sprague-Dawley zwierzęta były karmione paszą z dodatkiem morfoliny o stężeniach: 5; 50 lub 1000 mg/kg karmy, łącznie z różnymi stężeniami azotanu(III) sodu odpowiednio: 0; 5; 50 lub 1000 mg/kg karmy (0; 0,282; 2,823 lub 56,47 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień). Od dnia zapłodnienia samice były karmione bez podawania morfoliny lub 1000 mg morfoliny/kg karmy (odpowiednio 0 lub 56,47 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień). Przeliczenia dawek stosowanych związków chemicznych z miligrama na kilogram karmy na miligram na kilogram masy ciała na dzień dokonano na podstawie pracy *Czerczak i in.* (1994). Pokolenia F₁ i F₂ były karmione tak samo. Średni czas życia zwierząt narażonych na morfolinę wyniósł 117 tygodni, a zwierząt kontrolnych – 109 tygodni. Stwierdzono wystąpienie 3 przypadków raka wątrobowokomórkowego, 2 przypadki mięsakonaczyniaka krwionośnego płuca i 1 przypadek nowotworu płuca oraz 2 przypadki złośliwych glejaków w grupie 104 szczurów z pokolenia F₁ i F₂ narażonych na morfolinę (*Newberne, Shank* 1973; *Shank, Newberne* 1976). Wyniki badania przedstawiono w tabeli 3.

Sól morfoliny z kwasem oleinowym (MOAS) o stężeniach: 0-; 0,25- lub 1-procentowych w wodzie do picia (118 lub 471 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień, odpowiednio) była podawana myszom obu płci szczepu B6C3F1 przez 96 tygodni. Zwierzęta były uśmiercane po upływie 8 tygodni od zakończenia narażenia na kwas oleinowy. Stwierdzono, że jedynie w grupie samców narażonych na 1-procentowy MOAS (471 mg morfoliny/kg masy ciała/dzień) liczba przypadków rozrostu nabłonka w przedżołądku była istotnie większa w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W badaniu tym nie stwierdzono istotnie większej liczby przypadków zmian nowotworowych i nienowotworowych (*Shibata i in.* 1987b). Przeliczenia dawki dziennej morfoliny ze stężenia kwasu oleinowego dokonano na podstawie wartości referencyjnych (*Czerczak i in.* 1994).

Tabela 3.

Liczba przypadków wystąpienia guzów wątroby i płuc u szczurów narażonych drogą dożołądkową na morfolinę, azotan(III) sodu i N-nitrozomorfolinę (Shank, Newberne 1976)*

Morfolina	Azotan sodu III	N-nitrozomorfolina	Przypadki wystąpienia guzów			
			liczba zwierząt (pokolenie F ₁ +F ₂)	rak wątrobowo-komórkowy	mięsako-naczyniak krwionośny wątroby	mięsako-naczyniak krwionośny płuca
0	0	0	156	0	0	0
0	56,47	0	96	1	0	0
56,47	0	0	104	3	0	2
56,47	56,47	0	159	97	14	23
2,823	56,47	0	117	59	5	6
0,282	56,47	0	154	28	12	8
56,47	2,823	0	109	3	2	1
56,47	0,282	0	172	1	2	1
2,823	2,823	0	152	2	1	1
0,282	0,282	0	125	1	2	2
0	0	0,282	128	58	15	9
0	0	2,823	94	93	21	20

* Przeliczenia dawek stosowanych związków chemicznych z miligrama na kilogram karmy na miligram na kilogram masy ciała na dzień dokonano na podstawie wartości referencyjnych (Czerczak i in. 1994).

Narażenie inhalacyjne

W 2-letnim badaniu inhalacyjnej toksyczności morfoliny szczury rasy Sprague-Dawley (70 zwierząt z każdej płci/na grupę) były narażane 6 h dziennie na morfolinę o stężeniach: 0; 0,036; 0,181 lub 0,543 g/m³ 5 dni w tygodniu przez 104 tygodnie. Po uśmierceniu zwierząt ich tkanki były poddawane szczegółowym badaniom histologicznym, przy czym w przypadku grupy zwierząt narażonej na najmniejsze i średnie stężenie morfoliny badane były oczy i tkanki układu oddechowego. Nie stwierdzono liczby przypadków wystąpienia nowotworów u zwierząt narażonych na morfolinę (Harbison i in. 1989).

Działanie rakotwórcze u ludzi

Nie ma danych na temat kancerogennego działania morfoliny u ludzi. International Agency for Research on Cancer (IARC) zaliczyła związek do grupy 3., tj. czynników nieklasyfikowalnych jako kancerogeny dla zwierząt i ludzi. Natomiast American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) zalicza morfolinę do grupy A4, tj. nieklasyfikowanych jako kancerogen u ludzi (ACGIH 2001).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych na temat działania embriotoksycznego, teratogennego czy wpływu na rozrodczość morfolicy.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie wyników badań na gryzoniach wykazano, że morfolina może być wchłaniana drogą dożołądkową, przez skórę i układ oddechowy. Morfolina dobrze wchłania się przez skórę (wartość $LD_{50} = 500$ mg/kg masy ciała królików).

Rozmieszczenie

W badaniu rozmieszczenia znakowanej C^{14} morfolicy (morfolina-HCl) u samców szczurów rasy Wistar (3 zwierzęta w grupie) podanej drogą dożołądkową (200 mg/kg) oraz dożylną (150 mg/kg) największą radioaktywność zaobserwowano w mięśniach i jelitach (Tanaka i in. 1978). U szczurów uśmierconych po 2 h po dożołądkowym podaniu morfolicy stwierdzono 29% radioaktywności w jelitach, a 26% w mięśniach. Podobnie 2 h po podaniu dożylnym u szczurów stwierdzono 19% radioaktywności w jelitach, a 27% w mięśniach. W doświadczeniu przeprowadzonym na samicach królików nowozelandzkich, które były poddane 5-godzinnej inhalacji przez nos morfoliną o stężeniu 905 mg/m³, zaobserwowano, że największe stężenie (324 mg/l) tego związku, spośród badanych tkanek i płynów ustrojowych, było w moczu i w nerkach (118 mg/kg) bezpośrednio po zakończeniu narażenia. W pozostałych tkankach morfolina występowała o stężeniu poniżej 40 mg/kg (Tombropoulos 1979).

Natomiast wśród badanych samców królików nowozelandzkich, którym podano dożylnie znakowaną C^{14} morfolinę w dawce 435 mg/kg (5 mmol/kg), po 30 min największe stężenia obserwowano w: rdzeniu nerki – 36 mmol/kg, korze nerki – 15,4 mmol/kg, płucach – 5,1 mmol/kg, wątrobie – 4,7 mmol/kg i we krwi – 2,3 mmol/l. Nie stwierdzono, aby morfolina wiązała się z białkami osocza (Van Stee i in. 1981).

Metabolizm

Morfolina jest wydalana z organizmu z moczem niemal w całości w formie niezmetabolizowanej, co stwierdzono u szczurów, myszy, chomików i królików (Griffiths 1968; Tanaka i in. 1978; Van Stee i in. 1981; Sohn i in. 1982). Natomiast w badaniach świnek morskich, którym dootrzewnowo podano znakowaną C^{14} morfolinę (125 mg/kg), 20% badanej radioaktywności stwierdzonej w moczu pochodziło z *N*-metylomorfolino-*N*-tlenku, co sugeruje, że morfolina ulega *N*-metylacji, a następnie *N*-oksydacji (Sohn i in. 1982). W kilku badaniach metabolizmu pochodnych morfolicy u szczurów obserwowano produkty rozszczepienia pierścienia (Tatsumi i in. 1975; Hecht, Young 1981; Kamimura i in. 1987).

W badaniu wykonanym w warunkach *in vitro* stwierdzono także powstawanie *N*-nitrozomorfolicy, wówczas gdy morfolinę dodano do ludzkiej śliny (Tannenbaum i in. 1978). Inkubacja morfolicy w warunkach *in vitro* w ludzkiej ślinie powoduje także powstawanie *N*-cyanomorfolicy (Wishnok, Tannenbaum 1976).

U samców szczurów Sprague-Dowley, którym podano dootrzewnowo morfolinę w dawce 100 μmol/kg oraz argininę (w dawce 400 μmol/kg), stwierdzono, że liposacharyd z *E. coli* (LPS, 1 mg/kg masy ciała) powoduje wzrost syntezy NMOR, w porównaniu z grupą szczurów bez indukcji LPS (Leaf i in. 1991). Furman i Rubenchik (1991) wykazali, że endo-

genna synteza *N*-nitrozomorfoliny w żołądku dorosłych myszy, którym podawano dożołądkowo azotan(III) sodu i dootrzewnowo lub podskórnie morfolinę, uległa zwiększeniu po otrzewnowej aktywacji makrofagów przez dootrzewnowe wstrzyknięcie LPS.

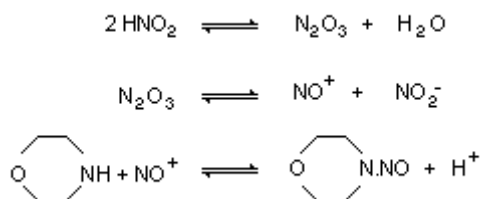
Morfolina jest wydalana niemal w całości z moczem w formie niezmetabolizowanej.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Morfolina jest silną zasadą wykorzystującą działanie żrące lub drażniące na tkanki.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Rozpatrując działanie toksyczne morfoliny na zdrowie człowieka, należy brać pod uwagę pochodną morfoliny *N*-nitrozomorfolinę i jej właściwości kancerogenne. *N*-nitrozomorfolina jest związkami kancerogennymi dla myszy, szczurów, chomików i różnych gatunków ryb i wg klasyfikacji IARC należy do grupy 2B (czynnik przypuszczalnie rakotwórczy). *N*-nitrozomorfolina powstaje na skutek działania wodnych roztworów azotynów na morfolinę lub w reakcji dużych stężeń tlenków azotu (np. N_2O_3 , N_2O_4 i NO_x) z wodnymi roztworami morfoliny, nawet w warunkach środowiskowych. W środowisku wodnym reakcja przebiega w następujący sposób (IPCS 1996):



Wydajność reakcji nitrowania wodnych roztworów morfoliny zależy od wielkości pH. Wzrost pH powoduje spadek wydajności reakcji, do całkowitego zahamowania przy $\text{pH} > 7$. Natomiast nitrowanie morfoliny z udziałem tlenków azotu zachodzi w całym zakresie pH. W badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że oba rodzaje nitrowania są katalizowane przez m.in.: tiocyjaniany, halolidki i nitrofenole. Natomiast do związków, które hamują nitrowanie morfoliny, należą: kwas askorbinowy, mocznik, amidosulfonian amonowy, kwas galloyowy i siarczyn, *L*-cysteina, *DL*-metionina, katechil, 4-hydroksychawikol, α -tokoferol, cysteina, cysteamina, glutation, kwas tioglikolowy, ekstrakt z cebuli, sok z czosnku, glukoza, mannitol, sok z kapusty, sok pomarańczowy, ekstrakt z grzybów shiitake oraz ślina (IPCS 1996).

N-Nitrozomorfolina może powstawać w warunkach *in vivo* u ludzi. Związek ten stwierdzono w wielu tkankach i płynach ustrojowych, np. w ślinie i w soku żołądkowym człowieka. Dodatkowo obserwuje się reakcję nitrowania morfoliny katalizowanej przez bakterie w zainfekowanym przewodzie pokarmowym i drogach moczopłciowych. Obecność *N*-nitrozomorfoliny stwierdzono także w różnych narządach zwierząt laboratoryjnych (Hecht, Morrison 1984; Tannenbaum i in. 1978).

Oceniano mutagenność morfoliny w teście pośredniego gospodarza. W teście tym organizmy wskaźnikowe (*Salmonella typhimurium*) są wstrzykiwane do jamy otrzewnej zwierząt, np. myszy, które są następnie narażane na badany związek podawany w inny sposób. Po

zakończeniu narażenia na testowaną substancję zwierzę jest sekcjonowane, odzyskuje się organizmy wskaźnikowe i oblicza się liczbę mutantów.

Wykonano test pośredniego gospodarza, w którym myszom podawano morfolinę łącznie z azotanem(III) sodu (zakres stężeń morfoliny 4 ÷ 40 mg/kg paszy 120 mg oraz 125 lub 250 mg morfoliny/kg paszy i 125 lub 250 mg azotanu(III) sodu/kg paszy). Następnie wykonywano test z użyciem bakterii *Salmonella typhimurium* TA1530 i TA1950. Ujawniono, że morfolina podawana myszom indukuje mutacje genowe w obu szczepach *Salmonella typhimurium* (Edwards i in. 1979; Braun i in. 1977).

Badano aktywność mutagenną moczu myszy OF1 narażanych na morfolinę podawaną wraz z azotanem(III) sodu w paszy. Stwierdzono wzrost aktywności mutagennej moczu myszy otrzymujących morfolinę w dawce 250 mg/kg m.c. i azotan(III) sodu w dawce 2000 mg/kg m.c. Nie stwierdzono natomiast wzrostu aktywności mutagennej moczu, jeśli azotan(III) sodu podawano w mniejszych dawkach (333 lub 666 mg/kg m.c.) łącznie z morfoliną (Perez i in. 1990).

Sander i Bürkle (1969) karmili grupę 7 samic szczurów rasy Sprague-Dawley 5 g morfoliny razem z 5 g azotanu(III) sodu/kg karmy dziennie przez 12 tygodni. Po 39 tygodniach od zakończenia narażenia u wszystkich zwierząt rozwinęły się gruczolaki wątrobowokomórkowe. U szczurów karmionych albo morfoliną albo azotanem(III) sodu nowotwory nie rozwinęły się (IPCS 1996).

W doświadczeniu przeprowadzonym przez Shanka i Newberne'a w 1976 r. (tab. 3.) ciężarne szczury były narażane na różne stężenia morfoliny, azotanu(III) sodu i *N*-nitrozomorfoliny. Rak wątrobowokomórkowy i naczyniakomięsak krwionośny wątroby i mięsakonaczyniak krwionośny płuca były najczęściej występującymi przypadkami nowotworów obserwowanymi u zwierząt. Nowotwory indukowane morfoliną i azotanem(III) sodu były morfologicznie podobne do tych indukowanych przez *N*-nitrozomorfolinę. Największe stężenia związku (1000 mg/kg karmy; 56,47 mg/kg masy ciała/dzień) morfoliny i azotanu(III) sodu były kancerogenne dla badanych zwierząt. W przypadku gdy stężenie podawanej morfoliny zmniejszono (od 5 do 1000 mg/kg karmy; od 0,282 do 56,47 mg/kg masy ciała/dzień), a stężenie azotanu(III) sodu było duże (1000 mg/kg karmy; 56,47 mg/kg masy ciała/dzień), to wówczas liczba przypadków raka wątrobowokomórkowego ulegała proporcjonalnemu zmniejszeniu. Natomiast wówczas, gdy stężenie morfoliny było duże (1000 mg/kg karmy; 56,47 mg/kg masy ciała/dzień), a zmniejszono stężenie azotanu(III) sodu – obserwowano wyraźne zmniejszenie liczby guzów wątroby. Przeliczenia dawek stosowanych związków chemicznych z miligrama na kilogram karmy na miligram na kilogram masy ciała na dzień dokonano na podstawie wartości referencyjnych podanych w pracy Czerczak i in. (1994).

Samce szczurów rasy MRC (40 zwierząt) były karmione przez 2 lata dietą zawierającą 10 g morfoliny/kg karmy i wodą pitną zawierającą 3 g azotanu(III) sodu/l lub wodą pitną zawierającą 0,15 g NMOR/l. W obu eksperymentach jedna grupa szczurów dostawała dodatkowo askorbinian sodu (22,7 g/kg karmy). Otrzymane wyniki łącznego narażenia na morfolinę i azotan(III) sodu lub narażenia na NMOR były podobne do opisanych wcześniej. W obecności askorbinianu indukcja guzów wątroby spowodowana narażeniem na morfolinę i azotan(III) sodu trwała dłużej (czas indukcji 93 dni, vs. 54 dni), a także obserwowano niewielki spadek liczby przypadków nowotworów (49%, vs. 65%). Jednakże dodanie do diety askorbinianu nie wpłynęło na częstość guzów indukowanych przez *N*-nitrozomorfolinę. Wśród 21 zwierząt (na 39 narażonych na morfolinę, azotan(III) sodu i askorbinian) rozwinęły się dodatkowo guzy w przedzołądku (Mirvish i in. 1976).

N-Nitrozomorfolina jest związkiem kancerogennym dla myszy, szczurów, chomików oraz różnych gatunków ryb i wg klasyfikacji IARC należy do grupy 2B (przypuszczalnie

związek rakotwórczy dla ludzi). Na podstawie wyników badań na chomikach syryjskich stwierdzono, że ten gatunek zwierząt jest bardziej odporny na powstawanie guzów indukowanych przez *N*-nitrozomorfolinę (Shank, Newberne 1976). Związek ten podawany drogą pokarmową powoduje powstawanie łagodnych i złośliwych guzów wątroby, nerek i płuc u myszy, guzów wątroby i naczyń krwionośnych u szczurów i guzów wątroby u chomików. Po wstrzyknięciu podskórnym indukuje guzy górnej części układu pokarmowego i oddechowego u chomików. *N*-Nitrozomorfolina po wstrzyknięciu dożylnym powoduje powstanie guzów wątroby u szczurów, a u ryb – guzów wątroby, kiedy występuje w zbiornikach wodnych (IARC 1978).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Morfolina wykazuje właściwości drażniące na skórę, oczy i układ oddechowy u ludzi i u zwierząt laboratoryjnych. Podprzewlekle narażenie inhalacyjne szczurów na morfolinę o małym stężeniu (36 lub 90 mg/m³) nie spowodowało istotnych zmian lub niewielkie podrażnienie wokół nozdrzy i pyska (Harbison i in. 1989). Natomiast narażenie na morfolinę o dużym stężeniu (3620 lub 18100 mg/m³) powodowało zapalenie płuc (Conaway i in. 1984 – tab. 2). Podawanie drogą dożołądkową morfoliny w dawce 160 mg/kg masy ciała/dzień przez 30 dni spowodowało początek rozwoju martwicy wątroby, nerek i błony śluzowej żołądka, a dawka 800 mg/kg masy ciała spowodowała ciężką martwicę wątroby, nerek i żołądka (Shea 1939).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) ORAZ NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE CHWILOWE (NDSCh) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i NDSCh

Według rozporządzenia ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.) w Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) morfoliny w powietrzu środowiska pracy wynosiła 70 mg/m³, a wartość najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh) – 100 mg/m³. W USA (ACGIH, NIOSH i OSHA) wartość odpowiednika NDS również wynosi 70 mg/m³. Natomiast w Niemczech wartość MAK wynosi 36 mg/m³ (2006).

Wartości NDS i NDSCh morfoliny przyjęte w różnych państwach przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych morfoliny przyjęte w różnych państwach (RTECS 2006; ACGIH 2006; Rozporządzenie ministra zdrowia DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm.; Rozporządzenie ministra zdrowia DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769; Dyrektywa 2006/15/WE)

Państwo, instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Australia	70	–	S

Państwo, instytucja/ cd. tab. organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Belgia	71	–	S
Dania	70	–	S
Finlandia (2005)	36	72	S
Francja (2005)	36	72	S
Niemcy	36	72 I(2)	
Polska	70	100	S
Szwecja (2005)	35	50	S
Holandia	36	72	S
UE (2006/15/WE)	36	72	
Wielka Brytania (2005)	72	109	S
USA:			
– (NIOSH)	70	105	S
– (OSHA)	70	–	S
– (ACGIH 2006)	70	–	S, A4

S – wchłania się przez skórę.

A4 – nieklasyfikowany jako kancerogen u ludzi.

Liczbę pracowników potencjalnie narażonych na morfolinę w Polsce szacuje się na kilkaset.

W dyrektywie Komisji 2006/15/WE, która ustala 2. listę indykatywnych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego, wdrażającą dyrektywę Rady 98/24/WE w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracownika przed ryzykiem związanym z narażeniem na czynniki chemiczne w miejscu pracy, podano dla morfoliny wartość OEL wynoszącą 36 mg/m³ i wartość krótkoterminową – 72 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS i NDSCh

Podstawą ustalenia wartości NDS i NDSCh morfoliny było jej działanie drażniące na oczy, skórę i drogi oddechowe obserwowane u szczurów narażonych podprzewlekle (*Harbisona* i in. 1989). W tym badaniu oceniano toksyczność morfoliny dla szczurów rasy Sprague-Dawley w następstwie inhalacyjnego narażenia trwającego 104 tygodnie (6 h/dzień; 5 dni/tydzień) o stężeniach: 36; 180 lub 540 mg/m³. U zwierząt narażonych na morfolinę o stężeniu 180 mg/m³ stwierdzono podrażnienie śluzówki nosa i spojówek. Stężenie to przyjęto za wartość LOAEL i do wyliczenia wartości NDS zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (szczur jest gatunkiem wrażliwszym niż człowiek na działanie substancji drażniących układ oddechowy)
- $C = 1$, współczynnik związany z przejściem od badań krótkotrwałych do badań przewlekłych
- $D = 2$, współczynnik związany z przejściem od wartości LOAEL do wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikujący.

Wartość NDS morfoliny obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 180 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1) = 45 \text{ mg/m}^3.$$

Morfolina wykazuje właściwości drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe układu oddechowego u ludzi oraz u zwierząt laboratoryjnych i dlatego konieczne jest ustalenie jej wartości NDSCh na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)}, \end{aligned}$$

w którym:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- Sg – standardowe odchylenie średniej geometrycznej w zakresie 1,5 ÷ 2,0
- $\log Sg$ – 0,18 ÷ 0,3.

Wartość NDSCh morfoliny obliczamy po podstawieniu wartości do wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \text{ wartość NDS} \div 2,888 \text{ wartość NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 45 \div 2,888 \cdot 45 \\ \text{NDSCh} &= 83,66 \div 129,96 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Z powyższych wyliczeń wynika, że wartość NDS morfoliny należałoby ustalić na poziomie 45 mg/m³, a wartości NDSCh w zakresie 84 ÷ 130 mg/m³.

Normatywy higieniczne morfoliny w powietrzu środowiska pracy obowiązujące w Unii Europejskiej wynoszą 36 mg/m³ – OEL i 72 mg/m³ – wartość krótkoterminowa, dlatego zaproponowano przyjęcie takich samych normatywów w Polsce. Ze względu na wchłanianie morfoliny przez skórę i jej działanie żrące, należy oznaczyć ten normatyw literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz literą „C” – substancja o działaniu żrącym.

Ponieważ nie stwierdzono liczby przypadków wystąpienia nowotworów u zwierząt narażonych na morfolinę inhalacyjnie przez 104 tygodnie (*Harbison* i in. 1989), dlatego związek zaliczono do grupy A4.

Z powodu możliwości potencjalnego nitrowania morfoliny, monitorowanie stężenia tlenków azotu na stanowiskach pracy ma wystarczające uzasadnienie.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na stan układu oddechowego, skóry i aparatu

tu ochronnego oczu, a także małoobrazkowe zdjęcie RTG klatki piersiowej, badanie spirometryczne i GGTP.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na stan układu oddechowego, skóry i aparatu ochronnego oczu, a także badania specjalistyczne i pracowniane w zależności od wskazań lekarskich.

Częstotliwość badań okresowych: jeżeli wartości stężeń morfoliny na stanowisku pracy utrzymuje się w granicach wartości NDS, to lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną nad pracownikiem ustala częstotliwość badań okresowych według własnego uznania.

Częstotliwość badań okresowych po przekroczeniach wartości NDS: co 3 ÷ 4 lata lub częściej w zależności od wskazań lekarskich.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na stan układu oddechowego, skóry i aparatu ochronnego oczu, a także badania specjalistyczne i pracowniane w zależności od wskazań lekarskich.

Układy (narządy) krytyczne

Układ oddechowy oraz przedni odcinek gałki ocznej przy działaniu miejscowym.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli, dychawica oskrzelowa, stany zapalne aparatu ochronnego oczu, stany zapalne rogówki i tęczówki oraz uszkodzenie wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia decyduje lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę ocenę warunków pracy, okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę rodzaju, stopnia nasilenia i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Morpholine.

ACGIH (2006) Guide to occupational exposure values.

Braun R., Schöneich J., Ziebarth D. (1977) In vivo formation of N-nitroso-compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. Cancer Res. 37, 4572-4579.

Conaway C.C., Coate W.B., Voelker R.W. (1984) Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. Fund. Appl. Toxicol. 4, 465-472.

Czerczak S. i in. (1994) Wprowadzenie zalecanych limitów ekspozycji środowiskowej i zawodowej dla substancji toksycznych o działaniu progowym z zastosowaniem skumulowanych dawek w trakcie ekspozycji. *Med. Pracy* 3, suppl. 2.

Domańska K., Kowalski B. (2002) Effect of different storage conditions on *N*-nitrosamine content in Polish edible offals processed meat products. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 46, 317-324.

Domańska K., Kowalski B. (2003) Occurrence of volatile *N*-nitrosoamines in Polish processed meat products. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 47, 507-514.

Domański W. (2000) Zagrożenie *N*-nitrozoaminami na stanowiskach wulkanizacji ciągłej. *Bezpieczeństwo Pracy – nauka i praktyka* 6, 20-21.

Dyrektywa 2006/15/WE. Dyrektywa Komisji 2006/15/WE z dnia 7 lutego 2006 r. ustanawiająca wykaz indykatywnych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego w celu wykonania dyrektywy Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywy 91/322/EWG i 2000/39/WE.

Edwards G., Whong W.Z., Speciner N. (1979) Intrahepatic mutagenesis assay: a sensitive method for detecting *N*-nitrosomorpholine and in vivo nitrosation of morpholine. *Mutat. Res.* 64, 415-423.

Furman M.A., Rubenchik B.L. (1991) Formation of carcinogenic *N*-nitro compounds after intraperitoneal administration of nitrosating precursors in C57BL/6 line mice. *Eksp. Onkol.* 13, 14-22.

Greenblatt M., Mirvish S., So B.T. (1971) Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 46, 1029-1034.

Griffiths M.H. (1968) The metabolism of *N*-triphenylmethylmorpholine in the dog and rat. *Biochem. J.* 108, 731-740.

Harbison R.D. i in. (1989) Chronic morpholine exposure of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 491-507.

Haworth S. i in. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen., Suppl.* 1, 3-142.

Hecht S.S., Morrison J.B. (1984) A sensitive method for detecting in vivo formation of *N*-nitrosomorpholine and its application to rats given low doses of morpholine and sodium nitrite. *Cancer Res.* 7, 2873-2877.

Hecht S.S., Young R. (1981) Metabolic α -hydroxylation of *N*-nitrosomorpholine and 3,3,5,5-tetradeutero-*N*-nitrosomorpholine in F344 rat. *Cancer Res.* 41, 5039-5043.

(2002) Health Canada. A summary the health hazard assessment of morpholine in wax coatings of apples [<http://www.hc-sc.gc.ca>].

Organic Materials Review, USA. [<http://www.omri.org/morpholine.pdf>].

IARC (1978) *N*-nitrosomorpholine [W:] Some *N*-nitroso compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer. IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 17, 263-280.

IARC (1989). Morpholine [W:] Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposure in paint manufacture and painting. Lyon, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 47, 199.

ICSC, International Chemical Safety Cards (2000) [<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0302.html>].

Inui N. i in. (1979) Transplacental mutagenesis of products formed in the stomach of golden hamsters given sodium nitrite and morpholine. *Int. J. Cancer* 24, 365-372.

IPCS (1996) Morpholine. Environmental Health Criteria 179. WHO.

- Jones W.T., Kipling M.D.* (1972) Glucopsia-blue-grey vision. *Brit. J. Ind. Med.* 29, 460-461.
- Kamimura H.* i in. (1987) Disposition and metabolism of indeloxazine hydrochloride, a cerebral activator, in rats. *Xenobiotica* 17, 645-658.
- Katosova L.D., Fomenko V.N., Davydenko L.N.* (1991) Results of cytogenetic examination of workers exposed to morpholine. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 6, 35-36.
- Leaf C.D., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R.* (1991) Endogenous incorporation of nitric oxide from *L*-arginine into *N*-nitrosomorpholine stimulated by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in the rat. *Carcinogenesis* 224, 537-539.
- Mirvisch S.S.* i in. (1976) Effect of sodium ascorbate on tumor induction in rats treated with morpholine and sodium nitrate, and with nitrosomorpholine. *Cancer Lett.* 2, 101-108.
- Newberne P.M., Shank R.C.* (1973) Induction of liver and lung tumours in rats by the simultaneous administration of sodium nitrite and morpholine. *Food Cosmet. Toxicol.* 11, 819-825.
- Perez A.* i in. (1990) Mutagenicity of *N*-nitrosomorpholine biosynthesized from morpholine in the presence of nitrate and its inhibition by ascorbic acid. *Nahrung* 34, 661-664.
- Sander J, Bürkle G* (1969) Induction of malignant tumours in rats by simultaneous feeding of nitrite and secondary amines. *Z. Krebsforsch* 73, 54-66.
- Shank R.C., Newberne P.M.* (1976) Dose-response study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food Cosmet. Toxicol.* 14, 1-8.
- Shea Jr T.E.* (1939) The acute and sub-acute toxicity of morpholine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21, 236-245.
- Shibata M.A.* i in. (1987a) 13-week subchronic toxicity study with morpholine oleic acid salt administered to B6C3F₁ mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 22, 187-194.
- Shibata M.A.* i in. (1987b) Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies of morpholine oleic acid salt in B6C3F₁ mice. *Food Chem. Toxicol.* 25, 569-574.
- Sohn O.S.* i in. (1982) Metabolism and disposition of morpholine in the rat, hamster and guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 486-491.
- Tanaka A.* i in. (1978) Excretion and distribution of morpholine salts in rats. *J. Food Hyg. Soc.* 19, 329-334.
- Tannenbaum S.R.* i in. (1978) Nitrosamine formation in human saliva. *J. Natl. Cancer Inst.* 60, 251-253.
- Tatsumi K.* i in. (1975) The metabolism of phenyl-(2-*N*-morpholinoethoxy)-phenyl ether hydrochloride in the rabbit and rat. *Xenobiotica* 5, 377-388.
- Tombropoulos E.G.* i in. (1983) Induction by morpholine of lysosomal alpha-mannosidase and acid phosphatase in rabbit alveolar macrophages in vivo and in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70, 1-6.
- Tombropoulos E.G.* (1979) Micromethod for the gas chromatographic determination of morpholine in biological tissues and fluids. *J. Chromatogr.* 164, 95-99.
- Van Stee E.W., Wynns P.C., Moorman M.P.* (1981) Distribution and disposition of morpholine in the rabbit. *Toxicology* 20, 53-60.
- Wishnok J.S., Tannenbaum S.E.* (1976) Formation of cyanamides from secondary amines in human saliva. *Science* 191, 1179-1180.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances Database (2004) [komputerowa baza].
- Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 12 czerwca 2002 r. w sprawie ustalenia listy substancji niedozwolonych do stosowania w kosmetykach, listy substancji dozwolonych do stosowania w kosmety-

kach wyłącznie w ograniczonych ilościach, zakresie i warunkach stosowania, listy barwników, substancji konserwujących i promieniochronnych dozwolonych do stosowania w kosmetykach oraz znaku graficznego wskazującego na umieszczenie dodatkowych informacji. DzU nr 105, poz. 934.

Rozporządzenia ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.

Rozporządzenie ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 212, poz. 1769.

EDYTA RESZKA, WOJCIECH WĄSOWICZ

Morpholine

A b s t r a c t

Morpholine is a colourless, oily, hygroscopic, volatile liquid with a characteristic amine odor. Morpholine has many derivatives including the production of insecticides and herbicides, in rubber industry, component of waxes and polishec etc., as a boiler chemical and as corrosion inhibitor. It is also used as a fungicide in fruit waxes.

Morpholine is well absorbed after orally and skin administration and inhalation. This substance can strongly irritate skin and mucous membranes of the eye and respiratory and digestive tract. In the investigated rodents, injected or inhaled morpholine was found at highest level in the kidney or in muscle, and this substance was excreted unchanged in urine. There is strong evidence that morpholine can be nitrosated to the carcinogenic *N*-nitrosomorpholine (NMOR) by reaction outside or within the human body. Short-term animal studies shown haemorrhage and diarrhoea in the digestive tract after morpholine oral administration and irritation, haemorrhage in respiratory tract after inhalation. Long-term animal studies have shown liver, kidney, and stomach necrosis. There are no data on reproductive toxicity, embryotoxicity and teratogenicity.

No data are available on short- and long-term morpholine exposure in humans.

The recommended maximum exposure limit TLV (MAC) value were sustained at 36 mg/m³ and short-term exposure limit (STEL) at 72 mg/m³, on the basis of the Sprague-Dawley rats long-term inhalation study. The Expert Group also suggested additional notations: „Sk” (substance absorbed through the skin), „C” (corrosive substance). Monitoring of ambient nitrous oxides is highly recommended, because of the potential for nitrosation of morpholine to form NMOR under some workplace conditions.