



N-Nitrozodipropyloamina

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

N-Nitrosodipropylamine

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

JADWIGA SZYMAŃSKA

<https://orcid.org/0000-0002-3320-008X>

e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl

BARBARA FRYDRYCH

<https://orcid.org/0000-0002-9383-5319>

ELŻBIETA BRUCHAJZER

<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS 0,045 mg/m³ (0,008 ppm)

NDSch nie ustalono

NDSP nie ustalono

DSB nie ustalono

Carc. 1B działanie rakotwórcze kategorii 1B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.03.2023 r.

Streszczenie

N-Nitrozodipropyloamina (NDPA) jest jasnożółtą, klarowną cieczą, wrażliwą na światło. Jest to substancja chemiczna produkowana w małych ilościach do celów badawczych. Niewielkie ilości *N*-nitrozodipropyloaminy powstają jako produkt uboczny podczas procesów produkcyjnych (środki chwastobójcze, niektóre wyroby gumowe). W Polsce liczba narażonych na NDPA w 2019 r. wynosiła 149, a w 2020 r. 183 osoby, wśród których przeważały kobiety. *N*-Nitrozodipropyloamina jest substancją z listy priorytetowej ACSH (The Advisory Committee on Safety and Health at Work). Jest klasyfikowana jako substancja o małej lub umiarkowanej toksyczności ostrej. Informacje na temat toksyczności tego związku pochodzą głównie z wyników niewielkiej liczby badań na zwierzętach laboratoryjnych. Brak jest badań epidemiologicznych. W kilku badaniach dotyczących narażenia drogą pokarmową stwierdzono zmiany w przyroście masy

¹ Wartość NDS *N*-nitrozodipropyloaminy została w dniu 16.03.2023 r. przyjęta na 104. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 120) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

ciała, uszkodzenie wątroby oraz zmiany nowotworowe. Działanie genotoksyczne NDPA obserwowano w badaniach zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. NDPA jest klasyfikowana jako substancja rakotwórcza kategorii 1B, co oznacza, że ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach. EPA i IARC sklasyfikowały ten związek jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2B). Proponuje się przyjąć dla *N*-nitrozodipropyloaminy za wartość NDS stężenie 0,045 mg/m³ i oznakowanie „Carc. 1B”. Brak jest podstaw do ustalenia wartości chwilowej NDSch oraz dopuszczalnej w materiale biologicznym DSB.

Słowa kluczowe: *N*-nitrozodipropyloamina, NDPA, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

N-Nitrosodipropylamine (NDPA) is a pale yellow, clear liquid that is sensitive to light. It is a chemical produced in small quantities for research purposes. Small amounts of *N*-nitrosodipropylamine are arised as a by-product during production processes (herbicides, some rubber products). In Poland, the number of people exposed to NDPA in 2019 was 149 and in 2020 – 183 people, among whom women predominated. *N*-Nitrosodipropylamine is a substance on the ACSH (The Advisory Committee on Safety and Health at Work) priority list. It is classified as a substance of low to moderate acute toxicity. Information on the toxicity of this compound comes mainly from the results of a small number of laboratory animal studies. Epidemiological studies are lacking. A few studies on oral exposure have reported changes in body weight gain, liver damage and neoplastic changes. Genotoxic effects of NDPA have been observed in both *in vitro* and *in vivo* studies. NDPA is classified as a category 1B carcinogen, meaning that it has potential carcinogenic effects in humans, with classification based on animal studies. EPA and IARC have classified the compound as possibly carcinogenic to humans (Group 2B). It is proposed to adopt for *N*-nitrosodipropylamine a concentration of 0.045 mg/m³ as MAC value and to label “Carc. 1B”. There is no basis for setting an instantaneous value and the limit in biological material.

Keywords: *N*-nitrosodipropylamine, NDPA, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, MAC.

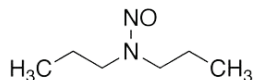
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

N-Nitrozodipropyloamina (NDPA) należy do grupy związków chemicznych określanych jako nitrozoaminy, których wspólną cechą jest struktura N-N=O.

Ogólna charakterystyka *N*-nitrozodipropyloaminy (ATSDR 2019; Supelco 2021):

- wzór sumaryczny C₆H₁₄NO₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna *N*-nitrozo-dipropyloamina
- numer CAS 621-64-7
- numer RTECS JL9700000
- numer indeksowy 612-098-00-8
- numer EC 210-698-0
- synonimy: nitrozodipropyloamina; *N*-nitrozo-dipropyloazan, dipropylo-nitrozoamina;

di-*n*-propylo-nitrozoamina; nitrozodi-*n*-propyloamina; *N*-nitrozo-*N*-propylopropano-1-amina; *N*-nitrozo-*N*-propylopropano-amina; *N,N*-dipropylo-nitrozoamina; amid *N,N*-dipropylo-azotowy(III); NSC 133; NDPA; DPNA

- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm = 5,41 mg/m³ (1013 hPa, 20°C)
1 mg/m³ = 0,185 ppm.

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie *N*-nitrozodipropyloaminy zgodnie z tabelą 3 załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania

i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r. ze zm.) przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne N-nitrozodipropyloaminy (ATSDR 2019; IARC 1978; IFA 2022a; PubChem 2022; RoC 2002):

- postać jasnożółta, klarowna ciecz, wrażliwa na światło, zwłaszcza promieniowanie UV (ulega fotolitycznej degradacji)
- masa cząsteczkowa 130,19 g/mol
- temp. topnienia 6,6°C
- temp. wrzenia 206°C

- współczynnik podziału n-oktanol-woda (log K_{ow}) 1,36
- prężność par 51,87 Pa (25°C)
- stała Henry'ego 1,47 · 10⁻⁶ Pa/mol/m³ (20°C)
- współczynnik załamania światła n_D²⁰ 1,4437 (20°C)
- gęstość d₄²⁰ 0,9160 g/cm³ (20°C)
- rozpuszczalność w wodzie 9,894 mg/l (23 ÷ 25°C)
- rozpuszczalna: w alkoholu, eterze i innych rozpuszczalnikach organicznych.

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie i narażenie

Dokumentację dla N-nitrozodipropyloaminy opracowano, ponieważ nie miała ustalonej wartości NDS, a jest to substancja rakotwórcza

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie N-nitrozodipropyloaminy (NDPA), (Rozporządzenie... 2008)

Table 1. Harmonized classification and labeling of N-nitrosodipropylamine (NDPA) (Rozporządzenie ... 2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
612-098-00-8	N-nitrozodipropyloamina	210-698-0	651-64-7	Carc. 1B Acute Tox. 4* Aquatic Chronic 2	H350 H302 H411	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H302 H411	Carc. 1B H350 C ≥ 0,001%

Objaśnienia:

Carc. 1B – Rakotwórczość, kategoria 1B.

H350 – Może powodować raka.

Acute Tox. 4 – Toksyczność ostra, kategoria 4 (* – minimum klasyfikacji).

H302 – Działa szkodliwie po połknięciu.

Aquatic Chronic 2 – Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria 2.

H411 – Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Hasło ostrzegawcze:

Dgr – Niebezpieczeństwo.



GHS07



GHS08



GHS09

Rycina 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (rozporządzenie CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Figure 1. The pictograms set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP Regulation) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

i w Polsce istnieje narażenie na nią. Dodatkowo substancja ta znajduje się na liście priorytetowej ACSH oraz posiada MANDAT Risk Assessment Committee z 2022 r., zgodnie z którym 6 czerwca 2023 r. rozpoczęto zbieranie dla niej informacji przez ECHA.

Występowanie

Nie ma dowodów na to, że *N*-nitrozodipropylamina występuje naturalnie w glebie, powietrzu, żywności lub wodzie. Jest to substancja chemiczna produkowana w małych ilościach do celów badawczych. Po raz pierwszy zsyntetyzowano ją w 1886 r. z dipropylaminy i kwasu azotowego. Obecnie brak dowodów na to, że NDPA jest produkowana komercyjnie (IARC 1978; PubChem 2022).

Zastosowanie

N-Nitrozodipropylamina jest stosowana w niewielkich ilościach w badaniach laboratoryjnych. Nie są znane jej zastosowania komercyjne (HSDB 2019; IARC 1978). Niewielkie ilości NDPA powstają jako produkt uboczny podczas procesów produkcyjnych – jako zanieczyszczenie w niektórych dostępnych w handlu środkach chwastobójczych (na bazie dinitroaniliny) oraz podczas produkcji niektórych wyrobów gumowych.

Narażenie

Ograniczona produkcja i zastosowanie *N*-nitrozodipropylaminy jako odczynnika do różnego rodzaju badań mogą prowadzić do jej uwolnienia do środowiska (PubChem 2022).

N-Nitrozodipropylamina jest zanieczyszczeniem herbicydów, dlatego narażenie zawodowe może wystąpić poprzez wdychanie i kontakt skórny w miejscach pracy, gdzie produkuje się lub stosuje te herbicydy. NDPA wykryto w strefie oddychania pracowników terenowych mieszających i stosujących herbicyd Treflan (R), (trifluralina) na poziomie odpowiednio 0,015 i 0,016 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ (HSDB 2009).

Lotne nitrozoaminy, takie jak *N*-nitrozodipropylamina, są emitowane z podgrzanej gumy – powstają w wyniku reakcji powszechnie stosowanych w przemyśle gumowym czynników nitrozujących (np. tlenków azotu) ze związkami na bazie amin drugorzędowych (NIOSH 1982; RoC 2021).

Dane z monitoringu wskazują, że ogół społeczeństwa może być w ograniczonym stopniu narażony na *N*-nitrozodipropylaminę poprzez

wdychanie dymu papierosowego oraz spożywanie niektórych produktów spożywczych (np. serów, wędlin i ryb) i napojów alkoholowych (ATSDR 2019). *N*-Nitrozodipropylaminę wykryto w dymie tytoniowym na poziomie 1 ng/papieros (HSDB 2009).

Badania przeprowadzone w Polsce w latach 90. XX wieku wykazały obecność NDPA w stężeniach $10,0 \div 21,0 \mu\text{g}/\text{kg}$ w takich produktach, jak: wino, spirytus, jabłecznik destylowany (Nowak, Libudziś 2008).

W tabeli 2 zebrano dane dotyczące liczby narażonych (drogą inhalacyjną, przez skórę) na *N*-nitrozodipropylaminę w Polsce w latach 2005-2020. Tabelę przygotowano na podstawie danych otrzymanych z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. Według tych informacji w Polsce na *N*-nitrozodipropylaminę w latach 2010-2019 było narażonych kilkadziesiąt osób rocznie. W 2019 r. liczba ta wzrosła do 149 osób. Z danych przedstawionych w tabeli 2 wynika, że w latach 2010-2019 *N*-nitrozodipropylaminę stosowano w 1 ÷ 3 zakładach. W latach 2014-2019 wśród osób narażonych przeważały kobiety (IMP 2021).

Stężenie graniczne NDPA w mieszaninie wynosi 0,001%, tzn. że mieszaniny zawierające 0,001% lub więcej tej substancji muszą być zaklasyfikowane jako rakotwórcze kategorii 1B (Rozporządzenie... 2008)

W 2018 r. zwrócono również uwagę na występowanie nitrozoamin w produktach leczniczych. Wykazano, że niektóre produkty lecznicze zawierające sartany (antagoniści receptora angiotensyny) do stosowania w terapii nadciśnienia tętniczego są zanieczyszczone związkami nitrozoaminowymi. Szczególną uwagę zwrócono na dwie nitrozoaminy: *N*-nitrozodimetyloaminę (NDMA) i *N*-nitrozodietylaminę (NDEA). Od tego czasu potwierdzono ich obecność w różnych rodzajach produktów leczniczych, w tym w ranitydynie i metforminie. *N*-Nitrozoaminy mogą powstawać w obecności niektórych surowców (w tym materiałów wyjściowych i półproduktów) w odpowiednich warunkach reakcji i mogą znaleźć się w produkcie końcowym, jeśli oczyszczanie na różnych etapach produkcji jest niekompletne (Sedlo i in. 2021). Niedawne odkrycie zanieczyszczeń nitrozoaminowych w kilku wprowadzonych do obrotu środkach farmaceutycznych zwiększyło zainteresowanie ich potencjałem mutagennym i rakotwórczym (Thresher 2020). Chociaż niektóre związki nitrozoaminowe są czynnikami

Tabela 2. Liczba narażonych zawodowo na N-nitrozodipropyloaminę (NDPA) w Polsce w latach 2005-2021 (IMP 2021)
Table 2. Number of workers occupationally exposed to N-nitrosodipropylamine (NDPA) in Poland in 2005-2021 (IMP 2021)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Liczba osób narażonych ogółem
				ogółem	<45 lat	
2005	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-
2010	1	1	6	10	bd.	16
2011	1	1	9	11	bd.	20
2012	-	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-	-
2014	2	2	27	38	31	65
2015	3	3	26	39	35	65
2016	3	3	19	35	32	54
2017	3	3	27	68	64	95
2018	2	2	7	5	2	12
2019	3	3	56	93	88	149
2020	5	5	62	121	114	183
2021	3	3	7	11	6	18
W 2020 i 2021 r. zgłaszano także narażenie na N-nitrozodizopropyloaminę						
2020	3	3	16	27	25	43
2021	4	4	63	147	128	210

Objaśnienie:

bd. – brak danych.

rakotwórczymi, nie jest jasne, czy jest to uniwersalna właściwość wszystkich przedstawicieli tej klasy. Europejska Agencja Leków ustaliła tymczasowe dopuszczalne limity dla wybranych zanieczyszczeń nitrozoaminowych na 26,5 ng/dzień lub 96 ng/dzień na podstawie ich podobieństwa odpowiednio do N-nitrozodietylaminy (NDEA) lub N-nitrozodimetyloaminy (NDMA), (EMA 2020).

Tworzeniu nitrozozwiązków, w tym nitrozoamin, w organizmie człowieka sprzyja także dieta

bogata w jony azotanowe. Endogenne tworzenie nitrozozwiązków odbywa się głównie w żołądku (niskie pH). Za inny mechanizm nitrozowania odpowiedzialne są bakterie denitryfikacyjne, a substratami mogą być produkty przemian białek, aminy drugorzędowe oraz pochodne mocznika (Nowak, Libudzisz 2008).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre, krótkoterminowe i przewlekłe

Brak jest informacji na temat zatruc ludzi N-nitrozodipropyloaminą (NDPA). O ewentualnych objawach zatrucia tym związkami można wnioskować na podstawie obserwacji pacjentów

zatrutych innymi dialkilonitrozoaminami (np. dimetylonitrozoaminą, dietylonitrozoaminą). Na zatrucie dialkilonitrozoaminami mogą wskazywać m.in.: zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, skaza krwotoczna oraz rozwój nadciśnienia wrotnego (ATSDR 2019; Bruchajzer i in. 2019; Pedal i in.

1982). Ostra toksyczność dialkilonitrozoamin maleje wraz ze wzrostem długości łańcucha związku (Shank 1975).

W badaniach pośmiertnych u osób zatrutych *N*-dimetylonitrozoaminą stwierdzano: krwotok podskórny, żółtaczkę, marskość wątroby, krwotoki z przewodu pokarmowego, oskrzeli i tchawicy (Bruchajzer i in. 2019).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych epidemiologicznych na temat występowania u ludzi nowotworów i narażenia zawodowego jedynie na *N*-nitrozodipropyloaminę.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 3 podano wartości mediany dawki śmiertelnej (LD₅₀) dla różnych gatunków zwierząt narażanych na *N*-nitrozodipropyloaminę.

N-Nitrozodipropyloaminę można zaklasyfikować ze względu na toksyczność ostrą drogą pokarmową do kategorii 4 wg CLP, tzn. jako substancję działającą szkodliwie po połknięciu, ponieważ wyznaczone wartości LD₅₀ po dożołądkowym podaniu zwierzętom mieszczą się w zakresie 300 ÷ 2000 mg/kg mc. (Rozporządzenie... 2008).

Druckrey i in. (1967) po jednorazowym podaniu *N*-nitrozodipropyloaminy w wysokiej dawce (niesprecyzowanej; określanej przez autorów jako dawka śmiertelna) stwierdzali zmiany krwotoczne i martwicze w wątrobie szczurów. Pour i in. (1973) wyznaczyli LD₅₀ dla *N*-nitrozodipropyloaminy metodą Weila po podaniu związku podskórnie chomikom syryjskim (tab. 3). U zwierząt zabserwowano zmiany martwicze w wątrobie, a w płucach, mięśni sercowym i nerkach zmiany krwotoczne.

Po podawaniu przez 4 dni sondą dożołądkową myszom Swiss-Webster *N*-nitrozodipropyloaminy w dawce 40 mg/kg mc./dzień zanotowano obrzęk hepatocytów w strefie środkowej zrazików, a także zwiększony przyrost masy zwierząt w porównaniu

z grupą kontrolną (Nishie i in. 1972). Zwierzętom podano również (5. dnia) dootrzewnowo fenobarbital w dawce 100 mg/kg mc. Oceniono czas trwania snu. *N*-Nitrozodipropyloamina spowodowała wydłużenie czasu snu barbituranowego (Nishie i in. 1972).

Myszy (samice) B6C3F1 otrzymywały dootrzewnowo *N*-nitrozodipropyloaminę przez 7 kolejnych dni w dawkach: 50, 70 lub 90 mg/kg mc. U zwierząt obserwowano zmniejszenie masy ciała i wątroby, statystycznie znamienne po najwyższej dawce, oraz zmniejszenie masy śledziony i grasicy, które było znamienne po wszystkich dawkach *N*-nitrozodipropyloaminy (Kaminski i in. 1989). W badaniu histopatologicznym wątroby stwierdzano zwyrodnienia hydropatyczne (*hydropic degeneration*) po wszystkich dawkach związku, a po dawce najwyższej zapalenie wątroby (*hepatitis*). Stwierdzono również supresję odpowiedzi przeciwciał zależnych od komórek T (*T-dependent antibody response*, TDAR), (Kaminski i in. 1989).

Terashima i in. (2015) podawali drogą pokarmową (sondą dożołądkowo) samcom szczurów Crl:CD(SD) *N*-nitrozodipropyloaminę w dawkach: 10, 20 lub 40 mg/kg mc. przez 14 dni. W histopatologicznej ocenie wątroby narażanych zwierząt stwierdzono martwicę hepatocytów po

Tabela 3. Mediana dawki śmiertelnej (LD₅₀) *N*-nitrozodipropyloaminy (NDPA) dla różnych gatunków zwierząt (ChemIDplus 2022; Dickhaus i in. 1977; Druckrey i in. 1967; IARC 1978; Pour i in. 1973; Sax's dangerous properties... 2004)

Table 3. Median lethal dose (LD₅₀) of *N*-nitrosodipropylamine (NDPA) for different animal species (ChemIDplus 2022; Dickhaus et al. 1977; Druckrey et al. 1967; IARC 1978; Pour et al. 1973; Sax's dangerous properties... 2004)

Droga podania	Gatunek zwierząt	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.
Dożołądkowo	szczur	450
		480
Podskórnie	mysz	689 (321 ÷ 1030)
	szczur	487
	chomik syryjski	600

wszystkich dawkach, po dawce najniższej marta o obejmowała pojedyncze komórki. Nasilenie tych zmian zależne było od dawki. Podanie *N*-nitrozodipropyloaminy w dawkach 20 lub 40 mg/kg mc. skutkowało hipertrofią i wakuolacją hepatocytów, naciekami zapalnymi komórek oraz obniżeniem o 13% masy ciała zwierząt. Anizokarioza (nierówność wielkości jąder w obrębie jednorodnej populacji komórek, jedna z cech dysplazji nabłonka lub nowotworu złośliwego), proliferacja komórek owalnych i zwiększenie liczby komórek w fazie mitozy notowane były w wątrobie szczurów po dawce 40 mg/kg mc. badanego związku. Dla zmniejszenia masy ciała dawkę *N*-nitrozodipropyloaminy 20 mg/kg mc./dzień przyjęto za

wartość NOAEL, a 40 mg/kg mc./dzień za wartość LOAEL (ATSDR 2019). Za wartość LOAEL dla zmian w wątrobie szczurów przyjęto dawkę NDPA 10 mg/kg mc./dzień (ATSDR 2019).

W zatruciu ostrym i/lub krótkoterminowym zwierząt *N*-nitrozodipropyloaminą obserwowano przede wszystkim uszkodzenie wątroby.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Opisane w literaturze badania zwierząt po dłuższym niż 14 dni narażeniu na *N*-nitrozodipropyloaminę koncentrują się na ocenie jej działania rakotwórczego, a ich wyniki zamieszczono w podrozdziale „Działanie rakotwórcze na zwierzęta”.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania in vitro

Badania in vitro wskazują na genotoksyczne działanie *N*-nitrozodipropyloaminy (NDPA), (tab. 4). Działanie to uwidaczniało się na ogół po dodaniu egzogenego systemu aktywacji metabolicznej.

N-Nitrozodipropyloamina była mutagenna w kilku badaniach z wykorzystaniem *Salmonella Typhimurium* (Araki i in. 1984; Bartsch i in. 1976; 1980; Dahl 1985; Guttenplan 1987; Guttenplan, Hu 1984; Kirkland i in. 2005; McMahon i in. 1979; Mersch-Sundermann i in. 1994; Moore i in. 1985; Okochi i in. 1997; Phillipson, Ioannides 1985; Probst i in. 1981; Rao i in. 1979; 1982; Yahagi i in. 1977),

Tabela 4. Badanie in vitro działania mutagennego i genotoksycznego *N*-nitrozodipropyloaminy (NDPA)

Table 4. Results of in vitro studies on genotoxic activity of *N*-nitrosodipropylamine (NDPA)

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją	bez aktywacji	
Mutacje genowe	<i>Salmonella Typhimurium</i>	+	-	Araki i in. 1984; Bartsch i in. 1976; 1980; Dahl 1985; Guttenplan 1984; Guttenplan, Hu 1984; McMahon i in. 1979; Moore i in. 1985; Phillipson, Ioannides 1985; Probst i in. 1981; Rao i in. 1979; Yahagi i in. 1977
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	+	nb.	Kirkland i in. 2005
	<i>Salmonella Typhimurium</i> (TA1330)	+	nb.	Mersch-Sundermann i in. 1994;
	<i>Salmonella Typhimurium</i> (TA1532)	+	nb.	Okochi i in. 1997
	<i>Escherichia coli</i>	+	-	Araki i in. 1984; McMahon i in. 1979; Nakajima i in. 1974; Rao i in. 1981; 1982
	<i>Escherichia coli</i> (PQ37)	+	nb.	Mersch-Sundermann i in. 1994
	komórki chłoniaka L5178Y (mysz)	+	-	Amacher, Paillet 1982; 1983; Amacher i in. 1979
Pęknięcie nici DNA	hepatocyty ludzkie	+	nb.	Brambilla i in. 1987b; Knasmüller i in. 1998; Martelli i in. 1988
	ludzkie komórki nerkowe	+	nb.	Robbiano i in. 1996
	hepatocyty szczura	+	nb.	Bradley, Dysart 1981; Bradley i in. 1982; Martelli i in. 1988; Parodi i in. 1982
	komórki nerkowe szczura	+	nb.	Robbiano i in. 1996

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją	bez aktywacji	
Naprawa DNA	hepatocyty szczura	+	nb.	<i>Yamazaki</i> i in. 1985
	hepatocyty ludzkie	+	nb.	<i>Martelli</i> i in. 1988
Nieplanowana synteza DNA	hepatocyty szczura	+	nb.	<i>Martelli</i> i in. 1988; <i>Probst</i> i in. 1981; <i>Shu, Hollenberg</i> 1996
	komórki HeLa (mysz)	+	-	<i>Martin</i> i in. 1978
Aberracje chromosomowe	fibroblasty (chomik chiński)	+	-	<i>Kaneko</i> i in. 1978
	komórki płuc (chomik chiński)	±	-	<i>Matsuoka</i> i in. 1979

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

± – wynik słabo dodatni.

- – wynik ujemny.

nb. – nie badano.

Escherichia coli (Araki i in. 1984; McMahon i in. 1979; Mersch-Sundermann i in. 1994; Nakajima i in. 1974; Rao i in. 1981; 1982), mysich komórek chłoniaka (Amacher i in. 1979; Amacher, Paillet 1982; 1983) oraz komórek chomika chińskiego V79 (Bartsch i in. 1980; Jones, Huberman 1980; Kuroki i in. 1977; Langenbach 1986).

Uszkodzenia (fragmentacje) kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) obserwowano w ludzkich (Brambilla i in. 1987b; Knasmüller i in. 1998; Martelli i in. 1988; Robbiano i in. 1996) oraz szczurzych (Bradley, Dysart 1981; Bradly i in. 1982; Parodi i in. 1982; Martelli i in. 1988; Robbiano i in. 1996; Yamazaki i in. 1985) komórkach nerek i wątroby w obecności frakcji metabolicznej (po indukcji metabolicznej).

Dodatknie wyniki uzyskano również w badaniach oceniających nieplanową syntezę DNA w ludzkich hepatocytach (Martelli i in. 1988), hepatocytach szczurów (Martelli i in. 1988; Probst i in. 1981; Shu, Hollenberg 1996) i komórkach mysich HeLa (Martin i in. 1978). W badaniu Shu i Hollenberga (1996) zakres uszkodzeń DNA był znacznie zwiększony w hepatocytach szczurów poddanych wstępnie działaniu fenobarbitalu i pirydyny, co wskazuje na związek między aktywnością cytochromu P450 a działaniem genotoksycznym. N-Nitrozodipropyloamina po aktywacji metabolicznej indukowała również aberracje chromosomowe w fibroblastach i komórkach płuc chomika chińskiego (Kaneko i in. 1978; Matsuoka i in. 1979).

Badania in vivo

Działanie genotoksyczne N-nitrozodipropyloaminy potwierdzają również wyniki doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach w warunkach

in vivo: test mikrojądrowy, wymiany chromatyd siostrzanych, naprawy DNA (tab. 5).

Jednorazowe narażenie na N-nitrozodipropyloaminę (dawki 0,31 ÷ 25 mg/kg mc., podanie dożołądkowe) spowodowało u szczurów zależną od dawki fragmentację DNA (Brambilla i in. 1981; 1987a), a u myszy wymianę chromatyd siostrzanych (dawka 172 mg/kg, podanie dootrzewnowe), (Parodi i in. 1983) oraz zahamowanie syntezy DNA w nabłonku kanalików nerkowych (podanie dootrzewnowe), (Amlacher, Rudolph 1981). Ponadto dootrzewnowe podanie szczurom N-nitrozodipropyloaminy (dawka 33 mg/kg mc.) spowodowało propylację DNA i RNA, co uważa się za czynnik krytyczny w inicjowaniu kancerogenezy przez ten i pokrewne czynniki alkilujące (Park i in. 1980). Narażenie szczurów na N-nitrozodipropyloaminę przez 14 dni skutkowało zwiększeniem liczby mikrojądrowych hepatocytów bez zmiany liczby mikrojądrowych niedojrzałych erytrocytów (Terashima i in. 2015).

W przeciwieństwie do większości danych, wyniki badań oceniających liczbę mikrojąder w hepatocytach u szczurów i myszy są niejednoznaczne. Hamada i in. (2015) otrzymali dodatnie wyniki indukcji mikrojąder w hepatocytach, ale ujemne w szpiku kostnym szczurów, którym podawano N-nitrozodipropyloaminę dożołądkowo (zgłębnik) w dawkach 10 ÷ 40 mg/kg mc. przez 14 dni. Również Morita i in. (1997) otrzymali ujemne wyniki w testach mikrojądrowych w szpiku kostnym myszy, którym dootrzewnowo podawano N-nitrozodipropyloaminę w dawkach 50 ÷ 400 mg/kg mc. Ujemne wyniki odnotowano również w przypadku indukcji mikrojąder we krwi obwodowej myszy, którym badany związek podawano dootrzewnowo (dawka 250 mg/kg mc.), chociaż zaobserwowano

Tabela 5. Wyniki badania genotoksyczności N-nitrozodipropyloaminy (NDPA) w testach in vivo
Table 5. Results of in vivo studies on genotoxic activity of N-nitrosodipropylamine (NDPA)

Rodzaj testu	Organizm testowany	Wynik	Piśmiennictwo
Naprawa DNA	<i>Drosophila melanogaster</i>	+	Knasmuller i in. 1990
Alkilacja DNA	szczury, wątroba	+	Park i in. 1980
Pęknięcie nici DNA	szczury, hepatocyty	+	Brambilla i in. 1981; 1987a
Tłumiona synteza DNA	myszy, komórki nabłonka wątroby i nerek	+	Amlacher, Rudolph 1981
Wymiana chromatyd siostrzanych	myszy, szpik kostny	+	Parodi i in. 1983
Test mikrojądrowy	szczury, hepatocyty	-	Hamada i in. 2015
	szczury, szpik kostny/krew obwodowa	-	
	szczury, hepatocyty	+	Tarashima i in. 2015
	szczury, szpik kostny	+	
	myszy, szpik kostny	-	Morita i in. 1997
	myszy, krew obwodowa	-	Suzuki i in. 1999

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

- – wynik ujemny.

zwiększenie częstości mutacji LacZ w wątrobie, płucach i nerkach (narządy docelowe w procesie kancerogenezy), (Suzuki i in. 1999).

W dostępnej literaturze znaleziono jedną informację na temat wyników testu naprawy DNA (Knasmuller i in. 1990). Do organizmu *Drosophila melanogaster* wstrzykiwano jednocześnie mieszaninę dwóch szczepów *E. coli* (uvrB/recA i uvr+/rec+) oraz roztwór N-nitrozodipropyloaminy (0,5 ÷ 10,5 mmol/l). Uszkodzenia DNA odnotowano w ciągu 3 h po wstrzyknięciu, a obserwowany skutek był zależny od dawki NDPA.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W przemyśle notowane jest narażenie na mieszaninę N-nitrozoamin, która często jest zanieczyszczona również innymi związkami. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat występowania u ludzi nowotworów w wyniku narażenia zawodowego jedynie na N-nitrozodipropyloaminę. W takich warunkach trudno jest określić, czy występująca w mieszaninie N-nitrozodipropyloamina odpowiada za powstawanie zmian nowotworowych u ludzi. O ewentualnym działaniu rakotwórczym NDPA można wnioskować na podstawie uszkodzenia DNA w kulturach ludzkich hepatocytów (tab. 4) oraz na podstawie wyników badań na zwierzętach (HSDB 2019).

Podstawą oceny siły działania rakotwórczego u ludzi, przeprowadzonej przez US EPA (1986)

były badania na zwierzętach, u których N-nitrozodipropyloamina powodowała nowotwory wątroby (Druckrey i in. 1967). Druckrey i in. (1967) podawali NDPA szczurom (szczepu BD) w wodzie do picia. W wyniku narażenia u zwierząt stwierdzano przede wszystkim raka wątrobowokomórkowego, a także nowotwory języka i przełyku (Druckrey i in. 1967; IRIS 2002).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Badania działania rakotwórczego N-nitrozodipropyloaminy przeprowadzono na myszach, szczurach, chomikach i małpach. W tabeli 6 przedstawiono wyniki tych badań.

Samce szczurów Sprague-Dawley otrzymywały w wodzie do picia N-nitrozodipropyloaminę o stężeniu 90 mg/l przez 30 tygodni (tab. 6). Szczury pobierały dziennie 1,8 mg NDPA, co odpowiadało dawce 5,1 mg NDPA/kg mc./dzień. Całkowita dawka NDPA wynosiła 270 mg/szczura lub ok. 800 mg/kg mc. Po zakończeniu narażenia u zwierząt stwierdzono: raka wątroby i przełyku, brodawczaka przełyku i gruczolaka jamy nosowej (tab. 6), (Lijinsky, Taylor 1978; 1979). Na podstawie tych wyników ATSDR (2019) wyznaczyła dla raka wątroby i przełyku oraz gruczolaka jamy nosowej wartość LOAEL równą 5,1 mg/kg mc./dzień.

Lijinsky i Reuber (1981) podawali szczurom (Fischer 344) w wodzie do picia NDPA o stężeniu 45 mg/l, co przekładało się na dawkę 0,9 mg/dzień lub 2,6 mg/kg mc./dzień (tab. 6). U wszystkich zwierząt stwierdzono raka przełyku,

Tabela 6. Rakotwórcze działanie *N*-nitrozodipropylaminy (NDPA) stwierdzone u różnych gatunków zwierząt
Table 6. Carcinogenic effects of *N*-nitrosodipropylamine (NDPA) found in various animal species

Gatunek zwierząt, liczebność grup badanych	Droga narażenia, wielkość i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ♂ <i>n</i> = 15	NDPA w wodzie do picia, 90 mg/l, 5 razy/tydzień, 30 tygodni; brak grupy kontrolnej	rak wątroby – 9/15 broadawczak przełyku – 6/15 rak przełyku – 8/15 gruczolak jamy nosowej – 8/15	<i>Lijinsky, Taylor</i> 1978; 1979
Szczury Fischer 344, ♀ <i>n</i> = 20	NDPA w wodzie do picia, 45 mg/l, 5 razy/tydzień, 30 tygodni; brak grupy kontrolnej	rak przełyku – 20/20 guzy przedłożądka – 12/20	<i>Lijinsky, Reuber</i> 1981
Szczury BD (nie podano płci zwierząt), <i>n</i> = 48 (podzielone na podgrupy: 16, 16, 15 i 1)	NDPA w wodzie do picia, 7 dni w tygodniu przez cały okres życia zwierząt; dawki: 4, 8, 15 lub 30 mg/kg mc./dzień	rak wątroby – 45/48 (po wszystkich dawkach), dodatkowo po dawkach 8 lub 15 mg/kg: broadawczki lub rak przełyku – 8/31, rak języka – 6/31	<i>Druckrey</i> i in. 1967
Szczury Sprague-Dawley, ♂, ♀ <i>n</i> = 20 (10 ♀, 10 ♂)	NDPA podawana podskórnice (s.c.), 1 raz w tygodniu przez cały okres życia zwierząt, dawki: 0, 24, 49 lub 97 mg/kg mc./tydzień	24 mg/kg mc./tydzień: nowotwór jamy nosowej – 17/20 rak płaskonabłonkowy przełyku – 4/20 guz mózgu – 3/20 gruczolak lub rak płuca – 1/20 49 mg/kg mc./tydzień: nowotwór jamy nosowej – 18/20 rak płaskonabłonkowy przełyku – 5/20 gruczolak lub rak płuca – 4/20 guz mózgu – 3/20 gruczolak nerek – 3/20 97 mg/kg mc./tydzień: nowotwór jamy nosowej – 13/20 rak wątroby – 11/20 gruczolak lub rak płuca – 6/20	IARC 1978; <i>Reznik</i> i in. 1975
Myszy C57BL, ♂, ♀ kontrola <i>n</i> = 68, grupa badana <i>n</i> = 70	NDPA podawana zgłębnikiem (droga pokarmowa), 2 razy w tygodniu, 1 mg/kg mc./dzień, 50 tygodni, całkowita dawka: 3 mg/mysz (ok. 70 mg/kg mc.)	kontrola: białaczka – 13/68 gruczolak płuca – 4/68 rak i broadawczak przełyku i przedłożądka – 3/68 rak wątroby – 2/68 grupa badana: białaczka – 12/70 gruczolak płuca – 9/70 rak i broadawczak przełyku i przedłożądka – 9/70 rak wątroby – 4/70	DFG 1991; <i>Griciute</i> i in. 1982
Myszy NMRI, ♀ <i>n</i> = 15	NDPA podawana podskórnice (s.c.), 1 raz w tygodniu, dawki: 0, 35; 69 lub 138 mg/mysz	kontrola: nowotwór jamy nosowej – 1/15 gruczolak i broadawczak płaskonabłonkowy układu oddechowego – 10/15 broadawczak przewodu pokarmowego – 1/15 35 mg/mysz: nowotwór jamy nosowej – 13/15 gruczolak i broadawczak płaskonabłonkowy układu oddechowego – 14/15 broadawczak przewodu pokarmowego – 13/15 69 mg/mysz: nowotwór jamy nosowej – 12/15 gruczolak i broadawczak płaskonabłonkowy układu oddechowego – 13/15 broadawczak przewodu pokarmowego – 7/15 gruczolak i rak wątrobowokomórkowy, naczyniak krwionośny z komórek nabłonka (w wątrobie) – 1/15	DFG 1991; <i>Dickhaus</i> i in. 1977

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek zwierząt, liczebność grup badanych	Droga narażenia, wielkość i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		138 mg/mysz: nowotwór jamy nosowej – 9/15 gruczolak i brodawczak płaskonabłonkowy układu oddechowego – 8/15 brodawczak przewodu pokarmowego – 7/15 gruczolak i rak wątrobowokomórkowy, naczyniak krwionośny z komórek nabłonka (w wątrobie) – 4/15	
Złote chomiki syryjskie, ♂, ♀ n = 40	NDPA podawana podskórnie (s.c.), 1 raz w tygodniu przez cały okres życia zwierząt, dawki: 0; 3,75; 7,7; 15,0; 30,0 lub 60,0 mg/kg mc. / tydzień	kontrola – brak danych o zmianach nowotworowych 3,75 mg/kg mc. /tydzień: guzy naskórkowe, śluzowonaskórkowe, polipowate w jamie nosowej – 22/40 guzy polipowate i brodawczaki górnych dróg oddechowych – 21/40 rak i gruczolak płuca – 5/40 7,5 mg/kg mc. /tydzień: guzy naskórkowe, śluzowonaskórkowe, polipowate w jamie nosowej – 22/40 guzy polipowate i brodawczaki górnych dróg oddechowych – 32/40 rak i gruczolak płuca – 8/40 15,0 mg/kg mc. /tydzień: guzy naskórkowe, śluzowonaskórkowe, polipowate w jamie nosowej – 30/40 guzy polipowate i brodawczaki górnych dróg oddechowych – 34/40 rak i gruczolak płuca – 6/40 30,0 mg/kg mc. /tydzień: guzy naskórkowe, śluzowonaskórkowe, polipowate w jamie nosowej – 26/40 guzy polipowate i brodawczaki górnych dróg oddechowych – 39/40 rak i gruczolak płuca – 12/40 60,0 mg/kg mc. /tydzień: guzy naskórkowe, śluzowonaskórkowe, polipowate w jamie nosowej – 34/40 guzy polipowate i brodawczaki górnych dróg oddechowych – 37/40 rak i gruczolak płuca – 25/40	DFG 1991; Pour i in. 1973
Chomiki syryjskie, ♂, ♀ n = 30	NDPA podawana podskórnie (s.c.), 1 raz w tygodniu, w dawkach 0 i 6,5 mg/zwierzę, przez cały okres życia	kontrola: nowotwór układu moczowo-płciowego – 2/30 gruczolak przytarczyc – 2/30 gruczolak kory nadnerczy – 1/30 6,5 mg/zwierzę: gruczolak i rak naskórkowy płuca – 30/30 brodawczak i rak gardła – 2/30	Althoffi in. 1977a
Złote chomiki syryjskie, ♂ kontrola n = 39, grupa badana n = 30	NDPA podawana dotchawiczo, 1 raz w tygodniu, w dawce 0,1 mg/zwierzę, przez 15 tygodni	kontrola – 1 przypadek gruczolaka płuca 0,1 mg/zwierzę: brodawczak tchawicy – 18/26 gruczolak płuca – 1/26	Ishinishii in. 1988
Makaki królewski lub krabozerny (małpy), n = 6	NDPA podawana dootrzewnowo (i.p.), dawka 13 ÷ 40 mg/kg, średnia dawka skumulowana – 6,97 g (6,07 ÷ 7,86 g)	rak wątrobowokomórkowy – 6/6	Takayama i in. 2008; Thorgeirsson i in. 1994

Objaśnienia:

i.p. – podanie dootrzewnowe (*intraperitonealis*).s.c. – podanie podskórne (*subcutanea*).

a u 60% zwierząt również guzy przedłożądka. Wartość LOAEL dla raka przełyku i guzów przedłożądka była równa 2,6 mg/kg mc./dzień (ATSDR 2019).

W innym eksperymencie (*Druckrey* i in. 1967), w którym również podawano szczurom *N*-nitrozodipropyloaminę w wodzie do picia, u ponad 90% zwierząt (45/48) stwierdzono raka wątroby, u ok. 20 ÷ 30% zwierząt raka języka lub przełyku (tab. 6). Czas latencji nowotworów był zależny od stosowanej dawki (wraz ze zwiększaniem dawki czas ten malał) i wynosił odpowiednio: 300, 202, 155 lub 120 dni. Średnia dawka indukująca nowotwór u 50% narażanych zwierząt (TD_{50}) wynosiła 1,15 ÷ 3,2 g/kg mc. Wartość LOAEL dla raka wątroby oceniono na 4,0 mg/kg mc./dzień (ATSDR 2019; *Druckrey* i in. 1967; IARC 1978).

Reznik i in. (1975) podawali podskórnie szczurom *N*-nitrozodipropyloaminę w dawkach odpowiadających: 1/5, 1/10 lub 1/20 wartości LD_{50} ($LD_{50} = 487$ mg/kg mc). Całkowita dawka, jaką otrzymały zwierzęta, wynosiła odpowiednio: ok. 2400, ok. 4900 lub ok. 9700 mg/kg mc. (DFG 1991). Zmiany nowotworowe (tab. 6) stwierdzono przede wszystkim w jamie nosowej i przełyku po dwóch niższych dawkach, a po dawce najwyższej – głównie w jamie nosowej i wątrobie (*Reznik* i in. 1975).

W badaniach przeprowadzonych przez *Griciute* i in. (1982) *N*-nitrozodipropyloaminę podawano myszom drogą pokarmową (sonda dożołądkowa). Zmiany nowotworowe zaobserwowane u zwierząt narażanych to: białaczka, rak i brodawczak przełyku i przedłożądka, gruczolak płuca oraz rak wątroby (tab. 6). Całkowita dawka, jaką otrzymały myszy, to ok. 70 mg/kg mc. (DFG 1991). Wartość LOAEL dla zmian nowotworowych w płucach i przedłożądka oceniono na 1 mg NDPA/kg mc./dzień (ATSDR 2019).

Dickhaus i in. (1977) ocenę rakotwórczego działania NDPA przeprowadzili na myszach. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały oliwę z oliwek (nośnik dla NDPA) przez 72 tygodnie. Również przez 72 tygodnie narażano myszy otrzymujące dawki 35 lub 69 mg. Dawkę najwyższą (138 mg/mysz) podawano zwierzętom przez całe życie. Podawane dawki stanowiły odpowiednio: 5, 10 lub 20% LD_{50} wyznaczonego dla NDPA (689 mg/kg mc). Najwięcej zmian w układzie oddechowym obserwowano po dwóch niższych

dawkach, natomiast dawka NDPA 138 mg/mysz spowodowała u ok. 25% zwierząt zmiany w wątrobie (trzy rodzaje nowotworów). W przypadku dawki 69 mg/mysz nie podano, jakiego rodzaju nowotwór zidentyfikowano w wątrobie.

Po podskórnym podawaniu *N*-nitrozodipropyloaminy chomikom syryjskim obserwowano przede wszystkim nowotwory w układzie oddechowym po wszystkich dawkach. Najwięcej przypadków raków i gruczolaków płuca zanotowano po dawkach 30 i 60 mg/kg mc./tydzień (tab. 6), (*Pour* i in. 1973). W przebiegu całego eksperymentu u narażanych chomików zaobserwowano również zmiany nowotworowe w innych narządach, jednak nie były one tak liczne, jak zmiany w układzie oddechowym. Najwięcej przypadków gruczolaków stwierdzono w tarczycy ($n = 5$) i przytarczycach ($n = 6$) u zwierząt, które otrzymywały NDPA w dawkach: 3,75; 7,5 lub 15 mg/kg mc./tydzień. W gruczole Hardera (*Harderiana*) wykryto cztery przypadki gruczolaków w grupach chomików otrzymujących dwie najwyższe dawki NDPA (*Pour* i in. 1973).

N-Nitrozodipropyloamina podawana podskórnie chomikom w dawce 6,5 mg/zwierzę (łącznie dawka NDPA ok. 2000 mg/kg mc.) spowodowała u wszystkich zwierząt gruczolaki i raki płuca. W innych tkankach obserwowano jedynie pojedyncze przypadki nowotworów (*Althoff* i in. 1977a; 1977b).

Ishinishi i in. (1988) badali działanie rakotwórcze pięciu nitrozoamin (NDEA – *N*-nitrozodietyloamina, NDMA – *N*-nitrozodimetyloamina, NMOR – *N*-nitrozomorfolina, NPYR – *N*-nitrozopirolidyna, NDPA – *N*-nitrozodipropyloamina). Badane związki podawano dotchawczo chomikom przez 15 tygodni. Zwierzęta kontrolne otrzymywały dotchawczo 0,1 ml buforu fosforanowego przez 15 tygodni. Średni czas przeżycia zwierząt w grupie kontrolnej wynosił 550 dni, w grupie otrzymującej *N*-nitrozodipropyloaminę – 347 dni. Po podaniu NDPA stwierdzono u zwierząt 18 przypadków brodawczaka tchawicy i jeden przypadek gruczolaka płuca (tab. 6). Na podstawie uzyskanych wyników uszeregowano badane nitrozoaminy wg siły działania rakotwórczego:

NDEA > NDPA > NMOR > NDMA = NPYR

Małpom makakom (6 zwierząt w grupie) podawano dootrzewnowo NDPA 11 razy w ciągu

2 tygodni (tab. 6). Średnia w ilości wynosiła ok. 7,0 g. U wszystkich (6/6) zwierząt stwierdzono raka wątrobowokomórkowego. Grupę kontrolną stanowiło 90 zwierząt, u 7 wykryto nowotwory, jednak nie określono, jakiego rodzaju. Czas latencji nowotworu wynosił średnio 29 miesięcy (22 ÷ 33 miesięcy), (Adamson, Sieber 1979). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że N-nitrozodipropyloamina jest rakotwórcza dla zwierząt (Takayama i in. 2008; Thorgeirsson i in. 1994).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC, 1978) po analizie wyników uzyskanych po podaniu N-nitrozodipropyloaminy zwierzętom stwierdziła, że istnieje dostateczna liczba dowodów, aby uznać NDPA za czynnik rakotwórczy dla zwierząt. N-Nitrozodipropyloamina podawana dwóm gatunkom gryzoni dwoma różnymi drogami (w wodzie do picia lub podskórnie) powodowała u szczurów: raka wątrobowokomórkowego oraz zmiany łagodne i złośliwe (brodawczaki i raki) w przełyku (po podaniu NDPA w wodzie do picia), a po podaniu podskórnym zmiany w płucach i jamie nosowej u chomików i szczurów (IARC 1978; RoC 2021).

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

IARC zaliczyła N-nitrozodipropyloaminę do grupy 2B (czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi), (IARC 1987; 2022). Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (US EPA) zakwalifikowała N-nitrozodipropyloaminę do grupy 2B (czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi), przyjmując za podstawę tej oceny zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych (w wielu narządach) u dwóch gatunków gryzoni i małp po podaniu NDPA różnymi drogami (US EPA 1986). W Niemczech (MAK-Commission) związek ten zaliczono do kategorii zagrożenia 2 (substancje, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi), dodając przypis „Skóra” (DFG 2020).

W Unii Europejskiej zgodnie z klasyfikacją CLP N-nitrozodipropyloaminę zaliczono ze względu na rakotwórczość do kategorii 1B – „Carc. 1B” z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „H350: może powodować raka”. Klasyfikacja ta obowiązuje również w Polsce (Rozporządzenie... 2008).

Ilościowa ocena działania rakotwórczego

Za podstawę oceny siły działania rakotwórczego u ludzi US EPA (1986) przyjęła badania na zwierzętach (Druckrey i in. 1967), w których N-nitrozodipropyloamina powodowała nowotwory wątroby (OEHHA 2009; US EPA 1986). Druckrey i in. (1967) podawali NDPA szczurom szczepu BD (nie podano płci zwierząt – brak grupy kontrolnej) w wodzie do picia (tab. 6). W wyniku tego narażenia u ponad 90% zwierząt (45/48) stwierdzono raka wątrobowokomórkowego, u ok. 20 ÷ 30% zwierząt – raka języka lub przełyku.

Wysoka częstość występowania zmian nowotworowych u wszystkich zwierząt narażonych na N-nitrozodipropyloaminę sugeruje, że siła działania rakotwórczego tego związku zależy od czasu narażenia (Druckrey i in. 1967; OEHHA 2009).

Na podstawie wyników uzyskanych przez Druckreya i in. (1967) US EPA (1986) obliczyła dla szczurów szacunkową dawkę dobową N-nitrozodipropyloaminy – wyniosła ona 0,5731 mg/kg mc./dobę. Po analizie funkcji dawka–odpowiedź wyznaczono jej współczynnik kierunkowy (SF – slope factor). Współczynnik SF dla NDPA określono na 7,0 mg/kg mc./dzień.

Jednostkową wartość ryzyka (UR) dla narażenia inhalacyjnego wyprowadzono przy założeniu (OEHHA 2009), że:

- człowiek, oddychając w ciągu dnia, zużywa 20 m³ powietrza
- średnia masa ciała człowieka wynosi 70 kg
- absorpcja N-nitrozodipropyloaminy w drogach oddechowych wynosi 100%.

Po przyjęciu powyższych danych obliczona wartość ryzyka jednostkowego (UR) wynosi 2,0 E–3 (2,0 · 10⁻³).

Powyższe dane: szacunkowa dawka dobową, SF oraz ryzyko jednostkowe obliczone dla N-nitrozodipropyloaminy przez US EPA (1986) na podstawie badań na szczurach opublikowanych przez Druckreya i in. (1986) zostały zaakceptowane przez IRIS (2002) oraz OEHHA (2009) i są przyjmowane za podstawę przy szacowaniu potencjalnych skutków zdrowotnych dla ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnej literaturze brak badań dotyczących wpływu narażenia na N-nitrozodipropyloaminę

drogą inhalacyjną, doustną lub skórą na rozrodzoność u ludzi lub zwierząt.

Dostępny jest opis wyników jednego badania dotyczącego przezłożyskowego przechodzenia *N*-nitrozodipropyloaminy (Althoff, Grandjean 1979; Althoff i in. 1977b). Samicom chomika syryjskiego podawano NDPA podskórnie (s.c.) 8., 10., 12. lub 14. dnia ciąży, w dawce jednorazowej 100 mg/kg mc. *N*-Nitrozodipropyloaminę wykryto: we krwi matczynej, w tkankach płodu, łożysku i płynie owodniowym. Badany związek był obecny w tych tkankach przez co najmniej 2 h. U 60% dorosłych

zwierząt (12/20 chomików) i 41% płodów (65/159) wykryto zmiany nowotworowe. Zmiany te obejmowały układ oddechowy, przewód pokarmowy, układ moczowo-płciowy i układ dokrewny. Zaobserwowano również zwiększoną śmiertelność płodów w pierwszych 4 tygodniach życia. Althoff i in. (1977b) zauważyli, że działanie rakotwórcze obserwowane w tkankach płodów chomików narażonych na *N*-nitrozodipropyloaminę było słabe i mogło być to spowodowane niskimi poziomami NDPA w tkankach płodu, łożysku i płynie owodniowym.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnej literaturze brak informacji na temat wchłaniania *N*-nitrozodipropyloaminy (NDPA) u ludzi lub zwierząt drogą inhalacyjną. Na podstawie monitorowania wydalania z moczem niezmiennych związków u zwierząt doświadczalnych wykazano, że dobrze wchłaniane (70 ÷ 90% dawki) są związki o podobnej strukturze, takie jak *N*-nitrozodimetyloamina i *N*-nitrozodietanoloamina (Klein, Schmezer 1984; Preussmann i in. 1981).

Nie znaleziono również wyników badań dotyczących wchłaniania *N*-nitrozodipropyloaminy u ludzi i zwierząt po narażeniu dożołądkowym. Na wchłanianie *N*-nitrozodipropyloaminy w przewodzie pokarmowym gryzoni wskazują: występowanie metabolitów w moczu oraz wyniki uzyskane w badaniach rakotwórczości i toksyczności po podaniu doustnym. Inne nitrozoaminy po podaniu dożołądkowym są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego. Diaz Gomez i in. (1977) wskazują, że po 15 min od podania drogą dożołądkową znakowanej dimetylonitrozoaminy w żołądku i jelitach narażonych szczurów stwierdzono <2% dawki badanego związku. Lijinsky i in. (1981) oraz Preussmann i in. (1978) na podstawie ilości wydalanych z moczem metabolitów i niezmiennego związku oszacowali u szczurów zakres wchłaniania *N*-nitrozodietanoloaminy odpowiednio na 25 i 70% dawki.

Wchłanianie *N*-nitrozodipropyloaminy przez skórę ludzką wykazano w badaniach in vitro (Bronaugh i in. 1979; 1981; Edwards i in. 1979).

Podobne wyniki dla *N*-nitrozodipropyloaminy uzyskano w badaniach in vitro z użyciem skóry szczura (Wishnok i in. 1982). Brak jest danych literaturowych dotyczących wchłaniania *N*-nitrozodipropyloaminy przez skórę u zwierząt in vivo. Absorpcję skórną pokrewnej nitrozoaminy, czyli *N*-nitrozodietanoloaminy, określono u świń (Marzulli i in. 1981), małp (Marzulli i in. 1981) i szczurów (Airoldi i in. 1984; Lijinsky i in. 1981). Stopień absorpcji był bardzo zróżnicowany (4 ÷ 78%), a różnice w gatunkach badanych zwierząt, miejscu aplikacji i zastosowanym nośniku uniemożliwiają bezpośrednie porównanie badań.

Na podstawie danych dotyczących *N*-nitrozodimetyloaminy i *N*-nitrozodietanoloaminy wchłanianie *N*-nitrozodipropyloaminy przez skórę można uznać za prawdopodobne, choć bezpośrednich danych na ten temat brakuje.

Rozmieszczanie

W literaturze nie znaleziono danych dotyczących dystrybucji *N*-nitrozodipropyloaminy u ludzi.

Nieliczne dostępne dane dotyczące rozmieszczenia pokrewnych nitrozoamin sugerują, że są one szeroko rozpowszechnione w organizmie. Obecność znacznika wykazano w różnych tkankach (serce, przedżołądek, przełyk, wątroba, płuca) u myszy (Daugherty, Klapp 1976) i we wszystkich narządach i tkankach szczurów (Lethco i in. 1982) po podaniu dożołądkowym [¹⁴C]-*N*-nitrozodietanoloaminy.

Po dożylnym podaniu szczurom [¹⁴C]-*N*-nitrozodibutyloaminy najwyższe stężenia węgla ¹⁴C

występowały w błonie śluzowej nosa, wątrobie i gruczole napletkowym (Brittebo, Tjälve 1982).

Transport przezłożyskowy *N*-nitrozodipropyloaminy wykazano u ciężarnych chomików (Althoff, Grandjean 1979; Althoff i in. 1977b). Po jednorazowym podskórnym podaniu *N*-nitrozodipropyloaminy w dawce 100 mg/kg mc. związek wykryto we krwi matki, łożysku, płodzie i płynie owodniowym. Stężenie tej substancji we krwi matki osiągało maksimum po 45 i 90 min od podania, natomiast u płodu tylko po 90 min. Nie przeprowadzono analizy pod kątem metabolitów, ale w 14. dniu ciąży w łożysku i u płodu stwierdzono odpowiednio 1,6 i 1,3% niezmienionego związku. Wykrycie metodą immunologiczną *O*-6-metyloguaniny w ludzkim łożyskowym DNA wskazuje, że nitrozoaminy jako grupa mogą docierać do łożyska (Foiles i in. 1988).

Metabolizm

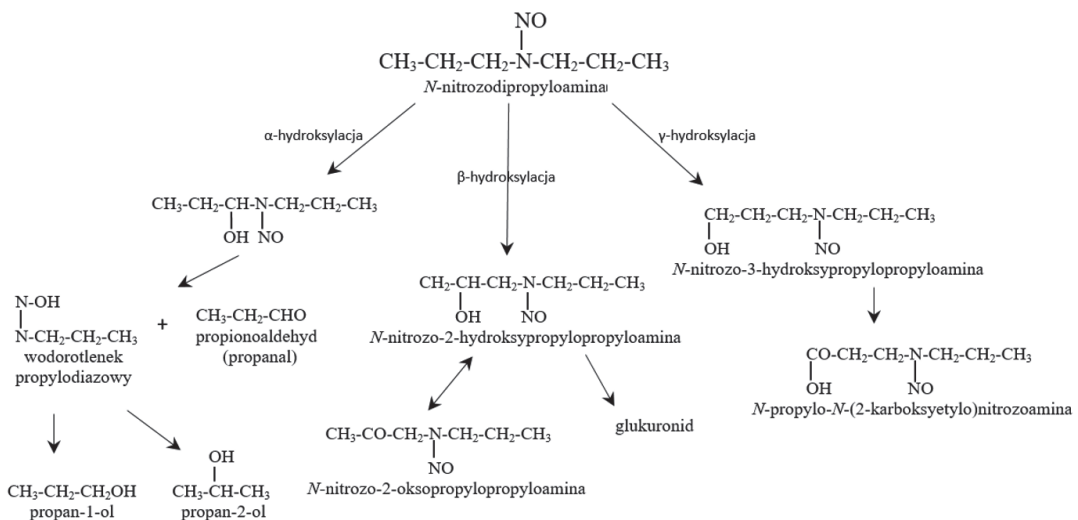
Brak danych dotyczących metabolizmu *N*-nitrozodipropyloaminy u ludzi.

Przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo* na gryzoniach dostarczyły dowodów na to, że *N*-nitrozodipropyloamina może być metabolizowana poprzez utlenianie w pozycjach α , β , γ (ryc. 2). Hydroksylacja w pozycji α jest uważana za główną drogę metabolizmu, w wyniku której powstają metabolity: aldehyd propionowy, propan-1-ol, propan-2-ol (Farrelly i in. 1984; Park, Archer 1978; Park i in. 1977).

W wyniku β -hydroksylacji powstaje *N*-nitrozo-2-hydroksypropylopropyloamina, która jest wydalana w postaci glukuronidu lub w niewielkim stopniu dalej utleniana do *N*-nitrozo-2-oksopropylopropyloaminy (Bauman i in. 1985; Leung, Archer 1981; Park, Archer 1978; Suzuki, Okada 1981). W badaniach z użyciem szczurów i chomików narażanych na *N*-nitrozodipropyloaminę wykazano obecność w wątrobie metylowanych kwasów nukleinowych (Althoff i in. 1977a; Krüger 1971; Krüger, Bertram 1973; Leung, Archer 1984). Przypuszczalnymi metylującymi produktami pośrednimi, powstającymi z *N*-nitrozo-2-okso-*n*-propyloaminy, są *N*-nitrozometylopropylamina i diazometan.

W wyniku γ -hydroksylacji powstaje *N*-nitrozo-3-hydroksypropylopropyloamina i produkt jej utleniania, *N*-propylo-*N*-(2-karboksyetylo)nitrozoamina (Baumann i in. 1985; Blattmann, Preussman 1973; Suzuki, Okada 1981). Suzuki i Okada (1981) wykazali, że po dożołądkowym podaniu *N*-nitrozodipropyloaminy w dawce 300 mg/kg mc. ilość *N*-propylo-*N*-(2-karboksyetylo)nitrozoaminy w moczu szczurów stanowiła ok. 5% podanej dawki.

W kilku badaniach sprawdzono izoformy cytochromu P450 zaangażowane w metabolizm *N*-nitrozodipropyloaminy. Indukcja cytochromu P450 2B1 spowodowała zwiększenie dealkylacji specyficznej dla α -węglowodorów (Shu, Hollenberg 1996). Cytochrom P450 2E1 jest



Rycina 2. Schemat metabolizmu *N*-nitrozodipropyloaminy (na podstawie ATSDR 2019)

Figure 2. Scheme of metabolism of *N*-nitrosodipropylamine (based on ATSDR 2019)

dominującą izoformą odpowiedzialną za α -hydroksylację *N*-nitrozodipropyloaminy (Shu, Hollenberg 1996; Teiber, Hollenberg 2000; Teiber i in. 2001). Izoformy CYP2E1 i CYP2B1 cytochromu P450 również pośredniczą w utlenianiu metabolitu *N*-nitrozo-2-hydroksypropylopropyloaminy do *N*-nitrozo-2-oksopropylopropyloaminy (Teiber i in. 2001).

Dla kilku metabolitów (*N*-nitrozobis(2-hydroksypropylo)amina, *N*-nitrozo-2-oksopropyloaminy, *N*-nitrozobis(2-oksopropylo)amina oraz *N*-nitrozobis(2-acetoksypropylo)amina) u chomików i szczurów udowodniono działanie rakotwórcze (IARC 1978).

Wydalanie

W moczu szczurów narażonych dożołądkowo na *N*-nitrozodipropyloaminę nie stwierdzono obecności związku macierzystego, a jedynie metabolity (Blattmann, Preussmann 1973; Suzuki, Okada 1981). Główny metabolit w badaniu Suzuki i Okada (1981) – *N*-propylo-*N*-(2-karboksyetylo)-nitrozoamina – stanowił ok. 5% podanej dawki. W żadnym z tych badań nie podano dodatkowych informacji dotyczących zakresu lub szybkości wydalania.

Podsumowanie

Dane dotyczące toksykokinetyki *N*-nitrozodipropyloaminy u ludzi i zwierząt laboratoryjnych są ograniczone:

- *N*-nitrozodipropyloamina jest wchłaniana po narażeniu dożołądkowym i dermalnym oraz przypuszczalnie po narażeniu inhalacyjnym, jednakże brakuje danych na temat szybkości i zakresu wchłaniania
- istnieją ograniczone dane dotyczące dystrybucji *N*-nitrozodipropyloaminy. Badania pokrewnych nitrozoamin sugerują, że może ona być rozmieszczana w całym organizmie
- główną drogą metabolizmu *N*-nitrozodipropyloaminy jest hydroksylacja w pozycji α . Na tej drodze ostatecznie powstają metabolity: propionaldehyd (propanal), propan-1-ol i propan-2-ol
- *N*-nitrozodipropyloamina jest wydalana głównie z moczem w postaci metabolitów.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Uszkodzenia DNA są uważane za główną przyczynę rakotwórczego działania związków *N*-nitrozowych. Istotnymi reaktywnymi produktami pośrednimi są elektrofilowe diazohydroksydy, jony diazoniowe i karbenowe, które powstają w wyniku spontanicznego rozkładu nitrozomoczników w roztworze wodnym lub w wyniku aktywacji metabolicznej nitrozoamin (Koehl, Eisenbrands 1999).

Nitrozoaminy mogą być aktywowane do produktów pośrednich wiążących DNA przez (zależne od cytochromu P450) tworzenie rodników α -nitrozoaminowych. Dane te dostarczają dowodów na to, że uszkodzenia wolnorodnikowe i alkilacja DNA biorą udział w kancerogenezie wywołanej przez nitrozoaminy (Bartsch i in.

1989). Uważa się również, że powstałe w wyniku przemian metabolity (1-propanol i 2-propanol) mogą także reagować z kwasami nukleinowymi i tworzyć propylowe addukty. Sugeruje się zatem, że alkilacja kwasów nukleinowych i białek przez metabolity nitrozoamin jest mechanizmem odpowiedzialnym za toksyczne i rakotwórcze właściwości tych substancji (ATSDR 2019).

Uogólniając, do uwidocznienia działania toksycznego nitrozoamin wymagane są przemiany metaboliczne, które prowadzą do powstania aktywnych metabolitów. Siła działania związków *N*-nitrozowych w zatruciu ostrym wyrażona jako wartości LD_{50} jest bardzo różna. Wydaje się jednak, że toksyczność ostra maleje wraz z długością łańcucha dialkilonitrozoamin (Shank 1975).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Stwierdzono, że etanol zwiększa rakotwórcze działanie *N*-nitrozodipropyloaminy (NDPA). *Griciute* i in. (1982) podawali myszom dwa razy w tygodniu dożołądkowo (przez zgłębnik) *N*-nitrozodipropyloaminę w dawce 1 mg/kg mc. rozpuszczoną w 40-procentowym etanolu. Po 50 tygodniach narażenia u zwierząt odnotowano zwiększoną liczbę nowotworów w stosunku do grupy kontrolnej – myszy narażanych na tę samą dawkę związku rozpuszczonego w wodzie. Najbardziej wyraźne zwiększenie liczby guzów dotyczyło przedźołądka (51% raków w porównaniu z 10% w grupie *N*-nitrozodipropyloamina/woda), ale wystąpiło również zwiększenie liczby gruczolaków płuca i chłoniaków.

Mori i in. (1985a) wykazali hamujący wpływ rozpuszczalników organicznych na mutagenność *N*-nitrozodialkiloamin. Badania przeprowadzono przy użyciu testu Ames na *Salmonella* Typhimurium TA100 w obecności frakcji S9 (wątroba szczura). Aktywność mutagenna *N*-nitrozodimetyloaminy, *N*-nitrozodietylaminy, sześciu oksydacyjnych pochodnych *N*-nitrozopropyloaminy i *N*-nitrozo-2,6-dimetylomorfoliny była znacznie zmniejszona przez dodanie do mieszaniny

inkubacyjnej dimetylosulfotlenku, dimetyloformamidu, acetonu, 95-procentowego etanolu lub acetonitrylu, które są zalecane jako rozpuszczalniki w tym teście. Autorzy pracy sugerują, że skutek hamujący jest wynikiem zakłócenia procesu aktywacji metabolicznej.

W innym doświadczeniu wykazano, że mutagenna aktywacja rakotwórczych *N*-nitrozopropyloamin zależy od cytochromu P450 (*Mori* i in. 1985b). Poddanie szczurów działaniu polichlorowanych bifenyli lub fenobarbitalu (PB) spowodowało znaczne zwiększenie zdolności frakcji S9 do aktywacji siedmiu badanych *N*-nitrozoamin, podczas gdy indukcja z 3-metylocholanrenem (3-MC) nie była skuteczna. Wcześniejsza inkubacja prób w atmosferze tlenku węgla lub azotu albo dodanie do frakcji S9 cytochromu c zmniejszało aktywność mutagenną związku. Wyniki te wykazują korelację pomiędzy zależną od frakcji S9 wątroby szczura aktywnością mutagenną *N*-nitrozopropyloaminy i jej metabolitów a ich znaną rakotwórczością w doświadczeniach *in vivo* na szczurach. W aktywację mutagenną zaangażowany jest indukowany przez fenobarbital cytochrom P450.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat zależności skutku działania toksycznego *N*-nitrozodipropyloaminy (NDPA) od wielkości narażenia są ograniczone. Dotyczą one tylko badań na zwierzętach i odnoszą się głównie do uszkodzeń wątroby (*Terashima* i in. 2015) i działania rakotwórczego.

Terashima i in. (2015) podawali sondą dożołądkową samcom szczurów Crl:CD(SD) *N*-nitrozodipropyloaminę w dawkach: 10, 20 lub 40 mg/kg mc. przez 14 dni. Martwicę hepatocytów zanotowano po wszystkich dawkach, a jej nasilenie zależało od wielkości dawki. Dodatkowo po wyższych niż 10 mg dawkach stwierdzano hipertrofię i wakuolizację, nacieki zapalne komórek, obniżenie masy ciała oraz anizokariozę. Dla spadku masy ciała dawkę *N*-nitrozodipropyloaminy 20 mg/kg mc./dzień przyjęto za NOAEL, a 40 mg/kg mc./dzień

za LOAEL (ATSDR 2019). Dla zmian w wątrobie za LOAEL przyjęto dawkę 10 mg/kg mc./dzień.

Ocenę działania rakotwórczego *N*-nitrozodipropyloaminy przeprowadzono na szczurach, myszach, chomikach i małpach. W badaniach przeprowadzonych przez *Druckreya* i in. (1967), *Dickhaus* i in. (1977) oraz *Poura* i in. (1973) zwierzęta otrzymywały po kilka dawek NDPA. Po zakończeniu eksperymentów można było zaobserwować zależność powstawania zmian nowotworowych od wielkości podanej dawki NDPA.

NDPA podawana była szczurom w wodzie do picia przez 7 dni w tygodniu przez cały okres życia zwierząt, w dawkach: 4, 8, 15 lub 30 mg/kg mc./dzień (tab. 6), (*Druckrey* i in. 1967). U ponad 90% zwierząt (45/48) stwierdzono raka wątroby, u ok. 20 ÷ 30% zwierząt raka języka lub przełyku. Czas

latencji nowotworów był zależny od stosowanej dawki i malał wraz z jej zwiększaniem. LOAEL dla raka wątroby oceniono na 4,0 mg/kg mc./dzień (ATSDR 2019; Druckrey i in. 1967; IARC 1978).

Dickhaus i in. (1977) ocenę rakotwórczego działania NDPA przeprowadzili na myszach (podanie podskórne). Najwięcej zmian w układzie oddechowym obserwowano po dwóch niższych dawkach (35 i 69 mg/mysz), natomiast dawka NDPA 138 mg/mysz spowodowała zmiany w wątrobie u ok. 25% zwierząt (tab. 6).

Po podskórnym podaniu *N*-nitrozodipropylaminy chomikom syryjskim obserwowano przede wszystkim nowotwory w układzie oddechowym po

wszystkich dawkach (3,75 ÷ 60 mg/kg mc./dzień). Najwięcej przypadków raków i gruczolaków płuca zanotowano po dawkach 30 i 60 mg/kg mc./tydzień (tab. 6), (Pour i in. 1973). Zanotowano również zmiany nowotworowe w innych narządach.

Jednorazowe narażenie na *N*-nitrozodipropylaminę (dawki 0,31 ÷ 25 mg/kg mc., podanie dożołądkowe) spowodowało u szczurów zależną od dawki fragmentację DNA (Brambilla i in. 1981; 1987a), wymianę chromatyd siostrzanych u myszy (dawka 172 mg/kg, podanie dootrzewnowe), (Parodi i in. 1983) oraz zahamowanie syntezy DNA w nabłonku kanalików nerkowych myszy (podanie dootrzewnowe), (Amlacher, Rudolph 1981).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Do tej pory nie ustalono ani wartości NDS/TWA, ani wartości DSB dla *N*-nitrozodipropylaminy (NDPA). W Austrii ustalono wartość TRK (lub TRC) dla mieszaniny *N*-nitrozoamin. W Niemczech obowiązują wartości techniczne ustalone przez AGS (Hazardous Substances Commission, Ausschuss für Gefahrstoffe-AGS), (tab. 7), (IFA 2022b). W Niemczech wartości te dotyczą mieszaniny rakotwórczych *N*-nitrozoamin (kategoria rakotwórczości 1B). W skład mieszaniny zaliczono: *N*-nitrozodibutyloaminę, *N*-nitrozodityloaminę, *N*-nitrozoetylofenyloaminę, 2,2'-nitrozoimino)bisetanol, *N*-nitrozodimetyloaminę, *N*-nitrozometyloetyloaminę, *N*-nitrozomorfolinę,

N-nitrozopiperidynę, *N*-nitrozodipropylaminę, *N*-nitrozodiizopropylaminę i *N*-nitrozopirolidynę (TRGS 552).

Wartości techniczne nie są ustalane na podstawie kryteriów zdrowotnych, ale jedynie na podstawie możliwości technicznych przestrzegania ustalonej wartości TRC/TRK. Wartości te definiuje się jako najniższe stężenie substancji rakotwórczej (w postaci gazu, par lub aerozoli), które można osiągnąć przy zachowaniu zasady *state-of-the-art* (Skowroń, Czerczak 2013).

Komisja DFG (DFG: German Research Foundation) nie ustaliła żadnych wartości stężeń w powietrzu zakładów pracy dla *N*-nitrozopropylaminy, natomiast oznaczyła ją notacją „H” – skóra (DFG 2022).

Tabela 7. Wartości techniczne stężeń nitrozoamin obowiązujące w różnych państwach (IFA 2022b)

Table 7. Technical concentration values for nitrosamines in various countries (IFA 2022b)

Państwo	Wartość TRK		Wartość chwilowa		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Austria	-	0,0025	-	0,01	wartość TRK (<i>Technische Richtkonzentration</i>) – zalecane stężenie techniczne (wartość techniczna)
Niemcy	-	0,0002 ¹ 0,0005 ² 0,001 ³	-	-	1) wartość referencyjna reprezentująca stan techniki w zakresie: pracy z pyłami do obróbki metali, lotnych inhibitorów korozji (VCI), przemysłu chemicznego (nieopisane poniżej), odlewni 2) wartość referencyjna reprezentująca stan techniki dla przemysłu chemicznego – praca z aminami, przemysłu oponiarskiego – wulkanizacja 3) wartość referencyjna reprezentująca stan wiedzy dla przemysłu chemicznego (produkcja włókien poliakrylo-nitrylowych), przemysłu oponiarskiego (magazynowanie technicznych wyrobów gumowych), przemysłu skórzanego

Podstawy proponowanej wartości NDS

N-Nitrozodipropyloamina jest substancją z listy priorytetowej substancji ACSH (The Advisory Committee on Safety and Health at Work) do opracowania dokumentacji i ustalenia wartości wiążącej.

Podstawą proponowanej wartości NDS dla N-nitrozodipropyloaminy są badania *Druckreya* i in. (1967). N-Nitrozodipropyloaminę podawano szczurom w wodzie do picia (tab. 6). Zwierzęta przez cały okres życia otrzymywały dawki NDPA: 4, 8, 15 lub 30 mg/kg mc./dzień. U 45/48 zwierząt wykryto raka wątrobowokomórkowego. Na podstawie tych wyników w US EPA (1986), IRIS (2002) oraz OEHHA (2009) oszacowano ryzyko jednostkowe (*UR*) dla NDPA – 2×10^{-3} . Określono również współczynnik kierunkowy prostej dawka–odpowiedź (współczynnik SF) – 7,0 mg/kg mc./dzień. Średnia dzienna dawka NDPA określona przez ekspertów US EPA (1986), IRIS (2002) i OEHHA (2009) wynosiła 0,57831 mg/kg mc./dzień.

Na podstawie badań *Druckreya* i in. (1967) oraz analizy uzyskanych w tych badaniach wyników przez US EPA (1986), IRIS (2002) i OEHHA (2009) zaproponowano niższe wyliczenie wartości NDS dla N-nitrozodipropyloaminy. Ekwiwalentne dzienne stężenie dla człowieka pobrane w ciągu 8 h (*C*), w miligramach na metr sześcienny, można ocenić następująco:

$$C = \frac{\text{średnia dzienna dawka NDPA} \cdot W}{V}$$

gdzie:

- W* – masa człowieka, 70 kg,
- V* – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h, 10 m³.

Zatem:

$$C = \frac{0,57831 \text{ mg/kg/dzień} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 4,048 \text{ mg/m}^3$$

Wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{C}{UF \text{ (współczynniki niepewności)}}$$

- Przyjęto następujące współczynniki niepewności:
- A* = 2, różnice wrażliwości osobniczej człowieka,
 - B* = 3, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (u zwierząt z wodą do picia),
 - C* = 1, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych,
 - D* = 3, współczynnik związany ze stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
 - E* = 5, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta nt. kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{4,048 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 3 \cdot 5} = \frac{4,048 \text{ mg/m}^3}{90} = \\ &= 0,045 \text{ mg/m}^3 \text{ (0,008 ppm)} \end{aligned}$$

Ryzyko wystąpienia raka wątroby (*R*) po narażeniu na N-nitrozodipropyloaminę w proponowanym stężeniu można obliczyć na podstawie wzoru (*Skowroń, Czerczak* 2013):

$$R = UR \cdot C$$

gdzie:

- R* – ryzyko,
- C* – średnie stężenie w okresie całego życia (mg/kg mc./dzień lub µg/m³),
- UR* – ryzyko jednostkowe (*unit risk*), ($2 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3 = 0,002$).

Po podstawieniu:

$$R = 0,002 \cdot 0,045 \text{ mg/m}^3 = 0,00009$$

Ryzyko wystąpienia raka wątroby u pracowników zawodowo narażonych na N-nitrozodipropyloaminę (NDPA) o stężeniu 0,045 mg/m³ oceniono na 0,00009 ($9 \cdot 10^{-5}$).

Proponuje się przyjąć dla N-nitrozodipropyloaminy za wartość NDS stężenie 0,045 mg/m³ i oznakowanie „Carc. 1B” – działanie rakotwórcze kategorii 1B. Brak jest podstaw do ustalenia wartości chwilowej NDSch i dopuszczalnej w materiale biologicznym DSB.

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

♀	samica	NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (<i>no observed adverse effect level</i>)
♂	samiec	OEHHA	Biuro Oceny Zagrożeń Zdrowia Środowiskowego (Office of Environmental Health Hazard Assessment)
CLP	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin (<i>Classification, Labelling and Packaging</i>)	s.c.	podanie podskórne (łac. <i>subcutanea</i>)
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	TD ₅₀	dawka nowotworowa 50 (<i>tumour dose 50</i>) – dawka dzienna powodująca nowotwory u 50% zwierząt w teście biologicznym w ciągu całego życia
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy	TDAR	zależna od komórek T odpowiedź przeciwciał (<i>T-dependent antibody response</i>) – badanie to jest miarą funkcji immunologicznej, która zależy od skuteczności wielu procesów immunologicznych, w tym wychwytu i prezentacji antygeny, pomocy komórek T, aktywacji komórek B i wytwarzania przeciwciał
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer)	TRC	wartości techniczne (<i>technical reference concentrations</i>)
<i>i.p.</i>	podanie dootrzewnowe (łac. <i>intraperitonealis</i>)	TRK	zalecane stężenie techniczne (wartość techniczna), (niem. <i>Technische Richtkonzentration</i>)
LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)	US EPA	Agencja Ochrony Środowiska w USA (U.S. Environmental Protection Agency)
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się efekty szkodliwe (<i>lowest observed adverse effect level</i>)	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
MAK	najwyższe dopuszczalne stężenie w powietrzu strefy roboczej (niem. <i>Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen</i>)		
mc.	masa ciała		
<i>n</i>	liczebność w grupie		
NDPA	<i>N</i> -nitrozodipropyloamina		
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie		
NDSch	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe		
NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w USA (National Institute for Occupational Safety and Health)		

PIŚMIENNICTWO

Adamson R.H., Sieber S.M. (1979). The use of nonhuman primates for chemical carcinogenesis studies. *Ecotoxicol. Environ. Qual.* 2, 275–302 [cyt. za: ATSDR 2019].

Airoidi L., Macri A., Bonfanti M. i in. (1984). Kinetics and bioavailability of *N*-nitrosodiethanolamine after intravenous and cutaneous administration to rats. *Fundam. Chem. Toxicol.* 22, 133–138.

Althoff J., Grandjean C., Pour P. i in. (1977a). Comparison of the effect of β-oxidized dipropylnitrosamine metabolites administered at equimolar doses to Syrian hamsters. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* 90, 141–148.

Althoff J., Pour P., Grandjean C. i in. (1977b). Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters: III. Dimethyl- and dipropylnitrosamine. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* 90, 79–86.

Althoff J., Grandjean C. (1979). In vivo studies with Syrian golden hamster: a transplacental bioassay of ten nitrosamines. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 51, 251–255 [cyt. za: ATSDR 2019].

Amacher D.E., Paillet S.C., Turner G.N. (1979). Utility of the mouse lymphoma L5178Y/TK assay for the detection of chemical mutagens. [W:] *Banbury Report 2. Mammalian cell*

- mutagenesis: the maturation of test systems. [Red.] A.W. Hsieh i in. Cold Spring Harbor Laboratory. 277–293.
- Amacher D.E., Paillet S.C. (1982). Hamster hepatocyte-mediated activation of procarcinogens to mutagens in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutat. Res.* 106, 305–316.
- Amacher D.E., Paillet S.C. (1983). The activation of procarcinogens to mutagens by cultured rat hepatocytes in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutat. Res.* 113, 77–88.
- Amlacher E., Rudolph C. (1981). The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances: a nuclear DNA synthesis suppressive short-term test. *Arch. Geschwulstforsch* 51, 605–610.
- Araki A., Muramatsu M., Matsushima T. (1984). Comparison of mutagenicities of *N*-nitrosamines on Salmonella typhimurium TA100 and Escherichia coli WP2 uvrA/pKM101 using rat and hamster liver S9. *Gan* 75, 8–16.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2019). Toxicological profile for *N*-nitrosodi-*N*-propylamine. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Bartsch H., Camus A., Malaveille C. (1976). Comparative mutagenicity of *N*-nitrosamines in a semi-solid and in a liquid incubation system in the presence of rat or human tissue fractions. *Mutat. Res.* 37, 149–162.
- Bartsch H., Malaveille C., Camus A.M. i in. (1980). Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S.* Typhimurium strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat. Res.* 76, 1–50.
- Bartsch H., Hietanen E., Malaveille C. (1989). Carcinogenic nitrosamines: free radical aspects of their action. *Free Radic. Biol. Med.* 7, 637–644.
- Bauman P.A., Hotchkiss J.H., Parker R.S. (1985). Metabolism of *N*-nitrosodi-*n*-propylamine and *N*-nitrosodialkylamine by isolated rat hepatocytes. *Cancer Lett.* 28, 229–236.
- Blattmann L., Preussmann R. (1973). [Structure of rat urinary metabolites of carcinogenic dialkylnitrosamines]. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* 79, 3–5.
- Bradley M.O., Dysart G. (1981). Measurements on DNA single and double strand breaks and their repair by filter elution in rat hepatocytes nitrosamines and gamma irradiation. *Health Environ. Res. Online (HERO)* 3, 27–30.
- Bradley M.O., Dysart G., Fitzsimmons K. i in. (1982). Measurements by filter elution of DNA single- and double-strand breaks in rat hepatocytes: effects of nitrosamines and gamma-irradiation. *Cancer Res.* 42(7), 2592–2597.
- Brambilla G., Cavanna M., Pino A. i in. (1981). Quantitative correlation among DNA damaging potency of six *N*-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. *Carcinogenesis* 2, 425–429.
- Brambilla G., Carlo P., Finollo R. i in. (1987a). Dose-response curves for liver DNA fragmentation-induced in rats by sixteen *N*-nitroso compounds as measured by viscometric and alkaline elution analyses. *Cancer Res.* 47, 3485–3491.
- Brambilla G., Martelli A., Robbianao L. i in. (1987b). Induction of DNA fragmentation and repair in human hepatocytes by *N*-nitroso compounds. *Proc. AACR* 28, 114 [cyt. za: ATSDR 2019].
- Brittebo E.B., Tjälve H. (1982). Tissue-specificity of *N*-nitrosodibutylamine metabolism in Sprague-Dawley rats. *Chem. Biol. Interact.* 38, 231–242.
- Bronaugh R.L., Congdon E.R., Scheuplein R.J. (1979). The percutaneous absorption of *N*-nitrosodiethanolamine through excised human skin. *J. Invest. Dermatol.* 72, 204.
- Bronaugh R.L., Congdon E.R., Scheuplein R.J. (1981). The effect of cosmetic vehicles on the penetration of *N*-nitrosodiethanolamine through excised human skin. *J. Invest. Dermatol.* 76, 94–96.
- Bruchajzer E., Frydrych B., Szymańska J. (2019). *N*-Nitrozodimetyloamina. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Srodow. Pr.* 3(101), 65–119.
- ChemIDplus (2022). *N*-Nitrosodi-*n*-propylamine.
- Dahl A.R. (1985). Mutagenicity of some dialkylnitrosamines, cyclic nitrosamines and *N,N*-diethanolnitrosamine in Salmonella typhimurium with rat and rabbit nasal, lung and liver S9 homogenates. *Mutat. Res.* 158, 141–147.
- Daugherty J.P., Klapp N.K. (1976). Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of [¹⁴C]dimethylnitrosamine. *Life Sci.* 19, 265–271.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1991). Occupational Toxicants. *N*-Nitrosamines. Critical Data Evaluation of MAK. Values and classification of carcinogenes. VCH Verlagsgesellschaft, mbh, Weinheim, FRG, 1, 261–289.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2020). MAK- und BAT-Werte-Liste 2020. Mitteilung 56.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2022). MAK- und BAT-Werte-Liste 2022.
- Diaz Gomez M.I., Swann P.F., Magee P.N. (1977). The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. Implication for the possible hazard of diemthylnitrosamine in human food. *Biochem. J.* 164, 497–500.
- Dickhaus S., Reznik G., Green U. i in. (1977). The carcinogenic effect of beta-oxidized dipropylnitrosamine in mice: I. Dipropylnitrosamine and methyl-propylnitrosamine. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* 90, 253–258.
- Druckrey H., Preussmann R., Ivankovic S. i in. (1967). Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen *N*-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. *Z. Krebsforsch.* 69, 103–201.
- Edwards G.S., Peng M., Fine D.H. i in. (1979). Detection of *N*-nitrosodiethanolamine in human urine following application of a contaminant cosmetic. *Toxicol. Lett.* 4, 217–222.

- EMA, European Medicines Agency (2020). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004. Nitrosamine impurities in human medicinal products. EMA/369136/2020.
- Farrelly J.G., Stewart M.L., Lijinsky W. (1984). The metabolism of nitrosodi-n-propylamine, nitrosodiallylamine and nitrosodiethanolamine. *Carcinogenesis* 5, 1015–1019.
- Foiles P.G., Miglietta L.M., Akerkar S.A. i in. (1988). Detection of 0-6-methyldeoxyguanosine in human placental DNA. *Cancer Res.* 48, 4184–4188.
- Griciute L., Castegnaro M., Bereziat J.C. (1982). Influence of ethyl alcohol on the carcinogenic activity of *N*-nitrosodi-n-propylamine. *IARC Sci. Publ.* 41, 643–648 [cyt. za: ATSDR 2019].
- Guttenplan J.B. (1987). Structure-activity relationships in metabolism and mutagenicities of *N*-nitrosamines. *IARC Sci. Publ.* 84, 129–131.
- Guttenplan J.B., Hu Y.C. (1984). Mutagenesis by *N*-nitroso compounds in Salmonella typhimurium TA102 and TA104: evidence for premutagenic adenine or thymine DNA adducts. *Mutat. Res.* 141, 153–159.
- Hamada S., Ohyama W., Takashima R. i in. (2015). Evaluation of the repeated-dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assays with 22 chemicals using young adult rats: summary of the collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/The Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) - Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 780–781, 2–17.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2009). Komputerowa baza danych.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2019). Komputerowa baza danych.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1978). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some *N*-nitroso compounds. Geneva: WHO, IARC. 17, 177–189.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1987). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs vol. 1–42. Geneva: WHO, IARC, Suppl. 7, 68.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2022). Monographs of the identification of carcinogenic hazards to humans. Agents classified by the IARC Monographs, vol. 1–131. Last updated: 8.04.2022.
- IFA, Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (2022a). GESTIS Chemical Substance Database. *N*-nitrosodipropylamine.
- IFA, Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (2022b). GESTIS International Limit Values. *N*-Nitrosodi-n-propylamine. https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [dostęp: 22.06.2022].
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2021). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy.
- IRIS, Integrated Risk Information System (2002). Chemical Assessment Summary. *N*-Nitrosodi-n-propylamine; CASRN 621-64-7.
- Ishinishi N., Tanaka A., Hisanaga A. i in. (1988). Comparative study on the carcinogenicity of *N*-nitrosodiethylamine, *N*-nitrosodimethylamine, *N*-nitrosomorpholine, *N*-nitrosopyrrolidine and *N*-nitrosodi-n-propylamine to the lung of Syrian golden hamsters following intermittent instillations to the trachea. *Carcinogenesis* 9, 947–950.
- Jones C.A., Huberman E. (1980). A sensitive hepatocyte-mediated assay for the metabolism of nitrosamines to mutagens for mammalian cells. *Cancer Res.* 40, 406–411.
- Kaminski N.E., Jordan S.D., Page D. i in. (1989). Suppression of humoral immune responses by dialkyl nitrosamines: structure-activity relationships. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 321–332.
- Kaneko A., Hayashi M., Yoshikawa K. i in. (1978). Chromosome aberration tests combined with S-9 metabolic activation system in vitro. *Mutat. Res.* 54, 240 [cyt. za: ATSDR 2019].
- Kirkland D., Aardema M., Henderson L. i in. (2005). Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens: I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutat. Res.* 584(1–2), 1–256.
- Klein R.G., Schmezer P. (1984). Quantitative measurement of the exhalation rate of volatile *N*-nitrosamines in inhalation experiments with anesthetized Sprague-Dawley rats. *IARC Sci. Publ.* 57, 513–517.
- Knasmüller S., Szakmary A., Kehrer M. (1990). Use of differential DNA-repair host mediated assays to investigate the biotransformation of xenobiotics in *Drosophila melanogaster*: 1. Genotoxic effects of nitrosamines. *Chem. Biol. Interact.* 75, 17–29.
- Knasmüller S., Parzefall W., Sanyal R. i in. (1998). Use of metabolically competent human hepatoma cells for the detection of mutagens and antimutagens. *Mutat. Res.* 402(1–2), 185–202.
- Koehl W., Eisenbrands G. (1999). *N*-Nitroso compounds. [W:] Toxicology. [Red.] H. Marquardt, S.G. Schäfer, R. McClellan i in. Chapter 31. San Diego: Academic Press, 743–775.
- Krüger F.W. (1971). Metabolism of nitrosamines in vivo: I. Evidence for beta-oxidation of aliphatic di-n-alkylnitrosamines: the simultaneous formation of 7-methylguanine and 7-propyl- or 7-butylguanine after application of di-n-propyl- or di-n-butyl nitrosamine. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* 76, 145–154 [cyt. za: ATSDR 2019].

- Krüger F.W., Bertram B. (1973). Metabolism of nitrosamines in vivo: III. On the methylation of nucleic acids by aliphatic di-*n*-alkylnitrosamines in vivo resulting from beta-oxidation: the formation of 7-methylguanine after application of 2-oxo-propylpropyl-nitrosamine and methylpropylnitrosamine. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* 80, 189–196 [cyt. za: ATSDR 2019].
- Kuroki T., Drevon C., Montesano R. (1977). Microsome-mediated mutagenesis in V79 Chinese hamster cells by various nitrosamines. *Cancer Res.* 37, 1044–1050.
- Langenbach R. (1986). Mutagenic activity and structure-activity relationship of short-chain dialkyl *N*-nitrosamines in a hamster hepatocyte V79 cell-mediated system. *Mutat. Res.* 163, 303–311.
- Lethco E.J., Wallace W.C., Brouwer E. (1982). The fate of *N*-nitrosodiethanolamine after oral and topical administration to rats. *Food Chem. Toxicol.* 20, 401–406.
- Leung K.H., Archer M.C. (1981). Urinary metabolites of *N*-nitrosodipropylamine, *N*-nitroso-2-hydroxypropylpropylamine and *N*-nitroso-2-oxopropylpropylamine in the rat. *Carcinogenesis* 2(9), 859–862.
- Leung K.H., Archer M. (1984). Studies on the metabolic activation of beta-keto nitrosamines: mechanisms of DNA methylation by *N*-(2-oxopropyl)-*N*-nitrosourea and *N*-nitroso-*n*-acetoxymethyl-*N*-2-oxopropylamine. *Chem. Biol. Interact.* 48, 169–179 [cyt. za: ATSDR 2019].
- Lijinsky W., Taylor H.W. (1978). Comparative carcinogenicity of some derivatives of nitrosodi-*n*-propylamine in rats. *Exotoxicol. Environ. Saf.* 2, 421–426.
- Lijinsky W., Taylor H.W. (1979). Carcinogenicity of methylated derivatives of *N*-nitrosodiethylamine and related compounds in Sprague-Dawley rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 407–410.
- Lijinsky W., Losikoff A.M., Sansone E.P. (1981). Penetration of rat skin by *N*-nitrosodiethanolamine and *N*-nitrosomorpholine. *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 125–128.
- Lijinsky W., Reuber M.D. (1981). Comparative carcinogenesis of some aliphatic nitrosamines in Fischer rats. *Cancer Lett.* 14, 297–302.
- Martelli A., Robbiano L., Gazzaniga G.M. i in. (1988). Comparative study of DNA damage and repair induced by ten *N*-nitroso compounds in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Cancer Res.* 48, 4144–4152.
- Martin C.N., McDermid A.C., Garner R.C. (1978). Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38, 2621–2627.
- Marzulli F.N., Anjo D.M., Maibach H.I. (1981). In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoaniline, 2-nitro-*p*-phenylenediamine, *p*-dioxane and *N*-nitrosodiethanolamine in cosmetics. *Food Cosmet. Toxicol.* 19, 743–747.
- Matsuoka A., Hayashi M., Ishidate M. (1979). Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mutat. Res.* 66, 277–290.
- McMahon R.E., Cline J.C., Thompson C.Z. (1979). Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39, 682–693.
- Mersch-Sundermann V., Schneider U., Klopman G. i in. (1994). SOS induction in *Escherichia coli* and *Salmonella* mutagenicity: a comparison using 330 compounds. *Mutagenesis* 9, 205–224.
- Moore C.M., Goodall C.M., Beagley K.W. i in. (1985). Mutagenic activation of dialkylnitrosamines by intact urothelial cells. *Mutat. Res.* 157, 95–105.
- Mori Y., Yamazaki H., Toyoshi K. i in. (1985a). Inhibitory effect of organic solvents on the mutagenicity of *N*-nitrosodialkylamines in *Salmonella*. *Mutat. Res.* 142, 153–158.
- Mori Y., Yamazaki H., Toyoshi K., Makino T., Obara T., Yokose Y., Konishi Y. (1985b). Mutagenic activation of carcinogenic *N*-nitrosopropylamines by rat liver: evidence for a cytochrome P-450 dependent reaction. *Carcinogenesis* 6, 415–420.
- Morita T., Asano N., Awogi T. i in. (1997). Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS: Collaborative Study of the Micronucleus Group Test: Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat. Res.* 389, 3–122.
- Nakajima T., Tanaka A., Tojyo K. (1974). The effect of metabolic activation with rat liver preparations on the mutagenicity of several *N*-nitrosamines on a streptomycin-dependent strain of *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 26, 361–366.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1982). Health hazard evaluation. Report no. HETA 82-156-1231. Seller-Globe Corporation, Keokuk, IA. PB84172915 [cyt. za: ATSDR 2019].
- Nishie K., Norred W.P., Wasserman A. i in. (1972). Phototoxicity and differential hepatotoxicity as biological indicators of nitrosamine activity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23, 680–691.
- Nowak A., Libudzisz Z. (2008). Karcynogeny w przewodzie pokarmowym człowieka. *Żywność* 4(59), 9–25.
- OEHHA, California Office of Environmental Health Hazard Assessment (2009). *N*-Nitrosodi-*n*-propylamine.
- Okochi E., Kurahashi A., Mochizuki M. (1997). Detection of mutagenicity in Ames test using a metalloporphyrin/oxidant model system for cytochrome P450. *Mutat. Res.* 373, 99–105.
- Park K.K., Wishnok J.S., Archer M.C. (1977). Mechanism of alkylation by *N*-nitroso compounds: detection of rearranged alcohol in the microsomal metabolism of *N*-nitrosodi-*n*-propylamine and base-catalyzed decomposition of *N*-*n*-propyl-*N*-nitrosourea. *Chem. Biol. Interact.* 18, 349–354.

- Park K.K., Archer M.C. (1978). Microsomal metabolism of *N*-nitrosodi-*n*-propylamine: formation of products resulting from alpha- and beta-oxidation. *Chem. Biol. Interact.* 22, 83–90.
- Park K.K., Archer M.C., Wishnok J.S. (1980). Alkylation of nucleic acids by *N*-nitrosodi-*n*-propylamine: evidence that carbonium ions are not significantly involved. *Chem. Biol. Interact.* 29, 139–144.
- Parodi S., Taningher M., Santi L. (1982). Alkaline elution in vivo: fluorometric analysis in rats. Quantitative predictivity of carcinogenicity, as compared with other short-term tests. [W:] *Indicators of genotoxic exposure*. Banbury Report 13, 137–155 [cyt. za: *Toxicol. profile* 2019].
- Parodi S., Zunino A., Ottaggio L. i in. (1983). Quantitative correlation between carcinogenicity and sister chromatid exchange induction in vivo for a group of 11 *N*-nitroso derivatives. *J. Toxicol. Environ. Health* 11, 337–346.
- Pedal I., Besserer K., Goertler K. i in. (1982). Fatal nitrosamine poisoning. *Arch. Toxicol.* 50, 101–112.
- Phillipson C.E., Ioannides C. (1985). Metabolic activation of nitrosamines to mutagens by various animal species including man. *Biochem. Pharmacol.* 34, 441–442.
- Pour P., Krüger F.W., Cardesa A. i in. (1973). Carcinogenic effect of di-*n*-propylnitrosamine in Syrian golden hamster. *J. Natl. Cancer Inst.* 51, 1019–1027.
- Preussmann R., Würtele G., Eisenbrand G. i in. (1978). Urinary excretion of *N*-nitrosodiethanolamine administered orally to rats. *Cancer Lett.* 4, 207–209.
- Preussmann R., Spiegelhalter B., Eisenbrand G. i in. (1981). Urinary excretion of *N*-nitrosodiethanolamine in rats following its epicutaneous and intratracheal administration and its formation in vivo following skin application of diethanolamine. *Cancer Lett.* 13, 227–231.
- Probst G.S., McMahon R.E., Hill L.E. i in. (1981). Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3, 11–32.
- PubChem (2022). *N*-Nitrosodi-*n*-propylamine.
- Rao T.K., Young J.A., Lijinsky W. i in. (1979). Mutagenicity of aliphatic nitrosamines in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 66, 1–7.
- Rao T.K., Allen B.E., Winton W. i in. (1981). Nitrosamine-induced mutagenesis in *Escherichia coli* K12 (343/113): I. Mutagenic properties of certain aliphatic nitrosamines. *Mutat. Res.* 89, 209–215.
- Rao T.K., Epler J.L., Lijinsky W. (1982). Structure activity studies with *N*-nitrosamines using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *IARC Sci. Publ.* 41, 543–551.
- Reznik G., Mohr U., Krüger F.W. (1975). Carcinogenic effects of di-*n*-propylnitrosamine, β -hydroxypropyl-*n*-propylnitrosamine, and methyl-*n*-propylnitrosamine on Sprague-Dawley rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 54, 937–943 [cyt. za: DFG 1991; IARC 1978].
- Robbiano L., Mereto E., Corbu C. i in. (1996). DNA damage induced by seven *N*-nitroso compounds in primary cultures of human and rat kidney cells. *Mutat. Res.* 368, 41–47.
- RoC (2002). 10th Report on Carcinogens. *N*-Nitrosodi-*n*-propylamine.
- RoC (2021). 15th Report on Carcinogens. *N*-Nitrosodi-*n*-propylamine.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającej i uchylającej dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającej rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L* 353 z 31.12.2008 r.
- Sax's dangerous properties of industrial materials (2004). 11th Edition. [Red.] R.J. Lewis Sr. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Hoboken, NJ, p. 2710.
- Sedlo I., Kolonić T., Tomić S. (2021). Presence of nitrosamine impurities in medicinal products. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 72, 1–5.
- Shank R.C. (1975). Toxicology of *N*-nitroso compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31, 361–368.
- Shu L., Hollenberg P.F. (1996). Identification of the cytochrome P450 isozymes involved in the metabolism of *N*-nitrosodipropyl-, *N*-nitrosodibutyl- and *N*-nitroso-*n*-butyl-*n*-propylamine. *Carcinogenesis* 17, 839–848.
- Skowroń J., Czerczak S. (2013). Zasady ustalania dopuszczalnych poziomów narażenia dla czynników rakotwórczych w środowisku pracy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej. *Med. Pr.* 64, 541–563.
- Supelco (2021). *N*-Nitrosodi-*n*-propylamine. Karta charakterystyki.
- Suzuki E., Okada M. (1981). Metabolic fate of *N,N*-dipropyl-nitrosamine and *N,N*-diamylnitrosamine in the rat, in relation to their lack of carcinogenic effect on the urinary bladder. *Gan* 72, 552–561.
- Suzuki T., Itoh S., Nakajima M. i in. (1999). Target organ and time-course in the mutagenicity of five carcinogens in Muta-Mouse: a summary report of the second collaborative study of the transgenic mouse mutation assay by JEMS/MMS. *Mutat. Res.* 444, 259–268.
- Takayama S., Thorgeirsson U.P., Adamson R.H. (2008). Chemical carcinogenesis studies in nonhuman primates. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 84, 176–188.
- Teiber J.F., Hollenberg P.F. (2000). Identification of the human liver microsomal cytochrome P450s involved in the metabolism of *N*-nitrosodi-*n*-propylamine. *Carcinogenesis* 21, 1559–1566.
- Teiber J.F., Macé K., Hollenberg P.F. (2001). Metabolism of the β -oxidized intermediates of *N*-nitrosodi-*n*-propylamine:

N-nitroso- β -hydroxypropylpropylamine and *N*-nitroso- β -oxopropylpropylamine. *Carcinogenesis* 22, 499–506.

Terashima Y., Yokoi R., Takakura I. i in. (2015). Detection of micronuclei in hepatocytes isolated from young adult rats repeatedly treated with *N*-nitrosodi-n-propylamine. *Mutat. Res.* 780–781, 36–40.

Thorgeirsson U.P., Dalgard D.W., Reeves J. i in. (1994). Tumor incidence in a chemical carcinogenesis study of nonhuman primates. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 19, 130–151.

Thresher A., Foster R., Ponting D.J. i in. (2020). Are all nitrosamines concerning? A review of mutagenicity and carcinogenicity data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 116, 104749.

TRGS 552 (2018). Technische Regein für Gefahrstoffe. Krebsserzeugende *N*-Nitrosamine der Kat 1A and 1B.

US EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1986). Health and environmental effects profile for nitrosamines. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH for the Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC.

Wishnok J.S., Snow K., Woolworth V. (1982). Passage of nitrosamines through animal membranes. *IARC Sci. Publ.* 41, 435–442.

Yahagi T., Nagao M., Seino Y. i in. (1977). Mutagenicities of *N*-nitrosamines on *Salmonella*. *Mutat. Res.* 48, 121–129.

Yamazaki H., Mori Y., Toyoshi K. i in. (1985). Genotoxicity of carcinogenic *N*-nitrosopropylamine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat. Res.* 144, 197–202.

Adres do korespondencji/Contact details:

JADWIGA SZYMAŃSKA
e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Farmaceutyczny
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA *N*-NITROZODIPROPYLOAMINĘ

dr n. med. Marcin Rybacki
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.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na *N*-nitrozodipropyloaminę.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Brak przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia w narażeniu na *N*-nitrozodipropyloaminę.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.