

# MORFOLINA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA MORFOLINA

DLEP 50

2010

VLA-ED®: 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>)

VLA-EC®: 20 ppm (72 mg/m<sup>3</sup>)

Notación: –

Sinónimos: Tetrahidro-1,4-oxazina, dietilen oximida

Nº CAS: 110-91-8

Nº EINECS: 203-815-1

Nº CE: 613-028-00-9

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La morfolina es un líquido incoloro, inflamable, higroscópico, volátil, de aspecto oleoso y con un característico olor a amoníaco. Es una amina secundaria fuertemente alcalina.

#### Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 3,62 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm

Peso molecular: 87,12

Fórmula molecular: C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO

Solubilidad: Completamente miscible en agua y en numerosos disolventes orgánicos, pero presenta una solubilidad limitada en disoluciones acuosas alcalinas

Punto de fusión: –3,1 °C

Punto de ebullición: 128,9 °C

Presión de vapor: 1,1 kPa a 20 °C

Densidad: 3,0 veces la del aire

Límite de explosividad: inferior 1,8% y superior 11% (concentración en aire)

Umbral de olor: 0,01 ppm

### USOS MÁS FRECUENTES

La morfolina es un producto químico muy versátil. Se emplea principalmente en la fabricación de aceleradores del caucho, como inhibidor de la corrosión en calderas, y en la síntesis de fármacos, agentes

protectores de cosechas y abrillantadores. Se utiliza también como disolvente de materiales orgánicos muy diversos, incluyendo resinas, tintes y ceras.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La morfolina presenta propiedades irritantes y corrosivas, debido a su carácter fuertemente básico. Se desconoce el mecanismo de acción de sus efectos sistémicos.

La morfolina puede experimentar diversas reacciones. Su comportamiento químico es el de una amina secundaria. Bajo ciertas condiciones ambientales y fisiológicas, se forma el conocido carcinógeno animal *N*-nitrosomorfolina (NMOR) por reacción de disoluciones de nitritos o de óxidos de nitrógeno gaseoso con soluciones diluidas de morfolina, aunque la reacción de nitrosación directa es poco importante en mamíferos.

Tras su administración oral y parenteral o tras la exposición por inhalación, la morfolina se absorbe muy bien y se distribuye por todos los tejidos y fluidos corporales. En ratas, ratones, hámsteres y conejos la morfolina se elimina principalmente por la orina en forma no metabolizada (Griffiths, 1968; Tanaka *et al.*, 1978; Van Stee *et al.*, 1981; Sohn *et al.*, 1982). No obstante, Sohn *et al.* (1982) indicaron que en cobayas la morfolina se metaboliza por *N*-metilación seguida de *N*-oxidación. Se han realizado estudios sobre eliminación administrando morfolina-HCl por vía oral e intravenosa. En todos los casos, más del 85% de la dosis se excretó por la orina antes de que transcurrieran 24 h. Otra porción de cerca del 5% se excretó durante los tres días siguientes. La velocidad de excreción urinaria se duplicó cuando se disminuyó el pH de la orina mediante administración de cloruro de amonio en el agua de beber, antes de la inyección de [<sup>14</sup>C]-morfolina (Van Stee *et al.*, 1981). La eliminación de <sup>14</sup>C de la morfolina marcada (inyección intraperitoneal) a través del aire exhalado es mínima (Van Stee *et al.*, 1981).

La toxicidad aguda de la morfolina en ratas es moderada (LD<sub>50</sub>: 1.000-1.900 mg/kg,

administración por vía oral; LC<sub>50</sub>: 7.800 mg/m<sup>3</sup> (datos sin especificar); 43.400 mg/m<sup>3</sup> (8h)). Los síntomas o causas de la muerte fueron: diarrea, espasmos, hemorragia gastrointestinal, disnea, y hemorragia nasal, bucal, de los ojos y pulmonar. La morfolina sin diluir aplicada sobre la piel de conejos durante 5-15 minutos provocó necrosis grave (BASF, 1967). Wang y Suskind (1988) no detectaron irritación cutánea en un ensayo con parches sobre cobayas (disolución de un 10% de morfolina en Vaselina, aplicación de 0,1 g, durante 1, 24 y 48 h). No hay datos disponibles acerca de la exposición cutánea a largo plazo a la morfolina.

Se administró morfolina por vía oral a ratas y cobayas a concentraciones de 160-180 mg/kg y 90-450 mg/kg de peso corporal, respectivamente, mediante sonda y durante 30 días (Shea, 1939). A concentraciones equivalentes a la mitad del LD<sub>50</sub> (ratas: 800 mg/kg de peso corporal por día, cobayas: 450 mg/kg de peso corporal por día), casi todos los animales murieron antes de los 30 días, y sus síntomas principales fueron: lesiones graves en los túbulos secretores del riñón, degeneración grasa del hígado y necrosis del epitelio glandular del estómago. La degeneración grasa (lipidosis) del hígado en las ratas se detectó tras administrarles morfolina por vía oral (500 mg/kg) diariamente durante 56 días (Sander y Bürkle, 1969). Se llevó a cabo un estudio de toxicidad de 13 semanas en ratones B6C3F1 administrándoles morfolina por vía oral a través del agua en forma de sal ácida grasa (sal de morfolina y ácido oleico, MOAS), a niveles de dosificación de 0%, 0,15%, 0,3%, 0,6%, 1,25% y 2,5% de MOAS (Shibata *et al.*, 1987a). A la mayor concentración de MOAS, las ganancias de peso corporal se vieron ligeramente reducidas. Se detectó inflamación de los túbulos proximales, sin ninguna otra alteración detectada en los órganos de los animales de ambos sexos. Los análisis de orina indicaron aumentos tanto en el peso específico como en el nitrógeno de

la urea en plasma a algunos de los porcentajes de dosis antes indicados, lo que sugiere un posible fallo renal.

Tras la exposición repetida a morfolina por inhalación de 65.200 mg/m<sup>3</sup> (34 horas durante 5 días), se detectaron hemorragias pulmonares, lesiones graves de los túbulos secretores del riñón y degeneración grasa del hígado en ratas que murieron a los 5 días (Shea, 1939). Las ratas que inhalaban morfolina a 3.620 mg/m<sup>3</sup> y 18.100 mg/m<sup>3</sup> durante 9 días, 6 horas al día, murieron dentro del periodo de exposición (Hazleton, 1981). A concentraciones más bajas (1.810 mg/m<sup>3</sup>, 6 horas y durante 19 días), se observaron pérdidas de peso e irritación de nariz y ojos, así como dos muertes. No se produjeron muertes en ratas que inhalaban 360 mg/m<sup>3</sup> de morfolina, pero sí se constató la aparición de zonas enrojecidas alrededor de la nariz y la boca, y cierta pérdida de peso entre las hembras. El informe llegó a la conclusión de que la dosis máxima tolerada por las ratas es igual o inmediatamente inferior a 300 mg/m<sup>3</sup>. Se ha detectado un aumento en la actividad tiroidea, tal y como demuestra el aumento en la absorción de <sup>131</sup>I inyectado en ratas macho tras su exposición a 80 mg/m<sup>3</sup> de morfolina, 4 horas/día durante 4 días (Grodeckaja y Karamzina, 1973). También se ha observado un aumento en el peso pulmonar, en su volumen residual y en la capacidad pulmonar total tras la exposición a morfolina (7.200 mg/m<sup>3</sup>, 4 horas/día durante 4 días o 1.630 mg/m<sup>3</sup> durante 30 días) (Takezawa y Lam, 1978).

En conejos expuestos a morfolina por inhalación se ha detectado la inducción de enzimas lisosomiales ( $\alpha$ -manosidasa y fosfatasa ácida) en macrófagos alveolares del pulmón (905 mg/m<sup>3</sup>, 6 horas/día, 5 días/semana durante un total de 33 días de exposición) (Tombropoulos *et al.*, 1983). Esta inducción también se observó al cultivar los macrófagos en presencia de morfolina.

Conaway *et al.* (1984) expusieron grupos de 40 ratas a morfolina (0, 90, 360 y 900 mg/m<sup>3</sup>) durante 7 y 13 semanas. Ocasionalmente se observó respiración leve y agitada en todos los grupos excepto en los animales de control. Se detectaron lesiones en el tabique nasal, en las cavidades anteriores y en los cornetes nasales y maxilares en los grupos de 360 y 900 mg/m<sup>3</sup> pero no en los grupos de exposiciones inferiores. En los estudios realizados por Migukiua (1973) se observaron aumentos en la actividad del sistema nervioso y en los recuentos de hemoglobina y glóbulos rojos periféricos en ratas y cobayas expuestos a morfolina (8 y 70 mg/m<sup>3</sup> durante 4 meses). También se advirtió un aumento en las aberraciones cromosómicas en células de la médula ósea. Este estudio presenta deficiencias en lo que respecta a la descripción de los métodos de estudio.

Harbison *et al.* (1989) llevaron a cabo un extenso estudio de exposición por inhalación a largo plazo. Se expuso a grupos de 70 ratas de cada sexo a morfolina (0, 36, 181, 543 mg/m<sup>3</sup>, 6 horas/día, 5 días por semana) durante 104 semanas. Los niveles de nitratos y nitritos en el agua suministrada eran < 0,1 mg/l y 0,01 mg/l, respectivamente. Los grupos expuestos presentaron cifras y datos normales de supervivencia, ganancia de peso corporal, peso de órganos, hematología y análisis químico, en comparación con los controles. Los exámenes clínicos en vida de los animales revelaron un aumento en los casos de irritación alrededor de los ojos y de la nariz para la concentración más alta (543 mg/m<sup>3</sup>). Se observaron cambios histomorfológicos tales como inflamación de la córnea, inflamación y metaplasma escamosa del epitelio del cornete nasal y necrosis de los huesos del cornete en la cavidad nasal tanto de las ratas macho (6/60) como hembra (2/60), para una dosis de 181 mg/m<sup>3</sup> de morfolina. A una concentración de 36 mg/m<sup>3</sup> de morfolina, no se detectaron signos de inflamación.

Se dispone de algunos datos sobre mutagénesis para la morfolina. Se han obtenido resultados negativos en la prueba de Ames hasta a 10.000 µg/placa y en la prueba de reparación de ADN (Texaco, 1979a; Haworth *et al.*, 1983; Texaco, 1979b; Conaway *et al.*, 1984). En el ensayo de transformación celular BalbC/3T3, los resultados no fueron concluyentes (Texaco, 1979b; Litton Bionetics, 1979; Litton Bionetics, 1982; Conaway *et al.*, 1982). Se observó un pequeño y poco significativo aumento en la frecuencia de SCEs en las células CHO (Litton Bionetics, 1980). No se advirtieron aberraciones cromosómicas, formación de micronúcleos ni mutaciones resistentes a 8-azaguanina o a la uabaina en las células primarias de hámsteres expuestos en el útero (Inui *et al.*, 1979). Se detectó un aumento en las aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratas y cobayas, pero el diseño del estudio presentaba deficiencias (Migukina, 1973).

Greenblatt *et al.* (1971) no detectaron ningún aumento en la incidencia de tumores pulmonares en ratones tratados por vía oral con 900 mg/kg al día durante 28 semanas. Tras otras 12 semanas de observación, se sacrificó a los animales supervivientes. Cabe destacar que este estudio presenta una duración de exposición menor de lo habitual en un estudio bien diseñado de carcinogénesis a largo plazo.

Se llevaron a cabo estudios de exposición a morfolina por vía oral en múltiples generaciones de ratas Sprague-Dawley (5, 50 o 1.000 mg/kg de dieta), junto con diversas concentraciones en la dieta de nitrito de sodio (0, 5, 50 o 100 mg/kg de dieta) (Newberne y Shank, 1973; Shank y Newberne, 1976). Desde la fecha de concepción, los animales preñados recibieron de 0 a 1.000 mg de morfolina por kg. de alimento. Las generaciones F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> se alimentaron del mismo modo durante toda la duración del experimento. La

dosis estimada para los animales jóvenes fue de 10 mg/día y para los animales maduros fue de 20 mg/día. La vida media fue de 117 semanas para los animales tratados y de 109 semanas para los controles. Se estudió a las generaciones F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>, y los supervivientes se sacrificaron en la semana 125. En el grupo de 104 ratas (F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>) tratadas únicamente con morfolina, se encontraron tres carcinomas celulares de hígado, dos sarcomas pulmonares y uno de otro tipo, y dos gliomas malignos. No se observaron tumores en el grupo de control no tratado.

En un estudio similar sobre hámsteres dorados sirios, sólo se evaluó la generación F<sub>1</sub>; los supervivientes se sacrificaron en la semana 110 (Shank y Newberne, 1976). Con exposición a morfolina únicamente (1000 mg por kg de dieta), no se encontraron tumores de hígado, si bien el número de componentes del grupo (22) era pequeño.

Se administró sal de morfolina y ácido oleico (MOAS), a niveles de dosis de 0%, 0,25% o 1,0%, a través del agua a ratones B6C3F1 durante 96 semanas, y a continuación bebieron agua corriente normal durante otras 8 semanas (Shibata *et al.*, 1987b). Únicamente la incidencia de hiperplasia en el epitelio estomacal anterior, en machos del grupo de 1% de MOAS, fue estadísticamente superior a los valores de los controles; por lo demás, no se encontraron aumentos significativos en la incidencia de lesiones tanto neoplásicas como no neoplásicas. En los estudios de Harbison *et al.* (1989), como se indicó anteriormente, no observaron aumentos significativos en la incidencia de tumores en ratas de ambos sexos, tras un estudio de inhalación a largo plazo durante dos años.

La *N*-nitrosomorfolina (NMOR) es mutagénica en numerosos sistemas de ensayos con bacterias e induce la síntesis no programada de ADN (UDS) en hepatocitos de rata (BUA, 1991; Williams *et al.*,

1989). Se ha verificado que la NMOR es carcinógena en ratones, ratas, hámsteres y diversas especies de peces. Se han detectado tumores benignos y malignos de hígado y pulmón en ratones, de hígado, riñón y vasculares en ratas, y de hígado en hámsteres, tras la administración por vía oral de NMOR (IARC, 1978).

Los estudios sobre sensibilización (Buehler modificado) en la piel de cobayas utilizando morfolina al 2% en petrolatum dieron resultados negativos (Wang y Suskind, 1988).

El fenómeno denominado visión azul, visión gris o halo, es decir, la "glauropsia", es un efecto bien documentado en la visión de trabajadores expuestos a aminas, incluyendo la morfolina y sus derivados, especialmente en la industria de espumas plásticas (Mastromatteo, 1965; Jones y Kipling, 1972). La perturbación visual dura unas 4-6 horas desde la salida del trabajo. En un porcentaje minoritario de los trabajadores analizados, se observó una leve infección de la conjuntiva; no se detectó edema de córnea ni alteraciones en la agudeza visual, ni en la inspección ni por oftalmoscopia. En este estudio no se detallan las concentraciones atmosféricas de morfolina ni de otros compuestos similares. También se ha descrito en la literatura el edema de córnea con "visión borrosa" y fenómenos de halo alrededor de las luces (Grant, 1986).

No se han publicado estudios epidemiológicos de la morfolina, y no hay datos disponibles de estudios en seres humanos sobre la carcinogénesis de la morfolina. La evaluación global del IARC fue que la morfolina no era clasificable por su carcinogénesis para el ser humano (IARC, 1989).

No se dispone de estudios adecuados sobre toxicidad reproductiva, embriotoxicidad o teratogénesis.

## RECOMENDACIÓN

Se considera que el estudio de 2 años de duración de Harbison *et al.* (1989) y el estudio de 13 semanas para determinación de dosis (Conaway *et al.*, 1984) son la mejor base disponible para establecer los límites de exposición profesional de la morfolina. La evaluación global de estos estudios indica un NOAEL de 36 mg/m<sup>3</sup> de morfolina. El NOAEL se basa en un extenso estudio de exposición por inhalación a largo plazo en ratas. El SCOEL considera justificado emplear un factor de incertidumbre de 1 dada la baja incidencia de cambios histopatológicos nasales observados a 181 mg/m<sup>3</sup> en el estudio a largo plazo, y a 360 mg/m<sup>3</sup> en el estudio de 13 semanas, y por la ausencia de cambios histopatológicos nasales y la extrema levedad de los efectos (respiración ocasionalmente agitada) a 90 mg/m<sup>3</sup> en el estudio de 13 semanas. Si bien los resultados negativos obtenidos en los estudios *in vivo* de mutagénesis y carcinogénesis indican que estos extremos no son preocupantes en la exposición a morfolina, la posibilidad de nitrosación, formando *N*-nitrosomorfolina, no puede descartarse con la información disponible. El VLA-ED<sup>®</sup> recomendado para 8 horas es de 36 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm). Se recomienda un VLA-EC<sup>®</sup> (a 15 minutos) de 72 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) para limitar los picos en la exposición que pudiesen provocar irritaciones.

Los estudios sobre penetración cutánea se deben principalmente al carácter corrosivo de la morfolina, por lo que no se consideró necesario incluir la notación "vía dérmica".

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

A causa del potencial de nitrosación de la morfolina para formar nitrosaminas bajo ciertas condiciones del lugar de trabajo, se recomienda encarecidamente la monitorización de óxidos nitrosos en el ambiente.

## BIBLIOGRAFÍA

- BASF (1967). Morpholine: Toxicological data. Ludwigshafen, BASF AB, 2pp (Internal report).
- BUA Society of German Chemists, Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental relevance: Morpholine (1991) (BUA Report No. 56). Weinheim, CVH Verlagsgesellschaft, 181.
- Challis, B. C., Kyrtopoulos, S. A. (1977). Rapid formation of carcinogenic N-nitrosamines in aqueous alkaline solutions. *Br. J. Cancer.* 35, 693-696.
- Conaway, C. C., Myhr, B. C., Rundell, J. O. and Brusick, D. J. (1982). Evaluation of morpholine, piperazine and analogs in the L5178Y mouse lymphoma assay and BALB/3T3 transformation assay. *Environ. Mut.* 4, 390.
- Conaway, C. C., Coate, W. B., Voelker, R. R. (1984). Suchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4, 465-472.
- Grant, W. M. (1986). Toxicology of the eye, 3<sup>rd</sup> ed., Springfield IL, C. C. Thomas, 642, 75-76.
- Greenblatt, M., Mirvish, S., So, B.T. (1971). Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 46, 1029-1034.
- Griffiths, M. H. (1968). The metabolism of N-triphenylmethylmorpholine in the dog and the rat. *Biochem. J.* 108, 731-740.
- Grodeckaja, N. S., Karamzina, N. M. (1973). Initial reactions by the organism to effects of industrial substances in concentrations of minimal effect ( $Lim_{ac}$ ,  $Lim_{eh}$ ). *Tokiskol. Nov. Prom. Chim. Veshchestv.* 13, 12-23.
- Harbison, R. D., Marino, D. J., Conaway, C. C., Rubin, L. F. and Gandy, J. (1989). Chronic morpholine exposure of rats. *Appl. Toxicol.* 12, 491-507.
- Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella Mutagenicity Test Results for 250. *Chemicals. Environ. Mutagen Suppl.* 1, 1-142.
- Hazleton (1981). Final report: 9-day acute inhalation toxicity study in rats. Vienna, Virginia, Hazleton Laboratories America, Inc., 26.
- Hesselink, P. G. M., Kerkenaar, A., Witholt, B. (1990). Inhibition of microbial cholesterol oxidase by dimethylmorpholines. *J. Steroid. Biochem.*, 35, 107-113.
- IARC (1978). N-Nitrosomorpholine. In: Some N-Nitroso compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 263-280.
- IARC (1989). Morpholine. In: Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposure in paint manufacture and painting. Lyon, International Agency for Research of Cancer, 199-213.
- Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M., Mori, M., Yamamoto, M., Yamada, T., Tanimura, A. (1979). Transplacental mutagenesis of products formed in stomach of golden hamsters given sodium nitrite and morpholine. *Int. J. Cancer.* 24, 365-372.
- Jones, W. T., Kipling, M. D. (1972). Glauropsia-blue gray vision. *Br. J. Med.* 29, 460-461.
- Litton Bionetics (1979). Evaluation of morpholine in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Litton Bionetics Inc., 13.
- Litton Bionetics (1980). Mutagenicity evaluation of morpholine in the sister chromatid exchange assay with Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. Kensington, Maryland, Litton Bionetics Inc., 10.
- Litton Bionetics (1982). Evaluation of morpholine in the in vitro transformation of

- BALB/3T3 cells with and without metabolic activation assay 80/490. Kensington, Maryland, Litton Bionetics Inc., 21.
- Mastromatteo, E. (1965). Recent occupational health experiences in Ontario. *J. Occup. Med.* 702, 505-511.
- Mercer, E. I. (1991). Morpholine antifungals and their mode of action. *Biochem. Soc. Trans.* 19, 788-793.
- Migukina, N. V. (1973). Evaluation of the danger toxicity of morpholine by chronic exposure. *Tokiskol. Nov. Prom. Chim. Veshchestv.* 13, 92-100.
- Newberne, P. M., Shank, R. C. (1973). Induction of liver and lung tumours in rats by simultaneous administration of sodium nitrite and morpholine. *Food Cosmet. Toxicol.* 11, 819-825.
- Sander, J., Bürkle, G. (1969). Induction of malignant tumours in rats by simultaneous feeding of nitrite and secondary amines. *Z. Krebsforsch.* 37, 54-66.
- Shank, J., Newberne, P. M. (1976). Dose-response study of carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food. Cosmet. Toxicol.* 14, 1-8.
- Shea, T. E. Jr. (1939). The acute and subacute toxicity of morpholine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21, 236-245.
- Shibata, M. A., Kurata, Y., Ogiso, T., Tamano, S., Fukushima, S., Ito N. (1987a). Combined chronic toxicity studies with morpholine oleic acid salt in B6C3F mice. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 569-574.
- Shibata, M. A., Kurata, Y., Ogiso, T., Tamano, S., Fukushima, S., Ito N. (1987b). 13-week subchronic toxicity study with morpholine oleic acid salt administered to B6C3F mice. *Food Chem. Toxicol.*, 22, 187-194.
- Sohn, O. S., Fiala, E. S., Conaway, C. C., Weisburger, J. H. (1982). Metabolism and disposition of morpholine in the rat, hamster and guinea-pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 486-491.
- Takezawa, J., Lam, H. F. (1978). Toxic effect of morpholine on rat lungs. *Fed. Proc.* 37, 247.
- Tanaka, A., Tokieda, T., Nambaru, S., Osa-wa, M., Yamaha, T. (1978). Excretion and distribution of morpholine salts in rats. *J. Food Hy. Soc.* 19, 32-334.
- Tannenbaum, S. R., Archer, M. C., Wishnok, J. S., Bishop, W. W. (1978). Nitrosamine formation in human saliva. *J. Nat. Cancer Inst.* 60(2), 251-253.
- Texaco (1979a). Mutagenicity evaluation of morpholine in the Ames salmonella/microsome plate test. Bellaire, Texas, Texaco, Texaco Petrochemicals, 8.
- Texaco (1979b). Mutagenicity evaluation of morpholine in the mouse lymphoma forward mutation assay. Bellaire, Texas, Texaco, Texaco Petrochemicals, 15.
- Tombropoulos, E. G., Koo, J. O., Gibson, W., Hook, G. E. R. (1983). Induction by morpholine of lysosomal  $\alpha$ -mannosidase and acid phosphatase in rabbit alveolar macrophages in vivo and in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70, 1-6.
- Wang X., Suskind R. R. (1988). Comparative studies of the sensitisation potential of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 19, 16-21.
- Van Stee, E. W., Boorman, G. A., Hase-man, J. K. (1981). Distribution and disposition of morpholine in the rabbit. *Toxicology* 20, 53-60.
- Van Stee, E. W., Sloane, R. A., Simmons, J. E., Moorman, M. P. and Brunnemann, K. D. (1995). Endogenous formation of N-nitrosomorpholine in mice from  $^{15}\text{NO}_2$  by inhalation and morpholine by gavage. *Carcinogenesis* 16, 89-92.

WHO (1996). Morpholine, Environ. Health Crit. No 179, Geneva.

Wishnok, J. S., Tannenbaum, S. E. (1976). Formation of cyanamides from secondary amines in human saliva. Science, 1991, 1179-1180.

Williams, G., Mori, H., McQueen, C. A. (1989). Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. Mutat. Res. 221, 263-286.