

p-TOLUIDINA

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE p-TOLUIDINA

DLEP 141

2022

VLA-ED®: 1 ppm (4,46 mg/m³)

VLA-EC®: 2 ppm (8,92 mg/m³)

Notación: Sen, vía dérmica

Sinónimos: 4-aminotolueno, p-metilanilina, 1-amino-4-metilbenceno.

N° CAS: 106-49-0

N° CE: 203-403-1

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

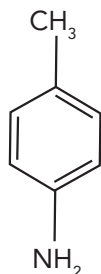
La p-toluidina es un sólido blanco, escamas incoloras. Vira a oscuro por exposición al aire y a la luz. Se descompone al calentarla intensamente y al arder, esto produce humos tóxicos incluyendo óxidos de nitrógeno. Reacciona con oxidantes fuertes y ácidos fuertes. Ataca algunas formas de plásticos. Ligeramente soluble en agua y muy soluble en alcohol, éter, acetona, aceites y ácidos diluidos.

Factor de conversión: 1 ppm = 4,46 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m³ = 0,224 ppm

Peso molecular: 107,16

Fórmula molecular: C₇H₉O

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua:	11 g/l a 20°C
Punto de fusión:	44°C
Punto de ebullición:	200°C
Presión de vapor:	0,26 hPa a 20°C
Densidad:	0,9619 g/cm ³ a 20°C
Punto de inflamación:	87°C
Log P_{ow}:	1,39

USOS MÁS FRECUENTES

La p-toluidina se fabrica comercialmente por reducción de p-nitrotolueno (OCDE, 2005).

La p-toluidina se utiliza como intermediario en la síntesis de colorantes y otros productos químicos orgánicos y en la preparación de resinas de intercambio iónico (ACGIH, 2001).

Aproximadamente 2/3 de la demanda mundial es para la fabricación de ácido 4-toluidina-3-sulfónico, un intermediario en la producción de pigmentos. En menor medida se utiliza para producir otros intermediarios usados para la producción de pigmentos y colorantes. Se emplea también como intermedio en la fabricación de plaguicidas y productos

farmacéuticos. No se conocen usos de consumidores (OCDE, 2005).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Las rutas de exposición son inhalación, absorción cutánea, ingestión, contacto con la piel y los ojos (NIOSH, 2011). Sin embargo, en el entorno laboral las principales vías de exposición son la inhalatoria y el contacto dérmico. La población general puede estar expuesta a p-toluidina por inhalación de humo de tabaco (OCDE, 2005).

Toxicocinética

La p-toluidina se absorbe a través del tracto gastrointestinal y se distribuye,

metaboliza y excreta a través de la orina y las heces. La identificación de 2-amino-5-metilfenol indica que en ratas se metaboliza a través de la hidroxilación del anillo con la posterior conjugación.

Setenta y dos horas después de la administración oral (mediante sonda) de 500 mg/kg de ¹⁴C-p-toluidina en ratas macho, la radioactividad fue detectable en todos los órganos, con las concentraciones más altas en grasa, hígado, piel, riñones y sangre. Las concentraciones más bajas se encontraron en cerebro, testículos, médula ósea y músculo. El nivel de unión al ADN fue aproximadamente 1,2 veces mayor para p-toluidina que para o-toluidina. Se observaron diferencias similares, aunque más pequeñas, para la unión a ARN y proteínas. Ambos isómeros se eliminaron del plasma con una vida media de 12 a 14 horas (Brock *et al.*, 1990).

En la orina solo aparecen pequeñas cantidades de p-toluidina sin metabolizar. Después de una administración oral única de 500 mg/kg, la excreción ascendió a 2,5% en la orina de 24 horas de ratas macho (Cheever *et al.*, 1980).

Se demostró que el análogo estructural 2-aminotolueno (o-toluidina) penetra rápidamente en la piel humana *in vitro* (Luersen *et al.*, 2006).

No existen datos toxicocinéticos específicos sobre la absorción a través de la piel y el tracto respiratorio. La absorción de p-toluidina a través de la piel se demostró en experimentos con animales, pero no se ha cuantificado.

Toxicidad aguda

El principal síntoma de toxicidad aguda es la metahemoglobinemia.

Datos en humanos

Smyth (1931) señaló que la toluidina (isómero no especificado) causa estranguria, hemoglobinuria y anemia con síntomas similares a la intoxicación por anilina, pero con metahemoglobinemia menos pronunciada. La inhalación de 40 ppm (178 mg/m³) de toluidina durante 60 minutos tiene efectos tóxicos graves y la exposición prolongada a tan solo 10 ppm (45 mg/m³) causa síntomas de enfermedad (Goldblatt, 1955).

Datos en animales

No se dispone de datos sobre la toxicidad por inhalación.

Para administración oral (no se dispone de detalles) se dan valores de LD₅₀ de 620-794 mg/kg, 330-794 mg/kg y 270 mg/kg para ratas, ratones y conejos, respectivamente. Para clorhidrato de 4-aminotolueno, se dan valores de LD₅₀ en rata de 1.285 mg/kg y 2.951 mg/kg (ECB, 2000). En la aplicación dérmica en conejos se obtuvo una LD₅₀ de 890 mg/kg (ACGIH, 2001).

Al igual que con otras anilinas y aminas aromáticas similares, se ha observado metahemoglobinemia después de la administración de p-toluidina. La administración oral (por sonda) de 200 mg/kg en ratas causó un nivel de metahemoglobina (MHb) de 21,7% en una hora. Se observaron niveles de MHb de

hasta el 40% 2-6 h después de la aplicación dérmica de 0,25-1,25% de p-toluidina (ECB, 2000).

En gatos se comparó la capacidad de formación de MHb de una serie de derivados de anilina. A dosis únicas intravenosas equimolares (0,25 mmol/kg) la p-toluidina causó un nivel medio de MHb del 39,6% y fue 2 veces menos potente que la anilina (72,3% de MHb) (McLean *et al.*, 1969). La formación de MHb fue lenta en los perros anestesiados después de la administración intravenosa de 0,77 mmol/kg de clorhidrato de aminotolueno (111 mg/kg) y alcanzó un nivel de MHb de aproximadamente el 13% después de 8 horas (Kiese, 1963).

Toxicidad crónica

Se ha observado metahemoglobinemia en trabajadores expuestos

Datos en animales

No hay datos disponibles para inhalación.

En un estudio subagudo de exposición oral, grupos de 10 ratas macho recibieron dietas que contenían 0, 13,8, 66,8 o 125,7 mg/kg/día de p-toluidina. No hubo mortalidad ni signos clínicos de intoxicación por p-toluidina. El aumento de peso corporal se redujo con la dosis más alta y el peso relativo del hígado aumentó en animales de dosis medias y altas. No se observaron lesiones graves en la necropsia (SCOEL, 2017).

En un estudio adicional, se administró a ratas macho dosis de p-toluidina de 0, 40, 80 y 160 mg/kg/día en dos tipos de dieta con 4% o 14% de grasa durante 1 o 3 meses (Jodynys-Liebert, 2005). Después de 3 meses, el aumento de peso corporal fue significativamente menor en la dosis más alta de los dos tipos de dieta y en la dosis media en el grupo de alto contenido en grasa. El nivel de MHb en sangre estuvo entre 1,2 y 1,5% en los controles y aumentó significativamente en todos los niveles de dosis en todos los grupos después de 1 y 3 meses. El nivel de MHb fue de 3,7 (4% de grasa) y 3,6% (14% de grasa) después de 1 mes y de 6,6% (4% de grasa) y 4,2% (14% de grasa) después de 3 meses con la dosis más baja de 40 mg/kg/día.

Aunque en los estudios de toxicidad crónica disponibles para p-toluidina hay evidencia de una baja toxicidad sistémica en el hígado y la sangre como órganos diana, del estudio de exposición oral subaguda se puede derivar un NOAEL para ratas de 13,8 mg/kg/día (correspondiente a 165 ppm) en base al aumento de la relación entre el peso hígado y el peso corporal.

En un estudio con ratas a dosis de 40-160 mg/kg/día, durante 6 meses, hubo un aumento en el nivel de MHb hasta \geq 10%. Además, se demostró que la prolongación de la administración de p-toluidina en el pienso hasta los 12 meses no produce un aumento adicional en los niveles de MHb en ratas. La administración de p-toluidina en el pienso

a ratas y ratones durante 18 meses dio como resultado un NOAEL (para toxicidad sistémica) en las ratas de 2.000 ppm. En ratones aproximadamente a 500 ppm no se informó de ninguna influencia sobre el peso corporal y/o la tasa de mortalidad, sin embargo, sí se produjeron hepatomas en los machos (OCDE, 2005).

Irritación y corrosividad

El umbral olfativo de p-toluidina es de 0,33 ppm (1,5 mg/m³).

En una prueba estándar según la directriz 405 de la OCDE, la p-toluidina fue irritante para los ojos de los conejos (ECB, 2000).

Sensibilización

Datos en humanos

No hay datos disponibles. Sin embargo, se ha observado reactividad cruzada a p-toluidina en pruebas epicutáneas con pacientes que muestran sensibilización a p-fenilendiamina (SCOEL, 2017).

Datos de animales

La p-toluidina fue ensayada en una prueba epicutánea oclusiva con cobayas. La inducción se realizó con el 2% de p-toluidina en vaselina sin adyuvante cada dos días durante un total de cuatro veces. En la fase de estimulación se trataron grupos de 10 animales con 0,1; 0,5; 1 y 2% de p-toluidina en vaselina. Se observó sensibilización (eritema leve) en 0, 4, 6 y 8 de los animales, respectivamente. Pruebas adicionales

mostraron reactividad cruzada en animales sensibilizados a p-fenilendiamina (SCOEL, 2017).

Genotoxicidad

No hay datos disponibles en humanos.

La p-toluidina no induce mutaciones puntuales en la gran mayoría de las pruebas in vitro en el test de Ames. En células pulmonares de hámster chino, la p-toluidina es clastogénica en presencia, pero no en ausencia de la fracción microsomial (S9-mix).

Las roturas de una sola hebra de ADN se detectaron, *in vivo*, en el hígado y los riñones de los ratones utilizando una técnica de elución alcalina después de una inyección intraperitoneal única de 2/3 de la LD₅₀ respectiva (35 mg/kg), por lo tanto, no se puede concluir si los efectos son debidos a citotoxicidad o a mecanismos genotóxicos, (OCDE, 2005).

Carcinogenicidad

De los datos en humanos no es posible extraer conclusiones debido a que existió coexposición con o-toluidina, un conocido cancerígeno, y a que no se facilitaron los datos sobre el nivel de exposición.

No existen estudios de carcinogenicidad en animales relativos a la exposición por inhalación.

Weisburger *et al.*, (1978) realizaron un estudio con veintiún aminas o derivados

para ver la toxicidad o carcinogenicidad a largo plazo. Administraron a 3 grupos de 25 ratas CD macho, clorhidrato de 4-aminotolueno en concentraciones de 0, 1000 y 2000 ppm en la dieta durante 18 meses. La dosis más alta representa la dosis máxima tolerada. No hubo signos de toxicidad ni aumento en la incidencia de ningún tumor.

En el mismo estudio, con ratones CD-1 macho y hembra (25 por sexo y grupo) se les administraron dietas que contenían clorhidrato de 4-aminotolueno en una concentración de 1000 ppm durante 6 meses seguidos de 500 ppm durante 12 meses o dietas con una concentración de 2000 ppm durante 6 meses seguido de 1000 ppm durante 12 meses. La dosis fue ajustada ya que la dosis máxima tolerada había sido excedida. Todos los animales fueron observados durante 21 meses. Hubo un aumento significativo de los adenomas hepáticos en machos en ambos niveles de dosis (dosis baja: 8/17 y en la dosis alta: 9/19), y en hembras (tumores hepáticos no especificados) en la dosis más alta (3/17).

En el mismo estudio, el isómero 2-aminotolueno (o-toluidina) fue claramente carcinogénico en ratas macho (fibromas subcutáneos y fibrosarcomas, carcinomas de vejiga, tumores múltiples, adenomas hipofisarios y suprarrenales) y en ratones machos y hembras (heman-giosarcomas y hemangiomas). No se

observó un efecto claro para el 3-aminotolueno (m-toluidina). (Weisburger et al., 1978).

En otro estudio no publicado, las ratas Sprague-Dawley tratadas con 0, 25 y 75 mg/kg de p-toluidina, mediante inyección subcutánea, una vez a la semana durante 24 meses. Hubo una disminución en el aumento de peso corporal pero ninguna disminución en el tiempo de supervivencia. El número de tumores malignos en el lugar de la inyección aumentó ligeramente a ambos niveles de dosis tanto en machos como en hembras. Además, la incidencia de tumores hepáticos benignos aumentó con la dosis alta (especialmente en hembras) (SCOEL, 2017).

La p-toluidina no causó papilomas ni carcinomas en el sitio de aplicación después del tratamiento de ratones hembras con una gota de una solución al 20% de p-toluidina en dioxano en la piel de la espalda dos veces por semana durante 12 semanas (Henschler, 1990).

Toxicidad para la reproducción

No hay datos disponibles en humanos. Se puede anticipar que la formación de MHB por exposiciones a p-toluidina, que son consistentemente más altas que el VLA propuesto, podría conducir a una toxicidad para el desarrollo.

La administración oral de 200 mg/kg/día inhibe la síntesis de ADN en tejido testicular de ratón (ACGIH, 2001).

Según la OCDE (2005) no hay datos específicos sobre la toxicidad para la re-

producción de la p-toluidina. Los datos de estudios de toxicidad a dosis repetidas no proporcionan evidencia de los posibles efectos de la p-toluidina en los órganos reproductivos.

RECOMENDACIÓN

La formación de MHb es el efecto crítico en animales y humanos expuestos a p-toluidina. Dependiendo de la concentración de MHb, puede producir graves efectos en la salud. No se dispone de datos cuantitativos sobre la formación de MHb después de la inhalación de p-toluidina en humanos o en animales de experimentación.

Experimentalmente, los niveles de MHb alcanzaron entre el 4,2% y el 6,6% después de 3 meses de alimentación con 40 mg/kg/día de p-toluidina en ratas (la dosis más baja examinada) y se incrementaron solo marginalmente después de 6 meses (Jodynis-Liebert & Bennisir, 2005). Por analogía con los niveles tolerables de carboxihemoglobina en personas expuestas al monóxido de carbono, un nivel de MHb de 4-5% se ha considerado tolerable (Bolt *et al.*, 1985). Por lo tanto, 40 mg/kg/día de p-toluidina puede considerarse como el LOAEL para la inducción de MHb en ratas. La comparación de las dosis intravenosas equimolares de p-toluidina y anilina en gatos indica que la capacidad de p-toluidina para inducir la formación de MHb es menor que la de la anilina (McLean *et al.*, 1969).

Aunque en la mayoría de los ensayos *in vitro* de mutagenicidad y genotoxicidad dieron resultados negativos, sí se observó daño en el ADN en células pulmonares humanas y síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata. La base de datos *in vivo* es muy limitada. Se obtuvo una respuesta mutagénica en una prueba con *Drosophila* (ECB, 2000). Se han detectado roturas de filamentos de ADN en el hígado y el riñón de ratones y se ha detectado la unión al ADN en diversos tejidos de ratas. Un compuesto intermedio de p-toluidina, 4-metilfenilhidroxilamina, que participa en la formación de metahemoglobina, es mutagénica en los sistemas de prueba bacterianos. En resumen, no se puede descartar un potencial genotóxico menor *in vivo*.

La base de datos con respecto a los efectos cancerígenos en humanos es insuficiente. Se identificaron dos casos de papilomas vesicales y 6 casos de tumores vesicales en un examen de 81 trabajadores con exposición laboral a p-toluidina y, la mayoría de ellos, también a o-toluidina, un carcinógeno para la vejiga en humanos (Khlebnikova *et al.*, 1970).

Las inyecciones subcutáneas semanales de p-toluidina durante un período de 2 años condujeron a un aumento de los tumores malignos en el lugar de aplicación tanto en machos como en hembras y tumores hepáticos benignos en hembras. No se produjeron tumores en el sitio de aplicación después de la

aplicación cutánea de una solución de p-toluidina en la piel de los ratones. La p-toluidina no fue carcinogénica en un estudio de 18 meses con ratas macho, pero en el mismo estudio, la alimentación con p-toluidina causó un ligero aumento de tumores hepáticos en ratones machos y hembras. Según el informe, parece probable que fueran benignos (adenomas hepáticos). En el mismo estudio, el isómero o-toluidina fue claramente carcinogénico en condiciones similares. Por lo tanto, aunque la posibilidad de formación metabólica de productos genotóxicos de N-oxidación en humanos puede generar cierta preocupación por un potencial genotóxico de p-toluidina, actualmente no existe una prueba experimental o epidemiológica de carcinogenicidad. En comparación con su isómero estructural o-toluidina, el potencial carcinogénico de la p-toluidina, si existe tal potencial, debe ser claramente inferior.

El efecto crítico para la salud para el establecimiento de un valor límite para la p-toluidina es la metahemoglobine-mia. Los datos experimentales en gatos (McLean *et al.*, 1969) muestran que p-toluidina es 2 veces menos potente en la inducción de metahemoglobina que la anilina, pero existe incertidumbre en la extrapolación de especies a este respecto. Sin embargo, esta relación está de acuerdo con las primeras experiencias industriales en humanos (Smyth, 1931; Goldblatt, 1955). Apli-

cando un factor de 4, por extrapolación entre especies, y considerando la menor potencia para la inducción de metahemoglobina, se deriva un VLA-ED de 1 ppm (4,46 mg/m³) para la p-toluidina.

Además, como se señaló anteriormente, en el estudio subcrónico con ratas de Jodynis-Liebert y Bennasis (2005) (hasta 6 meses de dosificación oral diaria) se obtuvo un LOAEL de 40 mg/kg/día. En base a este dato se puede estimar un NOAEL de 13,3 mg/kg/día aplicando un factor de 3. Como las aminas aromáticas generalmente se absorben bien en el intestino, no se requiere corrección por absorción reducida. Con un factor de extrapolación de especies de 4, se derivaría un nivel sin efecto en humanos de 250 mg/75 kg. Aplicando otro factor de 5, por las incertidumbres en la extrapolación de especies y las diferencias individuales limitadas entre los humanos en la respuesta de Mhb, y considerando un volumen de ventilación para un turno de trabajo de 8 h de 10 m³, se obtiene también un VLA para 8 horas de aproximadamente 5 mg/m³ (o 1 ppm).

Como la inducción de la metahemoglobina por las aminas aromáticas depende de la N-oxidación metabólica, que es un proceso dependiente del tiempo, se puede anticipar que una exposición a corto plazo (15 min) con un factor de 2 no debe tener un efecto relevante en la formación de metahemoglobina. Se recomienda, por tanto, un VLA-EC® de 2 ppm para la p-toluidina.

En base a estos datos se establece un VLA-ED® de 1 ppm (4,46 mg/m³) y un VLA-EC® de 2 ppm (8,92 mg/m³).

Por analogía con el isómero o-toluidina, es muy probable una absorción cutánea

significativa para la p-toluidina. Por lo tanto, se recomienda la notación "vía dérmica".

A los niveles recomendados no hay dificultad para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Documentation of the TLVs and BEIs. p-Toluidine. Cincinnati, OH.

Bolt HM, Neumann HG, Lewalter J (1985). Zur Problematik von BAT-Werten für aromatische Amine. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 20:197-201.

Brock WJ, Hundley SG, Lieder PH (1990). Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho - and para-toluidine in rats. *Toxicol Lett*, 54:317-325.

Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB (1980). Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:361-369.

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

Goldblatt MW (1955). Research in industrial health in the chemical industry. *Br J Ind Med* 12:1-20.

Henschler D. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch arbeits

medizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 16. Lfg., Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim (1990) DFG.

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

Kiese M (1963). The effect of certain substituents upon the N-oxidation of aniline in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol* 244:387-404.

Khlebnikova MI, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshenitsyn AV, Shalin BM (1970). [Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of o-toluidine]. *Gig Tr Prof Zabol* 14:7-10

Luersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2006). Penetration of beta-naphthylamine and o-toluidine through human skin in vitro. *Arch Toxicol* 80:644-646.

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

NIOSH 2011. Pocket guide to chemical hazards. 4-Aminotoluene. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0624.html>

NLM, National Library of Medicine (2005). CCRIS, Chemical Carcinogenesis Research Information System, 4-aminotoluene and p-toluidine hydrochloride. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>

OECD/SIDS (2005) p-Toluidine, CAS no. 106-49-0; SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/106490.pdf>

SCOEL/REC/145 4-Aminotoluene (p-Toluidine) Recommendation from

the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 2017.

SCOEL/REC/153 Aniline Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 2016.

Smyth HF (1931). The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. J Ind Hyg 13:87-95.

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