

**ESPOSIZIONE A IMPRAMINA E A TOLUENE
NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA.
OSSERVAZIONI SUL RISCHIO DI INTERAZIONE TOSSICA
A LIVELLO EPATICO**

A. Trevisan, S. Caroldi, A. Rosa e P. Chiesa

Estratto da « *La Medicina del Lavoro* »
Vol. 70 - N. 2 - 1979

ESPOSIZIONE A IMIPRAMINA E A TOLUENE
NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA.
OSSERVAZIONI SUL RISCHIO DI INTERAZIONE TOSSICA
A LIVELLO EPATICO

A. Trevisan, S. Caroldi, A. Rosa e P. Chiesura

« Exposure to Imipramine and Toluene in the Pharmaceutical Industry. Observations on the Risk of Toxic Interaction in the Liver ». - Study of 13 workers of a pharmaceutical industry, engaged on imipramine synthesis. A substantial absorption of imipramine dust via the respiratory tract was ascertained: in 38% of the subjects plasma levels of imipramine at about therapeutic values were found. Exposure to benzene was dangerous, since urinary excretion of the phenols was above the normal values in 58% of the cases. Introduction of toluene in the production cycle resulted in a modest, but general increase in serum GGT activity, as an expression of hepatic involvement in the microsomal enzymes induction, although urinary hippuric acid did not exceeded the normal limits. Is is necessary that greater attention be given to environmental risk in the pharmaceutical industry with particular regard to the possibility of interaction between toxics and drugs.

Ci è stata offerta l'opportunità di esaminare ripetutamente un piccolo gruppo di operai dell'industria farmaceutica addetti alla sintesi dell'imipramina, farmaco largamente usato come timolettico antidepressivo.

Nell'industria da noi esaminata, la produzione del farmaco avviene secondo lo schema seguente:

— l'*iminodibenzile* macinato, viene miscelato in solvente aromatico (benzene prima del nostro intervento, poi toluene) con sodioamide e dimetilaminopropilcloruro. Dalla miscela, con estrazione e centrifugazione, viene separata l'*imipramina cloridrato* grezza, che viene quindi macinata.

Si realizza così nella prima fase della lavorazione la possibilità di inalazione del solvente (benzene prima, poi toluene); nella se-

conda fase, e particolarmente nella macinazione del prodotto grezzo, la possibilità di inalazione di imipramina. La dispersione ambientale di polvere era notevole, contrastata solo da una piccola cappa aspirante in corrispondenza della macinazione; l'unica protezione individuale era costituita da maschere con filtro di garza.

In questa nota verranno riferiti i risultati delle nostre osservazioni al riguardo.

CASISTICA E METODI

Addetti alla sintesi del farmaco erano 13 operai di sesso maschile, di età compresa tra 20 e 65 anni (media 40 anni), con una esposizione media di 9,2 anni (minimo 4 mesi, massimo 25 anni). Le varie mansioni erano interscambiabili, per cui nel corso della stessa settimana il grado di esposizione variava tra individuo e individuo.

L'indagine è stata effettuata in tre tempi:

1) nel primo controllo si è provveduto alla determinazione dei fenoli urinari (come indice di esposizione a benzene) seguendo il metodo semiquanti-

tativo di Rainford e Lloyd Davies (7), ed i valori ottenuti sono stati corretti per un peso specifico di 1024; e alla determinazione dell'imipramina plasmatica, come indice di assorbimento del farmaco, seguendo il metodo di Growe e Halliwell (4). Le due determinazioni sono state eseguite alla fine di un singolo turno di lavoro. Si è completato il quadro con visita medica ed i seguenti accertamenti: ECG, creatininemia, esame emocromocitometrico completo, attività transaminasica e gamma-glutamilttranspeptidasi (GGT) seriche;

2) tre mesi dopo la sostituzione del benzene col toluene nel ciclo lavorativo, si è titolata la concentrazione di acido ippurico urinario seguendo il metodo di Ogata e coll. (6) e correggendo i valori ottenuti per un peso specifico di 1024, prima e dopo un singolo turno di lavoro a metà settimana.

3) infine, dopo altri sei mesi, sono state ricontrollate: la concentrazione di acido ippurico nelle urine, le attività transaminasiche e GGT seriche, l'esame emocromocitometrico, la visita medica.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati sono riferiti in tabella 1 per quanto riguarda i rilievi effettuati al primo controllo, quando nella lavorazione veniva impiegato il benzene e in tabella 2 per quanto riguarda i rilievi effettuati al secondo e terzo controllo, cioè 3 e 9 mesi dopo l'introduzione del toluene in luogo del benzene.

A commento si sottolineano i punti seguenti: 1) l'eliminazione di fenoli nell'urina di fine turno è risultata superiore al limite normale (20 mg/l) in 7 operai su 12 (58 %); 2) solo in 4 operai su 13 (31 %) non è stato riscontrato un assorbimento di imipramina e in 5 dei restanti 9 la concentrazione plasmatica del farmaco raggiungeva valori nell'ambito dei livelli considerati terapeutici: cioè compresi tra tassi di 5-60 gamma/100 ml, quali si ottengono per somministrazioni di 50-300 mg/die; 3) l'escrezione urinaria di acido ippurico ha confermato l'esposizione a toluene; l'ippuricuria media del gruppo è infatti passata da un valore medio preturmo di $308,7 \pm 240,4$ mg/l ad un valore medio post-turno di $646,6 \pm 245,1$ mg/l e $888,4 \pm 546,5$ mg/l nei controlli al 3° e al 9° mese dall'introduzione del toluene nel ciclo lavorativo; tali livelli permangono tuttavia al di sotto del limite di 1100 mg/ml che riteniamo essere valore accettabile di ippuricuria media di gruppo (2); 4) l'attività GGT serica è stato l'unico indice biochimico a mostrare variazioni apprezzabili dopo l'introduzione del toluene nel ciclo lavorativo: il valore medio di tale parametro (escludendo

TABELLA 1

N°	ETA' anni	ESP. anni	G.B. mille	G.R. mil.	Cr/S mg %	SGOT UI/l	SGPT UI/l	GGT UI/l	Fenolo/U mg/l	Imipramina/P gamma %
1	65	20	5	4,2	0,97	13	7	27	inf. 17	assente
2	50	8	10	5,0	0,92	7	5	18	30-70	10
3	47	25	9,3	4,8	1,14	7	5	9	100-140	10
4	26	6	7,8	4,3	0,99	7	5	27	140-320	4
5	20	4 m.	10	5,4	1,00	7	7	9	17-30	assente
6	37	10 m.	6,4	4,4	1,05	7	7	21	17-30	1
7	26	11	5,7	4,6	0,85	7	10	9	140-320	4
8	25	4	7,6	4,9	0,93	5	10	12	100-140	3
9	52	6	8,8	4,3	1,13	10	5	12	100-140	7
10	56	13	10	5,0	0,95	15	20	126	100-140	8
11	50	15	9	5,1	1,08	10	10	21	17-30	9
12	43	3	6	4,6	1,03	7	2	12	17-30	assente
13	25	9	8,7	4,5	0,86	7	5	12	-	assente

TABELLA 2

N°	ETA' anni	ESP. anni	SGOT UI/l	SGPT UI/l	GGT UI/l	Acido Ippurico/U mg/l		
						1° controllo (al 3° mese)		2° controllo (al 9° mese)
						h 8	h 18	h 18
1	65	20	12	8	31	114	1054	410
2	50	8	7	7	33	83	125	431
3	47	25	8	7	18	500	500	2400
4	26	6	7	5	95	800	800	590
5	20	4 m.	-	-	-	-	-	-
6	37	10 m.	7	5	100	183	348	480
7	26	11	7	8	10	100	730	970
8	25	4	6	12	20	275	1145	1200
9	52	6	9	7	22	125	197	610
10	56	13	16	18	191	200	550	700
11	50	15	10	9	40	500	500	960
12	43	3	7	5	22	183	802	760
13	24	9	7	5	18	641	1008	1150

il caso n. 10 che si presenta di per sé anomalo) risulta infatti più che raddoppiato, passando da $15,7 \pm 6,8$ UI/l a $37,2 \pm 30,9$ UI/l; la differenza tra i valori medi studiata col test del t di Student è statisticamente significativa per $p < 0,02$; 5) i valori indicativi di esposizione specifica (imipramina plasmatica, fenoli urinari, acido ippurico urinario) sono risultati poco omogenei nei vari soggetti del gruppo, in quanto disomogenea, per diversità delle mansioni con alternanza nelle più pericolose, è in effetti l'esposizione dei singoli.

Da sottolineare infine, che visita medica, ECG e tutti gli altri parametri controllati non hanno evidenziato nulla di rilevante.

I dati riportati evidenziano che questo gruppo di operai si trova esposto nella sua attività all'inalazione sia di solventi aromatici (benzene prima, poi toluene) e sia di imipramina: per quest'ultima in quantità tali da realizzare anche concentrazioni ematiche di ordine terapeutico e quindi potenzialmente

attive sull'organismo. Poiché sia la imipramina che il toluene sono caratterizzati da emivita biologica relativamente breve (rispettivamente: 24 ore circa per l'imipramina, 7 ore per il toluene), l'abitudine di ruotare gli operai alle mansioni più pericolose è risultata sufficiente ad evitare che la concentrazione delle sostanze nell'organismo degli esposti si stabilizzasse su livelli più elevati e tali da rendersi responsabili di effetti patologici evidenti. Malgrado ciò, va sottolineato che all'introduzione del toluene nel ciclo produttivo abbiamo potuto osservare (pur essendo l'assorbimento, valutato sulla base dell'ippuricuria, di entità non rilevante) un aumento dei valori di attività GGT serica, di entità moderata ma significativa e generalizzata a tutti gli esposti: il dato ci sembra interessante in quanto indicativo (3, 8, 9) del prodursi di un fenomeno di induzione microsomiale a livello epatico, induzione che abbiamo individuato come possibile conseguenza dell'inalazione di toluene in precedenti indagini cliniche (1) e sperimentali (5). Nel caso

specifico il prodursi di un'induzione enzimatica microsomiale epatica è tanto più interessante in quanto si prospetta la possibilità di interferenze con gli effetti dell'imipramina, la quale notoriamente appartiene alla categoria dei farmaci capaci di danno epatico col meccanismo della colestasi intraepatica.

Su un piano generale, riteniamo infine di dover dire che le nostre osservazioni testimoniano ancora una volta la frequentemente troppo scarsa considerazione che trovano nell'industria i problemi della salute, anche quando sarebbe non difficile, come nel caso specifico, un'efficace prevenzione tecnologica: e di tale trascuratezza offre una dimostrazione eclatante l'uso abituale di un solvente pericoloso come il benzene, sostituito col meno tossico toluene solo dopo i nostri primi accertamenti.

RIASSUNTO

Sono stati controllati 13 operai farmaceutici addetti alla sintesi dell'imipramina. È stato verificato un consistente assorbimento di polvere di imipramina per via inalatoria: nel 38 % dei soggetti i tassi plasmatici raggiungevano livelli terapeutici. L'esposizione a benzene risultò pericolosa, essendo l'eliminazione urinaria dei fenoli superiore al normale nel 58 % dei casi. Infine, l'introduzione di toluene (in luogo del benzene) nel ciclo lavorativo fece constatare che, sebbene l'esposizione valutata in base all'ippuricuria non superasse i limiti ritenuti accettabili, ne risultava tuttavia un modesto ma generalizzato

aumento dell'attività GGT serica, che si ritiene espressione di cointeressamento epatico con i caratteri dell'induzione enzimatica microsomiale. Si sottolinea infine la necessità che nell'industria farmaceutica sia data maggior attenzione ai rischi ambientali, con particolare riguardo alla possibilità di interazione tra tossici e farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. CHIESURA P., TREVISAN A., DE ROSA E.: Esposizione a toluene e danno epatico in addetti alla rotocalografia. *Folia Med.*, 57, 348 (1974).
2. DE ROSA E., MAZZOTTA M., FORIN F., CORRADINI M.A.: Eliminazione urinaria di acido ippurico in esposti a toluolo. Determinazione di un MAC biologico di gruppo. *Lav. Umato*, 27, 18 (1975).
3. GOLDBERG D.M.: Gamma-glutamyltranspeptidase and enzyme induction. 8th Simp. Int. Enzymol. Clin., Venezia 14-16 aprile (1978), Abstract.
4. GROWE J., HALLIWELL J.W.: Imipramine. In *Sunshine I: Methodology for analytical toxicology*. CRC press, Cleveland, p. 192 (1975).
5. LOTTI M., BRIGHENTI F., MANNO M., GRILLO G.: L'induzione e l'inibizione enzimatica come possibili determinanti degli effetti dei tossici industriali. *Relaz. 38° Congr. Naz. di Medicina del Lavoro*. Padova-Verona, 20-22 ottobre (1975).
6. OGATA M., TOMOKUNI K., TAKATSUKA Y.: Quantitative determination in urine of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid metabolites of toluene and m- or p-xylene. *Br. J. Ind. Med.*, 26, 330 (1969).
7. RAINFORD S.G., LLOYD DAVIES T.A.: Urinary excretion of phenol by men exposed to vapour of benzene: a screening test. *Br. J. Ind. Med.*, 22, 21 (1965).
8. ROSALSKI S.B., TARLOW D., RAU D.: Plasma gamma-glutamyltranspeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet*, 2, 376 (1971).
9. ROSALSKI S.B., RAU D.: Serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in alcoholism. *Clin. Chim. Acta*, 39, 41 (1972).