

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

1,4-Fenylenodiamina

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,1 mg/m³
NDSCh: -
NDSP: -
DSB: -

A – substancja o działaniu uczulającym

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28.06.2006

Weryfikacja dokumentacji: wrzesień 2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 4.04.2007

Słowa kluczowe: 1,4-fenylenodiamina, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: 1,4-phenylenediamine, occupational exposure, TWA.

1,4-Fenylenodiamina (PPD) to substancja o dość powszechnym zastosowaniu, ponieważ jest składnikiem farb do włosów, mieszanin używanych do tatuażu, a także farb do futer oraz wywoływaczy fotograficznych i przeciwutleniaczy.

Według danych ze stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. nie zanotowano w przemyśle polskim narażenia pracowników na stężenia 1,4-fenylenodiaminy przekraczające obowiązującą wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), która wynosi 0,1 mg/m³.

1,4-Fenylenodiamina jest substancją toksyczną, wartość LD₅₀ po podaniu do żołądka szczura wynosi 80 ÷ 98 mg/kg m.c. Objawami ostrego zatrucia u zwierząt są: drgawki, łzawienie, ataksja, drżenie, przyspieszony oddech i tętno oraz obniżona temperatura ciała.

1,4-Fenylenodiamina jest alergenem, co stwierdzono zarówno na podstawie wyników testów na zwierzętach, a także badań osób narażonych zawodowo na tę aminę, jak i osób stosujących preparaty z 1,4-fenylenodiaminą do farbowania włosów i tatuowania skóry. 1,4-Fenylenodiamina po podaniu do worka spojówkowego królika powoduje zapalenie spojówek.

* Wartość normatywna 1,4-fenylenodiaminy jest zgodna z rozporządzeniem z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia 1,4-fenylenodiaminy w powietrzu na stanowiskach została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2009, nr 1(59).

1,4-Fenylendiamina jest mutagenem pośrednim dla bakterii *Salmonella Typhimurium*, nie indukuje mikrojąder, recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* ani dominujących mutacji letalnych u myszy. 1,4-Fenylendiamina podawana zwierzętom w paszy, do żołądka lub na skórę nie działała kancerogennie. Zgodnie z klasyfikacją IARC 1,4-fenylendiamina jest zaliczona do grupy 3., tj. czynników nieklasyfikowalnych pod względem rakotwórczości dla ludzi. 1,4-Fenylendiamina nie działa teratogennie.

Normatyw higieniczny 1,4-fenylendiaminy we wszystkich państwach, w których został ustalony, wynosi 0,1 mg/m³ i jest opatrzony literami „Sk” wskazującymi, że substancja wchłania się przez skórę.

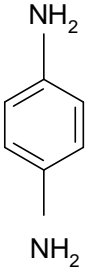
Ponieważ przedstawione w niniejszej dokumentacji dane dotyczące toksyczności 1,4-fenylendiaminy dla ludzi i zwierząt nie dają podstaw do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), dlatego Zespół Ekspertów proponuje pozostawienie istniejącej wartości normatywu higienicznego (NDS), która wynosi 0,1 mg/m³.

Istnieją jednak doniesienia naukowe wskazujące na działanie drażniące i uczulające tej aminy dla ludzi i zwierząt doświadczalnych, a także dane dotyczące jej wchłaniania przez skórę, dlatego autorzy dokumentacji zaproponowali, aby 1,4-fenylodiaminę oznaczano dodatkowo literami: „A” – substancja o działaniu uczulającym, „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „Sk” – substancja wchłania się przez skórę.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,4-fenylendiaminy (IARC 1978; ACGIH 2001):

ó nazwa substancji	1,4-fenylendiamina
ó wzór sumaryczny	C ₆ H ₈ N ₂
ó wzór strukturalny	
ó numer CAS	106-50-3
ó synonimy:	<i>para</i> -fenylendiamina, 4-aminoanilina, <i>para</i> -aminoanilina, 1,4-diaminobenzen, <i>para</i> -diaminobenzen, 1,4-benzodiamina, Orsin i PPD.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,4-fenylenodiaminy (IARC 1978; ACGIH 2001):

Wygląd	Biała kryształowa, która po zetknięciu z powietrzem na skutek utlenienia zmienia barwę od jasnopurpurowej przez purpurową do czarnej
Masa cząsteczkowa	108,15
Temperatura topnienia	139 ÷ 147 °C
Temperatura wrzenia	267 °C
Ciężar par	< 133 Pa w temperaturze 21 °C
Względna gęstość par	3,72 (powietrze = 1)
Temperatura zapłonu	155,5 °C (metoda tygła otwartego)
Rozpuszczalność	Dobra rozpuszczalność w wodzie, a także w: alkoholu, eterze etylowym, benzynie, chloroformie i acetonie
Klasyfikacja substancji	T; R 23/24/25; Xi, R 36; R 43; N; R 50-53.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 161355 ze zm.) 1,4-fenylenodiamina została zaklasyfikowana jako produkt niebezpieczny i oznaczona:

- Ó T Ó produkt toksyczny
- Ó R23/24/25 Ó działający toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- Ó Xi Ó produkt drażniący
- Ó R36 Ó działający drażniąco na oczy
- Ó R43 Ó może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą
- Ó N Ó produkt niebezpieczny dla środowiska
- Ó R50 Ó działający bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Ó R53 Ó może powodować długotrwałe, niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Zharmonizowane klasyfikacje oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie są zgodne z tabelą 3.1. załącznika VI do 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 161355 ze zm.) są przedstawione w tabeli 1. oraz na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie
(rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki śMö	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody hazardowe ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
612-028-00-6	<i>p</i> -phenylenediamine	203-404-7	106-50-3	Acute Tox. 3 * Acute Tox. 3 * Acute Tox. 3 * Eye Irrit. 2 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H331 H311 H301 H319 H317 H400 H410	GHS06 GHS09 Dgr	H331 H311 H301 H319 H317 H410		

Objaśnienia:

- ó Acute Tox. 3 ó toksycznie ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.
- ó H331 ó działają toksycznie w następnym wdychania
- ó Acute Tox. 3 ó toksycznie ostra (po naniesieniu na skór), kategoria zagrożenia 3.
- ó H311 ó działają toksycznie w kontakcie ze skórą
- ó Acute Tox. 3 ó toksycznie ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.
- ó H301 ó działają toksycznie po spożyciu
- ó Eye Irrit. 2 ó poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- ó H319 ó drażniące na oczy
- ó Skin Sens. 1 ó działają uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- ó H317 ó może powodować reakcję alergiczną skóry
- ó Aquatic acute 1 ó stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego ó zagrożenie ostre, kategoria 1.
- ó H400 ó działają bardzo toksycznie na organizmy wodne
- ó Aquatic chronic 1 ó stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego ó zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.
- ó H410 ó działają bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



Ostra toksycznie ; GHS06



Niebezpieczne dla środowiska GHS09

Rys. 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tle szerokim, aby być wyraźnie widoczne

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,4-Fenylenodiamina (PPD) jest otrzymywana na skalę przemysłową na drodze redukcji 1-amino-4-nitrobenzenu w obecności elaza i kwasu solnego albo elaza i nadsiarczku amonowego lub te wodoru, albo elaza i chlorku elazawego (IARC 1978).

1,4-Fenylenodiamina jest stosowana jako składnik farb do włókna i futer, szamponów kolorujących, wywoływaczy fotograficznych, półprodukt do produkcji barwników, przeciwutleniaczy i przyspieszaczy do produkcji gumy, produktów ropopochodnych i estrów celulozy. Farby do włókna

zawierają od 0,2% (złoty blond) do 3,75% (czarna) 1,4-fenylenodiaminy (ACGIH 2001; IARC 1978). 1,4-Fenylenodiamina jest także składnikiem barwnika stosowanego do tatuowania skóry. Mieszanki do tatuażu zawierają, oprócz henny, znaczne stężenia 1,4-fenylenodiaminy, nawet do 15,7%, czyli znacznie więcej niż w farbach do włosów (*Brancaccio i in.* 2002).

Zbadano stężenia 1,4-fenylenodiaminy w wodzie, której użyto do zmycia ręk fryzjerek pracujących w rękawiczkach i bez rękawiczek podczas farbowania włosów klientkom. Spośród 33 badanych fryzjerek 17 pracowała w rękawiczkach, a 16 bez rękawiczek. Stosując metodę HPLC, wykryto 1,4-fenylenodiaminę w trzech próbach uzyskanych po zmyciu ręk fryzjerek pracujących w rękawiczkach i w jednej z szesnastu prób od fryzjerek nakładających farb bez rękawiczek. W innym badaniu, któremu poddano fryzjerki strzyżące włosy o farbowane włosy, w pięciu próbach ujawniono także obecność 1,4-fenylenodiaminy. Wyniki badania wykazały, że zastosowanie rękawiczek w niewystarczający sposób zabezpiecza skór ręk fryzjerek przed 1,4-fenylenodiaminą (*Lind i in.* 2005).

1,4-Fenylenodiaminę produkowano w Japonii od 1937 r. W latach 1971-1975 jej roczna produkcja w tym państwie wahała się w granicach 55 ÷ 113 tys. ton (IARC 1978). Z dostępnych danych o narażeniu zawodowym wynika, że w 2000 r. żadna grupa zawodowa w Polsce nie była narażona na 1,4-fenylenodiaminę o stężeniach przekraczających wartość NDS, tj. 0,1 mg/m³ (*Dawydzik i in.* 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

Opisano przypadek zgonu 51-letniej kobiety, która wielokrotnie stosowała farbę do włosów zawierającą zanieczyszczony elazem 1,4-fenylenodiaminą. Podczas jej 11-tygodniowego pobytu w szpitalu obserwowano: postępujące objawy neurologiczne, osłabienie, zawroty głowy, podwójne widzenie, zapalenie skóry zęszczające oraz nieytłocidka. Wtroba i ledziona kobiety były powiększone (*Davison* 1943).

W następstwie przypadkowego pożycia farby do włosów zawierającej 1,4-fenylenodiaminę (nie podano wielkości dawki substancji) u pacjenta obserwowano: obrzęk warg, języka, szyi, duszność, hemolizę, methemoglobinemię oraz martwicę kanalików nerkowych (ACGIH 2001).

U osób stosujących do tatuażu skóry mieszanki zawierające znaczne stężenia 1,4-fenylenodiaminy ujawniono pozytywne wyniki testów wskazujących na uczulające działanie tej aminy (*Mohammed, Nixon* 2000; *Chung i in.* 2001; 2002; *Nawaf i in.* 2003). Wykazano także uczulające działanie farb do włosów zawierających 1,4-fenylenodiaminę zarówno u fryzjerek, jak i ich klientek farbujących włosy (*Ho i in.* 2005; *Guerra i in.* 1992).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach nie znaleziono danych na temat działania przewlekłego 1,4-fenylenodiaminy (PPD).

Badania epidemiologiczne

Zebrano wyniki przeprowadzonych w latach 1995-2002, w ramach IVDK (The Information Network of Departments of Dermatology), konsultacji kobiet zgłaszających się z problemami dermatologicznymi. W okresie tym udzielono łącznie 77 901 konsultacji. W 2506 przypadkach 92,9% stanowiły kobiety z kontaktowym zapaleniem skóry, które wykonywały zawód fryzjerki lub miały kontakt z produktami stosowanymi w salonach fryzjerskich. Pacjentki te (łącznie 884 kobiety) podzielono na 2 grupy:

ó I grupa ó 620 kobiet mających zawodowe kontaktowe zapalenie skóry i pracujących jako fryzjerki oraz 264 kobiety w przeszłości pracujące jako fryzjerki i cierpiące wówczas na zawodowe choroby skóry

ó II grupa ó 1217 klientek zakładów fryzjerskich, które nigdy nie pracowały jako fryzjerki.

Na podstawie wyników testów punktowych z wieloma alergenami, w tym także z 1,4-fenylenodiaminą, oceniono ryzyko alergii kontaktowej na 1,4-fenylenodiaminę u fryzjerek w porównaniu z podobnym ryzykiem u klientek zakładów fryzjerskich. Odsetek pozytywnych reakcji w testach z 1,4-fenylenodiaminą u fryzjerek wahał się w granicach od 29,5% w latach 1995-1996 do 21,2% w latach 1999-2000, podczas gdy u klientek wynosił odpowiednio 8,7 i 18,1%. Średni odsetek pozytywnych reakcji w analizowanym okresie (1995-2002) z 95-procentowym przedziałem ufności wynosił u fryzjerek 22,3 (18,8 ÷ 25,9), a u klientek 13,9 (11,7 ÷ 16,2). Ponadto szansa (OR) z 95-procentowym przedziałem ufności wynosiła u fryzjerek 1,7 (1,34 ÷ 2,29). Na uwagę zasługuje mniejszy odsetek fryzjerek z pozytywnym wynikiem testu punktowego w analizowanym okresie i rosnący odsetek klientek z pozytywnym wynikiem w tym samym okresie (Uter i in. 2003).

Przeprowadzono ankietowe badanie 4000 dorosłych obywateli Danii. Odpowiedzi na pytania ankiety dotyczyły opisu pozytywnych reakcji skórnych na farby do włosów w porównaniu z innymi klasycznymi reakcjami skóry lub innymi powszechnymi reakcjami alergicznymi na skórze przedramion i twarzy. Odpowiedzi udzieliło 65,2% ankietowanych, w tym 18,4% mężczyzn oraz 74,9% kobiet. U 5,3% badanych, którzy stosowali farby do włosów, reakcje skóry miały charakter reakcji uczuleniowych i w niektórych przypadkach konieczna była pomoc lekarska. Wskaźnik występowania alergicznych reakcji na farby do włosów był większy niż oczekiwany na podstawie analizy czysto określonej podczas testów punktowych (Sosted i in. 2005).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

1,4-Fenylenodiamina (PPD) jest zaliczana do substancji toksycznych. Medialna dawka śmiertelna po podaniu do szczura wynosi 80 ÷ 98 mg/kg m.c. Wartości medialnych dawek i śmiertelnych 1,4-fenylenodiaminy dla zwierząt laboratoryjnych podano w tabeli 2.

Tabela 2.**Wartości medialnych dawek/stężenia mierzonych 1,4-fenylenodiaminy (PPD) dla zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierzęta	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ , LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożożkowa	80 mg/kg	RTECS 2005
Szczur	dożożkowa	98 mg/kg	ACGIH 2001
winka morska	dożożkowa	145 mg/kg	RTECS 2005
Szczur	do jamy otrzewnej	37 mg/kg	RTECS 2005
Mysz	do jamy otrzewnej	50 mg/kg	
Szczur	inhalacyjna (4 h)	920 mg/m ³	RTECS 2005
Szczur	podskórna	170 mg/kg	ACGIH 2001
Królik	podskórna	200 mg/kg	

Najmniejsza dawka śmiertelna 1,4-fenylenodiaminy podana dożożka królika wynosi 250 mg/kg, a dożożka kota ó 100 mg/kg (ACGIH 2001). 1,4-Fenylenodiamina nażona na pozbawion sierci skórkrólika w dawce 5000 mg/kg na 24 h spowodowała, że zwierzęta padły (Burnett i in. 1977).

Ostre zatrucie 1,4-fenylenodiamin u zwierząt charakteryzują następujące objawy: drgawki, zżenie sierci, wzmożone wydzielanie śliny, śawienie, ataksja, drżenie, przyspieszony oddech, przyspieszone tętno oraz obniżona temperatura ciała (ACGIH 2001).

Ujawniono, że 1,4-fenylenodiamina lub farby do włosów zawierające 1,4-fenylenodiamin działają drażniaco na skórę, powodując wystąpienie reakcji odświeżej do umiarkowanej. Badaniom poddano różne gatunki zwierząt: króliki (Lloyd i in. 1997; Hanzlik 1923; Davies i in. 1972), winki morskie, myszy, psy, winki miniaturowe i pawiany (Davies i in. 1972). 1,4-Fenylenodiamina nażona na skórę o stężeniach 0,001 ÷ 10% wywołała reakcję alergiczną u 56 do 100% winek morskich (ACGIH 2001), natomiast 1,4-fenylenodiamina lub produkty zawierające 1,4-fenylenodiamin podane do worka spojówkowego oka królika spowodowały umiarkowanego stopnia zapalenie spojówek, które utrzymywały się dłużej niż 24 h (Lloyd i in. 1977).

Podanie do tchawicy winkom morskim 1-procentowego roztworu wodnego 1,4-fenylenodiaminy indukowało oskrzelowe masywne nacieczenia eozynofików. Eozynofilii nie stwierdzono we krwi, a nacieczenia występowały tylko w płucach, do którego podano 1,4-fenylenodiamin (Samter 1970).

Myszom podawano domniowo przez 10 lub 20 dni 1,4-fenylenodiamin w ścznej dawce 67,7 mg/kg m.c. Następnie po 48 h od ostatniej iniekcji badano aktywność wybranych enzymów w trobowych. Ujawniono, że u myszy, które otrzymały 10 dawek 1,4-fenylenodiaminy wzrosła o około 33% aktywność katalazy w trobowej. Zmniejszeniu uległa natomiast o 32 ÷ 36% aktywność dehydrogenazy bursztynianowej i o 23 ÷ 32% aktywność oksydazy cytochromowej. Nie stwierdzono natomiast zmian aktywności katalazy i indeksu peroksydazy we krwi. W drugiej grupie myszy, którym podano 20 dawek 1,4-fenylenodiaminy, stwierdzono jedynie 38-procentowy wzrost aktywności katalazy (Kadłubowski 1971).

Nie stwierdzono padnię szczurów szczepu F344 ani myszy szczepu B6C3F1 obu płci, którym przez 7 tygodni podawano w paszy 1,4-fenylenodiamin o stężeniach 681 ÷ 3160 ppm (szczury) i 1000 ÷ 4640 ppm (myszy), (NCI 1979). Stężenia 1,4-fenylenodiaminy w paszy odpowiadają dawkom dziennym 42 ÷ 198 mg/kg m.c. (szczury) i 167 ÷ 773 mg/kg m.c. (myszy).

W innym badaniu (*Imaida i in.* 1983) podawano 1,4-fenylenodiamin w paszy szczurom F344 samicom i samcom przez 12 tygodni. Pasza zwierząt zawierała: 0,05; 0,1; 0,2 lub 0,4% 1,4-fenylenodiaminy, co odpowiadało dawkom dziennym: 30; 60; 120 i 240 mg/kg m.c. U zwierząt stwierdzono, proporcjonalnie do dawki 1,4-fenylenodiaminy, zmniejszenie przyrostu masy ciała szczurów obu płci oraz wiskozymas w troy i nerek. Ponadto u zwierząt narządnych na najwyższą dawkę 1,4-fenylenodiaminy ujawniono uszkodzenie w troy.

Królikom podawano dośredka dawkę 20 mg/kg 1,4-fenylenodiaminy przez 12 ÷ 13 dni lub dawkę 10 mg/kg przez 90 dni. U zwierząt z obu grup stwierdzono zmiany patologiczne mięśnia sercowego obejmujące: obrzęk, obrzmienie włókien mięśniowych, homogenizację cytoplazmy i zanik poprzecznego przekroju (*Mikhlin, Fuior* 1976).

Innej grupie królików podawano dośredka dawkę 20 mg/kg 1,4-fenylenodiaminy przez 90 dni. Stwierdzono wzrost stężenia α₂- i α₁-globulin w surowicy i zmniejszenie stężenia albumin i białka całkowitego. Zmniejszeniu ulegał stosunek albuminy: globuliny. 1,4-Fenylenodiamina podawana królikom w mniejszej dawce 10 mg/kg przez 90 dni spowodowała wzrost stężenia globulin i białka całkowitego w surowicy i zmniejszenie stosunku albuminy: globuliny. Autorzy pracy (*Mikhlin, Marchenko* 1972) stwierdzili, że obserwowane zmiany stężenia białek w surowicy mogły być związane ze zmianami przepuszczalności naczyń.

Królikom (po 5 samic i 5 samców w grupie) nanoszono na skór próbki farby do włosów zawierającej 1,2% 1,4-fenylenodiaminy. W pierwszej grupie królików na pozbawioną sierści skaryfikowaną skórę brzucha nanoszono dawkę 1 g/kg/dzień 1,4-fenylenodiaminy 5 dni w tygodniu przez 13 tygodni (łącznie 65 aplikacji). Innej grupie królików nanoszono 1,4-fenylenodiamin na skór w ilości 10 g/zwierzę, co 2 tygodnie, łącznie 7 aplikacji. U tych zwierząt 1,4-fenylenodiamin wcierało się w skórę grzbietu przez 10 min, pozostawiano na skórze przez 20 min, a następnie usuwano resztki substancji ze skóry zwierząt. Depozyty barwnika w skórze królików powodowały pęknięcia i uszkodzenia naskórka oraz tworzenie strupów. Obserwowano ponadto umiarkowanego lub znacznego stopnia akantoz (rozrost warstwy kolczystej) i nieznaczne do umiarkowanego stopnia włóknienie w miejscu aplikacji u 7 królików, którym nanoszono 1,4-fenylenodiamin w dawce 1 g/kg. Nie stwierdzono różnic w zależności od tego czy skóra była uszkodzona, czy nie. U królików w grupie otrzymującej dawkę 10 g 1,4-fenylenodiaminy przez 7 dni stwierdzono umiarkowaną akantoz i bardzo słabe włóknienie w miejscu aplikacji. Nie stwierdzono zmian hematologicznych ani biochemicznych we krwi, ani zmian patologicznych w moczu zwierząt. Ocena makroskopowa nerek wskazywała na pewne, niejednoznaczne zmiany, które jednak nie zostały potwierdzenia w badaniach histopatologicznych (ACGIH 2001).

W tabeli 3. przedstawiono skutki przedłożonego narażenia zwierząt na 1,4-fenylenodiamin.

Tabela 3.

Wyniki badania toksyczności przedłożonej 1,4-fenylenodiaminy (PPD) u zwierząt do wiadczalnych

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Dawka	Okres narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Mysz	dominowo	Średnia dawka 67,7 mg/kg m.c.	10 dni 20 dni	33-procentowy wzrost aktywności katalazy w trowej; 32÷36-procentowe zmniejszenie aktywności dehydrogenazy bursztynianowej; 23÷32-procentowe zmniejszenie aktywności oksydazy cytochromowej 38-procentowy wzrost aktywności katalazy	<i>Kadłubowski</i> 1971
Szczur F344, samice i samce	w paszy	681÷3160 ppm (42÷198 mg/kg m.c).	7 tygodni	adne zwierzę nie padło	NCI 1979
Mysz B6C3F1, samice i samce	w paszy	1000÷4640 ppm (167÷773 mg/kg m.c)	7 tygodni	adne zwierzę nie padło	NCI 1979
Szczur F344, samice i samce	w paszy	0,05% (30 mg/kg) 0,1% (60 mg/kg) 0,2% (120 mg/kg) 0,4% (240 mg/kg m.c.)	12 tygodni	zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała szczurów obu płci, wzrost względnej masy w trowy i nerek; u zwierząt narażonych na największą dawkę stwierdzenie w trowy	<i>Imaida i in.</i> 1983
Królik	do ośrodka	20 mg/kg 10 mg/kg	12÷13 dni 90 dni	u zwierząt z obu grup zmiany patologiczne miśnia sercowego: obrzęk, obrzmienie włośniczek miśniowych, homogenizacja cytoplazmy, zanik poprzecznego przekrojenia	<i>Mikhlin, Fuior</i> 1976
Królik	do ośrodka	20 mg/kg 10 mg/kg	90 dni 90 dni	wzrost stężenia globulin i zmniejszenie stężenia albumin i białka całkowitego w surowicy; zmniejszenie stosunku albuminy: globuliny; wzrost stężenia globuliny i białka całkowitego, zmniejszenie stosunku albuminy: globuliny	<i>Mikhlin, Marchenko</i> 1972
Królik, po 5 samic i 5 samców w grupie	na skórę	1 g/kg/dzie	5 dni/tydz. przez 13 tyg. (średnio 65 aplikacji)	pożółknięcie i zaczerwienienie naskórka, tworzenie strupów, akantoz (rozrost warstwy kolczystej) włośniczek w miejscu aplikacji	ACGIH 2001

cd. tab. 3.

Gatunek, p ^o , liczba zwierząt	Droga narażenia	Dawka	Okres narażenia	Skutki narażenia	Piemiennictwo
		10 g/zwierzę	co 2 tygodnie (cznie 7 aplikacji)	PPD wcierano w skór przez 10 min, pozostawiano na 20 min i zmywano resztki; obserwowano umiarkowaną akantozę, b. ściebki w miejscu aplikacji; nie stwierdzono zmian hematologicznych i biochemicznych we krwi ani zmian w moczu	

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Samicom i samcom szczura (po 23 ÷ 25 zwierząt każdej płci) podawano 1,4-fenylenodiamin (PPD) w paszy przez 80 tygodni. Stężenie 1,4-fenylenodiaminy w paszy zwierząt wynosiło 0,05 lub 0,1%, a dawka dzienna przeliczona na podstawie spożycia paszy wynosiła około 30 lub 60 mg/kg m.c. Spożycie paszy przez zwierzęta w grupach narażonych i w grupie kontrolnej nie różniło się istotnie, jednak masa ciała samic narażonych na 1,4-fenylenodiamin w dawce 60 mg/kg była mniejsza niż samic z grupy kontrolnej. Wskaźniki hematologiczne (liczba erytrocytów, leukocytów, stężenie hemoglobiny oraz wartość hematokrytu) były podobne w grupie kontrolnej i w grupach narażonych na 1,4-fenylenodiamin. Masa ledziony samic z obu narażonych grup była mniejsza niż w grupie kontrolnej. W żadnej z grup zwierząt nie stwierdzono zmian histopatologicznych narządów wewnętrznych (Imaida i in. 1983).

Na skór 50 samic myszy i 5 samic królika наносono 2 razy w tygodniu 5- lub 10-procentową 1,4-fenylenodiamin w acetonie. Myszy narażano przez całe ich życie, a królikom наносono testowaną substancję przez 85 tygodni. Nie stwierdzono żadnych skutków toksycznego działania 1,4-fenylenodiaminy ani zmian patologicznych u narażonych zwierząt (Stenback i in. 1977).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Nie ujawniono mutacji w szczepach *Salmonella Typhimurium* w testach bez aktywacji metabolicznej, natomiast wykazano mutagenne działanie 1,4-fenylenodiaminy (PPD) w testach z użyciem aktywacji metabolicznej (Garner, Nutman 1977; Ames i in. 1975; Gentile i in. 1987; Nihi, Nishioka 1982). Wyniki tych testów wskazują, że 1,4-fenylenodiamina jest mutagenem po rednim.

Mocz szczurów, którym podawano 1,4-fenylenodiamin w dawkach: 2, 6 lub 20 mg/kg do jamy otrzewnej 3 razy w tygodniu przez 8 tygodni, nie wykazywał aktywności mutagennej (ACGIH 2001). Nie stwierdzono także wiskiej aktywności mutagennej moczu kobiet, które używały farb do

węszów zawierających 1,4-fenylenodiamin o stężeniach 0,46 ÷ 2,55%, w stosunku do aktywności mutagennej przed zastosowaniem farb (Burnett i in. 1979).

1,4-Fenylenodiamina nie powoduje wzrostu czynnika mikrocytów w szpiku kostnym szczurów, którym aminotę podawano dwukrotnie w odstępach 24-godzinnych w łącznej dawce 300 mg/kg (Hossack, Richardson 1977).

Stwierdzono, że 1,4-fenylenodiamina indukuje mutacje w testach w warunkach in vitro z użyciem linii komórkowej chłoniaka myszy L15178Y zarówno z zastosowaniem, jak i bez zastosowania frakcji S9 (Thompson i in. 1981).

Nie stwierdzono recesywnych mutacji letalnych związanych z pęciem u muszek *Drosophila melanogaster* narażonych na oczyszczone 1,4-fenylenodiamin (Blijleven 1981). Negatywne były także wyniki testu dominujących mutacji letalnych u myszy, którym podawano 0,2-procentową 1,4-fenylenodiamin (Burnett i in. 1977) oraz testu dziedzicznych translokacji na szczurach, którym nakładano na skór 2,2-procentową 1,4-fenylenodiamin 2 razy w tygodniu przez 10 tygodni (Burnett i in. 1981).

Na podstawie wyników badań mutagenności i genotoksyczności wykazano, że 1,4-fenylenodiamina jest mutagenem po rdnim, nie indukuje mutacji w komórkach pęciowych ani też nie działa genotoksycznie, na co wskazują wyniki testu mikrocytowego.

Działanie rakotwórcze

Zgodnie z klasyfikacją IARC (1987) 1,4-fenylenodiamina (PPD) jest zaliczona do grupy 3., tzn. czynników nieklasyfikowalnych pod wzgl dem rakotwórczości dla ludzi. W Niemczech amina ta została zaliczona do grupy 3B.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 1,4-fenylenodiaminy (PPD) na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

1,4-Fenylenodiamina (PPD) podawana szczurom lub myszom w paszy, do ośrodka lub na skór nie indukowała nowotworów u narażonych zwierząt. Wyniki badań rakotwórczości 1,4-fenylenodiaminy przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Czstość, rodzaj i lokalizacja nowotworów u zwierząt do wiadczalnych narażonych na 1,4-fenylenodiamin (PPD)

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Dawka	Okres narażenia	Skutki narażenia	Przebiegiennictwo
Szczur F344, 50 samic i 50 samców w grupie; grupa kontrolna, 20 samic i 20 samców	w paszy	625 i 1250 ppm (40÷80 mg/kg m.c.)	103 tyg.	stwierdzono podobny rodzaj guzów nowotworowych u zwierząt w grupie kontrolnej i w grupach narażonych na PPD; autorzy stwierdzili, że rodzaj guzów nowotworowych we wszystkich grupach szczurów jest charakterystyczna dla zwierząt w tym wieku, a PPD nie jest rakotwórczy dla szczurów w tych warunkach eksperymentu	NCI 1979
Szczur F344, 63 ÷ 66 zwierząt obu płci w grupie; grupa kontrolna, 24÷25 zwierząt obu płci	w paszy	0,05% i 0,1% PPD (30 i 60 mg/kg m.c.)	80 tyg.	nie stwierdzono wzrostu czstości nowotworów w grupach narażonych w porównaniu z ich czstością w grupie kontrolnej	Imaida i in. 1983
Szczur, 5 zwierząt kałdej płci	do oedka	0,06 mg/kg 0,3 mg/kg	8 mies.	nie stwierdzono guzów nowotworowych u zwierząt narażonych na PPD przez 8 mies.; nie podano informacji o zwierzętach z grupy kontrolnej	Saruta i in. 1958
5 szczurów (płci nie podano)	do oedka	10 mg/kg	8 mies.		
4 szczury (płci nie podano)	do oedka	30 mg/kg	4 mies.	3 z 4 zwierząt padły w okresie 4 miesi cy narażenia	
Mysz B6C3F1, 50 samic i 50 samców w grupie; grupa kontrolna, 20 samic i 20 samców	w paszy	625 i 1250 ppm (100÷200 mg/kg m.c.)	103 tyg.	stwierdzono podobny rodzaj guzów nowotworowych w grupach narażonych i w grupie kontrolnej; autorzy stwierdzili, że obserwowane guzy s charakterystyczne w badanym szczepie myszy, chocia pewne rodzaje nowotworów wyst powały czściej u zwierząt narażonych na PPD, ale nie stwierdzono zależności od dawki zwi zki; w podsumowaniu autorzy stwierdzili, że PPD nie jest kancerogeny dla myszy w zastosowanych warunkach eksperymentu	NCI 1979

cd. tab. 4.

Gatunek, p, liczba zwierząt	Droga naraenia	Dawka	Okres naraenia	Skutki naraenia	Pi miennictwo
Szczur, 5 zwierząt w grupie; grupa kontrolna, 5 szczurów	podskórnie	12,5 mg/kg/dzie 20 mg/kg/dzie	7 mies.	po 7 miesicach w miejscu iniekcji u 2 z 5 szczurów z grupy naraonej na dawkę 12,5 mg/kg rozwinęły się węzłki; nie stwierdzono nowotworów u zwierząt z grupy naraonej na większą dawkę 20 mg/kg i u zwierząt kontrolnych	Saruta i in. 1958
Mysz białą, 30 zwierząt	na skór grzbietu	1 kropla 5-procentowego PPD w acetonie	2 razy/tydz. przez 20 tyg.	u jednej z 19 myszy, które przeżyły 20 tygodni, nie stwierdzono nowotworów (eksperti IARC uznali, że czas naraenia zwierząt był zbyt krótki)	IARC 1978
Myszy, 50 samic	na skór barku	5 lub 10% PPD w acetonie po 0,02 ml jednorazowo	2 razy na tydz. przez całe życie	u myszy naraonych na PPD i u myszy z grupy nienaraonej czysto nowotworów było podobna	Stenback i in. 1977
Nowotwory transplacentalne					
Myszy, 22 samice; grupa kontrolna (liczby zwierząt nie podano)	do oedka	30 mg/kg PPD w oleju sojowym;	10.-19. dzie cioty	cz potomstwa sekcjonowano po 27 tygodniach, a pozostałe matki po 51 tygodniach; u 31,2% myszy naraonych na PPD rozwinęły się nowotwory (chłoniaki, gruczolaki pcherzyków pęcnnych), natomiast w grupie kontrolnej guzy nowotworowe stwierdzono u 30,5% myszy otrzymujących olej i u 70,9% myszy otrzymujących uretan; autorzy badania stwierdzili, że PPD podawany ciarnym myszom nie indukuje nowotworów ani u matek, ani u ich potomstwa, natomiast czysto nowotworów indukowanych przez uretan było istotnie większa	Holmberg i in. 1983a
Myszy (noworodki), 51 samców, 55 samic; grupa kontrolna (liczby zwierząt nie podano)	do jamy otrzewnej	30 mg/kg	5 dni	sekcje zwierząt po 28 lub 52 tygodniach, nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała ani wzrostu liczby zwierząt, które padły; u 30,1% zwierząt naraonych wystąpiły nowotwory (chłoniaki i gruczolaki pcherzyków pęcnnych), natomiast czysto guzów nowotworowych w grupie kontrolnej otrzymującej olej wynosiło 18,2%, podczas gdy u zwierząt otrzymujących uretan czysto było większa i wynosiło 82,1%; autorzy podsumowując wyniki badania, stwierdzili, że PPD powoduje nieco większą czysto nowotworów u myszy w porównaniu z czysto ci w grupie kontrolnej otrzymującej olej	Holmberg i in. 1983b
	do jamy otrzewnej	300 mg/kg uretan olej 10 mg/kg	5 dni		

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ciężarnym samicom szczura Sprague-Dawley podawano 1,4-fenylenodiamin (PPD) w dawkach: 5; 10; 15; 20 lub 30 mg/kg od 6. do 15. dnia ciąży. Samice sekcjonowano w 20. dniu ciąży. Stwierdzono zmniejszone spożycie paszy przez samice ciężarne i mniejszy przyrost ich masy ciała. Padły dwie samice z grupy otrzymującej dawkę 30 mg/kg 1,4-fenylenodiaminy. Nie stwierdzono opóźnień rozwoju płodów ani wad wrodzonych u potomstwa (Re i in. 1981). Wyniki badania wykazały, że 1,4-fenylenodiamina nie jest ani fetotoksyczna, ani teratogenna dla szczurów.

TOKSYKOKINETYKA

W piśmiennictwie są jedynie fragmentaryczne dane na temat toksykokinetyki 1,4-fenylenodiaminy (PPD).

Wchłanianie, rozmieszczenie

Szczurom aplikowano na skórę dawkę 50 mg/kg m.c. ^{14}C -1,4-fenylenodiaminy (PPD). Narażenie obejmowało około 20% powierzchni ciała zwierzęcia i trwało 24 h. Po 4 h narażenia w osoczu samców stwierdzono ^{14}C -PPD o stężeniu $1,41 \pm 0,34 \mu\text{g/ml}$, natomiast w osoczu samic $7,40 \pm 1,83 \mu\text{g/ml}$ (Dressler, Appelqvist 2006).

Metabolizm, wydalanie

W opisanym wcześniej eksperymencie Dressler i Appelqvist (2006) stwierdzili obecność jednego metabolitu w moczu, którym był *N,N*-dioktan 1,4-fenylenodiaminy (PPD). Autorzy przypuszczają, że 1,4-fenylenodiamina u szczurów narażonych dermalnie jest metabolizowana w skórze prawdopodobnie przez *N*-acetylotransferazę-1 do pochodnych acetylowych.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego 1,4-fenylenodiaminy (PPD).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ze względu na to, że 1,4-fenylenodiamina (PPD) jest jednym z wielu składników farb do włosów oraz preparatów służących do tatuowania skóry, postanowiono odtworzyć warunki narażenia na te preparaty w badaniach toksykologicznych oceniających toksyczność 1,4-fenylenodiaminy.

Na skór królików rasy Nowozelandzkie aplikowano próbki farb do wosów zawierających 1,4-fenylenodiamin o stężeniach: 1-; 2-; 3- lub 4-procentowych, które mieszano w stosunku 1:1 z wodą utlenioną (H_2O_2). Próbkę nanoszono 2 razy w tygodniu przez 13 tygodni w dawkach 1 ml/kg m.c. Po upływie 1 h od nałożenia próbek, usuwano ich resztki ze skóry zwierzęt, a skór zmywano. Nie stwierdzono żadnych klinicznych objawów zatrucia, a ocena tkanek nie ujawniała żadnych zmian histopatologicznych (Burnett i in. 1976).

Myszom Swiss-Webster nanoszono na skór próby barwników do wosów zawierających 1,4-fenylenodiamin o stężeniu 1,5-procentowym. Próby barwników przed aplikacją mieszano z wodą utlenioną (H_2O_2), podobnie jak stosuje się te preparaty w zakładach fryzjerskich. Zwierzęta narażano 18 miesięcy, nаноsząc jednorazowo 0,05 ml mieszaniny kałdemu z 50 zwierzętami obu płci. Nie stwierdzono skutków toksyczności układowej ani zmian patomorfologicznych skóry narażanych myszy (Burnett i in. 1975). Nie ujawniono także skutków działania toksycznego preparatu do farbowania wosów zawierającego 1,4-fenylenodiamin zmieszany w stosunku 1:1 z wodą utlenioną. Mieszanina była nanoszona na skór samic i samców myszy raz w tygodniu przez 2 lata (Giles i in. 1976).

Wykonano badanie rakotwórczości mieszanin farb do wosów zawierających 5% 1,4-fenylenodiaminy z wodą utlenioną i wodorotlenkiem amonu. Mieszanin nanoszono na skór szczurów Wistar raz w tygodniu przez 18 miesięcy lub wykonywano podskórne iniekcje mieszaniny 5% 1,4-fenylenodiaminy z wodorotlenkiem (NaCl) i wodą utlenioną (H_2O_2). Narażano jednocześnie zwierzęta z grupy kontrolnej, którym nie nanoszono 1,4-fenylenodiaminy, a otrzymywały one odpowiednie *vehiculum* na skór lub podskórnie. U samic narażanych na 1,4-fenylenodiamin z obu grup stwierdzono wzrost częstości guzów nowotworowych sutka. Mieszanina utleniająca indukowała zgodnie z celami nowotwory tkanek miękkich oraz guzy macicy u samic, którym mieszaninę podawano podskórnie. U samców szczura stwierdzono jedynie sporadycznie przypadki nowotworów: w troby, nerek, nadnerczy, tarczycy, pęcherza moczowego i płci. Częstość tych nowotworów nie była jednak istotna w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Autorzy pracy (Rojanapo i in. 1986) podsumowując wyniki, stwierdzili, że wskutek działania utleniającej wody utlenionej, 1,4-fenylenodiamina może indukować nowotwory u samic, głównie nowotwory sutka (Burnett i in. 1975).

Samicom szczura Charles River CD nanoszono na skór: 1-; 2-; 3- lub 4-procentową 1,4-fenylenodiamin w dawce 2 mg/kg. Samice narażano w: 1., 4., 7., 10., 13., 16. i 19. dniu ciąży. Przed każdą aplikacją 1,4-fenylenodiaminy ze skóry zwierzęt usuwano sierść, a 1,4-fenylenodiamin mieszano z 6-procentową wodą utlenioną tuż przed nałożeniem próbek. Samice sekcjonowano w 20. dniu ciąży. Nie stwierdzono wad wrodzonych kości i narządów wewnętrznych płodów. U zwierząt narażanych na 1,4-fenylenodiamin, podobnie jak w grupie kontrolnej, liczba ciążek ówcy, implantacji, żywych płodów oraz resorpcji była taka sama (Burnett i in. 1976).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne wyniki badania nie pozwalają na wykazanie zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na 1,4-fenylenodiamin (PPD).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości normatywów higienicznych 1,4-fenylenodiaminy (PPD) w powietrzu środowiska pracy przedstawiono w tabeli 5. We wszystkich państwach wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tej aminy wynosi 0,1 mg/m³, a w niektórych państwach: Finlandii, Polsce i Szwecji, ustalono dodatkowo wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) na poziomie 0,3 mg/m³. Jedynie w Rosji istnieje tylko wartość NDSCh równa 0,05 mg/m³. Normatyw 1,4-fenyle-nodiaminy nie zostały opatrzone dodatkowym oznaczeniem śkó w Polsce, Wielkiej Brytanii i Rosji. W pozostałych państwach znajduje się oznaczenie śkó wskazujące, że substancja wchłania się przez skórę.

Zweryfikowany w 1996 r. przez ekspertów ACGIH (2001) normatyw 1,4-fenylenodiaminy w powietrzu środowiska pracy powinien ograniczyć potencjalne skutki jej uczulającego działania oraz zabezpieczyć przed działaniem drażniącym i methemoglobinotwórczym.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Według danych ze stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. nie stwierdzono przekroczenia obowiązujących w Polsce wartości NDS 1,4-fenylenodiaminy (PPD) w powietrzu środowiska pracy ani nie odnotowano skarg ze strony pracowników narażonych zawodowo na 1,4-fenylenodiamin (Działalność Państwowej 2007).

Przedstawione w opracowaniu dane dotyczące toksyczności 1,4-fenylenodiaminy dla ludzi i zwierząt nie dają podstaw do wyliczenia wartości NDS i NDSCh. Z powyższych powodów Zespół Ekspertów proponuje pozostawienie istniejącej wartości normatywu higienicznego NDS 1,4-fenylenodiaminy na poziomie 0,1 mg/m³.

Istnieją jednak doniesienia naukowe wskazujące na działanie drażniące i uczulające tej aminy dla ludzi i zwierząt do wiadczalnych oraz dane, że może ona wchłaniać się przez skórę i dlatego proponuje się normatyw zwięźle oznaczyć literami: śkó substancja o działaniu uczulającym, śkó substancja o działaniu drażniącym oraz śkó substancja wchłaniająca się przez skórę.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych 1,4-fenylenodiaminy (PPD) w różnych państwach (RTECS 2005)

Państwo/institucja/organizacja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Dodatkowe uwagi
Australia	2006	0,1	0,4	Sk
Austria	1999	0,1	ó	SK ^c
Belgia	2002	0,1	ó	Sk
Dania	2002	0,1	ó	Sk

cd. tab.5.

Państwo/institucja/organizacja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³	Dodatkowe uwagi
Finlandia	2005	0,1	0,3	Sk
Francja	2006	0,1	ó	Sk
Holandia	2003	0,1	ó	Sk
Niemcy	2009	0,1	ó	H, Sh, 3B, D, II(2)
Polska ^a	1999	0,1	0,3	A
Rosja	1993	ó	0,05	ó
Szwajcaria	2009	0,1	0,2	Sk
Wielka Brytania	2005	0,1	ó	ó
Unia Europejska		ó	ó	ó
USA:				
ó NIOSH	1992	0,1 ^b	ó	Sk
ó OSHA	1994	0,1	ó	Sk
ó ACGIH	1988	0,1	ó	Sk, A4

Objaśnienia:

^a ó DzU 2002, nr 217, poz. 1833.

^b ó 10-godzinny dzień pracy.

^c ó prawdopodobny kancerogen.

H ó substancja wchłania się przez skórę.

Sh ó substancja o działaniu uczulającym.

3B ó zaliczana do grupy czynników prawdopodobnie rakotwórczych.

D ó istniejącej dane są niewystarczające, aby zaliczyć substancję do grup A-C, tj. zaburzających rozród.

II(2) ó wartość NDS może być dwukrotnie większa, maks. 4 razy w ciągu zmiany roboczej w odstępach 1 h.

A4 ó czynnik nieklasyfikowany pod względem rakotwórczości dla ludzi.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i układ oddechowy.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i układ oddechowy, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzaj c y badanie profilaktyczne mo e poszerzy j ego zakres o dodatkowe specjali-
styczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a tak e wyznaczy krótszy termin nast pnego
badania, je eli stwierdzi, e jest to niezbd ne do prawid owej oceny stanu zdrowia pracownika lub
osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skór i uk ad oddechowy, a w zale no ci od
wskaza badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zale no ci od wskaza testy alergologiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, i uk ad oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego oraz
astma oskrzelowa.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotycz kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydowa lekarz sprawuj cy opiek
profilaktyczn , bior c pod uwag wielko i okres trwania nara enia zawodowego oraz ocen stop-
nia zaawansowania i dynamik zmian chorobowych.

W badaniu podmiotowym nale y uwzgl dni , ze wzgl du na dzia anie uczulaj ce, wywiad w kierun-
ku chorób alergicznych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values *p*-phenylenediamine. ACGIH.

Ames B.N., Kammen H.O., Yamasaki E. (1975) Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic
ingredients. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 2423-2427.

Blijleven W.G.H. (1981) Re-evaluation of the mutagenic effects of the hair dye *p*-phenylenediamine (BASE) in
the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res. 90, 137-141.

Brancaccio R.R. i in. (2002) Identification and quantification of para-phenylenediamine in a temporary black
henna tattoo. Am. J. Contact Dermat. 13, 1, 15-18.

- Burnett C., Fuchs C., Corbett J.* (1979) Mutagenicity studies on urine concentrates from female users of dark hair color products. *Drug Chem. Toxicol.* 2, 2836293.
- Burnett C., Loehr R., Corbett J.* (1977) Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J. Toxicol. Environ. Health* 2, 6576662.
- Burnett C., Loehr R., Corbett J.* (1981) Heritable translocation study on two hair dye formulations. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 3256328.
- Burnett C.* i in. (1975) Long-term toxicity studies on oxidation hair dyes. *Food Cosmet. Toxicol.* 13(3), 3536357.
- Burnett C.* i in. (1976) Teratology and percutaneous studies on hair dyes. *J. Toxicol. Environ. Health* 1, 102761040.
- Chung W.* i in. (2002) Clinicopathologic features of skin reactions to temporary tattoos and analysis of possible causes. *Arch. Dermatol.* 138, 1, 88692.
- Chung W.H., Wang Ch.M., Hong H.S.* (2001) Allergic contact dermatitis to temporary tattoos with positive para-phenylenediamine reactions. Report of four cases. *Int. J. Dermatol.* 40, 7546756.
- Davies R.E., Harper K.H., Kynoch S.R.* (1972) Inter species variation in dermal reactivity. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 23(7), 3716381.
- Davison C.* (1943) Paraphenylenediamine poisoning with changes in the central nervous system. *Arch. Neurol. Psych.* 49, 2546265.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Opracowanie w uj ciu tabelarycznym danych o nara eniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcj Sanitarn zak adach pracy w 2000 r. / ód , IMP.
- Dressler W.W., Appelqvist T.* (2006) Plasma/blood pharmacokinetics and metabolism after dermal exposure to para-aminiphenol or para-phenylenediamine. *Food Chem. Toxicol.* 44, 3, 3716390.
- Dzia łno Pa stwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie higieny pracy w 2007 roku. Bydgoszcz, Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna [materia łniepublikowany].
- Gamer R.C., Nutman C.A.* (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA1538. *Mutat. Res.* 44, 9619.
- Gentile J.M., Gentile G.J., Plewa M.J.* (1987) Mutagenicity of selected aniline derivatives following plant activation and mammalian hepatic activation. *Mutat. Res.* 188, 1856196.
- Giles A.L., Chung C.W., Kommineni C.* (1976) Dermal carcinogenicity study by mouse-skin painting with 2,4-toluenediamine alone or in representative hair dye formulations. *J. Toxicol. Environ. Health* 1, 4336440.
- Guerra I., Bardazzi F., Tosti A.* (1992) Contact dermatitis in hairdressers øclients. *Cont. Dermatitis* 26, 2, 1086111.
- Hanzlik P.J.* (1923) The pharmacology of some phenylenediamines. *J. Ind. Hyg.* 4, 3866409, 448, 462.
- Ho S.G.* i in. (2005) Analysis of para-phenylenediamine allergic patients in relation to strength of patch test reaction. *Br. J. Dermatol.* 153, 2, 3646367.
- Holmberg B.* i in. (1983b) Carcinogenicity testing of *p*-phenylenediamine by intraperitoneal injection in newborn mice (neonatal study). Solna. Arbetarskyddsstyrelsen, Publikations Service.
- Holmberg B.* i in. (1983a) Carcinogenicity testing of *p*-phenylenediamine by oral administration to pregnant mice (transplacental study). Solna. Arbetarskyddsstyrelsen, Publikations Service.
- Hossack D.J.N., Richardson J.C.* (1977) Examination of the potential mutagenicity of hair dye constituents using the micronucleus test. *Experientia* 33(3), 3776378.
- Imaida K.* i in. (1983) Carcinogenicity and toxicity tests on *p*-phenylenediamine in F344 rats. *Toxicol. Lett.* 16, 2596269.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1978) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 16. Some aromatic amines and related nitro-compounds, hair dyes, coloring agents and miscellaneous industrial chemicals 1256145. Lyon, IARC.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1987) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, IARC, vol. 1642, suppl. 7.
- Israels M.C.G., Susman W.* (1934) Systemic poisoning by phenylenediamine with report of a fatal case. *Lancet* i. 5086510.

- Kadłubowski R.* (1971) Activity of certain oxidoreductases in the organism poisoned experimentally with *p*-phenylenediamine. *Folia Med. Lodziensis* 14, 1676183 (Polish).
- Lind M.I.* i in. (2005) Occupational dermal exposure to permanent hair dyes among hairdressers. *Ann. Occup. Hyg.* 49, 6, 4736480.
- Lloyd G.K.* i in. (1977) Assessment of the acute toxicity and potential irritancy of hair dye constituents. *Food Cosmet. Toxicol.* 15(6), 6076610.
- Mikhlin L.M., Marchenko Y.G.* (1972) Changes in the concentration of total proteins and protein fractions in blood serum of rabbit during oral administration of Urosol D in acute and chronic experiments. *Zdravookhranenie* 15(2), 35636.
- Mikhlin L.B., Fuior L.F.* (1976) Morphological changes in rabbit myocardium under the effect of Urosol D. *Zdravookhranenie* 19(3), 29631.
- Mohamed M., Nixon R.* (2000) Severe allergic contact dermatitis induced by paraphenylenediamine in paint-on temporary tattoos. *J. Dermatol.* 41, 3, 1686171.
- Nawaf A.M., Joshi A., Nour-Eldin O.* (2003) Acute allergic contact dermatitis due to para-phenylenediamine after temporary henna painting. *J. Dermatol* 30, 11, 7976800.
- NCI, National Cancer Institute (1979) Bioassay of *p*-phenylenediamine dihydrochloride for possible carcinogenicity. Tech. Report Series 174. NCI, Bethesda.
- Nihi K., Nishioka H.* (1982) Light induces mutagenicity of hair dye *p*-phenylenediamine. *Mutat. Res.* 104, 347350.
- Re T.A.* i in. (1981) The absence of teratogenic hazard potential of *p*-phenylenediamine in Sprague-Dawley rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 4216425.
- Rojanapo W.* i in. (1986) Carcinogenicity of an oxidation product of *p*-phenylenediamine. *Carcinogenesis* 7(12), 199762002.
- RTECS (2005) [komputerowa baza danych].
- Samter M.* (1970) Early eosinophilia induced in guinea pigs by intrapulmonary injection of antigenic determinants and antigens. *J. Allergy* 45, 2346247.
- Saruta N., Yamaguchi S., Nakatomi Y.* (1958) Sarcoma produced by subdermal administration of para-phenylenediamine. *Kyushu J. Med. Sci.* 9, 946101.
- Sosted H.* i in. (2005) Contact dermatitis to hair dyes in a Danish adult population: an interview-based study. *Br. J. Dermatol.* 153, 1, 1326135.
- Stenback F.G., Rowland J.C., Russel L.A.* (1977) Noncarcinogenicity of hair dyes. Lifetime percutaneous applications in mice and rabbits. *Food Cosmet. Toxicol.* 15(6), 6016606.
- Thompson C.Z.* i in. (1981) Evaluation of monosubstituted anilines in three short-term tests for mutagenesis. Comparison with NCI bioassay data. *Environ. Mutagen.* 3, 319.
- Uter W.* i in. (2003) Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients ó an 8-year analysis of IVDK data. *Contact Dermat.* 49, 2366240.

KRYSTYNA SITAREK, WOJCIECH WĄSOWICZ

1,4-Phenylenediamine

A b s t r a c t

1,4-Phenylenediamine (PPD) occurs as crystals. It is a dye used for hair and fur, as an intermediate in manufacturing dyes and rubber accelerators. PPD is a toxic substance (LD_{50} *per os* for rats is 80 ÷ 90 mg/kg,

CL₅₀ for rats is 920 mg/m³). There are many reports of sensitivity to PPD in experimental animals and humans. 1,4-Phenylenediamine does not induce fetotoxic, teratogenic and carcinogenic effects.

Carcinogenic classification - IARC, group 3 - not classifiable as to carcinogenicity to humans; ACGIH - A4 - not classifiable as a human carcinogen.

ACGIH has recommended TWA of 0.1 mg/m³ for occupational exposure to 1,4-Phenylenediamine. The Expert Group for Chemical Agents has recommended TWA of 0.1 mg/m³ and notations "I" (irritant agent), Sk - skin and SEN - sensitization agent.